

201028035A

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究

(H22 - 新興 - 一般 - 003)

平成22年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 切替 照雄

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I	総括報告書	3
	医療機関における感染症伝播に関する研究 切替 照雄	
II	分担研究報告	13
	1. ゲノム疫学による感染伝播リスクの評価 切替 照雄	15
	2. 院内感染防止に関する留意事項の検討に関する研究 大久保 憲	34
	3. 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究 —感染症危機管理地域ネットワークモデルの構築— 賀来 満夫	40
	4. 医療機関における感染症伝播に関する研究 河野 文夫	106
	5. 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究 川名 明彦	109
	6. 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究 —小児における新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究— 齋藤 昭彦	110
	7. <i>Clostridium difficile</i> 感染症に関する研究 加藤 はる	115
	8. 病院施設の規模別の感染対策の実態調査 西岡 みどり	117
III	東日本大震災に対する研究班の対応	121
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	159
V	研究成果の刊行物・別刷・資料	169

I 総括報告書

医療機関における感染症伝播に関する研究

主任研究者 切替 照雄

国立国際医療センター

医療機関における感染症伝播に関する研究

主任研究者 切替 照雄 国立国際医療センター

研究要旨

医療現場で実施可能な全職員参加の院内感染対策に必要な手法の開発、地域医療機関の間で感染症対策の情報を共有化できる地域感染症（危機）管理ネットワークモデルの構築、平成 17 年に通達された厚生省医政局指導課長通知「医療施設における院内感染（病院感染）の防止について」に示されている院内感染防止に関する留意事項の改訂を実施した。具体的には、院内感染防止に関する留意事項の改訂案を作成し、「新版 消毒と滅菌のガイドライン」を発行した。感染制御ネットワークフォーラム等を開催し、ウェブ情報ネットワークシステムを開発した。神戸市、英国、香港における新型インフルエンザ感染対策の実態調査を行った。多発事例の分子疫学、薬剤耐性菌サーベイランスに基づく薬剤耐性菌による発生動向調査を実施した。新型インフルエンザに合併する肺炎の臨床的特徴についての全国調査を実施し、抗インフルエンザウイルス薬の適正使用が重要であることがわかった。新型インフルエンザに関する院内感染対策の実態調査では新型インフルエンザに関する情報の早期提供、感染対策用機材の備蓄と供給が必要であることがわかった。小児医療施設における感染対策の専門家の人員の不足、小児特有の防護具の必要性、医療施設設備の不十分さが明らかとなった。NICU における MRSA 伝播を防止するための検討では、継続的に実施と多角的アプローチの必要性、業務量と MRSA 患者の相関が明らかとなった。ディフィシル菌関連下痢症の講習会、事例解析、高病原性 PCR ribotype 027 株の迅速同定法の開発を実施した。「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書（案）」に関する実践評価、及び新型インフルエンザパンデミックにおける感染管理看護師のリスクコミュニケーションに関する調査を開始した。分担研究者（賀来）が被災地の現場にあって、感染症の治療、情報発信、避難所における感染防止策の相談を続けている。研究班として避難所における感染防止策に関するマニュアル及び資料をまとめホームページで公開した。

分担研究者

大久保 憲 東京医療保健大学医療情報学科教授
賀来 満夫 東北大学大学院医学研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学教授
河野 文夫 国立病院機構熊本医療センター副院長
川名 明彦 防衛医科大学校内科学2・感染症・呼吸器教授
齋藤 昭彦 国立成育医療センター第一専門診療部膠原病・感染症科医長

加藤 はる 国立感染症研究所細菌第二部室長
西岡みどり 国立看護大学校看護学部基礎看護学教授

A. 研究目的

「手指消毒」で明らかのように、院内感染を防止するためには医療施設の規模にかかわらず全員が参加する院内感染対策が必須である。医療法施行規則では、院内感染対策として、指針策定、委員会設置、

従事者に対する研修、感染症の発生状況の報告及び院内感染対策の改善のための方策が医療機関での基本義務となっている。これに従って、多くの病院では病院長などを中心に感染制御の組織化が進み院内感染対策活動を実施している。その一方で、中小規模の医療施設などでは感染対策活動に十分な人材を投入できないような状況にある。また、新型インフルエンザの発生初期の病院の対応の解析から、地域の医療機関での情報の共有化が感染対策として必要であることが分かってきた。本研究では、このような実態を踏まえ、(1) 医療現場で実施可能な全職員参加の院内感染対策に必要な手法の開発、(2) 地域医療機関の間で感染症対策の情報を共有化できる地域感染症(危機)管理ネットワークモデルの構築、以上の項目を実施する。これらの成果を踏まえて、(3) 平成17年に通達された厚生省医政局指導課長通知「医療施設における院内感染(病院感染)の防止について」に示されている院内感染防止に関する留意事項を再検討し、必要なら改訂案を作成する。

B. 研究方法

全職員参加の院内感染対策に必要な手法の開発：全国の医療機関の感染制御チーム(ICT)の協力を得て、様々な規模の医療機関による研究グループを組織し、上記厚生省課長通知の院内感染防止に関する留意事項9項目のうち(標準予防策と感染経路別予防策等)(手洗い及び手指消毒)(職業感染防止)(環境整備と環境微生物調査)(手術と感染防止)(新生児集中治療部門での対応)に関して、医療現場で実施可能な手順を作成し評価する。特に初年度は、新型インフルエンザ対応に関する医療施設内の対応における現場で

の問題点を特定し、今後発生が想定される高病原性インフルエンザ等の新興感染症発生時の対応手順を作成した。これらの活動で得た知見をもとに感染制御に関するガイドラインの改訂、中小規模の医療施設で実施可能なサーベイランスに関する研究を実施した。

医療現場で感染制御のために必要な「消毒と滅菌のガイドライン」を改訂して「新版 消毒と滅菌のガイドライン」を発行した。

地域感染症(危機)管理ネットワークモデルの構築：全ての医療施設が実施できる院内感染対策を支援しかつ新型インフルエンザ流行発生時の様な感染症危機管理も可能な情報を双方向性で発信し、共有できる感染症(危機)情報ネットワークをモデル地域で構築し感染症対策に有効かどうかを検証する。初年度は、神戸市、英国、香港における新型インフルエンザ感染対策の実態調査を行った。神戸市の取り組みをはじめとした全国の地域支援ネットワークの活動実態と課題を明らかにし、モデル地域(宮城県・東北地域での情報ネットワークに反映させる。感染制御ネットワークフォーラム等を企画開催するとともに、ウェブ情報ネットワークシステムを開発し、アンケート調査を実施した。

平成15年度 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)分担研究報告書：国、自治体を含めた院内感染対策全体の制度設計に関する緊急特別研究「医療施設における院内感染(病院感染)の防止について」で示された院内感染制御のための基本的推奨事項について見直して、新たな院内感染(医療関連感染)防止のための推奨事項としてまとめた。

東日本大震災に対すると研究班の対応：平成23

年3月11日の大震災では、分担研究者の賀来を中心に、研究班として感染対策に関する情報を発信した。

(倫理面への配慮)

院内感染症の発症状況に関する研究については、患者氏名などの個人情報扱わない。院内感染の証明や感染経路究明の際は、個人名が同定されないように氏名や年齢、年月、疾患名などを匿名化し、患者個人のプライバシーを守る。とくに事例検討の際には病院名なども匿名化し、病院名や患者名が特定できないように配慮する。集積した個人・病因データは個人情報保護法に遵守した方法で主任研究者の情報管理室で管理する。疫学研究を実施する場合には、あらかじめ各研究者が所属する施設と共同研究の相手先である医療機関の双方での倫理審査委員会などに申請し、許諾、承諾などを得た上で研究を実施する。職員調査の場合は、職務上の上下関係が圧力にならないよう配慮する。

C. 研究結果

1. 東日本大震災に対する研究班の対応

平成23年3月11日の大震災では、分担研究者の賀来が被災地の現場で、被災者の感染症の治療、情報発信、避難所における感染防止策の相談・指導を続けている。研究班としても、避難所における感染防止策に関するマニュアルをまとめ国立国際研究センターホームページで公開している。

2. ゲノム疫学による感染伝播リスクの評価

(切替)

ゲノム疫学による院内感染起因菌の分離・同定・解析、そして感染伝播リスクの評価は、医療現場における感染伝播リスク軽減のために重要と考えられる。全ての医療従事者は、感染伝播リスクを周知し、その対策が

適正に行なわれているかどうかを把握する為に、医療現場のエビデンスを収集・解析し、新たな対策を提案・実行しなければならない。今年度は、MRSA、緑膿菌及びβラクタマーゼ肺炎桿菌の分子疫学解析を実施した。

3. 院内感染防止に関する留意事項の検討に関する研究 (大久保)

医療現場で感染制御のために必要な「消毒と滅菌のガイドライン」を改訂して「新版 消毒と滅菌のガイドライン」を発行した。さらに、平成15年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)分担研究報告書:国、自治体を含めた院内感染対策全体の制度設計に関する緊急特別研究「医療施設における院内感染(病院感染)の防止について」で示された院内感染制御のための基本的推奨事項について見直して、新たな院内感染(医療関連感染)防止のための推奨事項としてまとめた。

「新版 消毒と滅菌のガイドライン」については、結核、新型インフルエンザ(鳥インフルエンザを含む)、ノロウイルス、クロストリジウム・ディフィシル、クロイツフェルト・ヤコブ病プリオン、軟性内視鏡の洗浄と消毒の項目などを新たに加え、更に新しく感染症法に加えられることになる「薬剤耐性アシネトバクター感染症」と「チクングニア熱」を加えて発行した。感染症法に基づく疾患についての対応が示されており、わが国の医療関連感染制御において貢献する事が期待される。

4. 感染症危機管理地域ネットワークモデルの構築 (賀来)

地域の全ての医療機関の院内感染対策を支援し、新型インフルエンザや薬剤耐性菌感染症等に関する情報の共有化・双方向性の情報発信型の感

感染症危機管理地域ネットワークモデルの構築を試みることを目的としている。感染症危機管理地域ネットワークモデル化の試みにおいては、宮城県・東北地域における感染制御ネットワークフォーラムや感染対策研修会の企画開催による情報の共有化、医療関係者のスキルアップをはかると共に、ウェブ情報ネットワークシステムの開発を試み、ウェブシステムを用いたアンケート調査を実施した。新型インフルエンザ発生時に医療連携システムを早期から構築した神戸市、National Health Service を主体に医療機関の連携システムが構築されている英国、SARS のアウトブレイク以降、積極的に感染制御情報ネットワークシステムを構築している香港を訪問し、新型インフルエンザ対策に関する実態調査を行い、感染症危機管理地域ネットワークモデル構築における効果的かつ実際的なあり方についての情報を収集・解析した。その結果、地域における情報の共有化・情報伝達のシステム化や人材育成のモデル化などに関する新たな試みが実践され、地域ネットワーク構築の重要性への理解がよりいっそう深まり、感染制御全般に関するスキルアップがはかられた。先進的な取り組み：good practice model に関する有用な情報を収集解析することができたことにより、実際的かつ効率的な感染症危機管理地域ネットワークを構築していく上の手がかりが得られ、今後の我が国における感染症危機管理システムの発展、地域ネットワークの構築に大いに貢献することが示された。

5. 医療機関における感染症伝播に関する研究

(河野)

国立熊本医療センターで実施している薬剤耐性

菌サーベイランスのデータを基に、薬剤耐性菌による発生動向を調査した。MRSA の検出数は、入院での総数は変化なかったが、48 時間以内の検出数が増加し、持ち込み症例の増加が示唆された。これを反映するように外来での検出数も著明に増加した。耐性緑膿菌の検出数はごくわずかで増加は認めなかった。ESBL の入院 48 時間での検出数が著増したが、尿処理手順の確認・徹底・教育を行うことにより検出数が低下した。包括的院内感染サーベイランスを実施することで、当院における MRSA や多剤耐性緑膿菌、その他の耐性菌が早期に発見でき、適切な対策を実施することにより、院内での伝播を防ぐことができていると考えられる。持ち込み症例の増加に伴って、今後は地域も含めた院内感染対策が重要になってくると思われる。

6. 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究 (川名)

新型インフルエンザの院内感染制御の基礎となる情報を得るため、重症 A(H1N1)pdm09 肺炎の病態と、新型インフルエンザ院内感染対策の実態調査を行った。抗インフルエンザウイルス薬の適正使用や、情報の早期供給、感染対策用機材の備蓄と供給等が必要であることがわかり、今後の対策の基礎資料を得ることができた。

7. 小児における新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究 (齋藤)

2009-2010 年に流行した 2009A/H1N1 インフルエンザ感染症に対して、全国の小児専門医療施設における対策と問題点を明確にし、今後流行しうる高病原性トリインフルエンザ感染症への対策を立てることを目的とする。また、NICU における MRSA 感染症の伝播を予防することを目的として、当センター

での対策と感染率との関連を明らかにし、有効な感染対策を明確にする。本年度は、全国の28小児医療施設にアンケート調査を行い、その集計を行った。その結果、小児医療施設における感染対策の専門家の人員の不足、小児特有の防護具の必要性、医療施設設備の不十分さなどが明らかとなった。これらの問題点を解決することは、今後流行する可能性のある高病原性トリインフルエンザへの対応を考える上でも重要であると考えられる。

8. *Clostridium difficile* 感染症に関する研究 (加藤)

多施設における *Clostridium difficile* 優勢株の調査を目的とし、国立病院機構医療施設に菌株収集を依頼した。分離培養検査を行っていなかった施設を対象に国立感染症研究所で *C. difficile* 分離培養講習会を開いた。また、欧米で問題となっている PCR ribotype 027 株の loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による迅速・簡便な同定法を開発した。日本の医療施設における、PCR ribotype 027 株による感染を含めた *C. difficile* 感染症の疫学の解明に貢献する事が期待される。

9. 病院施設の規模別の感染対策の実態調査 (西岡)

中小規模の医療施設で実践可能なサーベイランス手順書の策定、および感染症危機管理における感染管理看護師のリスクコミュニケーションのあり方の検討を最終目的とする3年計画の1年目である。

今年度は、厚生労働省院内感染サーベイランス事業ホームページに資料として公開中の「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(案)」の6種類のうち、昨年度実施した調査で『実際に使ってみよう』との回答が多かった「手指衛生サーベイランス手順書(案)」と「メチシリン耐性黄色ブドウ球

菌 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) サーベイランス手順書(案)」を、複数施設の新生児集中治療室 Neonatal intensive care unit (NICU) で実践評価する研究を開始した。また、新型インフルエンザパンデミックにおける感染管理看護師のリスクコミュニケーションに関する調査を開始した。最終的には本研究の成果により、中小規模の医療施設におけるサーベイランス実践の推進、および感染管理看護師のリスクコミュニケーションのあり方の検討を通して、わが国の感染症危機管理に貢献することが期待される。

D. 考案

研究班として今後も東日本大震災に対する対応を続ける必要がある。岩手県、宮城県及び福島県の被災地では、入院患者を含め、多くの被災者が避難を余儀なくされた。被災地の医療現場で感染対策を実施している分担研究者の賀来は、被災地域の中核病院では、肺炎球菌やレジオネラによる肺炎に加えて、MRSA等の院内感染起因菌の分離が増加していることを報告している。被災地の医療が崩壊して、被災地とその周辺の医療機関間で、MRSAや多剤耐性緑膿菌などの院内感染起因菌の生態系が大きく変動していることが予想される。これらの医療機関における院内感染起因菌を監視し、院内感染起因菌分離の変動を把握できるシステムの構築し、地域として感染防止策を講ずることが緊急の課題である。

「新版 消毒と滅菌のガイドライン」では、感染症法に記載された一、二、三類感染症と新たに加わった結核および臨床で問題となる B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、HIV、ノロウイルス、アデノウイルス(流行性角結膜炎の原因ウイルス)、クロストリジウム・ディフィシル、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性腸球菌、薬剤耐

性緑膿菌、薬剤耐性アシネトバクター、クロイツフェルト・ヤコブプリオン、クリプトスポリジウムについて詳しく解説した。また、その他の四類感染症についても疾患の特徴および消毒法についてまとめた。特に、感染経路、患者への対応、患者環境の対策、医療従事者への注意、汚染物の消毒法を解説するとともに、具体的な消毒例について提示した。

宮城面・東北地区における感染症危機管理地域ネットワークモデル化では、地域全体で情報の共有化が図られ、双方向性情報発信型の感染症危機管理地域ネットワークの構築に一步前進した。先進的な取り組みを実態調査することで、より効果的なネットワーク構築に関する有用な情報が得られた。

新型インフルエンザの感染制御に関する研究では、抗インフルエンザウイルス薬の適正使用、新型インフルエンザ出現時の医療機関への早期情報提供、感染対策用機材の十分な備蓄と供給の重要性が明らかとなった。

小児科領域での感染対策に関する研究では、小児医療施設における感染対策の専門家の人員の不足、小児特有の防護具の必要性、医療施設設備の不十分さなどが明らかとなった。多角的アプローチの必要性、業務量とMRSA患者の相関が明らかとなった。

本研究班では、デフィシル菌に関する研究を今後も継続する。多発事例の解析にあるように我が国の医療施設で今後伝播拡大が予想される院内感染起因菌であり、今後さらなる監視が必要である。

E. 結論

本研究では、(1) 医療現場で実施可能な全職員参加の院内感染対策に必要な手法の開発、(2) 地域医療機関の間で感染症対策の情報を共有化できる地域感染症(危機)管理ネットワークモデルの構築、(3) 平成17年に通達された厚生省医政局指導課

長通知「医療施設における院内感染(病院感染)の防止について」に示されている院内感染防止に関する留意事項の改訂を実施した。

F. 研究発表

1. Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Tanaka M, Narahara K, Saito N, Kirikae, T: Development of an immunochromatographic assay for the rapid detection of AAC(6')-Iae-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 65: 1382-1386, 2010.
2. Hanaki K, Sekiguchi J, Shimada K, Sato A, Watari H, Kojima T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae, T: Loop-mediated isothermal amplification assays for identification of antiseptic- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Microbiol Methods 84: 251-254, 2011.
3. 大久保憲、小林寛伊、尾家重治. 新版 消毒と滅菌のガイドライン. 於: 小林寛伊 編. 東京: へるす出版 2011; 1-183.
4. 大久保憲. 手指の衛生、特集耳鼻咽喉科クリニックで必要な感染対策. ENTONI 全日本病院出版会 2010; 112号: 5-11.
5. 大久保憲. 感染対策の基本-感染対策・プロのナーシングとして最低限守ること-. 消化器外科ナーシング 2010;15(6): 78-83.
6. 大久保憲. CDC「医療施設における消毒と滅菌のガイドライン 2008」. 感染と消毒 2010;17(1): 3-9.
7. 大久保憲. クロルヘキシジン製剤の消毒効果. CARLISLE 2010; 15(2): 1-3.
8. 菅原正秋、小林寛伊、大久保憲、比江島欣慎、梶浦 工、菅原えりさ、黒須一見、坂井友実. 鍼灸

- 師養成学校における感染防止対策の実態調査. 環境感染誌 2010; 25(4): 223-228.
9. 粕田晴之、尾澤芳子、三宅 智、大久保憲. 麻酔器および麻酔器具の清潔度. 麻酔 2010; 59(5): 564-570.
 10. 谷村久美. 大久保憲. 血管内留置カテーテル挿入部位の皮膚消毒に関する検討. 環境感染誌 2010; 25(5): 281-285.
 11. 大久保 憲. 周術期感染の対策—手術部位感染 (SSI) 防止を目指して. 医学のあゆみ 2010; 別冊: 29-34.
 12. 大久保 憲、橋本 章. 医療現場の滅菌包装. 於: 小林寛伊編. 医療現場の滅菌 改定第3版(第2刷). 東京: へるす出版 2010; 142-164.
 13. 大久保 憲. クロルヘキシジンエタノール製剤—皮膚消毒への期待—. 感染症 2010; 236号 Vol. 40 No. 6: 233-237.
 14. 大久保憲. 病院感染対策. 最新・感染症治療指針. 医薬ジャーナル社 2010; 76-87.
 15. Ueno-Yamamoto K, Tanaka-Taya K, Satoh H, Araki K, Kaku M, Okabe N. The challenging seroepidemiology of varicella in Japan: 1977-1981 and 2001-2005. *Pediatr Infect Dis J*, 29(7):667-669, 2010
 16. Eguchi K, Kanazawa K, Shimizudani T, Kanemitsu K, Kaku M. Experimental verification of the efficacy of optimized two-step infusion therapy with meropenem using an in vitro pharmacodynamic model and Monte Carlo simulation. *J Infect Chemother* 16: 1-9, 2010
 17. Suzuki K, Nishimaki K, Okuyama K, Katoh T, Yasujima M, Chihara J, Suwabe A, Shibata Y, Takahashi C, Takeda H, Ida S, Kaku M, Watanabe A, Nukiwa T, Niitsuma K, Kanemitsu K, Takayanagi M, Ohno I. Trends in antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in the Tohoku district of Japan: a longitudinal analysis from 1998 to 2007. *Tohoku J Exp Med* 220:47-57, 2010
 18. Xiao G, Miyazato A, Abe Y, Zhang T, Nakamura K, Inden K, Tanaka M, Tanno D, Miyasaka T, Ishii K, Takeda K, Akira S, Saijo S, Iwakura Y, Adachi Y, Ohno N, Yamamoto N, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. Activation of myeloid dendritic cells by deoxynucleic acids from *Cordyceps sinensis* via a Toll-like receptor 9-dependent pathway *Cell Immunol* 263: 241-250, 2010.
 19. Kunishima H, Yamamoto N, Kobayashi T, Minegishi M, Nakajima S, Chiba J, Kitagawa M, Hirakata Y, Honda Y, Kaku M. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a Japanese community hospital: 5-year experience. *J Infect Chemother*. 16:414-417, 2010.
 20. Ikeda-Dantsuji Y, Hanaki H, Sakai F, Tomono K, Takesue Y, Honda J, Nonomiya Y, Suwabe A, Nagura O, Yanagihara K, Mikamo H, Fukuchi K, Kaku M, Kohno S, Yanagisawa C, Nakae T, Yoshida K, Niki Y. Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 2006 through 2008 at six hospitals in Japan. *J Infect Chemother*. Online First™, 7 July 2010
 21. Fujisaki M, Sadamoto S, Ikedo M, Totsuka K, Kaku M, Tateda K, Hirakata Y, Yamaguchi K. Development of interpretive criteria for tebipenem disk diffusion susceptibility testing with *Staphylococcus* spp. and *Haemophilus influenzae*. *J Infect*

- Chemother. Online First™, 30 July 2010
22. Tanuma J, Hachiya A, Ishigaki K, Gatanaga H, Minh Lien TT, Hien ND, Van Kinh N, Kaku M, Oka S. Impact of CRF01_AE-specific polymorphic mutations G335D and A371V in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase (RT) on susceptibility to nucleoside RT inhibitors. *Microbes Infect.* 12:1170-1177, 2010.
 23. Hirakata Y, Yano H, Arai K, Endo S, Kanamori H, Aoyagi T, Hirotsu A, Kitagawa M, Hatta M, Yamamoto N, Kunishima H, Kawakami K, Kaku M. Monolayer culture systems with respiratory epithelial cells for evaluation of bacterial invasiveness. *Tohoku J Exp Med* 220:15-19, 2010
 24. Arai K, Hirakata Y, Yano H, Kanamori H, Endo S, Hirotsu A, Abe Y, Nagasawa M, Kitagawa M, Aoyagi T, Hatta M, Yamada M, Nishimaki K, Takayama Y, Yamamoto N, Kunishima H, Kaku M. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pyogenes* in Japan by a point mutation leading to a new amino acid substitution. *J Antimicrob Chemother.* 66 : 494-498, 2011
 25. 賀来満夫: 新型インフルエンザにおける感染症危機管理. *感染症学雑誌.* 84: 362-363. 2010.
 26. 八田益充, 國島広之, 北川美穂, 賀来満夫: 【CDC、WHO、英国 epic、オランダ WIP、日本の通達…各国基準・文献に基づく臨床ですぐ使える感染対策エビデンス集+現場活用術】おさえておきたい基本のエビデンスインフルエンザ対策: 新型インフルエンザを含む. *INFECTION CONTROL,* 100-106, 2010
 27. 八田益充, 國島広之, 北川美穂, 賀来満夫【CDC、WHO、英国 epic、オランダ WIP、日本の通達…各国基準・文献に基づく臨床ですぐ使える感染対策エビデンス集+現場活用術】よくわかる日本と各国の方針 米国の方針 SHEA. *INFECTION CONTROL,* 260-263, 2010
 28. 高橋 央 著、監修 賀来満夫: インパクトスコアで知る重大感染症 154 グローバルナビ 中山書店、東京、2010年11月20日
 29. 河野文夫、平木洋一、宮崎久義: 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業-JANIS 特集関連情報 JANIS 全入院患者部門 病原微生物検出情報 32(1)10-12 2011
 30. Haru Kato, Hideaki Kato, Yoichiro Ito, Takayuki Akahane, Sayuri Izumida, Toshiyuki Yokoyama, Chiharu Kaji, Yoshichika Arakawa. Typing of *Clostridium difficile* isolates endemic in Japan by sequencing *slpA* and application to direct typing. *J Med Microbiol* 59: 556-562. 2010.
 31. Yasuhito Iwashima, Atsushi Nakamura, Haru Kato, Hideaki Kato, Yukio Wakimoto, Naoki Wakiyama, Chiharu Kaji, and Ryuzo Ueda. A retrospective study of the epidemiology of *Clostridium difficile* infection at a university hospital in Japan: genotypic features of the isolates and clinical characteristics of the patients. *J Infect Chemother* 16: 329-33. 2010.
 32. 加藤はる *Clostridium difficile* 国内外の優勢株・流行株について. *検査と技術* 38(8) 638-641. 2010.
- G. 知的所有権の取得状況
なし

Ⅱ 分担研究報告

1. ゲノム疫学による感染伝播リスクの評価 15
切替 照雄
2. 院内感染防止に関する留意事項の検討に関する研究 . . . 34
大久保 憲
3. 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究
—感染症危機管理地域ネットワークモデルの構築— 40
賀来 満夫
4. 医療機関における感染症伝播に関する研究 106
河野 文夫
5. 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究 109
川名 明彦
6. 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究
—小児における新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究—
齋藤 昭彦 110
7. *Clostridium difficile* 感染症に関する研究 115
加藤 はる
8. 病院施設の規模別の感染対策の実態調査 117
西岡 みどり

厚生省科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

ゲノム疫学による感染伝播リスクの評価

分担研究者 切替 照雄 国立国際医療センター研究所 感染症制御研究部

研究要旨 ゲノム疫学による院内感染起因菌の分離・同定・解析、そして感染伝播リスクの評価は、医療現場における感染伝播リスク軽減のために重要と考えられる。全ての医療従事者は、感染伝播リスクを周知し、その対策が適正に行なわれているかどうかを把握する為に、医療現場のエビデンスを収集・解析し、新たな対策を提案・実行しなければならない。今年度は、MRSA、緑膿菌及びβラクタマーゼ肺炎桿菌の分子疫学解析を実施した。その結果、どのような特性の院内感染起因菌が院内感染に関与するのかといった、起因菌の推定や経時的な事例解析は院内感染対策の施設評価にとって重要であることがわかった。

A. 研究目的

院内感染対策は医療行為の 1 つである。従って院内感染対策を実施するにあたっては、科学的な根拠を検証する必要がある。言い換えると、院内感染対策はエビデンスにもとづくものであるべきである。ゲノム疫学による院内感染起因菌の分離・同定・解析を実施し、医療従事者が感染伝播リスクを周知し、新たな院内感染対策を行わなければならない。

本研究では、医療施設で分離された MRSA、緑膿菌及びβラクタマーゼ産生肺炎桿菌の分子疫学解析を実施し、施設内における院内感染の事例解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

B-1.MRSA の分子疫学解析

1-1. 香川県 A 病院で平成 22 年 5 月から 8 月にかけて入院患者 17 名から分離された MRSA17 株についてパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 解析とムピロシン感受性試験を行った。

1-2. 東京都 B 病院で平成 21 年 12 月から平成 22 年 7 月に同一病棟入院患者 28 名から分離された MRSA28 株については院内の MRSA に関して、パルスフィールド

ゲル電気泳動 (PFGE) 解析を行った。

1-3. 東京都 B 病院で平成 22 年 4 月から 7 月にかけて同一病棟入院患者 13 名から分離された MRSA15 株についてパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 解析を行った。

1-4. 東京都 B 病院では、毎年、MRSA の分子疫学調査を実施している。今年度も引き続き、平成 22 年 10 月から 11 月の 2 か月間に、72 名の入院患者から分離された MRSA72 株についてパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 解析を行い、これまでに見出された流行株「A1 株」の PFGE パターンを基準とし、比較クラスター解析を実施した。

1-5. 東京都 C 病院で入院患者 3 名から分離された MRSA3 株についてパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 解析を行った。

B-2.緑膿菌の分子疫学解析

2-1. 新潟県 D 病院で入院患者 10 名から分離された多剤耐性緑膿菌 10 株について、これら菌株の PFGE 解析パターンが、高度多剤耐性緑膿菌 NCGM2.S1 株の PFGE 解析パターンに類似していることから、NCGM2.S1 株との相同性解析、アミノグリコシド系

薬剤修飾酵素であるAAC(6')-Iae酵素について、イムノクロマト法を用いた産生の有無、PCR法を用いたAAC(6')-Iae遺伝子及びインテグロン (In113) の解析を行った。

2-2. 東京都B病院で平成22年10月から11月の2ヶ月間に入院患者23名から分離されたカルバペネム系薬剤耐性緑膿菌31株について、パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)解析を行った。

2-3. 東京都B病院で平成22年12月から平成23年1月に同一病棟入院患者4名から分離された多剤耐性緑膿菌と、この病棟の環境調査で分離された緑膿菌についてパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)解析を行った。

2-4. 東京都B病院で平成23年1月から3月に同一病棟入院患者5名から分離された多剤耐性緑膿菌とこの病棟と環境調査で分離された緑膿菌についてパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)解析を行った。

B-3. βラクタマーゼ産生肺炎桿菌の分子疫学解析

東京都B病院で平成22年9月と10月に同一病棟入院患者2名から分離されたβラクタマーゼ産生肺炎桿菌2株について、PCR法を用いた薬剤耐性遺伝子の検出とパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究対象は、患者情報と完全に切り離された臨床分離株を使用する。本研究内容は、疫学研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)の対象外である。

C. 研究結果

C-1. MRSA の分子疫学解析

1-1. 香川県 A 病院で分離された 17 株の MRSA について事例解析を行った(図1)。

17 株のパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)パター

ンを比較検討したところ、A(7 株)、B(3 株)及び C(2 株)の3つのクローン株が検出された。残りの5株は多様であった。このうち、最も大きなクローン株(7 株)である A は病棟集積性があり、病棟内伝播が起きていることが示唆された。B 及び C はそれぞれ複数の病棟から分離されており、院内伝播を起こしている可能性が示唆された。ムピロシン感受性試験を行ったところ、A のクローン株はすべてムピロシン高度耐性を示した。

1-2. 東京都 B 病院同一病棟で分離された 28 株の MRSA について事例解析を行った(図 2)。

28 株の PFGE パターンを比較検討したところ、I(8 株)、II(13 株)及び III(5 株)の3つのクラスターと、何れにも含まれない 2 株に分類された。I のクラスターに属する MRSA は平成 21 年 12 月から平成 22 年 1 月のおよそ 1 ヶ月で終息していた。II と III のクラスターに属する MRSA は長期間病棟内に定着し、伝播が継続していた。

1-3. 東京都 B 病院同一病棟で分離された 15 株の MRSA について事例解析を行った(図 3)。

15 株の PFGE パターンを比較検討したところ、A(6 名/6 株)、B(2 名/2 株)及び C(2 名/2 株)の3つのクラスターが確認され、残りの 5 株は多様であった。それぞれの菌株の分離日(検体提出日)の状況から、この病棟では、まず A のクラスターを形成するクローン株が伝播したあと終息し、B のクラスターを形成するクローン株、C のクラスターを形成するクローン株へと、伝播した菌株が変化していたことが示唆された。1-3 で解析した MRSA の PFGE パターンとの相同性は低く、病棟間での伝播事例は発生していないことが示唆された。

1-4. 東京都 B 病院で分離された MRSA72 株について事例解析を行った(図 4)。

72 株の PFGE パターンを比較検討したところ、43 株が 7 つのクラスターを形成し、残りの 29 株は多様なパターンを示した。6 つのクラスターはそれぞれ病棟集積性を示したが、11 株がクローン株であったクラスターで

は分離された病棟が多様であり、このクローン株が広範囲に院内伝播していたことが示唆された。この B 病院の流行株であった「A1 株」と PFGE パターンを比較したところ、相同性は低く、新たな MRSA による院内伝播が起きていることが示唆された。また、1-2 及び 1-3 で解析した MRSA の PFGE パターンと比較したところ、1-2 の II 及び III のクラスターと、1-3 の A 及び C のクラスターと非常に相同性の高い結果となった。この B 病院は平成 22 年 7 月末に新病棟が完成し、病棟及びスタッフの配置が大きく変化した。また、ベッドなども新棟へ搬入されているため、各病棟に定着していた MRSA が拡散してしまったことが示唆される。

1-5. 東京都 C 病院で分離された 3 株の MRSA について事例解析を行った(図 5)。

3 株の PFGE パターンを比較したところ、すべて同一のクローン株であった。この菌株が院内伝播していることが示唆された。

以上の結果をまとめると、これら 3 施設において MRSA による院内感染が明らかとなった。継続した定着・伝播及び新規の定着・伝播を起さぬよう、今後もそれぞれの施設において、院内における MRSA の動向に注目し、院内感染対策の一層の周知、徹底が必要とされる。

C-2. 緑膿菌の分子疫学解析

2-1. 新潟県 D 病院において分離された 10 株の多剤耐性緑膿菌の事例解析を行った(図 6)。

10 株の PFGE パターンを比較検討したところ、A(4 株)及び B(3 株)の 2 つのクローン株によるクラスターが検出された。高度多剤耐性緑膿菌 NCGM2.S1 株と比較したところ、A のクローン株の PFGE パターンが NCGM2.S1 株と同一のパターンであった。A 及び B のクラスターと比較的相同性が高い(86%)1 株があり、この菌株を含む 8 株は NCGM2.S1 株と同一遺伝子の菌株を由来することが示唆された。イムノクロマト法を用いたアミノグリコシド系薬剤修飾酵素である

AAC(6')-Iae 酵素の産生能と、PCR 法を用いた AAC(6')-Iae 遺伝子及びインテグロン(In113)の保有を検出したところ、NCGM2.S1 株と同一遺伝子の菌株を由来することが示唆された 8 株で AAC(6')-Iae 酵素の産生が認められ、AAC(6')-Iae 遺伝子及びインテグロン(In113)の保有が確認された。残りの 2 株の PFGE パターンは異なっており、AAC(6')-Iae 酵素の産生、AAC(6')-Iae 遺伝子及びインテグロン(In113)は認められなかった。以上の結果より、NCGM2.S1 株とその類縁菌株が院内伝播していることが示唆された。

2-2. 東京都 B 病院で分離されたカルバペネム系薬剤耐性緑膿菌 31 株について事例解析を行った(図 7)。

31 株の PFGE パターンを比較したところ、2 株(2 名)が同一のパターンを示した。この菌株はアミカシンに感受性を示していることから、いわゆる多剤耐性緑膿菌ではなかった。この菌株が分離された 2 名の患者は同一病棟に入院していることからこの病棟内で伝播していることが示唆された。多剤耐性緑膿菌で 90%以上の相同性を示した 2 株は異なる病棟から分離されていたことから院内伝播が示唆される。その他、相同性の高いパターンを示したのは同一患者から複数回分離されていた菌株であり、残りの菌株は多様であった。

2-3. 東京都 B 病院の同一病棟で分離された多剤耐性緑膿菌 4 株と病棟内環境調査で分離された緑膿菌について事例解析を行った(図 8)。

4 名の患者から分離された 4 株の PFGE パターンを比較検討したところ、全て同一のパターンを示すクローン株であった。環境調査株の PFGE パターンを比較検討したところ、A,B,C,D,E の 5 つのクローン株が確認された。患者分離株は B クローン株と同一であり、このクローン株は 3 部屋の病室内の手洗いシンク排水口、病室内女子トイレ内手洗いシンク排水口及びスタッフステーション内の流し台排水口など広い範囲から分離された。この B クローン株が病棟内に定着・伝播していることが示唆される。A 及び C クローン株が患者から分離されているだけでなく、この病棟から他病棟へ転

棟した患者からBクローン株及びDクローン株が分離されていることから、伝播の監視は急務であることが示唆される。

2-4. 東京都 B 病院同一病棟で分離された多剤耐性緑膿菌 5 株と病棟内環境調査で分離された緑膿菌について事例解析を行った(図 9)。

患者株である 5 株の PFGE パターンを比較検討したところ、全て同一のパターンを示すクローン株であった。環境調査株の PFGE パターンを比較検討したところ、患者株と同一のパターンを示すクローン株が、病室内手洗いシンク排水口やスタッフステーション内手洗いシンク排水口など 18 か所から分離された。この株が病棟内に定着・伝播していることが示唆される。また、このクローン株は 2-3 で解析した PFGE パターンと比較検討したところ、2-3 の A クローン株と同一の PFGE パターンを示していることから、院内伝播も起きていることが示唆される。

以上の結果をまとめると、これら 2 施設において緑膿菌による院内感染が明らかとなった。継続した定着・伝播及び新規の定着・伝播を起こさぬよう、今後もそれぞれの施設において、院内における緑膿菌の動向に注目し、院内感染対策の一層の周知、徹底が必要とされる。

C-3. βラクタマーゼ産生肺炎桿菌の分子疫学解析

東京都B病院で分離された2株のβラクタマーゼ産生肺炎桿菌について事例解析を行った(図10)。

2株のPFGEパターンを比較検討したところ、同一のパターンを示すクローン株であった。PCR法を用いた薬剤耐性遺伝子の検出を行った結果、どちらもOXAI0遺伝子を保有していた。病棟内伝播が示唆される。

以上の結果をまとめると、この施設においてβラクタマーゼ産生肺炎桿菌による院内感染が明らかとなった。継続した定着・伝播を起こさぬよう、院内感染対策の一層の周知、徹底が必要とされる。

D. 考案

個々の医療従事者が医療現場を科学することが、

日本の院内感染対策の質を高めるために最善・最短の方法ではないのかと実感しながら、現場の医療従事者の方々にお教えいただきながら研究を実施することができた。院内感染に関する学会や科学雑誌がこのための支援をすることも非常に重要な活動になるであろう。

E. 結論

MRSA、緑膿菌及びの分子疫学解析およびβラクタマーゼ産生肺炎桿菌について分子疫学解析を実施した。これらの解析によって、院内感染起因菌の特徴、即ちどのような遺伝子をもった菌が院内感染に関与するのかといった原因クローンの推定や事例解析や院内感染対策の施設評価に有効であることがわかった。今後の院内感染事例解析の基礎データとなるであろう。

F. 研究発表

なし

G. 論文発表

なし

H. 知的所有権の取得

なし

図1 香川県A病院におけるMRSAの分子疫学解析

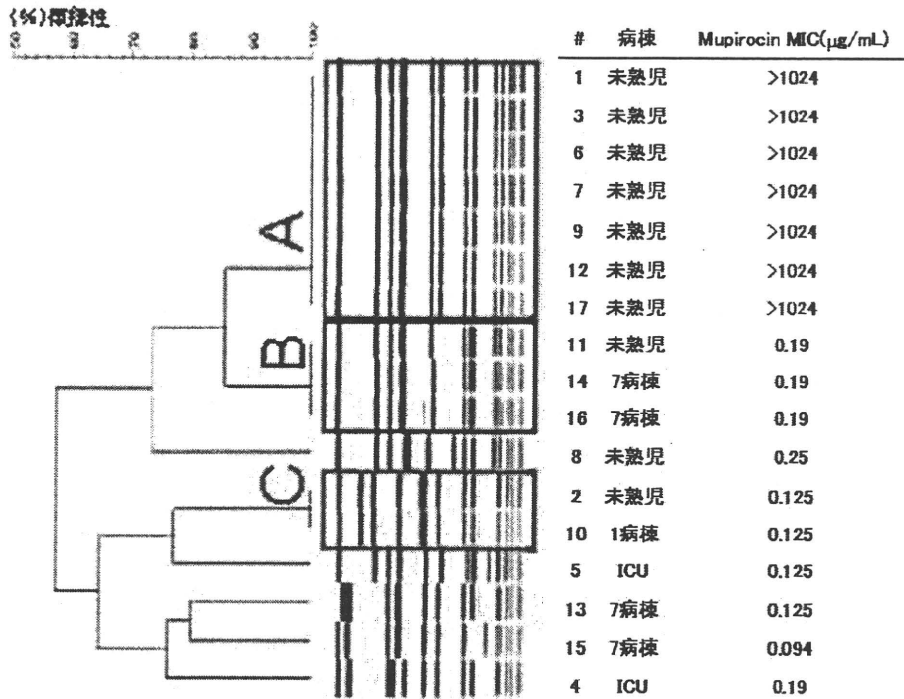


図2 東京都B病院7階病棟におけるMRSAの分子疫学解析

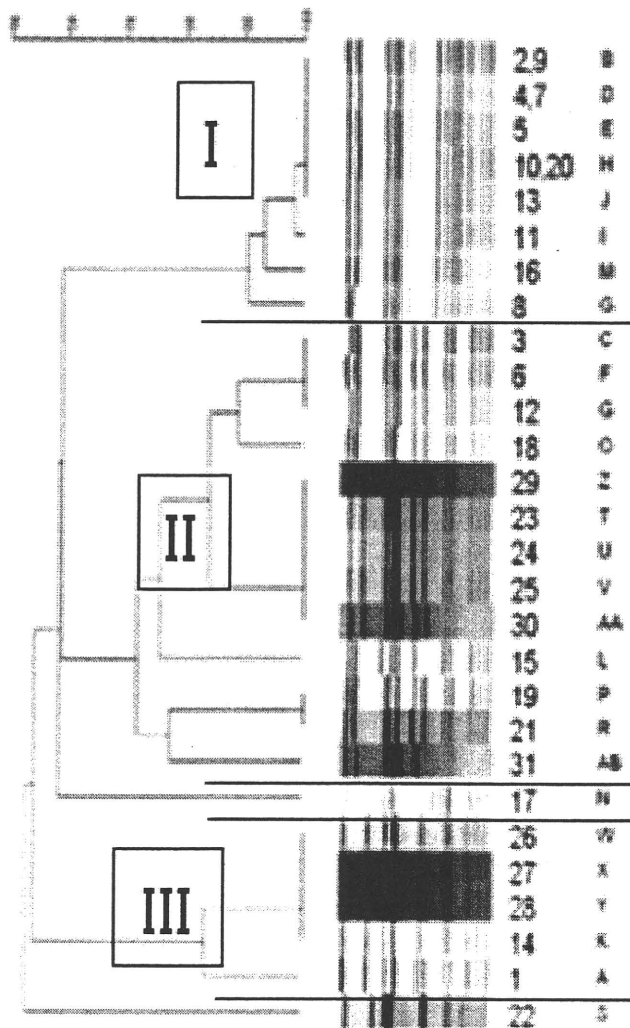


図3 東京都B病院 10階病棟におけるMRSAの分子疫学解析

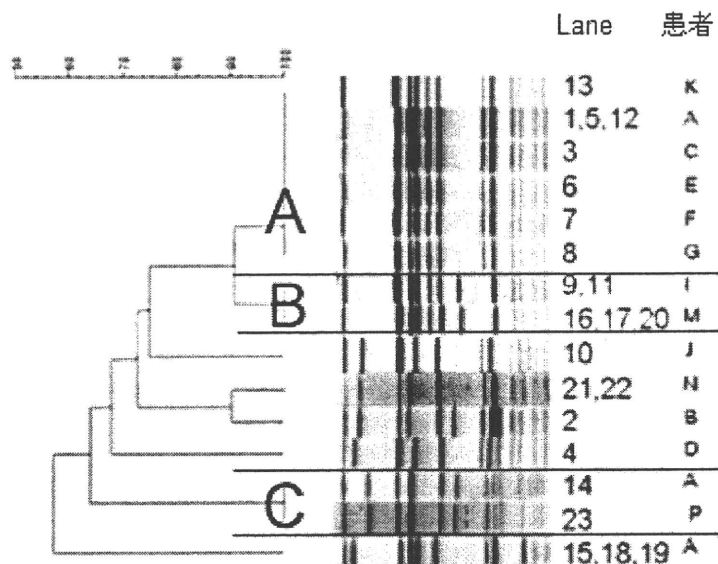


図4 東京都B病院におけるMRSAの分子疫学解析

2010年10-11月MRSAサーベイランス 遺伝子解析と薬剤感受性試験結果の相関



図5 東京都C病院におけるMRSAの分子疫学解析

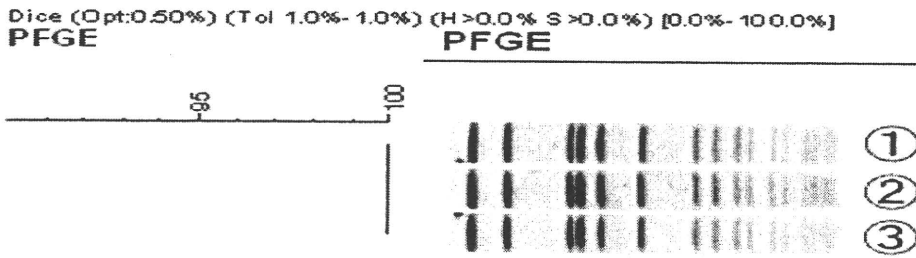
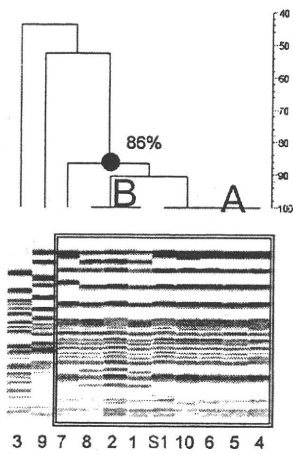


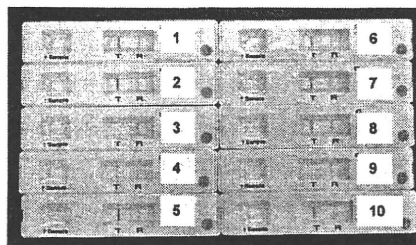
図6 新潟県D病院における多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析

(a)



(b)

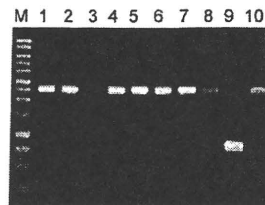
[緑膿菌におけるAAC(6')-lae(高度多剤耐性因子)検出結果]
AAC(6')-lae クロマト 結果



検体番号	アレグロノド系薬剤耐性因子 AAC(6')-lae
1	+
2	+
3	-
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	-
10	+

(c)

インテグロンPCR



aac(6')-lae PCR

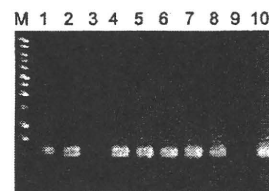


図7 東京都B病院におけるカルバペネム系耐性緑膿菌の分子疫学解析

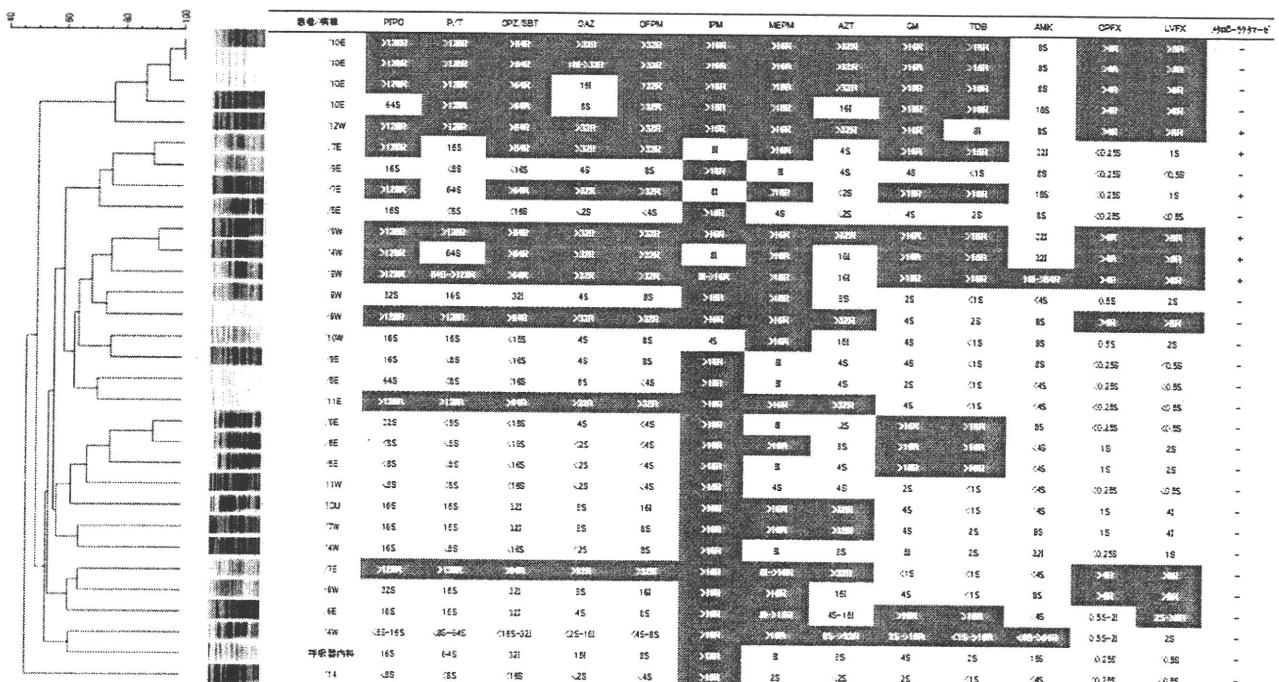


図 8 東京都 B 病院における多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析

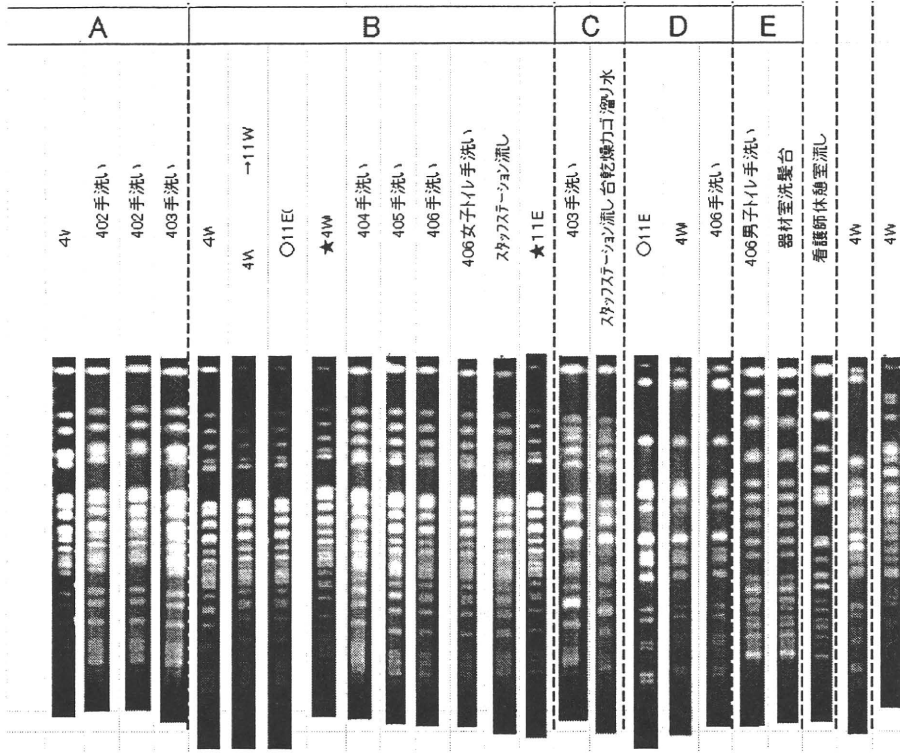


図 9 東京都 B 病院における多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析

