

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
「医療機関における感染制御に関する研究」
分担研究報告書

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

研究分担者	柴山 恵吾	国立感染症研究所	細菌第二部
研究協力者	鈴木 里和	国立感染症研究所	細菌第二部
	松井 真理	国立感染症研究所	細菌第二部

研究要旨 我が国の地方衛生研究所における薬剤耐性菌の検査体制が十分に構築されていない背景には、これまで感染症法等の法令や制度上の制限により、検査実績が少なかった事が考えられる。近年、薬剤耐性菌対策が公衆衛生上の重要施策であるとの認識が高まっており、行政的な枠組みが整備されつつあるため、地方衛生研究所の検査担当者を対象とした薬剤耐性菌研修会を開催し、研修プログラムの内容について検討した。有用な研修プログラムとしては、薬剤感受性パターンから耐性機序を推定する方法ではなく、薬剤耐性菌の遺伝子検査とその解釈方法を中心としたものであると考えられた。一方、平成26年にはカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症が感染症法の報告対象疾患に追加され、国立感染症研究所への薬剤耐性菌の行政依頼検査件数も過去最多となった。今後、地方衛生研究所における薬剤耐性菌検査の需要は高まると考えられる。必要とされる検査項目や検査体制は、地域や各研究所によって異なるため、今年度開催した、標準的な研修会のほか、地域ごとの現状を把握し、より柔軟な技術支援を行うことが必要と思われた。

A. 研究目的

地方衛生研究所は、感染症法にもとづく感染症発生動向調査の対象疾患の病原体を取り扱う事が多く、それ以外の病原体の検査体制を構築することは制度上困難であることが多い。さらに、現在問題となっている薬剤耐性菌の多くは院内感染や日和見感染症の原因病原体であり、市中感染症を長く取り扱ってきた保健所や地方衛生研究所では対応経験が少ない。しかし、近年、薬剤耐性菌対策が公衆衛生上の重要施策であるとの認識が高まり、院内感染事例において地方衛生研究所が病原体検査を担う事が増えるなど、薬剤耐性菌の検査体制構築の需要が高まってきている。

現時点では薬剤耐性菌の検査を地方衛生研究所で行うための行政的な枠組みが十分に整備されていない。しかし今後整備が進んだ際には、実施できるよう準備しておくことが望ましく、事前に研修等による技術の普及に努めることが必要である。

薬剤耐性菌の検査には様々な手法があり、かつ、耐性菌の種類も多様である。ウイルス等他の病原体の検査なども合わせて担当している

ことのある地方衛生研究所の検査担当者にそれらを包括的に理解し、かつすべての検査を実施するよう求めることは非現実的である。一方で、医療機関の臨床検査技師、特に細菌を専門とする担当者は、臨床検体由来の様々な薬剤耐性菌を検査したり、関連学会で知識・技術を取得したりする機会が多い。そのため、抗菌薬に対する感受性パターンから薬剤耐性機序を推測するなど、高い専門性を有すること多いものの、PCR法による耐性遺伝子の検出や分子タイピング解析などは設備は費用の面から実施できないことが多い。医療機関が地方衛生研究所に求める薬剤耐性菌の検査は、これらの遺伝子検査であると考えられる。そこで、受講者が自施設において、これらの薬剤耐性菌の遺伝子検査体制を整備する際に有用と思われる研修プログラムの作成を試みた。

B. 研究方法

これまで薬剤耐性菌の検査を実施していなかった地方衛生研究所の検査担当者を中心に、薬剤耐性菌研修を実施した。研修参加者から、現在の検査体制および今後の展望、薬剤耐性菌

研修に関する要望などを聞き取り、ニーズにあった研修プログラムを作成した。

参加者は、薬剤耐性菌研修について問い合わせをしてきた自治体関係者の他、過去に国立感染症研究所細菌第2部に薬剤耐性菌の行政検査を依頼した自治体や過去の当部における薬剤耐性菌研修参加者を介して募集した。研修実地場所は、細菌第2部1室の実験室とし、1回の受講者は6名を上限とした。

また、平成26年9月より感染症法の届け出疾患にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症が追加された。これに伴う行政検査の依頼件数についても検討した。

倫理面への配慮

該当せず

C. 研究結果

1. 研修実施概要

表1に示すように平成26年度に計4回の研修を実施し、20自治体より23名が参加した。遠方からの参加者を考慮し、研修は3日間とし、1日目の午後開始、2日目は全日、3日目は午前中までとした。研修日程および概要決定後、参考資料に示すような実施要項を作成した。

2. 研修内容

地方衛生研究所において微生物検査を実施する担当者は、医療機関の臨床検査技師とは異なる技術特性を持っており、PCRなどの核酸増幅法やパルスフィールド電気泳動法(PFGE)によるタイピング解析に関する手技に習熟しており、検査設備も整備されている。薬剤感受性試験は、ディスク法で実施している事が多く、医療機関に普及している細菌の同定・薬剤感受性の自動検査機器は使用していない。そのため、測定している抗菌薬の種類も医療機関のそれとは異なる。また、食品など患者(臨床)検体以外からの病原体の分離を行っている事もある。扱う病原体としては、腸管出血性大腸菌、カンピロバクター属などの食中毒関連や、インフルエンザなど市中感染症の原因となるものが多い。一方、多剤耐性アシネトバクターなどの比較的稀な薬剤耐性菌や *Clostridium difficile* 等の院内感染関連病原体を取り扱う事は少ない。

以上より、研修では①β-ラクタム系抗菌薬とその臨床的意義についての講義②薬剤感受性試験および各種阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生スクリーニング試験の解釈③分子タイピング法、特にPFGEタイピング結果の解釈④主要な院内感染関連病原に関する座学、の4

点を主な内容とした。実習は、阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生スクリーニング試験のみとし、技術的にすでに実施可能なPCRやPFGEといった分子生物学的手技については行わなかった。これにより、習熟が必要となるスクリーニング試験の判定結果とその解釈に十分な研修時間を確保した(図1、研修プログラム)。

研修最終日には、β-ラクタマーゼ産生スクリーニング試験の結果から、その菌株が保有しうるβ-ラクタマーゼ遺伝子を推測してもらう形式での理解度確認テストを実施した。また、自施設において速やかに薬剤耐性菌の検査体制を構築できるよう、PCR用の陽性コントロールとプロトコール、ボロン酸等の阻害剤、希望者にはプライマーセットを配布した。

3. 法令面の整備と行政検査依頼件数

平成26年度は主に院内感染の原因とされる薬剤耐性菌の検査について、法令面で整備が進められた。平成26年9月の感染症法の改正により、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症が5類全数報告疾患に追加された。また、薬剤耐性アシネトバクター感染症が、定点報告から5類全数報告疾患に変更となった。さらに感染症法に基づく病原体サーベイランス体制が強化された。さらに、薬剤耐性菌レファレンスセンターの設立が検討されつつある。これについては、臨床微生物学会も同様の活動を検討しており、調整中である。

図2に薬剤耐性菌に関する行政検査依頼件数推移を示す。平成26年(2014年)12月までに、16件の約120株の行政検査依頼があった。これは過去10年間で最も多い件数であった。また株数も多く、これは平成26年3月末に、CREの大規模な院内感染事例に関した行政検査依頼があった事が影響している。この行政検査では一部の株について、プラスミド解析を行いその結果を報告した。平成26年12月には、この事例を受け、医政局地域医療計画課課長通知においてプラスミドが関与する院内感染への注意喚起がなされた。

D. 考察

昨年度の検討から、地方衛生研究所における薬剤耐性菌の検査体制が整備されにくい要因として、法令面での制限と、検査実績の少ないことが考えられた。しかしながら、平成26年度は、海外の公衆衛生当局も薬剤耐性菌対策の必要性について発信し、かつ、国内においても大規模な院内感染事例が確認されたことから、法令面および行政的枠組みの整備が急速に進

んだ。

それにより、多くの地方衛生研究所が院内感染の原因となる薬剤耐性菌の検査体制構築に従来よりも積極的となっていた。薬剤耐性菌検査の研修依頼も多く寄せられ、かつ研修参加者を応募した際も比較的速やかに定員に達した。

研修内容については、これまでの研修内容や、参加者の意見をもとに決定した。ただし、参加者の薬剤耐性菌検査経験は、これまで細菌の検査自体をほとんどしたことが無い場合から、すでに研究目的で地域の医療機関から薬剤耐性菌を提供してもらいある程度の知識と検査経験がある場合まで、かなりの幅があった。今後、研修会実施回数を増やしていく中で、基礎編と発展編などに分ける等の対応が必要と思われる。

β -ラクタム薬の概要の講義については、地方衛生研究所の検査担当者にとって、多くの抗菌薬の名称を新たに覚える必要のある事が研修の障害となっていると考えられたため実施した。講義では、数多ある β -ラクタム薬のうち、臨床的に重要な抗菌薬とその理由について解説した。さらに、初心者であっても研修内容の理解が容易となるように、研修で使用する抗菌薬は必要最小限に絞った。

PFGE タイピングを中心とした分子タイピング法の解釈については、市中感染症、特に食中毒事例との解釈の考え方の違いのほか、プラスミド解析の概要についても情報提供を行った。さらに、感染症法の対象疾患ではないが、院内感染関連病原体として重要な *C. difficile* についての座学を実施した。これは、院内感染のアウトブレイク事例として保健所等に報告される可能性の高い病原体であるにもかかわらず、保健行政関係者での認知度が低いため、まずは情報提供を目的として実施した。

今後は、薬剤耐性菌研修参加者を中心に、実際にどのような耐性菌検査依頼があったのか、また、検査を実施する中で解決が困難であった技術的問題点を把握し、対応していく予定である。

E. 結論

地方衛生研究所の検査担当者を対象とした薬剤耐性菌研修を実施し、需要に即した研修プログラムを作成した。さらに行政的な枠組みの整備が進んだことより、今後薬剤耐性菌検査体制の整備が進むことが期待された。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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
3. その他 なし

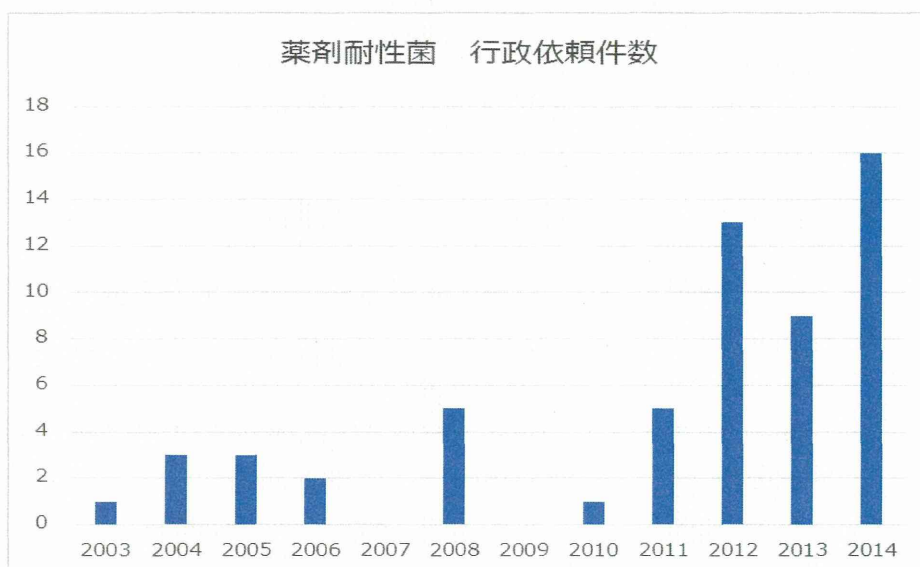
表1 薬剤耐性菌研修 開催日程と参加自治体

2014.8.20-22	広島県立総合技術研究所 保健環境センター保健研究部 広島県立総合技術研究所 保健環境センター保健研究部 香川県環境保健研究センター 保健科学部門 岡山県環境保健センター 川崎市健康福祉局 健康安全研究所 相模原市衛生研究所
2014.8.27-29	高知県衛生研究所 保健科学課 広島市健康福祉局 衛生研究所生物科学部 山口県環境保健センター 保健科学部 徳島県立保健製薬環境センター 愛媛県立衛生環境研究所 衛生研究課微生物検査室細菌科 横須賀市健康部 健康安全科学センター
2014.10.1-3	名古屋市衛生研究所 微生物部 名古屋市衛生研究所 微生物部 茨城県衛生研究所 茨城県衛生研究所 千葉市環境保健研究所 愛媛県立衛生環境研究所
2014.11.19-21	神戸市環境保健研究所 感染症部 兵庫県立健康生活科学研究所健康科学研究センター 感染症部 福岡県保健環境研究所 埼玉県衛生研究所 臨床微生物担当 東京都健康安全研究センター 微生物部

図1 研修プログラム

1日目				2日目			3日目		
研修内容	会場	担当者		研修内容	会場	担当者	研修内容	会場	担当者
10月1日(水曜日)				10月2日(木曜日)			10月3日(金曜日)		
9									
10				薬剤耐性菌検査 (実習:Disk法判定)	A-2-2	鈴木里、松井 鈴木仁	薬剤耐性菌検査 (座学:分子タイピングとその解釈について、研修総括)	2F 細菌第二部 集会室	鈴木里
11									
12				昼食	2F 細菌第二部 集会室				
13	バイオセーフティ 講習会	1F 集会室	棚林先生	薬剤耐性菌検査 (実習:Disk法判定、PCR結果との照らし合わせ)	A-2-2実験室	鈴木里、松井 鈴木仁			
14	研修の概要 薬剤耐性菌検査法	2F 細菌第二部 集会室	松井						
15				C. difficile 感染症 (座学及びコロニー 観察など)	1F 集会室				
16	薬剤耐性菌検査 (実習:Disk法)	A-2-2実験室	松井、鈴木仁 鈴木里 (甲斐、村山)						
17				予備時間					

図2 年別行政検査件数（2003-2014）



参考資料：薬剤耐性菌検査研修会 実施要綱

平成 26 年度（第 3 回）

院内感染に関連する薬剤耐性菌の検査に関する研修

実施要項

1. 目的
院内感染の原因となる薬剤耐性菌等の病原体について、医療機関が地方衛生研究所等に依頼する検査手法と関連知識の取得
2. 対象
地方衛生研究所等における、薬剤耐性菌検査担当者
3. 実施日時
平成 26 年 10 月 1 日 13:00~18:00
10 月 2 日 9:30~17:30
10 月 3 日 9:30~11:30
4. 実施場所および研修担当
場所：国立感染症研究所 村山庁舎
(東京都武蔵村山市学園 4-7-1)
担当：国立感染症研究所 細菌第二部
5. 研修内容
多剤耐性アシネトバクター・腸内細菌科カルバペネム耐性菌、バンコマイシン耐性腸球菌について講義と実習
薬剤感受性試験結果の解釈方法
ディスク法によるβ-ラクタマーゼ産生のスクリーニング方法
PCR法による薬剤耐性遺伝子の検出
分子タイピングの方法とその解釈について
*Clostridium difficile*について講義と実習
*C. difficile*感染症および細菌学的検査法に関する概論
6. 持参するもの
筆記用具

問い合わせ先
国立感染症研究所・細菌第二部一室
電話：42-561-0771(内線 3546)

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
「医療機関における感染制御に関する研究」
分担研究報告書

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

研究分担者	藤本 修平	東海大学医学部基礎医学系生体防御学
研究協力者	村上 啓雄	岐阜大学医学部附属病院生体支援センター 地域医療医学センター
	渡邊 珠代	岐阜大学医学部附属病院生体支援センター
	田辺 正樹	三重大学医学部附属病院
	石黒 信久	北海道大学病院 感染制御部

研究要旨

診療報酬加算に係る感染対策の地域連携の事務作業を軽減し、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い、地域連携の基本部分の標準化とその効率化によって、地域連携で行われる感染対策水準の向上を促すことを目的に研究を行った。システム要件を整理し、システムの概要設計を行ったところ、加算 1-2、1-1 の連携、さらに、県レベルでの連携支援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、構築に必要な経費は加算 1-2、1-1 の連携支援のシステムと大きな違いがないことが明らかになった。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**）は、全国の加算 1-2、1-1 の連携、県レベルでの連携を支援し、同時に、感染対策の実施状況とその **outcome** に関する全国レベルの調査となり、感染対策の標準化に結びつくとともに、政策決定に重要な情報をもたらすと考えた。本年度は、収集/還元データの最適化のための手作業による支援試行、抗菌薬情報取得と、抗菌薬適正使用の評価指標について、「抗菌薬使用動向調査の Web システム構築および感染対策防止加算における客観的指標の探索に関する研究」（研究代表者 三重大学 村木優一）との連携調整を行い、共通のデータ取得法、評価法の採用を行う方針を決定した。来年度、システムの詳細について再度検討し、最終的な仕様を決定して実現を目指す。

A. 研究目的

感染対策の地域連携の重要性は以前から議論されてきたが、平成 24 年 3 月の厚生労働省課長通知により保険点数加算が行われることになり、多くの医療機関が参加する様になった。加算 1 および 2 に対して、ある程度具体

的な実施内容が示されているが、実施内容は施設ごとに異なり、また、実施に際しては特に加算 1 の施設の負担が大きい。

一方、診療報酬加算に係る感染対策の地域連携には平成 24 年 10 月 24 日現在で、全病院の約 40% が加算 1 また

は2に届け出をしている。400床以上の病院においては、70%が届け出を出しており、400～499床では届け出の75%、500床以上では87%が加算1であった。

加算1または2の届け出施設の当該制度への評価はおおむね良好であるが、連携のために相互比較をする場合、資料の作成に伴う負担が大きいという意見が多く聞かれる。

加算2の施設は、要件として、JANISに相当する全国サーベイランスへの参加が義務づけられ、実際には、殆どの施設が、JANIS 検査部門に参加している。

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）「抗菌薬使用動向調査の Web システム構築および感染対策防止加算における客観的指標の探索に関する研究」（研究代表者 三重大学 村木優一）では、Web システムを用いた手入力による抗菌薬使用量データ取得と抗菌薬適正使用を評価するための評価指標の研究を行っている。手入力によって、評価指標として定めた指標（患者日あたりの抗菌薬使用当量などの加工された値）を集めているため、1）入力の労力が大きい、2）指標を変えると、過去のデータとの連続性が無くなる。と言う問題を含んでいる。

病院システムからオーダーごとの実施情報、処方情報を一定の背景情報とともに、取得することが出来れば、丁度、JANIS 検査部門で一検体ごとの検査情報を検体背景情報とともに取得しているように、きめ細かな投薬情報が得られることになり、抗菌薬適正使用の指標が変化しても対応出来る可能性が高い。また、病院システムか

ら取得できるので、入力の労力は不要となる。この方法について検討をし、村木班と調整した。

昨年度、全国レベルの感染対策の地域連携支援システム（仮称 RICSS）の概要をまとめ、構築に必要な経費の概算は、JANIS 等への接続部分を除いて、¥16,550,000、これに基本ソフトウェア、ハードウェアが約¥1,000,000 と見積もった。

今年度は、収集データ・還元データの正当性、適切性を評価するために手作業による連携支援の試行をおこなった。

B. 研究方法

● 倫理面への配慮

本研究は、主に、ソフトウェア、システムの概念の確立、仕様の策定、基本設計をおこなうもので直接、患者、患者等の個人情報を扱うものではない。研究期間中に行う調査、実験的試行においても、患者、患者等の個人情報を扱うことはない。また、病院の感染対策に関する情報を扱う場合も、当該病院の同意の下に、研究協力の謝意を示す場合以外は病院名などの匿名化を図り、特定の病院、団体、個人の不利益、または、利益に結びつくことがない様に十分に配慮する。

● 抗菌薬適正使用に関する情報収集の方法と評価法の検討

一般社団法人 医療福祉情報システム工業会（JAHIS）に問い合わせ、抗菌薬の処方、注射実施情報の標準化について情報を得た。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）「抗菌薬使用動向調査の Web システム構築および感染対策防止加算における客観的指

標の探索に関する研究」(研究代表者三重大学 村木優一)の班会議に参加し、抗菌薬使用状況情報収集調査の方法、適正使用の評価法について意見調整を行った。

- 手作業による感染対策の地域連携支援システムの収集データ、還元データの作成試行と意見集約

北海道大学、金沢医科大学、名古屋大学、三重大学を加算1施設として、連携する加算2施設を加えて14施設で試行を行った。

岐阜大学を中心として岐阜県で用いていたExcelによるデータ収集シートを、昨年度の研究班での議論を踏まえたものに改変し初版とした。これを、加算1の施設で検討をして頂き、頂いたご意見を集約して、データ収集シートを改訂した。改訂したシートを用いて試行を行い、還元データを作成し還元した(表1)。

施設からのご意見、問題点の指摘、作業時の問題点をまとめた。

1. データ収集用シートの配布と内容確認
2. データ収集用シートの改定
3. 改訂版データ収集用シートの協力施設への配布
4. 改訂版データ収集用シートへの入力試行
5. 入力済みデータシートの回収と集計
6. 還元情報の作成とフィードバック
7. 協力施設からの意見聴取

(表1) 手作業による感染対策の地域連携支援システムの収集データ、還元データの作成試行と意見集約手順概要

- 地域連携を支援するシステムの普及

他の研究プロジェクト、学会総会等と共催で2DCM-webの実習ワークショップを開催した。

C. 研究結果

- 抗菌薬適正使用に関する情報収集

の方法と評価法の検討

JAHISに問い合わせたところ、すでに、「JAHIS 注射データ交換規約 Ver.2.0C」、「JAHIS 処方データ交換規約 Ver.2.1」(図1)が利用可能であることが分かった。コード類についても、同規約推奨のHOT9コードを用いればよいことが分かった。当該の規約はHL7(V2.5)を用いて作成されている。



(図1) JAHISの処方、注射データ交換規約
これらの規約は、国際的な医療保健情報交換規約であるHL7を用いて定義されている。6.3 注射実施情報通知(RAS/RRA)に加えてOBXセグメントによって身長、体重を取得するのが良いだろう。

「JAHIS 注射データ交換規約 Ver.2.0C」については「6.3 注射実施情報通知(RAS/RRA)」の「RAS 注射実施メッセージイベント(O17)」メッセージを、「JAHIS 処方データ交換規約 Ver.2.1」の「6.1 処方依頼情報通知(RDE/RRE)」については「RDE 処方オーダーメッセージ(イベントO11)」を用いれば、当該規約に準拠したシステムから情報を取ることが出来ることが分かった。

これらにOBXセグメントなどを加え、身長や体重などを含めた背景情報を取るため、どの様な情報を集めるか村木班で検討をして貰うことになった。

データの取得、評価法については、当面、村木班のWebによるデータ収集(手入力)とその評価指標を利用し、村

木班のサーバーからデータを受け取る方法について検討するが、将来的には、村木班の「抗菌薬使用動向調査」を、上記の規約で情報を集める調査に変更し、RICSSは継続的にそのデータを受け取る方法を検討している。

- 手作業による感染対策の地域連携支援システムの収集データ、還元データの作成試行と意見集約

(表1)に示した手順に従って、加算1の北海道大学、金沢医科大学、名古屋大学、三重大学に、初版のデータ収集シートを配付して意見聴取を行

った(表2)。シート上にこれらの意見を反映させ、入力可能な部分だけの入力で可とする、それぞれの用語の定義を明確化、調査対象耐性菌を追加、な

- ・施設間でレベルの差があるため、データ入力は可能な箇所だけでも良いのではないか。
- ・連携している加算1の施設も含めるのか。
- ・収集項目の追加について。(MSSA、大腸菌、VRE、MDRP、MDRA)
- ・各収集項目の意義について。
- ・各項目の定義について(新規と総数、等)

(表2)初版データ収集シートに対する、北海道大学、金沢医科大学、名古屋大学、三重大学からの意見要約

病院名	加算	病床数	床	細菌検査室
のべ在院日数	(文科省数/入院日・退院日を含める)			2014年9月データ

1 ICT活動の状況
ICTミーティング、会議の実施回数
ICTラウンドの実施回数
その他の活動()

2 薬剤耐性菌等の検出状況(患者数でお答えください)

2014年9月検出		総数	新規数
MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)			
MSSA(メチシリン感受性黄色ブドウ球菌)			
黄色ブドウ球菌(MRSA+MSSA)	0	0	
全大腸菌(<i>E. coli</i>)			
ESBL産生菌			
内訳			
ESBL産生 <i>E. coli</i>			
ESBL産生 <i>K. pneumoniae</i>			
ESBL産生 <i>K. oxytoca</i>			
ESBL産生 <i>P. mirabilis</i>			
CDTキシン			
VRE(バンコマイシン耐性腸球菌)			
MDRP(多剤耐性緑膿菌)			
MDR(多剤耐性アシネトバクター)			
その他()			

※その他の項目には、MDRP、VREなどをご記入下さい。欄が足りない場合は、以下にご記入ください。

3 血液培養の実施状況

血液培養提出数	セット	セット=好気ボトル1本+嫌気ボトル1本としてください
1セットのみの血液培養提出数	セット	
血液培養陽性数	セット	複数セット採取率=#DIV/0! %
汚染検体数	セット	

4 擦式アルコール手指消毒薬の使用状況

擦式アルコール手指消毒薬の使用量

使用しているアルコール製剤	使用量	測定している場合の測定方法	1回量	擦式アルコール消毒薬の使用率
①	mL		mL	#DIV/0! mL/1000入院患者数・日
②	mL		mL	#DIV/0! mL/1000入院患者数・日
③	mL		mL	#DIV/0! mL/1000入院患者数・日

5 抗菌薬の使用状況

系統	薬品名	商品名(代表例)	採用の有無	月間使用量(%)
アミノグリコシド	ストレプトマイシン	ストレプトマイシン	<選択>	
	カナマイシン	カナマイシン	<選択>	
	アミカシ	アミカシ	<選択>	
	ゲンタマイシン	ゲンタシ	<選択>	
	シベカシ	ハニマイシン	<選択>	

(図2)初版データ収集シートを改良した試行版シートの一部
任意入力の範囲、用語の定義の明解化、調査対象耐性菌の追加などを行った。

① 4大学およびその関連施設への配布

- 2014年9月3日配布、10月20日締切
- 加算1;6施設、加算2;7施設、加算不明;1施設よりデータ回収。
- 2014年9月分データを収集(加算1の1施設、加算2の3施設は、2014年12月分データ)

② 還元データをフィードバック

- 2014年1月

(表3) 試行版データ入力シートによる試行の実際
14施設の参加を得て実施。シートの配付、回収、集計、還元データの作成、情報還元、意見収集は全て手作業で、岐阜大学渡邊珠代先生が実施した。

石川県A病院	武内病院
石川県B病院	津生協病院
石川県C病院	遠山病院
金沢医科大学病院	名張市立病院
KKR札幌医療センター	北海道大学病院
榊原温泉病院	名古屋大学医学部附属病院
札幌北榆病院	三重大学医学部附属病院
	名城病院

(表4) 試行参加協力施設

どの対策を取った(図2)。協力いただいた14施設を対象に試行を実施した(表3,4)。

1ヶ月のみの試行であったため、還元データに経時変化を示すデータを含めることが出来なかったが、例とし

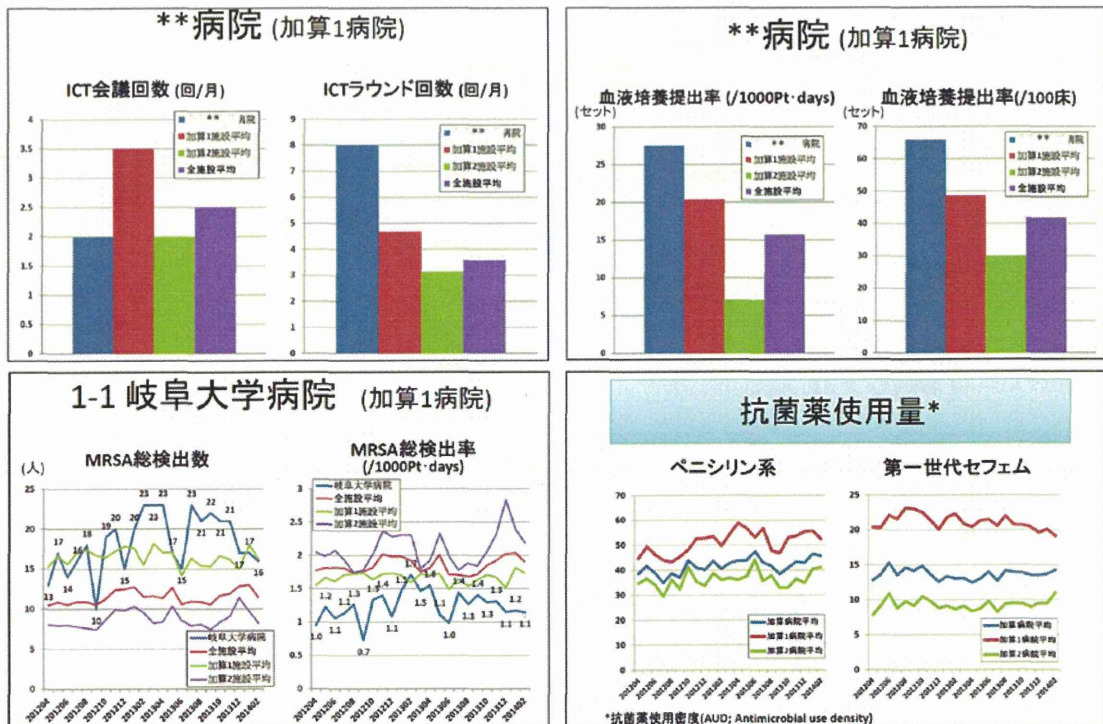
- ① 大変参考となるデータであり、ICTメンバーにフィードバックし、当院の問題点の改善への貴重な題材としたい。
- ② 我々臨床現場にいる者への進むべき道を示してもらっている気がする。
- ③ データが自動でグラフ化されると、使いやすいと思う。
- ④ 病院の規模(病床数など)別のフィードバックデータもあれば良い。
- ⑤ 薬剤耐性菌の検出状況に関して、培養や検査の提出数の情報も追加すると良い。
- ⑥ 大腸菌の新規検出数のカウントが大変だった。
- ⑦ 擦式アルコール製剤の使用量は、一部の病棟でのみ測定しているため、全入院患者数で割ると、実際と合わないデータになってしまう。
- ⑧ 腎機能障害患者や小児患者が多いため、AUD値が過小評価される恐れあり。
- ⑨ MSSA、大腸菌の検出数を新規・総数で分けることの必要性について。自院では区別していないが、他院ではされているのか。

(表5) 参加施設からのご意見

問題点の指摘(⑥~⑧)、改良への助言(③④⑤)とともに、還元データの有用性(①②)を指摘するご意見を頂いた。

て、岐阜県でのデータを添付した。(図3)

データの収集方法、還元データにつ



(図3) 還元データ例

試行は1ヶ月間のデータのみで行ったため、経時変化を示す還元情報は岐阜県でのデータを借用した。



(図4)2DCM-web実習ワークショップ
ポスターの一部(上段)、平成26年2月第25回日本臨床微生物学会総会(名古屋:写真左上)、平成26年9月第89回北海道医学検査学会(岩見沢:写真右上)、平成27年1月第26回日本臨床微生物学会総会(東京:写真左下)平成27年2月第30回日本環境感染学会総会(神戸:写真右下)

いて、協力施設から寄せられた意見をまとめた(表5)。作業の困難さ、データの精度、データの必要性についての指摘、還元データについての改善案とともに、問題点の改善に役立つ、感染対策の方向性を示している、という積極的な評価を得た。

● 地域連携を支援するシステムの普及

2DCM-webの普及を図るため、第89回北海道医学検査学会、第26回日本臨床微生物学会総会/学術集会、第30回日本環境感染学会総会/学術集会において、1)同学会総会・学術集会、2)群馬大学文部科学省特別プロジェクト事業「多剤耐性菌制御のための薬剤耐性菌研究者育成と細菌学的専門教

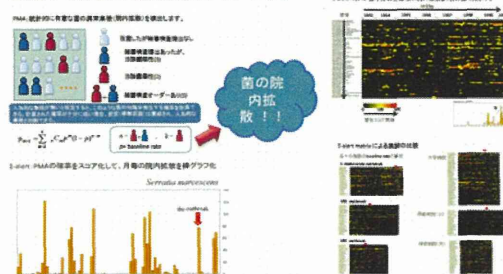
2DCM-webの未来

2DCM-webのepi-curveは、菌の検出状況から院内拡散を疑う有力な手がかりになります。しかし、2DCM-webを見るか見ないかは、検査室、感染対策室などで菌の院内拡散(菌の異常な集積)を疑うか疑わないかに掛かっています。

私は、平時の菌の分離状況(ベースラインレート)と検査をした人数、その菌が検出された人数から、二項分布を用いて、その菌の分離が統計的に平時の検出の範囲内と言って良いのか、異常な集積と考えるべきなのかを自動的に判定する方法「菌の異常集積の自動検出」(PMA: Probability-based Microbial Alert)を開発しました。これによって、すべての菌種の病院全体、特定ユニット、短期、長期のすべての院内拡散を自動的に検出できます。

PMAの警告をスコア化(集積なし:0点、異常な集積:1, 2, 3;より異常な集積により高いスコア)して棒グラフ(Σ -alert)、カラ-マトリクス化(Σ -alert matrix)する事で、「いつ見るか」、「どれが危ないか」をより高精度で示せます。

現在、PMA、 Σ -alert、 Σ -alert matrixをJANISなどのサーベイランスに応用する方法の研究を進めています。



(図5)「2DCM-webの未来」2DCM-web実習ワークショップ掲示菌の院内拡散の確率的検出(PMA)、それを用いた菌の院内拡散の評価法である Σ -alert、 Σ -alert matrixにも関心を示す参加者が多かった。

育」(群馬大学・国立感染症研究所・名古屋大学・東海大学)、3)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「医療機関における感染制御に関する研究」(研究代表者 八木哲也)と本研究の共催で、2DCM-webの実習ワークショップを実施した。

100 m²程度の会場に、実習用システムをインストールしたパソコン7台、ディスプレイ、リンターを用意して行った。毎回数名の臨床検査技師、医師が実習の指導に当たり、ポスターパネルによる詳細説明と実習システムによる実習を行った(図4)。

2DCM-webの普及とともに、システムに対する理解が進んでおり、施設内での菌の拡散状況を経時的に評価する、菌の確率的異常集積警告(Probability-based Microbial Alert ;

PMA) とそれを応用した Σ -alert、 Σ -alert matrix に関する展示 (図 5) にも興味が集まっていた。

D. 考察

感染対策の地域連携を支援するシステムの構築を計画した。実際に地域連携を行っている施設を調査し、要件を抽出し、1-2 連携、1-1 連携、県レベルでの連携を支援するシステムの構築を計画したが、1,000 万円以上の経費が掛かることが見込まれた。これに対して、県レベルの上にもう一層を加え、全国レベルでこれらの支援を行いながら、もう一方で、収集したデータを、全国レベルの感染対策の実施状況とその outcome の調査として利用するシステムの構築を行っても、システムの複雑さ、マンマシンインターフェイスに大きな差がないため、システム構築にかかる経費はさほど変わらないことが予測できた。

概要設計を行い、経費の概算を積算したところ、JANIS 等への接続部分を除いて、¥16,550,000、これに基本ソフトウェア、ハードウェアが約 ¥1,000,000 と算出された。

一方、細菌検査に掛かるデータは、JANIS 検査部門から取得可能であり、加算 1 の病院の要件に JANIS 相当サーベイランスが義務づけられ、多くの施設が JANIS 検査部門に参加していることから、将来的に当該データは JANIS 検査部門のデータとひも付けて、同サーバーから取得するのが適当と考えた。

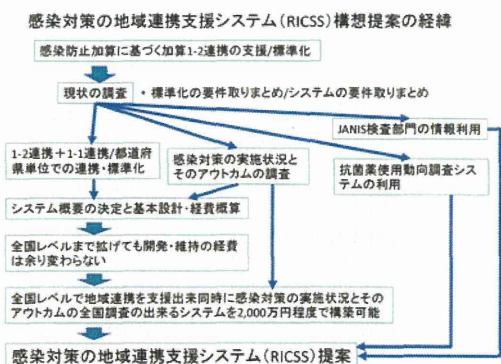
さらに、「抗菌薬使用動向調査の Web システム構築および感染対策防止加算における客観的指標の探索に関する研究」(研究代表者 三重大学

村木優一) において、抗菌薬適正使用のための指標の探索と抗菌薬使用に関するデータの電子的収集を計画しており、抗菌薬適正使用の指標については歩調をそろえることが適当と考えた。

当該班では、指標化した抗菌薬使用量を Web browser 画面からの手入力で収集する方法を検討していたが、指標に関する検討では、将来的に指標が変わりうることが予測できた。Web browser 画面からの指標化したデータの手入力は、そのような変化に対応が出来る一方、もともとなるデータの収集が行われないうちに、指標が変わると、データの連続性が失われる問題がある。同時に、手入力に頼っている限り、その前の指標の算出作業とともに、手入力の手間や、誤入力の問題が避けられない。

JANIS 検査部門のデータ収集は、標準化と標準化を意識した運用を徹底した結果、検査機器や検査機器につながれた情報機器から自動的に得られる標準フォーマットのデータをインターネットを介して収集する方法で行われており、サーベイランス参加医療機関は、日常の細菌検査業務を実行するだけでサーベイランス用のデータを得ることが可能になっている。

医療保健情報の標準化は、徐々に進んでおり、業界団体による通信規約の決定と公開も徐々に進んでいる。保険請求が電子化 (レセプトオンライン請求) が行われたことも拍車を掛けている。注射の実施、処方についても HL7 2.5 による通信規約の制定が完了しており、利用可能である。これらのデータは、一処方、一実施ごとの粒度の細かい情報であり、患者背景情報も同時に取得可能であり、あらかじめ適当な



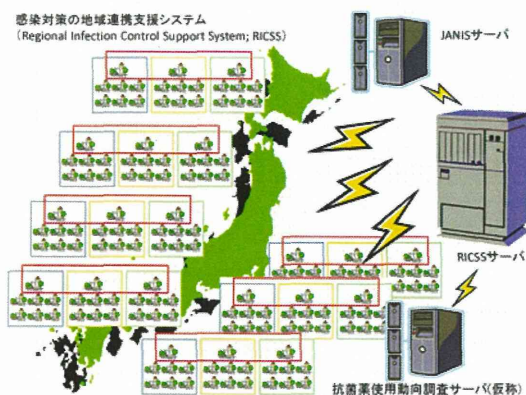
(図6) 感染対策の地域連携支援システム (Regional Infection Control Support System; RICSS) 構想提案の経緯
RICSSは加算1-2連携、県レベルでの連携を支援しながら、連携のために収集したデータを集計することにより、感染対策の実施状況とそのoutcomeの全国調査を実現する。その構築費用は、1-2連携支援をするサーバー構築と大きな違いがない。

患者背景情報を取得できるように規約を作っておけば、指標の変化にも対応可能である。このため、村木班と、当面は Web でのデータ収集を行うが、将来的に病院システムなどからのデータ取得を行うことを目標として、同時に取得すべき患者背景情報の決定を行うことを調整した。これを村木班の成果の一部とすることになった。

これらを鑑みて、JANIS 検査部門からのデータ輸入、村木班サーバー（抗菌薬使用動向調査システム）との連携を視野に入れた RICSS 構想を考えた。(図 5, 6)

JANIS に実装されている、菌の院内拡散拡散システムである 2DCM-web の実習ワークショップを地域連携支援の一部、および、現場からの要望聞き取りのために開催した。

ワークショップ会場で、2DCM-web の地域連携での活用とともに、菌の確率的異常集積警告とそれを応用した Σ -alert、 Σ -alert matrix に関する展示に興味を示す参加者が多く見られた。JANIS に参加するだけでこれらの情報も得られるようになれば、これと、RICSS により総合的な感染対策支援



(図7) 感染対策の地域連携支援システム (Regional Infection Control Support System; RICSS) 構想
RICSSは加算1-2連携の支援を基本機能として、1-1連携、県レベルでの連携の支援を行い、同時に、全国レベルでデータの集計を行う。細菌学的検査結果については、JANIS検査部門サーバーと抗菌薬の使用状況については抗菌薬使用動向サーバー(仮称)と連携をすることで、データ入力省力化を図ることが出来る。

が可能になると考えた。

PMA の軽量バージョンである PMAL が JANIS に実装されると、アウトブレイクの早期発見、未然の予防が可能になり、 Σ -alert、 Σ -alert matrix による、院内感染対策の評価と問題点に関する情報が得られるようになる。JANIS では既に薬剤耐性菌の分離状況を他の施設との比較、当該施設の過去データとの比較によって、抗菌薬適正使用を含む院内感染対策の評価基準を一定のレベルで提供しているが、RICSS が感染対策の実施状況をこれらのデータとともに還元することにより、感染対策の実施状況と outcome を適切に結びつけて評価できるようになる (図 8)。

これまでに、国レベルの継続した感染対策の実施状況に関するサーベイランスや、同様の outcome についてのデータ収集のシステムは国の内外に存在しない。このようなサーベイランスは、どの様な感染対策を標準として国が示すべきかと言う判断の材料となるとともに、全国の平均と、その outcome、良い outcome を得ている群



(図8) JANIS、RICSSを中心とした総合的な感染対策支援
RICSSは感染対策の実施状況とそのoutcomeについての標準化を促し、JANISは感染対策の具体的な問題の指摘を支援する。問題の認識と、対策の適正化によって高度な感染対策の標準化を実現する。

のプラクティスについての情報を施設にフィードバックすることで、施設側が自ら、良いプラクティスを行うように促す効果があると考えた。

概算では、RICSS 構築の費用は、JANIS、抗菌薬使用動向システムとの接続を除いて、1,800 万円程度である。日本国内の病院数は約 8,500 であり、その 40%にあたる約 3,400 施設が、平成 24 年 10 月の段階で加算 1 または 2 の届け出を行っている。

これらの施設の半数がこのシステムを利用したとすれば、一施設あたりの負担は 1 万円程度であり、初期費用以外の運用費はさらに小さいことを考えると非常に効率の良いシステムであると考えられる。

適当な運営母体のもとで RICSS が実現し、JANIS などと有機的に結びつくことで、高精度で標準化された院内感染対策が実現すると考える。JANIS が厚生労働省の事業として運営されていることを考えると、RICSS についても、相当する事業として運営されることが円滑な運用に結びつくと考えた。

E. 結論

「感染対策の地域連携支援システム (Regional Infection Control Support System; RICSS) (仮称)」の実現は、JANIS 事業と相俟って、経済的に効率よく、院内感染対策の高精度化、標準化を叶える。さらに、行政に対して、施策の根拠となる有用な情報をもたらす。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 藤本 修平.感染対策サーベイランスにおける新しい取り組み-耐性菌時代の院内感染対策と 2DCM-web-. 化学療法の領域 2014;30: 224(1108)-238(1122).
- 藤本 修平.耐性菌と戦う臨床細菌検査の有効活用法 -電子化による感染対策の高精度化-. 日本臨床微生物学会雑誌 2014;25 (1) : 1-9.
- D. Minh Nguyen, Hiroshi Deguchi, Manabu Ichikawa, Tomoya Saito, and Shuhei Fujimoto "An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation.", (2014) Public Health Frontier, 3, 63-74.

2. 学会発表

- 第 26 回日本臨床微生物学会総会ワークショップ「2DCM-web ワークショップです。JANIS 検査部門参加中、参加予定の皆さん、是非のぞいてください。」
- 第 30 回日本環境感染学会総会ワークショップ「JANIS 検査部門参

加中、参加予定の皆さん!! 30分で
2DCM-web が分かって使えるよう
になる WS(ワークショップ)です。
参加中の皆さんは医療機関コード
とパスワードを持って集合 !」

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Clostridium difficile 感染症の病院サーベイランスに関する研究

研究分担者 荒川 創一 (神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野特命教授)
研究協力者 吉田 弘之 (神戸大学医学部附属病院感染制御部副部長)

研究要旨

Clostridium difficile 感染症 (*Clostridium difficile* infection、以下 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。本研究は本症のわが国におけるその発症頻度を明らかにし、その病態や重症度などについても解析を加えることにより、CDI の治療学および感染制御学に寄与するものである。

A. 研究目的

これまで、CDI に関するわが国での疫学的研究はほとんどなく、その罹患率、診断・治療の実態、重症病態の解析、転帰などの詳細は推定の域を出ておらず、治療に当たる際には海外の文献に頼るほかはなかった。

国内で、国公立大学附属病院という質の揃った多施設でデータを集積し、客観的な状況を把握することは、今後の本症臨床における医学的意義において大きいものがあるといえる。

本研究では、わが国での CDI の 2 歳以上入院患者における Incidence (発生率) を推定すること、CDI のハイリスク群を同定することを目的とする。また、*C. difficile* の臨床分離株を得て、薬剤感受性や分子疫学的解析等を行うことにより以下のことが明確にできると思われる。

- 1) *C. difficile* の保菌率が明確になり、その院内感染防止等に資することができる。
- 2) CDI を的確に診断することにより、当該患者を適切な治療に結びつけることができ、その腸炎の早期治癒が期待できる。
- 3) *C. difficile* サーベイランスにより、わが国における CDI の発症率を知ることができ、本症への今後の対応や院内感染対策に寄与できる。

B. 研究方法

(対象)

本研究に参加する国公立大学附属病院で以下の基準を満たす入院患者を組み入れる。

- ・ 2 歳以上の入院患者
- ・ 24 時間以上病院に滞在した者 (外来のみの患者は除く)

(症例定義)

以下の条件を満たす患者を CDI と定義する。

1. 症状: 直近 24 時間以内に 3 回以上の軟便、または 24 時間以上の下痢症状の持続
2. 検査:
 - ・ 酵素免疫測定法【イムノクロマト迅速キットを含む】で CD 毒素陽性 (毒素陰性で抗原のみ陽性の場合、培養を行い生えてきた菌で CD 毒素陽性を確認)
 - ・ 最初から培養し陽性で CD 毒素も陽性
 - ・ PCR で CD 毒素遺伝子陽性のいずれかを満たす。

*ただし、上記に限らず、CDI と考えられる検体はなるべく培養に供し、*C. difficile* の分離を行うこととする。培養で得られた菌株はクックドミート培地で保存し、一定期間を置いて、神戸大学医学部附属病院感染制御部 吉田弘之あて郵送する。

神戸大学では、分離株の毒素の証明および解析を行う。

(実施場所)

本研究に参加する国公立大学附属病院

(サーベイランスの方法)

本研究においては、糞便という排泄物が検体であり、サンプル収集に患者苦痛は伴わない。また当該患者の便中のクロストリジウム・ディフィシルの存否は第三者にはわからないような試験デザインとする。

(サーベイランスの実際)

以下のいずれかとする。

(1) 全病院サーベイランス：検査部で *C. difficile* が陽性となった数（分子）をカウントし、全病院入院患者数を分母として、感染率を算定する。

(2) 限定病棟ターゲットサーベイランス：調査対象の病棟を選択し、当該病棟における全入院患者をサーベイランスの対象として組み込む。組み込まれた患者は、医療スタッフにより CDI の臨床症状の有無を毎日確認されることによりアクティブサーベイランスに編入される。直近 24 時間以内に 3 回以上の軟便または 24 時間以上下痢症状の持続する臨床症状が観察された場合には、CDI であるか否かの検査のため、便検体は臨床検査室に送られる。各下痢症状の発現ごとにただ 1 つの便検体のみ検査されることとする。検査結果所見が最終診断となる。アクティブサーベイランスは退院をもって終了となる。対象病棟は、①腫瘍・血液内科、②呼吸器内科、③小児科、④消化器外科、⑤心臓血管外科、以上の 5 種のいずれかとし、いくつ選んでもよい。

倫理面への配慮

本研究は通常の診療の中で行われる糞便を検体とした調査研究であり、全く侵襲性を伴わないこと、および疫学研究のうちの観察研究であり介入研究ではないこと、文部科学省・厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」の記載のうち、インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則の中の②当該方法によること、研究対象者の不利益とならないこと。③ 当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施できず、又は当該疫学研究の価値を著しく損ねること。に相当する（同意を得る作業が患者に根拠のない不当な不安感を与え同意取得が得られない例が増えると、正確なサーベイランスとはならず、本邦でいまだ CDI の罹患実態が不明確な現在、そのようなバイアスが

かかる懸念のあるデザインは極めて好ましくないと判断される）ことから、本研究の内容を当該病院内に掲示し、かつホームページに掲載することをもって、同意を得たものとするのが最も妥当と考えられる。ただし、糞便または培養で得られた菌の CD トキシン陽性、トキシン遺伝子が PCR で陽性の場合、得られた菌と臨床情報は登録番号を割り当てることで連結可能匿名化する。

C. 研究結果

倫理委員会での承認を待って、2013 年 12 月 1 日から、全国国公立大学附属病院中 29 病院が参画した。

サーベイランスの進捗状況

(1) 全病院サーベイランス

検査部で *C. difficile* が陽性となった数（分子）をカウントし、全病院入院患者数を分母として、感染率を算定する。

期間；2013 年 12 月 1 日～3 月 31 日

研究参加大学病院（29 大学）

北海道大学；弘前大学；東北大学；秋田大学；筑波大学；群馬大学；千葉大学；東京大学；東京医科歯科大学；東京大学医科学研究所；横浜市立大学附属市民総合医療センター；富山大学；福井大学；浜松医科大学；名古屋大学；岐阜大学；三重大学；名古屋市立大学；京都大学；京都府立医科大学；奈良県立医科大学；大阪市立大学；徳島大学；香川大学；高知大学；九州大学；宮崎大学；鹿児島大学；神戸大学（主管）

研究参加大学病院（29 大学）で、調査期間中の全入院患者数は 124,484 人。対象症例数（陽性数）262 件、分離菌株数 205 株を収集し、疫学的調査を実施中である。

現時点で明らかとなっている感染率は、表 1 に示すように、全入院患者の 0.21%であった。その感染患者の臨床的背景等は解析中であり、次年度に報告予定である。

(2) 限定病棟ターゲットサーベイランス

期間；2014 年 6 月 1 日～2014 年 11 月 30 日
参加大学数 9 大学で、21 症例を収集し、現在臨床的背景を含め疫学的解析を行っている。

(3) その他（図 1）

イムノクロマト迅速キットで CD 毒素陰性で抗原（GDH）のみ陽性の検体を培養し、生えてきた菌で CD 毒素陽性を確認した。その結果、対象となった 40 検体中、培養で生菌を得た（コロニー+）のは 32 株であり 8 検体では生菌が得られなかった。得られた 32 株の毒素産生を

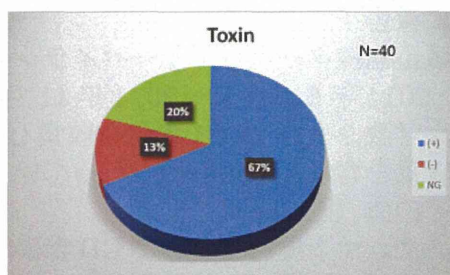
表 1：全病院サーベイランス

施設番号	送付調査票	送付菌株	CD陽性患者数	全入院患者数	感染率
01	12	12	12	6,039	0.20%
02	2	2	2	3,640	0.05%
03	7		7	6,789	0.10%
04	4	2	4	3,312	0.12%
05			17	5,112	0.33%
06	4	3	4	5,237	0.08%
07	3	5	3	5,646	0.05%
08	21	18	21	5,673	0.37%
09	2	2			
10	7	7	7	3,766	0.19%
11	11	3	11	5,844	0.19%
12	13	12	13	5,537	0.23%
13		17	18	10,651	0.17%
14	16	9	16	4,053	0.39%
15	6	4	6	5,736	0.10%
16					
17	5	4	13	3,790	0.34%
18	5	5	5	3,828	0.13%
19	16	15	16	6,864	0.23%
20					
21	5	4	5	3,872	0.13%
22	2	2	2	808	0.25%
23			1	2,552	0.04%
24	10	10	10	5,097	0.20%
25	4	4	4	3,817	0.10%
26	16	16	16	6,140	0.26%
27	12	13	13	5,614	0.23%
28	36	36	36	5,067	0.71%
29					
合計	219	205	262	124,484	0.21%

検索したところ、27株では毒素陽性で、5株で毒素陰性であった。なお、これら32株を再度イムクロマト迅速キットにかけたところ、全株でGDH陽性であった。それらの結果をまとめたのが図1であり、イムクロマト法でGDH陽性・毒素陰性の40検体中、培養で毒素が陽性となったのは67%という成績である。

図 1：

GDH (positive) toxin (negative)の下痢便から分離されたCD培養株のtoxin陽性率
—神戸大学医学部附属病院—



Toxin	コロニー		
	(+)	(-)	NG
Toxin	27	5	8
GDH	32	0	8

D. 考察

本研究の班会議での論議を経て、わが国で最も先進的で均質な医療に取り込んでいる、大学病院という枠におけるCDIの実態、罹患率が明らかにされることにより、その発症機転の解析、院内感染対策の確立などに大きく寄与することが期待される。CDIは抗菌薬関連下痢症の中でもっとも頻度が高く、海外ではbinary toxin (二元毒素)を産生する強毒株の蔓延が問題視されている。患者予後にも場合により大きな影響を及ぼす本症の実態解明と対策の検討は、喫緊の課題である。

E. 結論

抗菌薬投与に関連して、あるいは宿主患者の免疫能の低下等により、高頻度に見られるCDIのわが国における本態が初めて系統的に明らかにされ、その予防対策と治療学に寄与する研究と捉えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表
特記すべきことなし。
2. 学会発表
特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

重篤な *Clostridium difficile* 感染症へのアプローチに関する研究

研究分担者 中村 敦

(名古屋市立大学大学院医学系研究科 共同研究教育センター 病院教授)

研究要旨

重篤な *Clostridium difficile* 感染症に対する速やかな治療開始、院内感染対策の遂行のためには迅速かつ的確な診断が不可欠である。今回毒素遺伝子迅速検出法を検証し、その有用性を確認した。また一般に重症例が多いとされる Binary toxin 遺伝子陽性の *C. difficile* を検出した CDI 患者を解析し、欧米における指標との類似性を確認した。

CDI に関し新たに発表されたガイドラインを参照し、重症例、難治例に対する治療戦略、感染予防のアプローチを検索した。今後、これらの指針を我が国の臨床疫学解析のデータと照合し、我が国独自の指針を策定する必要がある。

A. 研究目的

我が国における CDI の診断法、重症化予測のための評価基準、重篤な CDI 患者に対する治療戦略、感染管理対策を確立する。

B. 研究方法

感度の低い従来の毒素検出キットに代わる糞便検体の毒素遺伝子迅速検出法の有用性を検証する。また重症化予測の指標となる臨床データについて検証する。

重症例、再発例に対する抗 *C. difficile* 薬の選択基準、手術適応について海外の治験を検索する。また再発例に対する新たな治療戦略、院内感染拡大防止のための感染予防策の新たな考え方を検索する。

C. 研究結果

毒素遺伝子迅速検出法について、培養保存菌株の菌液および臨床材料を用いて検証し、分離菌の PCR 法による毒素遺伝子の検出結果と前者では 100%、後者では 93% の一致がみられた。

重症化予測の指標として、文献的に①低アルブミン血症、②白血球増多、③血清乳酸値の上昇

④高熱、⑤腹部所見、⑥臓器不全、⑦ショック、⑧イレウス、⑨意識障害の合併、⑧ribotype (027, 078) などが報告されている。これらの

因子について自施設における Binary toxin 遺伝子陽性の *C. difficile* を検出した CDI 患者を重症度で比較検討した結果、①低アルブミン血症、②白血球増多、④高熱が該当し、その他に菌量の多いこと、キノロン耐性などの関与が示唆された。

重症例の治療については、Vancomycin と静注用 Metronidazole の薬物併用療法のほか、全身管理や積極的に合併症を検索し手術適応を判断することが示されていた。

再発例に対しては VCM のパルス治療、漸減療法や他剤との併用、本邦未承認の Fidaxomicin や Tolevamer の投与などが挙げられ、さらには腸内細菌移植の有用性が示されていた。

院内感染拡大防止のための感染予防策の新たな考え方として、基本的な院内感染の予防戦略と、これでコントロールできない場合の特別な戦略を分けたアプローチが提唱され、後者は施設や状況によって段階的に追加するアプローチも提案されていた。

D. 考察

CDI の重篤化、死亡を回避するための治療開始や感染対策の遂行を速やかに行うために、的確な診断法が望まれている。今回検証した毒素遺伝子検出法は迅速性、良好な感度、特異度に優れ、今後我が国における CDI 診断の向上への貢献が期待される。

重症化予測の指標について、今回、一般に重症例が多いとされる Binary toxin 遺伝子陽性の *C. difficile* を検出した CDI 患者の自験データを解析し、欧米における指標との類似性を確認できた。今年度は、わが国で2つの大きなスタディによる臨床疫学データが収集された。今後のこれらの解析結果を参考に、我が国における重症化予測の指標を見いだすことができればと期待している。

今回新たなガイドラインを参照し、重症例、難治例に対する治療戦略、アウトブレイクなど平常時と異なる CDI の感染予防の戦略を検索した。先に述べた我が国のデータ解析と照合し、我が国でのこれらの指針の妥当性を検証する必要がある。

E. 結論

重症例、難治例、再発例の適切な診断と病状把握の基準、治療戦略と感染対策などについて、我が国のデータ解析に基づく指針の策定が急務である。

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
 1. 名古屋市立大学病院における binary toxin 遺伝子陽性 *Clostridium difficile* 検出症例の検討 - 第2報. 第44回日本嫌気性菌感染症学会 (2014. 2, 那覇)
 2. *Clostridium difficile* 感染症治療の最近のトレンド - *Clostridium difficile* 感染症の新たな診断法. 第57回日本感染症学会中日本地方会総会 (2014. 10, 岡山).
 3. *Clostridium difficile* 感染症対策 - どう治療するか? 第27回日本外科感染症学会 (2014. 12, 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし