

201225003A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 切替 照雄

平成25（2013）年3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
研究代表者：切替 照雄（国立国際医療研究センター）

II. 分担研究報告書

1. ゲノム疫学による感染伝播リスクの評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 1
研究分担者：切替 照雄（国立国際医療研究センター）
2. 院内感染防止に関する留意事項の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 9
研究分担者：大久保 憲（東京医療保健大学）
3. 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5 3
研究分担者：賀来 満夫（東北大学大学院医学系研究科）
4. 医療機関における感染症伝播に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6 7
研究分担者：河野 文夫（国立病院機構熊本医療センター）
5. 全職員参加の院内感染対策に必要な手法の開発・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7 0
研究分担者：川名 明彦（防衛医科大学校）
6. 小児におけるインフルエンザ等の院内感染制御に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7 3
研究分担者：齋藤 昭彦（新潟大学医学部）
7. *Clostridium difficile* 感染症に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7 5
研究分担者：加藤 はる（国立感染症研究所）
8. 病院施設の規模別の感染対策の実態調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7 8
研究分担者：西岡 みどり（国立国際医療研究センター 国立看護大学校）

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8 3

I . 総括研究報告書

新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究

研究代表者 切替 照雄 国立国際医療研究センター

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、及び平成23年に通達された厚生労働省医政局指導課長通知「医療機関等における院内感染対策について」の留意事項の実施状況を明らかにした。具体的には、多剤耐性緑膿菌、メタβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカ、肺炎桿菌及びパントーエ・アグロメランスによる院内感染の事例解析を実施した。宮城県・東北地域において、感染症危機管理地域ネットワークモデルの構築を目的とし、ITの利用を含め、大震災など甚大な災害においても活用可能な、インフルエンザや薬剤耐性菌感染症などの新興・再興感染症に関するリアルタイムな情報の共有化かつ双方向性の情報伝達に関する研究を行った。避難所における結核曝露者への取り組みなど様々な感染症事例を報告した。香港、米国、英国の地域における感染症対策とネットワーク、院内感染症へ取り組みを調査した。「医療機関における院内感染対策について」で追記された主な事項は、感染制御チームに係る事項、多剤耐性菌感染アウトブレイクの定義と報告、医療機関の連携に関する事項が、各医療機関においてどの程度実施されているかなどについて調査するとともに、消毒・滅菌に関わる考え方の動向に関するアンケート調査を実施しその現状を把握し行政としての対応の必要性などについてまとめた。新型インフルエンザ等の新興感染症発生時の院内感染対策を検討するため、2009年の新型インフルエンザパンデミック出現時の医療機関における院内感染対策の実態調査、アシネトバクター菌血症のリスク要因の検討を実施した。新生児集中治療室における医療関連感染サーベイランスシステムの開発と導入しその有用性を検証した。院内薬剤耐性菌サーベイランスデータの検討を行った。その結果、MRSAおよびESBLの約3割が他院からの持ち込み症例であり、感染防止策手順の確認・徹底・教育を行うことで薬剤耐性菌の検出数を低下させた。A型インフルエンザの多発事例解析や海外の医療施設から持ち込まれたと考えられる多剤耐性アシネトバクター保菌事例を実施した。クロストリジウム・ディフィシル64 菌株を解析し、国内優勢株3 タイプを同定した。欧米で問題となっているPCR ribotype 027 は1 症例から分離されたが、我が国の医療機関で本タイプの菌株が問題となっているエビデンスはなかった。ディフィシル 感染症の多発事例では、教育活動の支援を行った。開発したLAMP法によるPCR ribotype 027 同定法を重症例からの分離株にお

いて実際に活用した。『中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(案)』における「手指衛生サーベイランス」と「メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)サーベイランス」を多施設で実施する調査を完了した。また、(3)について、震災後に公開された文献を網羅的に検討し、『避難所における感染対策マニュアル』同マニュアルを検証した。

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 新潟大学医学部大学院医歯学総合研究科小児科学分野
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

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23年に通達された厚生労働省医政局指導課長通知「医療機関等における院内感染対策について」の中で新たに項目である感染制御チーム(ICT)の設置に関する事項及び多剤耐性菌によるアウトブレイク等施設内では対応が困難な事例に備えての医療機関間の連携の状況を把握し、これらの項目の実施を推進する。

東日本大震災への対応: 研究班として分担研究者の賀来らが継続して被災地におけるリスクアセスメント対応、啓発活動、感染症対策の地域連携を実施し、より効果的な医療の復興に寄与する。

A. 研究目的

「手指消毒」で明らかなように、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

B. 研究方法

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。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。

「院内感染防止手順(第3版)」を刊行した。

平成23年6月17日付けの通知では、平成17年厚生労働省医政局指導課長通知の内容を踏襲するものの、院内感染のアウトブレイクに対する対応と中小病院での院内感染制御のための地域支援ネットワーク構築など、厚生労働省院内感染対策中央会議からの提言での議論を反映させたものとなっている。本通知に記載されている事項について、その実施率等を調査する目的および、新版「消毒と滅菌のガイドライン」にて示された院内での消毒と滅菌に関する推奨事項の実施状況を把握する目的も加味して調査項目を検討し作成した。

宮城県・東北地域において、我が国初となる感染症危機管理地域ネットワークモデルの構築およびその実践を試みることを目的としITなどの利用により、新型インフルエンザや薬剤耐性菌感染症などの新興・再興感染症に関するリアルタイムな情報の共有化かつ双方向性の情報伝達などの実践を試みた。

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。東日本大震災に際しても、地域における感染症の拡大が懸念されたため、感染症対策の地域連携、より効果的な医療の復興に寄与することを目的に本地域ネットワークを運用し、甚大な被害を受けた被災地において、リスクア

セスメント、アウトブレイク対応、啓発活動について、行政・地域の専門家、医療機関等と共同実施した。本研究班で作成した「避難所における感染対策マニュアル」を含め、各種指針を踏まえつつ、地域における医療従事者および被災者、ボランティア、支援者向けのマニュアル、ポスターを作成した。行政の保健福祉当局とともに、双方向型の情報共有システムの開発および運用、セミナーを開催した。

(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. 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、多剤耐性緑膿菌、メタロβラクタマーゼ産生肺炎桿菌及びメタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカの分子疫学解析を実施した。その結果、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。

2. 院内感染防止に関する留意事項の検討 (大久保)

平成17年に厚生労働省医政局から発出された「医療施設における院内感染(病院感染)の防止について」の改訂版として、平成23年6月17日付けで「医療機関における院内感染対策について」の通知が発出された。追記された主な事項は、感染制御の組織化の要である感染制御チームに係る事項、多剤耐性菌感染のアウトブレイクの定義と報告に関する取り決め、さらに医療機関同士の連携の必要性などについて述べられている。感染制御の専門家のいない施設に対して、アウトブレイク時には近隣の医療機関との連携で対処すべき必要性などが盛り込まれている。

今回の通知で示された事項が、各医療機関においてどの程度実施されているかなどについて調査するとともに、わが国の感染制御分野での消毒・滅菌に関わる考え方の動向も調査することを目的とした。これらのアンケートの結果をもとに、現状を把握しその後の行政としての対応の必要性などについてまとめた。

3. 感染症危機管理地域ネットワークモデルの構築 (賀来)

宮城県・東北地域において、我が国初となる感染症危機管理地域ネットワークモデルの構築を目的とし、ITなどの利用を含め、東北大震災など甚大な災害においても活用可能な、インフルエンザや薬剤耐性菌感染

症などの新興・再興感染症に関するリアルタイムな情報の共有化かつ双方向性の情報伝達に関する研究を行った。東日本大震災時においては、本研究班で作成した「避難所における感染対策マニュアル」などの指針を踏まえつつ、「感染予防の8カ条」のポスターを作成し、宮城県とともに「がれき撤去における感染予防のポイント-傷の化膿や破傷風について-」、基幹病院とともに、「避難所におけるトイレ清掃のポイント」ポスターを作成・配布するとともに、インフルエンザなど集団感染事例における疫学調査及び改善支援を行った。中長期における支援活動として、避難者・支援員を対象としたセミナーを開催し、感染予防ガイドブックを作成し18,500部を配付した。また継続的に、避難所における結核曝露者への取り組みなど様々な感染症事例を報告した。一方、地域における感染症対策とネットワーク、院内感染症へ取り組みとして、それぞれ香港、米国、英国の病院および研究所を訪問し、感染症あるいは感染管理に関する学会で報告を行った。

本モデルの全国展開による、新興・再興感染症に対する感染症危機管理システム構築の推進がなされることで、甚大な災害時を含めた地域医療機関における感染制御のレベルアップがなされ、医療の質向上、安心・安全の医療のいっそうの進展に寄与する事が期待された。

4. 医療機関における感染症伝播に関する研究 (河野)

医療機関における感染制御策を検討する目的で、当院で実施している薬剤耐性菌サーベイランスデータの検討を行った。その結果、MRSA およびESBLにおいて、約3割が他院からの持ち込み症例であり、尿処理手順の確認・徹底・教育を行うことで薬剤耐性菌の検出数の低下が認められた。また、A型インフルエンザのアウトブレイクを経験したが、早期の積極的な抗インフルエンザ薬の予防投与

と、罹患患者の配置管理などを行う事で短期間に収束できた。また、平成 24 年度において、海外の医療施設より持ち込まれたと考えられる MDRA の検出が認められた。しかしながら、臨床検査科及び各診療科との連携により、早期に検出でき、適切な対策を実施することで院内での伝播を防ぐことができた。院内サーベイランスのデータ変動により、増加している薬剤耐性菌についての教育が可能となり、プレコーションの徹底により病院全体的な薬剤耐性菌の検出低下が可能と思われる。今後、MDRA など国内では治療薬が無い、国外由来の細菌への持ち込み及び感染制御策の検討が必要と考えられる。

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)

新型インフルエンザ等の新興感染症発生時の院内感染対策を検討するため、2009 年の新型インフルエンザパンデミック出現時の医療機関における院内感染対策の実態調査、ならびに新興耐性菌が問題となっているアシネトバクター菌血症のリスク要因の検討を実施した。前者については、各医療機関の賢明な対応が明らかとなった。後者については明らかになりリスク要因を特定できなかったが、今後の新興耐性菌感染対策の重要性を示すことができた。

6. 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)

小児の院内感染制御のための一つの取り組みとして、病院内における医療関連感染症の動向を調査する上で、病院内の集中治療室における医療関連感染サーベイランスシステムの開発と導入を行った。そのリアルタイムの発生状況の把握、そして、そのフィードバックを実施することにより、医療関連感染症を減少させる要因の一つとなりうると考えら

れ、今後多くの施設での導入が期待される。

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

9 医療施設から収集した 64 菌株の *Clostridium difficile* を解析したところ、toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性 (A+B+CDT-) である PCR ribotype smz が 23 株 (36%)、同じく A+B+CDT- の PCR ribotype 002 が 13 株 (20%)、さらに、toxin A 陰性 toxin B 陽性 CDT 陰性 (A-B+CDT-) の PCR ribotype trf が 12 株 (19%) 認められ、この 3 タイプが 75% を占めた。欧米で問題となっている PCR ribotype 027 は 1 症例から分離されたが、その医療機関で本タイプの菌株が問題となっているエビデンスはなかった。大阪府の 1 医療機関で *C. difficile* 感染症のアウトブレイクが認められたため訪問し、臨床現場での意見交換、医療スタッフへの教育活動の支援を行った。また、確立した loop-mediated isothermal amplification 法による PCR ribotype 027 同定法を重症例からの分離株において実際に活用した。

8. 病院施設の規模別の感染対策の実態調査

(西岡)

新感染症発生時におけるリスクコミュニケーション risk communication (RC) 推進策提言、『中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(案)』¹⁾ の検証、『避難所における感染対策マニュアル』の作成と検証を最終目的とする 3 年計画の最終年度である。手順書(案)における「手指衛生サーベイランス」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」を多施設で実施する調査を完了した。震災後に公刊された文献を網羅的に検討し、同マニュアルを検証した。

引用文献

1) . 中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(案) 2009年7月10日改訂4版. 病院施設の規模別の感染対策の実態調査(分担研究者 西岡みどり)平成21年度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(H21-新興一般-001 医療機関における感染症伝播に関する研究(主任研究者 切替雄))<http://www.nih-janis.jp/material/material/中小施設サーベイランス手順書案改訂4版.pdf>

D. 考案

多剤耐性緑膿菌及びメタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカについて分子疫学解析とメタロβラクタマーゼ産生肺炎桿菌及びメタロβラクタマーゼ産生パントーエ・アグロメランスの薬剤耐性遺伝子解析を実施した。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った。

医療施設において、平成23年6月に厚生労働省より発出された院内感染にかかわる通知と平成12年4月の診療報酬改定を反映して、感染制御に対する体制の確保が進んでいる状況が分かった。感染管理認定看護師の専従化、感染制御チームによる病棟ラウンドの頻度の上昇、地域医療連携の確立、中小病院が連携する病院との相談体制などである。また、職業感染防止に対する認識の上昇と安全器材の導入状況、洗浄・消毒・滅菌に関する正しい認識の普及状況などが明らかとなった。

我が国の医療機関における感染制御活動は明らかに前進している。感染制御チームの活動において

も、中小病院では地域の中核病院との連携によりアウトブレイク時など適切に対応できる体制が確立されてきた。その一方で、保健所が地域の中小病院の感染制御にかかわるべく体制が求められている。

香港は世界で一番の人口過密都市であり、市内でインフルエンザの大流行を認めた際には社会的パニックになると考えられた。香港では、Center for Health Protection(CHP)が主体となり、各種感染症の情報を一元化するシステム構築、平時からのアウトブレイクへの対応のシミュレーションを行い、さらにそれらをサポートできる医療環境が設置されていることで、大きな混乱はなかったと考えられる。

本システムを本邦にそのまま導入することは困難であるが、自治体毎に情報の一元化と平時より感染症のアウトブレイクに対応可能な部署の設置とシミュレーションを行い、関係部署と病院間のネットワークを強化することで地域での感染対策が可能となると考えられた。

今回の情報収集や情報交換、情報の解析を通じて、院内感染を含めた感染症対策の情報を共有できる「地域感染症(危機)管理ネットワーク」の宮城県地区をモデルとして構築するにあたり、より効果的かつ実際的なあり方についての有用な成果を得ることができた。

今後、災害時における一次医療機関を含めた情報共有のあり方や支援体制、物流やライフラインが乏しい状況での感染対策の指針、派遣医療における検査体制の整備、被災地と緊急援助チームにおける情報の共有および公衆衛生活動の理解とサポート、日頃からの感染症サーベイランス体制の整備、感染症担当行政官の育成支援や、マスメディアを始めとする情報のコミュニケーションなど様々な課題もみられた。また、大量の援助物資は現地のリソースを要することから5)、Business Continuity Plan (BCP)に基づいた適切な物量の確認・確保が必要と考えられた。また、引き続き感染

症の発生動向に関する調査と評価、予防についてのきめ細かな啓発活動、インフルエンザや肺炎球菌に対する積極的なワクチン接種など、感染対策を更に推進する必要がある。

本モデルの全国展開による、新興・再興感染症に対する感染症危機管理システム構築の推進がなされることで、甚大な災害時を含めた地域医療機関における感染制御のレベルアップがなされ、医療の質向上、安心・安全の医療のいっそうの進展に寄与することが期待され、情報の共有化、双方向性の情報解析・情報伝達が行なわれることで、甚大な災害時を含め、地域における行政機関と医療機関とのさらなる連携・協力がはかれるとともに、感染症危機管理における行政機関の果たすべき役割がより明確化するとともに、一般市民に対するリスクコミュニケーション、情報リテラシーの充実ははかられ、行政の果たすべき健康推進・情報公開事業の強力なサポートとなることが期待される。

各医療機関で薬剤耐性菌のサーベイランスを実施し、現状の把握に努めると共に発生件数を監視することは、各医療機関における感染症の防止措置対策の貴重な情報となりうると思われる。また、施設内での組織横断的な協力により、早期に感染制御策が行う事が可能であり早期の事態収拾につながると思われる。さらに、地域医療施設と密接な連携を行う事により国内での医療のみならず公衆衛生に貢献する事が期待できる。

未知の感染症が出現した場合、その病原体の特性が明らかになる前は、過剰とも思える感染対策を採用しておくことが賢明である。新型インフルエンザ出現後、多くの医療機関は十分な感染対策を採用し、病原体の特徴が明らかになるにつれて対策を修正した。これは大変賢明な方法で、今後の対策に還元できると思われた。

カンジダ敗血症は、血管内カテーテル留置例に見られ、病態は比較的理解しやすく、今回の知見は今後の

対策立案に役立つと思われた。一方、アシネトバクター敗血症は、今回の検討ではそのリスク要因を明らかにすることができず、今後の課題と思われた。特に薬剤耐性アシネトバクターは、新興感染症と考えられ、今後の病態解明と対策の立案は喫緊の課題といえる。

国立成育医療研究センターにおいて、コンピューター入力によるデバイス装着日を容易に算定することが可能な医療関連感染症のサーベイランスシステムを確立した。サーベイランスを実施することの利点は既に認められており、今後、本方法の各医療施設への普及が期待される。

限られたデータであるが、PCR ribotype smz、type002、type trf が日本の医療機関で優勢であることがわかった。また、今回調べた医療機関では、PCR ribotype smz、trf 株、さらに 001 株がアウトブレイクの流行株として認められた。今後とも調査施設数を増やして検討する必要があると思われた。PCR ribotype 027 株による感染が 1 例認められたが、調べた限りでは本タイプが流行株として問題となっているエビデンスは得られなかった。アウトブレイク事例から、医療感染対策には、*C. difficile* 感染症に関する基本的な教育・啓蒙が必要であると再認識した。LAMP 法による *slpA-gc8* 検出法は、PCR ribotype027 株の迅速な同定法として、感度、特異度とも優れていた。

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 23 年に通達された厚生労働省医政局指導課長通知「医療機関等における院内感染対策について」の中で示されている院内感染防止に関して、各医療機関においてどの程度実施されているかな

どについて調査するとともに、わが国の感染制御分野での消毒・滅菌に関わる考え方の動向を明らかにした。

F. 研究発表

1. 切替照雄、川名明彦、河野文夫、西岡みどり、浅沼智恵、吉倉廣 編：院内感染防止手順。メヂカルフレンド社、東京、2012。
2. 切替照雄：多剤耐性緑膿菌。日本臨床 70(2)：231-235, 2012。
3. Hamada Y, Watanabe K, Tada T, Mezaki K, Takeuchi S, Shimizu T, Kirikae T, Ohmagari N: Erratum to: Three cases of IMP-type metallo- β -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* bloodstream infection in Japan. *J Infect Chemother* 2013 Jan 18. [Epub ahead of print]
4. Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Shimojima M, Kirikae T.: Novel 6'-N-Aminoglycoside Acetyltransferase, AAC(6')-Iaj, from a clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 57(1): 96-100, 2013.
5. Kitao T, Tada T, Tanaka M, Narahara K, Shimojima M, Shimada K, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T.: Emergence of a novel multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain producing IMP-type metallo- β -lactamases and AAC(6')-Iae in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 39(6): 518-521, 2012.
6. Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Tanaka M, Narahara K, Shimojima M, Kitao T, Shimada K, Kirikae T.: Development of an immunochromatographic assay for rapid detection of AAC(6')-Ib-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol Methods* 91(1): 114-116, 2012.
7. 大久保憲：ICT と感染制御のガイドライン。診断と治療 100：359-365, 2012。
8. 大久保憲：医療関連感染対策 地域支援ネットワーク構築について。感染制御 8(1)：27-32, 2012。
9. 大久保憲：平成 24 年度診療報酬改定 感染症対策推進の要点。INFECTION CONTROL 21：430-433, 2012。
10. 大久保憲：厚生労働省通知「医療機関等における病院感染対策について」－わが国の感染制御の変遷を踏まえて－。感染と消毒 19：3-8, 2012。
11. Nishihara Y, Kajiura T, Yokota K, Kobayashi H, Okubo T.: Antimicrobial efficacies of chlorhexidine gluconate-alcohols and a povidone-iodine solution as skin preparations *in vitro*. *Healthcare Infect* 17: 52-56, 2012.
12. 大久保憲 編：ICT/中材担当者のための洗浄・消毒・滅菌の Do Not & エビデンス 125。メディカ出版、大阪、2012。
13. 大久保憲：診療報酬改定を考える－感染防止対策加算の改定への道のり－Special feature 感染管理と地域医療連携。感染対策 ICT ジャーナル 7(3)：222-228, 2012。
14. 大久保憲：トピックス 医療機関における院内感染対策について。病院設備 54(4)：84-91, 2012。
15. 大久保憲：感染制御の道のり－厚生労働省通知から診療報酬改定へ－。J JAHMC 23(8)：11-14, 2012。
16. 大久保憲：医療機関における感染のアウトブレイクについて。Ignazzo 9：3-6, 2012。
17. 大久保憲：手術室環境。於：日本外科感染症学会編。周術期感染管理テキスト。95-100, 診断と治療社、東京 2012。
18. Nishihara Y, Kajiura T, Yokota K, Kobayashi H, Okubo T.: Evaluation with a focus on both the antimicrobial efficacy and cumulative skin irritation potential of chlorhexidine gluconate alcohol-containing preoperative skin preparations. *Am J Infect Control* 40: 973-978, 2012.
19. 國島広之、青柳哲史、八田益充、徳田浩一、具芳明、山田充啓、矢野寿一、平瀧洋一、北川美穂、賀来満夫：震災後の宮城県における感染症発生状況とリスク評価。国立感染症研究所 病原体検出情報月報 (IASR) 10 月号, Vol. 32 pS4-S6, 2011。
20. 遠藤史郎、徳田浩一、青柳哲史、國島広之、八田益充、具芳明、山田充啓、矢野寿一、平瀧洋一、北川美穂、賀来満夫：東日本大震災に伴う宮城県名取市館腰小学校の避難所において発生した A

- 型インフルエンザアウトブレイクの事例. 環境感染学会誌 27(1):50-56, 2012.
21. Kanamori H, Kunishima H, Tokuda K, Kaku M.: Infection control campaign at evacuation centers in Miyagi prefecture after the Great East Japan Earthquake. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(8):824-826, 2011.
 22. Hatta M, Endo S, Tokuda K, Kunishima H, Arai K, Yano H, Ishibashi N, Aoyagi T, Yamada M, Inomata S, Kanamori H, Gu Y, Kitagawa M, Hirakata Y, Kaku M.: Post-Tsunami Outbreaks of Influenza in Evacuation Centers in Miyagi Prefecture, Japan. *Clin Infect Dis* 54(1):e5-7, 2012 .
 23. Aoyagi T, Yamada M, Kunishima H, Tokuda K, Yano H, Ishibashi N, Hatta M, Endo S, Arai K, Inomata S, Gu Y, Kanamori H, Kitagawa M, Hirakata Y, Kaku M.: Characteristics of infectious diseases in hospitalized patients during the early phase after the 2011 Great East Japan earthquake: pneumonia as a significant reason for hospital care. *Chest*. 143(2): 349-356, 2013.
 24. 藤倉雄二, 切替照雄, 川名明彦: 新型インフルエンザ流行期間中の施設内感染対策. 日本環境感染学会誌 27(1): 44-49, 2012.
 25. Fujikura Y, Kohzaki Y, Ohta S, Hara Y, Mikita K, Maeda T, Kanoh S, Kawana A.: A case of *Nocardia asteroides* infection in patient with HIV/AIDS diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA). *Internal Medicine*, in press.
 26. Kawana A.: Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *J Disaster Research* 6(4): 404-412, 2011.
 27. 川名明彦: インフルエンザと新興呼吸器ウイルス. 永井良三 監修, 呼吸器研修ノート. 診断と治療社, 東京. p431-432, 2011.
 28. 川名明彦: ライノウイルス感染症. 社団法人日本感染症学会編, 感染症専門医テキスト. 南江堂, 東京, p811-813, 2011.
 29. 川名明彦: コロナウイルス感染症 (SARS を含む). 社団法人日本感染症学会編, 感染症専門医テキスト. 南江堂, 東京, p814-816, 2011.
 30. 川名明彦: 初期の国内重症例報告. 宮村達男, 和田耕治編. 新型インフルエンザ (A/H1N1) わが国における対応と今後の課題. 中央法規出版, 東京, p211-219, 2011.
 31. 川名明彦: 肺炎診療における日本のガイドラインの活用, 日本のガイドラインを使わない. 渡辺彰, 二木芳人, 青木洋介編: 染症診療 Pro&Con ディベートから見える診療の真髄. 南江堂, 東京, p145-149, 2011.
 32. 川名明彦: SARS コロナウイルス. 岡部信彦編. 小児感染症学改訂第 2 版. 診断と治療社, 東京, p502-507, 2011.
 33. 藤倉雄二, 川名明彦: HIV 感染症と非感染性呼吸器疾患. 日本胸部臨床克誠堂出版 70(5): 479-489, 2011.
 34. 川名明彦: インフルエンザの基礎知識. 小児看護へるす出版 34(10): 1288-1295, 2011.
 35. 川名明彦: インフルエンザをめぐる動き. 感染と消毒 18(2): 79-88, 2011.
 36. Kato H, Arakawa Y.: Use of the loop-mediated isothermal amplification method for identification of PCR ribotype 027 *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol* 60: 1126-1130, 2011.
 37. Kawada M, Annaka M, Kato H, Shibasaki S, Hikosaka K, Mizuno H, Masuda Y, Inamatsu T.: Evaluation of a simultaneous detection kit for the glutamate dehydrogenase antigen and toxin A/B in feces for diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *J Infect Chemother* 17:807-811. 2011.
 38. 加藤はる: 3-6 クロストリジウム・デフィシル感染症. 感染症事典 平成 24 年 1 月 10 日第 1 版第 1 刷 オーム社, 東京, p80-85, 2012.
 39. 加藤はる: (2012)「特別講座」BI/NAP1/027 クロストリジウム・デフィシル感染症について. 感染と消毒 19(2): 89-92, 2012.
 40. He, M, Miyajima F, Roberts P, Ellison L, Pickard D J, Martin M. J, Connor TR , Harris SR, Fairley D, Bamford KB, D'Arc S, Brazier J, Brown D, Coia J.E, Douce G, Gerding D, Kim J, Koh, TH, Kato H, Senoh M, Louie T, Michell S, Butt E, Peacock SJ, Brown NM, Riley T, Songer G, Wilcox M, Pirmohamed M, Kuijper E, Hawkey P, Wren BW, Dougan G, Parkhill J, Lawley TD.: Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet* 45(1): 109-113,

2013.

41. Hanaoka M, Kubo T, Saitoh A. Discrepancy between human T-cell lymphotropic virus type I screening test and confirmatory tests in non-endemic areas. *J Obstet Gynaecol Res* 38(5): 793-796, 2012.
42. Shoji K, Komuro H, Kobayashi Y, Shike T, Funaki T, Katsuta T, Miyata I, Saitoh A.: An infant with human parechovirus type 3 infection with a distinctive rash on the extremities. *Pediatr Dermatol*. 2012 Sep 3. [Epub ahead of print]
43. Saitoh A, Okabe N.: Current Issues with the Immunization Program in Japan: Can we Fill the "Vaccine Gap". *Vaccine* 6;(30): 4752-4756, 2012.
44. Shoji K, Komuro H, Miyata I, Miyairi I, Saitoh A.: Dermatologic manifestations of human parechovirus Type 3 infection in neonates and infants. *Pediatr Infect Dis J* 32(3): 233-236, 2013.
45. Ogimi C, Shoji K, Katsuta T, Watanabe Y, Saitoh A.: Utility of gram stain of endotracheal aspirates on empiric therapy in children with hospital-acquired pneumonia. *J Infect* 65(4): 368-70, 2012.
46. Miyata I, Saitoh A.: Detection of enteroviral RNA from preserved umbilical cord. *J Clin Virol* 56: 358-359, 2013.
47. Katsuta T, Shoji K, Watanabe Y, Saitoh A.: Treatment of pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in children. *Pediatr Infect Dis J* 32(4): 417-419, 2013.
48. 西岡みどり: 疫学とサーベイランス. 感染対策 ICT ジャーナル 7(2): 106-110, 2012.
49. 黒田恵美, 西岡みどり: 未知の感染症発生時のリスクコミュニケーション. 国立病院看護研究学会誌 8(1): 14-21, 2012.
50. 西岡みどり: 日米以外の SSI サーベイランスの現状. 日本外科感染症学会雑誌 10(1), in press.

G. 知的所有権の取得状況

なし

Ⅱ. 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

研究分担者 切替 照雄 国立国際医療研究センター研究所 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、多剤耐性緑膿菌及びメタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカ、肺炎桿菌、及びパントーエ・アグロメランスによる院内感染の事例解析を実施した。その結果、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、多剤耐性緑膿菌及びメタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカの分子疫学解析とメタロβラクタマーゼ産生肺炎桿菌及びメタロβラクタマーゼ産生パントーエ・アグロメランスの薬剤耐性遺伝子解析を実施し、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. 多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析

栃木県A病院で平成24年7月に入院患者2名から分離された多剤耐性緑膿菌6株にパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)解析を行った。

B-2. メタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロ

アカの分子疫学解析

東京都B病院で平成24年4～7月、9月及び11～12月に入院患者11名から分離されたメタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカ12株について次世代シーケンスサーを用いたMultilocus Sequence Typing (MLST)解析を実施した。

B-3. メタロβラクタマーゼ産生肺炎桿菌及びメタロβラクタマーゼ産生パントーエ・アグロメランスの薬剤耐性遺伝子解析

東京都C病院で平成24年6月～8月及び平成25年1月に入院患者10名から分離された変法Hodge test陽性、SMAディスクを用いたメタロβラクタマーゼ試験陰性の肺炎桿菌8株、パントーエ・アグロメランス2株についてPCR法による薬剤耐性遺伝子解析を行った。

(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. 多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析

栃木県A病院で分離された6株の多剤耐性緑膿菌について事例解析を行った(図1)。

6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、相同性93%以上のクラスターが形成され、全て同一菌株由来のクローン株であった。この菌株による院内伝播が示唆された。

以上の結果をまとめると、この施設において多剤耐性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・伝播を起さぬよう、今後も施設において、院内における多剤耐性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-2. メタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカの分子疫学解析

東京都B病院で分離された12株のメタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカの事例解析を行った(図2)。

次世代シーケンスサーを用いた Multilocus Sequence Typing (MLST)解析を行った。12株のMLST解析結果と過去に分離された *Enterobacter cloacae*13株のMLST解析結果リファレンスとして比較したところ、今回の12株で相異度6%未満である非常にクローナリティの高い集団となったことから、このクローン株による院内伝播が起きていることが示唆された。

以上の結果をまとめると、この施設においてメタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカ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、今後も施設において、院内におけるメタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカの動向に注目し、院内感染対策の一層の周知、徹底が必要とされる。

C-3. メタロβラクタマーゼ産生肺炎桿菌及びメタロβラクタマーゼ産生パントーエ・アグロメランスの薬剤耐性遺伝子解析

東京都C病院で分離された変法Hodge test陽性、SMAディスクを用いたメタロβラクタマーゼ試験陰性の肺炎桿菌8株及びパントーエ・アグロメランス2株についてPCR法及びシーケンス解析による薬剤耐性遺伝子解析を行った。

薬剤耐性遺伝子であるblaKPC遺伝子及びblaIMP遺伝子をそれぞれ検出するプライマーを用いてPCRを行ったところ、全ての菌株がblaIMP遺伝子の増幅を示した。シーケンス解析の結果、肺炎桿菌8株の薬剤耐性遺伝子はメタロβラクタマーゼであるblaIMP-1であり、パントーエ・アグロメランス2株の薬剤耐性遺伝子はメタロβラクタマーゼであるblaIMP-11であった。イムノクロマト法を用いたIMP型メタロβラクタマーゼ検出試薬クイックチェイサーIMP(ミズホメディール)で検査したところ、すべての株で陽性反応を示した。

以上の結果をまとめると、この施設においてメタロβラクタマーゼ産生肺炎桿菌及びパントーエ・アグロメランス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

多剤耐性緑膿菌及びメタロβラクタマーゼ産生エンテ

ロバクター・クロアカについて分子疫学解析とタロβラクタマーゼ産生肺炎桿菌及びメタロβラクタマーゼ産生パントーエ・アグロメランスの薬剤耐性遺伝子解析を実施した。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

1. 多田達哉、秋山徹、島田佳世、切替照雄：医療施設で分離される多剤耐性緑膿菌株の解析。第41回薬剤耐性菌研究会，2012年10月25日，下呂市。
2. 多田達哉，秋山徹，切替照雄：日本の医療施設で分離される多剤耐性緑膿菌株の分子疫学解析。第86回日本細菌学会総会，2013年3月18日，千葉市。

G. 論文発表

1. 切替照雄，川名明彦，河野文夫，西岡みどり，浅沼智恵，吉倉廣 編：院内感染防止手順。メヂカルフレンド社、2012。
2. 切替照雄：多剤耐性緑膿菌。日本臨床 70(2)：231-235, 2012。
3. Hamada Y, Watanabe K, Tada T, Mezaki K, Takeuchi S, Shimizu T, Kirikae T, Ohmagari N: Erratum to: Three cases of IMP-type metallo-β-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* bloodstream infection in Japan. *J Infect Chemother* 2013 Jan 18. [Epub ahead of print]
4. Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Shimojima M, Kirikae T.: Novel 6'-N-Aminoglycoside Acetyltransferase, AAC(6')-Iaj, from a clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 57(1):
5. Kitao T, Tada T, Tanaka M, Narahara K, Shimojima M, Shimada K, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T.: Emergence of a novel

multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain producing IMP-type metallo-β-lactamases and AAC(6')-Iae in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 39(6): 518-521, 2012.

6. Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Tanaka M, Narahara K, Shimojima M, Kitao T, Shimada K, Kirikae T.: Development of an immunochromatographic assay for rapid detection of AAC(6')-Ib-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol Methods* 91(1): 114-116, 2012.

図1 栃木県 A 病院における多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析

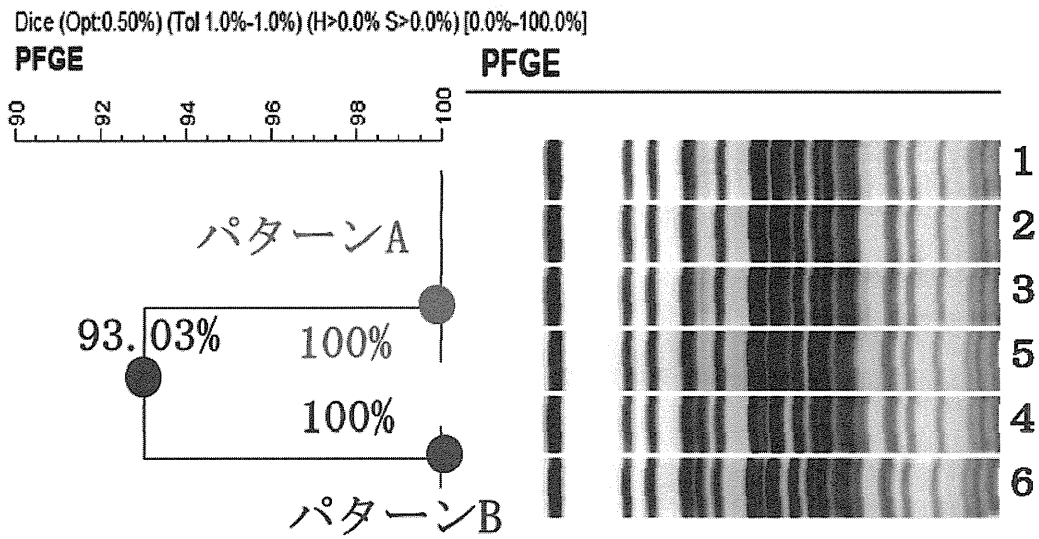
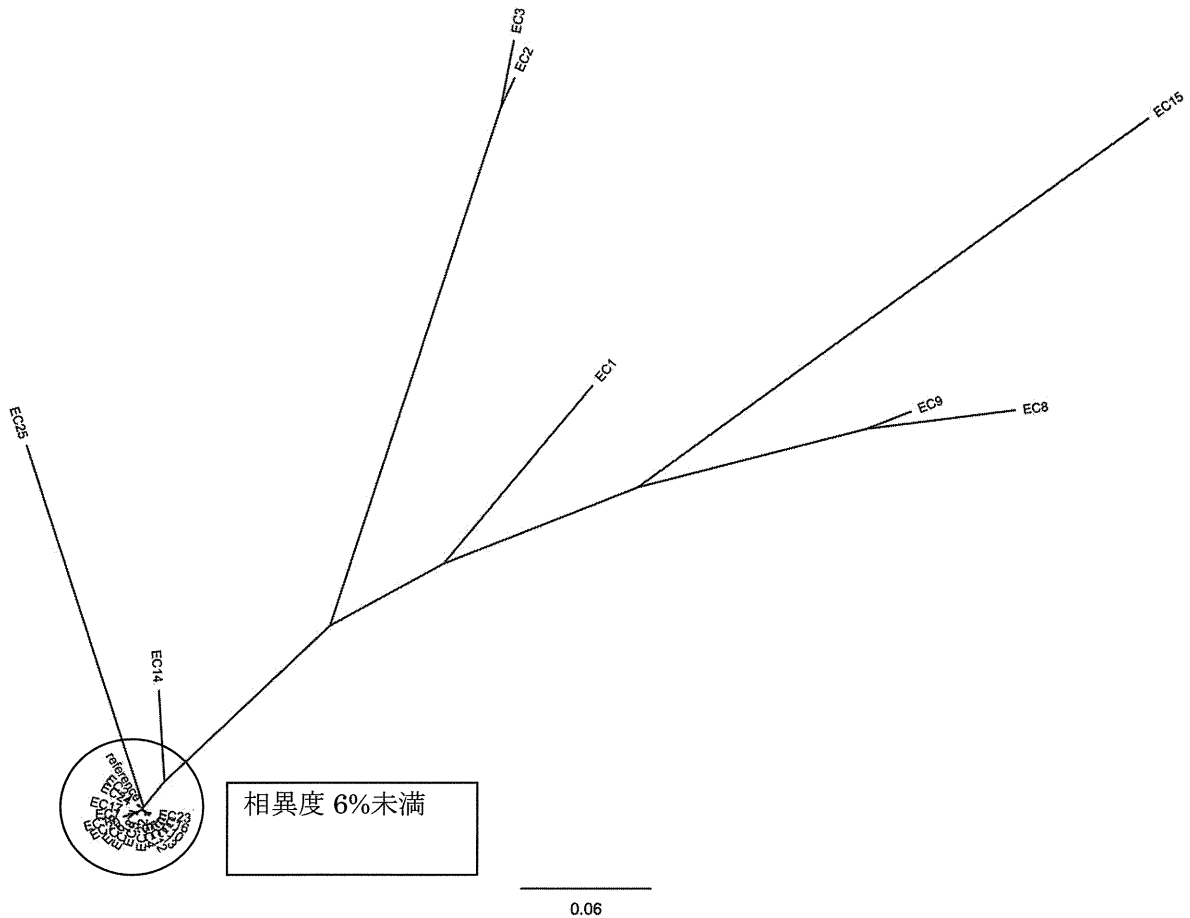


図2 東京都 B 病院におけるメタロβラクタマーゼ産生エンテロバクター・クロアカの分子疫学解析



事例解析例

病原体：メタロβラクタマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae*、メタロβラクタマーゼ産生 *Pantoea agglomelans*

病床数：490 床

研究様式：症例報告

検体材料：糞便、カテーテル尿、吸引痰

分離患者数：10 名

方法：平成 24 年 6 月～8 月及び平成 25 年 1 月に入院患者 10 名から分離された変法 Hodge test 陽性、SMA ディスクを用いたメタロβラクタマーゼ試験陰性の *Klebsiella pneumoniae* 8 株、*Pantoea agglomelans* 2 株について PCR 法による薬剤耐性遺伝子解析を行った。

結果：*Klebsiella pneumoniae* 8 株の薬剤耐性遺伝子はメタロβラクタマーゼである blaIMP-1、*Pantoea agglomelans* 2 株の薬剤耐性遺伝子はメタロβラクタマーゼである blaIMP-11 であった。イムノクロマト法を用いた IMP 型メタロβラクタマーゼ検出試薬クイックチェイサーIMP(ミズホメディー)で検査したところ、*Klebsiella pneumoniae* 8 株、*Pantoea agglomelans* 2 株全てで陽性反応をしめたことから、IMP 型メタロβラクタマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* 及び *Pantoea agglomelans* による院内伝播が起きていることが示唆された。