

## 医療機関における感染制御に関する研究

平成 25 年度総括研究報告書

研究代表者 八木 哲也

平成 26 (2014) 年 3 月

### 研究要旨

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) を含めた多剤耐性菌対策は、国内での多発事例はまだ少ないものの、内外の知見を集約した適切な感染対策についての情報の普及は喫緊の課題であり、簡易な耐性機序の鑑別法の考案や地域連携における耐性機序解析支援を行うと共に、感染対策の資料作成作業を開始した。「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き(案)(070828 ver. 5.0)」の改訂作業も、次年度完成を目指し継続した。またこうした多剤耐性菌対策を地域連携ネットワークを活用して行う際の、その基礎となるサーベイランス活動支援ツールの作成、及び地方衛生研究所等の行政機関の参加への支援を行った。クロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI) 対策については、我が国で初となる多施設共同の疫学研究を開始し、強毒型をふくめた CDI の対策をまとめる作業に着手した。インフルエンザ対策では、季節性インフルエンザ対策について現状調査を実施し、施設間でのばらつきが大きいことが判明した。今後感染対策の均てん化をめざし、資料作成を開始した。ノロウイルス感染症対策については、現状調査、迅速検査の改良、欧米でのガイドライン等の集約、地域連携ネットワークを活用した情報共有と感染対策のシステムの構築を行った。

### 研究分担者 (50 音順)

荒川創一	神戸大学大学院医学研究科 泌尿科学分野 特命教授	腎泌
荒川宜親	名古屋大学大学院医学系研究科 分子病原細菌学/耐性菌制御学 教授	
飯沼由嗣	金沢医科大学 臨床感染症学 教授	
柴山恵吾	国立感染症研究所 細菌第二部 部長	
中澤 靖	東京慈恵会医科大学 感染制御科 講師	
中村 敦	名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター感染制御室 准教授	
藤本修平	東海大学医学部 基礎医学系生体防御学 教授	
村上啓雄	岐阜大学医学部附属病院 生体支援センター センター長・教授	

### A. 研究目的

カルバペネマーゼ産生腸内細菌、多剤耐性アシネトバクターなどの多剤耐性菌、クロストリジウム・ディフィシル強毒株は、欧米ではすでに大きな問題となっているが、我が国ではまだ散発的な出現とアウトブレイクをみる段階である。今後こうした感染制御上重要な菌の出現に備えて、現場で実用的な疫学・感染対策・治療の情報を集約した手引きや指針を作成しておく意義は大きい。またインフルエンザやノロウイルスについては、冬季の流行時の医療機関でのアウトブレイクは大きな問題となっており、現状での対策の状況を踏まえ、最新の疫学情報や内外で有用と報告された感染対策を集約して、医療機関での平時の感染対策、アウトブレイク対策の立案に役立つ手引きを作成す

ることは重要である。

本研究の目的の第一は、多剤耐性菌、クロストリジウム・ディフィシル(CD)、インフルエンザ、ノロウイルスの感染制御についての我が国での現状を整理し、国内外の疫学・感染対策・治療について最新の情報を集約して、各医療機関において活用可能な指針、プロトコルをまとめる際に参考となる資料を作成することにある。第二に感染制御の地域連携ネットワークを通じた、我が国全体の感染制御のレベル向上に資するツール開発や連携に対する提言を行うことである。

## B. 研究方法

本年度の研究班では、まず多剤耐性菌研究については、感染対策についてのわが国での現状調査とアウトブレイク対策も含め国内外の文献レビューを行う。日常診療や地域連携活動の中で検出された耐性菌を収集し、それらの疫学的・細菌学的評価を行い、検査室レベルでの簡便な耐性菌検出法を考案する。さらに「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き(案)」改訂版とそれを補完する解説書の素案を作成する。

CDに関する研究では、国公大協の基盤を活用して、入院患者におけるCD感染症(CDI)の発生率、CDIのリスク因子の探索、CD菌株の分子疫学的調査等を目的とする多施設共同疫学研究を行う。賛同を得られた施設より、発症者からはリスク因子を調査し菌株を回収する。さらに、海外で問題となっているCDの強毒株に対する感染対策についてのエビデンスを収集する。

インフルエンザ研究では、国内のインフルエンザ院内感染対策、特に予防投薬や感染した職員の就業制限などの現状について調査を行う。

またノロウイルス感染症についての研究では、国内でのノロウイルス院内感染事例における感染対策の現状に関する調査、及び国内外での報告例・ガイドライン等の文献的調査を行う。

感染制御の地域連携支援の研究においては、衛生研究所・保健所における多剤耐性菌の確認テストや疫学調査の実施状況について調査を行う。地域連携における情報共有に有用な

ソフトの機能等について検討して、加算1-2施設間の連携で活用できるサーベイランスシートを作成する。

## 倫理面への配慮

薬剤耐性菌の耐性機構を簡便に検出する研究では、日常検査で臨床検体より分離された細菌を解析対象としており、患者の血液や組織等の解析は実施しない。実際のアウトブレイク対応として診療情報を用いた解析を行うが、これは実診療の範囲内で行うものであり、個人情報の保護には細心の注意を払い、解析結果を論文等で公表する際には、匿名化して行う。

一方、CRE アウトブレイク時の対応のまとめや「手引き」への加筆作業では、全て公表された文献等を扱い、診療情報、個人情報など倫理的審査が必要な情報は扱わない。

## C. 研究結果

### 1. 多剤耐性菌対策に関する研究

#### a) 多剤耐性菌対策と簡便な耐性因子検出法についての研究(田辺正樹、八木哲也)

海外で拡散し感染対策上大きな問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(Carbapenem resistant Enterobacteriaceae: CRE)のアウトブレイク対策として海外での報告をまとめた。これまでの報告を集約すると積極的保菌調査、保菌者と医療従事者の厳密なコホーティング、手指衛生の強化、環境消毒の強化、スタッフ教育と感染対策遵守率の継続的モニタリング、患者のクロルヘキシジン浴、環境培養の実施、適切な洗浄・消毒管理が特に重要と考えられた。内視鏡を介したアウトブレイクも3件報告されており、注意が必要と考えられた。カルバペネムのMICが低く検出が難しいCREの簡便な検出法として、各クラスのβ-ラクタマーゼ阻害薬を活用したMultiple Disk Synergy Test(MDST)法は有用である可能性が示唆された。また「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き(案)」改訂版に院内感染対策地域ネットワークについての項を追加した。

#### b) 多剤耐性菌研究と「手引き」のリニューアル(地域連携としての愛知県内の医療機関へのカルバペネム耐性アシネトバクター属菌の解析支援および多剤耐性菌の解説の作成、ならば

に「手引」の更新作業)

(木村 幸司、山田 景子、和知野 純一、  
北仲 博光、荒川宜親)

地域連携の一環として愛知県内の医療機関における感染制御の向上を基礎細菌学的な観点から支援した。具体的には、愛知県内東部地域の医療機関において外傷患者の血液培養によりカルバペネムを含む複数のβ-ラクタム系薬に広範な耐性を獲得した*Acinetobacter* 属菌が分離されたが、当該検査室からの依頼により、この菌株の詳しい解析を行った。その結果、近年、血液検体から分離されることが多く問題視されはじめている、*Acinetobacter soli* という菌種であることが判明した。また、この株は、最近発見された新しいメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)であるTMB-2 とOXA 型カルバペネマーゼであるOXA-58 の両方の遺伝子を保有していることが判明した。また、感染制御の対象菌種として、近年、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の広がりが欧米で大きな問題となっているため、国内の医療現場における感染制御の向上に資するため、CRE の特徴について整理した表 (Fact sheet) を作成した。一方、2007 年の医療法改正に併せて起案した「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き(案)(070828 ver. 5.0)」の改訂作業を継続した。

#### c) 多剤耐性菌対策の現状に関する研究

(中澤 靖)

我が国においては多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクター菌については大規模なアウトブレイク事例は報告されなくなっているものの、依然といくつかのアウトブレイク事例が散見され、更なる耐性菌をターゲットにした感染対策のレベル向上が必要と思われる。近年の内外の耐性菌対策の進展についていくつかの観点について重点的に文献的な考察を行った。今後更に文献的考察を深めていくとともに、来年度実施する我が国における耐性菌対策の現状調査の結果を踏まえ、対策に有用な資料集を作成する。

## 2. 感染制御の地域連携推進のための研究

#### d) 薬剤耐性菌に関する自治体の検査体制構築の支援に関する研究

(鈴木里和、柴山恵吾)

平成23年の医政局指導課長通知で、地方衛生研究所等に院内感染起因微生物を検査できるような体制を充実強化することが明記されたが、その後も薬剤耐性菌の検査体制は他の病原体にくらべ体系化されていないため、その原因についての検討を行った。

院内感染対策の考え方は医療安全対策の枠組みの中で成熟してきており、厚生労働省内の所管は、厚生労働省医政局指導課が担当しており、医療法がその法的根拠となっている。一方、感染症法はその成立の過程として市中感染症を主な対象とし、病原体単位で対象疾患を定めていて、その所管は健康局結核感染症課である。このような歴史的経緯の違いや、市中感染症と院内感染症ではその対策の考え方が異なる事が多いため、地方衛生研究所における院内感染症病原体の検査の体制整備には、これらの法的な枠組みの整備が必要であるが、薬剤耐性菌の蔓延は21世紀における公衆衛生上の大きな、喫緊の課題であり、検査研究機関は、行政的な枠組みの問題点を理解したうえで柔軟に対応し、検査技術自体の普及や維持、改善に努める必要があると考えられた。本年度は、某地方感染症情報センターおよび細菌検査の担当者より聞き取り調査を行い、地方衛生研究所における耐性菌検査の現状を把握し、希望する研究所には検査に必要なPCRプライマーの配布、検査の技術的な支援を行った。

#### e) 感染対策地域連携に活用できるソフトウェアの開発に関する研究

(村上 啓雄、渡邊 珠代、田辺 正樹、  
石黒 信久、藤本 修平)

診療報酬加算に係る感染対策の地域連携で行われる感染対策水準の標準化と向上をめざし、事務作業を軽減して、より有用な連携が可能となるような情報の収集と還元を行うためのソフトウェアの開発を行った。高水準の地域連携を実現している地域の一つである岐阜県の活動を調査し、それにもとづいたシステムの要件を感染対策の実施状況の評価に関する項目と、感染対策の実施による成果(outcome)の評価に関する項目に整理した。この中にはJANIS 検査部門のデータから生成できる項目も含まれることが分かった。概要設計の中で、加算1-2、1-1 の連携、さらに、県レベルでの連携のために必要なシステムは、基本設計を体系

的に行うことで、同時に全国レベルでのデータ集計にも用いることが出来ること、1-2 連繋に限定したシステムの構築と全国レベルの集計が可能なシステムの構築に掛かる費用には大きな違いがないことが分かった。全国レベルのシステム（仮称；感染対策の地域連携支援システム Regional Infection Control Support System; RICSS）の概要設計と費用積算を行った。ハードウェア、OS、DB、ウイルス対策などの基本ソフトウェアを除いたシステム構築の概算額見積もりは16,550,000 円であった。地域での連携を効率化、標準化し、同時に JANIS とデータ、調査内容を補完する調査システムとして位置づけられると考えた。

### 3. クロストリジウム・ディフィシル感染症（CDI）対策に関する研究

#### f) CDI の病院サーベイランスに関する研究 （吉田 弘之、荒川 創一）

CDI による腸炎は抗菌薬関連下痢症の 30% 前後を占めるとされているが、本邦における疫学的研究はない。本年度は、国公立大学附属病院感染対策協議会会員施設 27 施設の参加を得て、平成 25 年 12 月より多施設共同 CDI 疫学研究がスタートした。本研究は本症のわが国における CDI の発症頻度を明らかにし、その病態や重症度、患者要因などについても解析を加える予定で、CDI の治療学および感染制御学に大きく寄与するものである。

#### g) 重篤な CDI へのアプローチに関する研究 （中村 敦）

近年欧米を中心として重篤な CDI が増加してきており、今後我が国においても重篤例の増加が懸念される。重篤例では Binary toxin 産生菌によるものが多く、今後これら強毒株の早期検出に向けた新たな診断法の導入が急務となる。海外での重篤化の予測因子として、腎機能低下、白血球増多・減少、低アルブミン血症が示されており、今後我が国のデータに基づく重篤化の予測因子を検証していく必要がある。重篤例に対する特別な感染伝搬防止策はないが、発症予防のための抗菌薬適正使用をより啓発する必要がある。また新規治療薬や新たな治療法など、重篤例への治療の知見の集約も含めその戦略の確立が必要である。

### 4. 季節性インフルエンザ対策に関する研究

#### h) インフルエンザ研究 わが国の医療機関におけるインフルエンザ対策の実態と課題

（渡邊 珠代、村上 啓雄）

わが国の医療機関における各インフルエンザへの対策状況に関してのアンケート調査を実施した。アンケート対象施設は、全国の感染防止対策加算算定施設(加算1; 1,045 施設, 加算2; 2,552 施設)および岐阜院内感染対策検討会の会員施設(感染防止対策加算算定施設を除いた146施設)とした。回収率は全体で22.5%(加算1; 251 施設、加算2; 508 施設、不明29 施設、岐阜院内感染対策検討会会員施設; 53 施設)であった。ほぼ全ての施設で職員に対してインフルエンザワクチンが接種されていたが、曝露後患者や職員への予防投薬基準、職員のマスク着用基準、インフルエンザ様症状を呈した職員の就業制限や勤務状況、集団発生の判断基準や保健所への届出基準、近隣施設への援助要請基準等については、施設間で差を認めた。今後は季節性インフルエンザ対策の均てん化を図ることを目標に、曝露後予防投薬、院内での感染伝播の予防法、集団発生の判断基準や対応方法を中心に、対策に関する資料集の作成に取り組む予定である。

### 5. ノロウイルス感染症対策に関する研究

#### i) ノロウイルスの感染制御に関する研究

（馬場尚志、野田洋子、飯沼由嗣）

有効なノロウイルス感染制御のための指針作成を目標に、我が国におけるアウトブレイクの実態調査、国内外のガイドラインやマニュアル類の調査検討、迅速かつ高感度なノロウイルス検出法の開発および地域における流行状況の情報共有システムの構築を行った。迅速遺伝子抽出と LAMP 法を組み合わせた迅速診断法は、迅速抗原検査と同等以上の感度が得られた。また、地域での流行状況の情報共有システムを構築し、流行期において必要と考えられる感染対策について情報収集し、指針作成のための資料とした。

### D. 考察

欧米では治療に難渋する CRE のアウトブレイクが発生しており、昨年の G8 サミットでも多剤耐性菌対策を先進諸国がそれぞれに推進

する必要性が取り上げられている昨今において、国内外の知見を集約して各医療施設での多剤耐性菌に対する有効な感染対策に活用できる資料を作成することは、こうした多剤耐性菌の検出がまだ少ない我が国でも喫緊の課題と考えられる。また、細菌検査室の日常業務においてこうした多剤耐性菌が簡便に検出できる体制をとることも重要である。一方でインフルエンザやノロウイルスといった毎冬に流行する感染症においても、毎シーズン我が国でもアウトブレイク事例も見られ、そうした現状を踏まえた上で適切な感染対策を均てん化する必要がある。

本研究班では本年度より、CRE を中心とした多剤耐性菌の感染対策についての内外の文献情報の集約を開始した。また既存の検査法を組み合わせた簡便な耐性菌検出法（MDST）の有用性が示唆された。この方法は検査室での日常業務の中でも簡易に実用できるものであり、今後さらに評価と普及を行っていききたい。同時に地域連携のなかでの耐性菌制御の目的で、耐性菌の耐性機序や分子疫学的解析も継続していききたい。

こうした多剤耐性菌対策については、現在施行されている診療報酬体系での感染対策地域連携ネットワークの活用が重要であり、情報共有・連携により足並みをそろえた感染対策が実施できれば、点ではなく面で感染症制御が可能になると考えられる。その基盤となる耐性菌の検出状況・手指衛生などの感染対策の実施状況・カテーテル関連血流感染症の発生率などのサーベイランス情報の共有を推進するためのツールの素案をまとめた。これは加算 1-1 及び加算 1-2 施設間での感染対策の標準化に大きく寄与しうると考えられる。また、2007 年の医療法改正に併せて起案された「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）（070828 ver. 5.0）」の改訂作業を次年度完成に向けて行っているが、感染対策の地域ネットワークについての記載を追加した。地方衛生研究所や保健所を加えた多剤耐性菌対策の地域連携ネットワークを考えた時には、これらの行政機関がこのネットワークに参加するには、これまでの歴史的経緯や法的な裏付けにおいて問題点がいくつかあることが判明した。そうした問題点を踏まえながら、今後情報

共有を進め、検査技術を普及させ維持していく必要があると考えられた。

CDI については、我が国初となる多施設による疫学研究が開始され、我が国での発生頻度や、発症に関連する患者要因が明らかになることが期待される。同時に我が国ではまだ報告例が少ない強毒型の CDI についてもその感染対策についての海外での知見を集約し、各医療施設で参照できる資料にまとめたい。

インフルエンザ対策については、新型インフルエンザの対策は含めず、あくまで季節性インフルエンザの対策にフォーカスを絞ることとした。本年度の調査では、その対策の中には施設間で差があることがわかった。次年度以降は、インフルエンザ対策の均てん化を目標に、曝露後予防投薬を含めた院内での感染伝播の予防策、集団発生の判断基準や対応方法を中心に、内外での知見やガイドライン・提言を集約して各医療施設で活用できる資料を作成する。

ノロウイルス対策については、今シーズンは特に食品を介したアウトブレイクの事例が見られているが、保健所を介したアウトブレイクの実態調査、内外の知見の調査、迅速検査の改良、及び地域連携を活用した情報共有システムの構築と、流行段階別の医療施設における感染対策について検討した。これらの情報を踏まえ、今後資料作成に取り組んでいく。

## E. 結論

CRE を含めた多剤耐性菌対策については、国内での多発事例はまだ少ないものの、適切な感染対策についての情報の普及は喫緊の課題であり、「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）（070828 ver. 5.0）」の改訂や強毒型をふくめた CDI の対策もふくめ、資料作成作業を開始、継続している。またこうした感染対策を地域連携ネットワークを活用して行う際の、その基礎となるサーベイランス活動支援ツールの作成、及び地方衛生研究所等の行政機関の参加への支援を行った。インフルエンザ・ノロウイルス感染症対策については、現状調査に基づき適切な感染対策の均てん化を行うことが重要と考えられ、そのための資料作成と普及を目指して作業を開始した。

## F. 健康危険情報

本年度分担研究者荒川らの研究成果において、TMB-2 とOXA-58 の2種類のカルバペネマーゼを産生するカルバペネム耐性*A. soli* が、外傷患者の血液培養から検出された。*A. soli* は、2008年に新しく発見された新種のアシネトバクター属菌である。これまでの海外や国内の報告から、*A. soli* は、血液培養で検出される傾向があることが知られており、最近、東北地方の病院で*A. soli* が血液培養で高頻度に分離され、そのうちの何株かは、IMP-1型MBLを産生するカルバペネム耐性株であったという報告も見られる。したがって、今後、*A. soli* は侵襲性の感染症の起原菌の一つとして注目して行く必要性が高く、その動向を監視して行く必要があると考えられる。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
投稿中1件
2. 学会発表
  - 1) Tetsuya Yagi, Natsumi Sato, Kazuhito Hatakeyama et al. Spread of DHA-1 producing *K. pneumoniae* isolates in a Japanese university hospital. 53<sup>rd</sup> ICAAC, Sept 10-13, 2013, Denver USA.
  - 2) 井口光孝、佐藤夏己、八木哲也 他 DHA-1型  $\beta$ -lactamase 産生 *Klebsiella pneumoniae* 院内多発事例の疫学的解析 第25回日本臨床微生物学会総会 2014年2月1・2日、名古屋
  - 3) 蓮井 恵子 他 TMB-2 遺伝子を保有する *Acinetobacter soli* が分離された一例 第25回日本臨床微生物学会 平成26年2月1日、名古屋
3. その他
  - 1) 北仲博光、和知野純一、荒川宜親 外傷患者の血液培養で分離された新型カルバペネマーゼTMB-2 産生*Acinetobacter soli* IASR Vol.34 p. 239: 2013年8月号

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし