

PTLD, Post-transplant lymphoproliferative disorders

文献(2)より、一部改変

図2. サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の病態

表3. サイトメガロウイルス (CMV) 感染に対する予防投与方法 (Prophylaxis) と早期投与方法 (Preemptive therapy) の比較

	予防投与方法 (Prophylaxis)	早期投与方法 (Preemptive therapy)
有効性	あり (大規模無作為試験)	あり (小規模試験中心)
実行性	比較的容易に実施可能	実施に困難を伴う場合あり (検査体制の問題, 基準が標準化されていない)
免疫の獲得	なし	あり
遅発性 CMV 感染症	D+/R- でしばしば発生	より頻度は低い
他のヘルペスウイルス属の感染	あり	なし
防止効果	(HSV, VZV, EBV, HHV-6, HHV-7)	
コスト	投薬コスト	検査コスト
副作用	あり (骨髄抑制)	より頻度は低い
間接作用 (移植臓器不全, 予後, 日和見感染症) の予防効果	あり (メタ解析)	データは少ない
抗ウイルス薬耐性	あり	あり
方法	ガンシクロビル (静注薬) またはバルガンシクロビル (内服薬) を 3~6ヶ月間 (肺移植ではより長期) D+/R- では、遅発性 CMV 感染症予防のため 6ヶ月以上 (肺移植では 1年以上) の投与がおこなわれる 予防投与終了後 3ヶ月はウイルス血症 (抗原血症法, CMV-PCR) の定期的モニタリング (週 1回) が推奨される	ウイルス血症 (抗原血症法, CMV-PCR) の定期的モニタリング (週 1回) と陽性時の抗ウイルス薬投与, ウイルス陰性化まで (最低 2週間), 移植後 3~6ヶ月間

D+/R-, 臓器提供者 (ドナー) 既感染/臓器移植希望者 (レシピエント) 未感染
HHV-6, 7, Human Herpes Virus 6, 7

となどがあげられる。一方で、検査体制の整備, 他のヘルペスウイルス感染症の予防ができない, ウイルス

閾値の設定が標準化されていないなどの問題点もある。また, 抗原血症が陽性となった場合には, 他の日

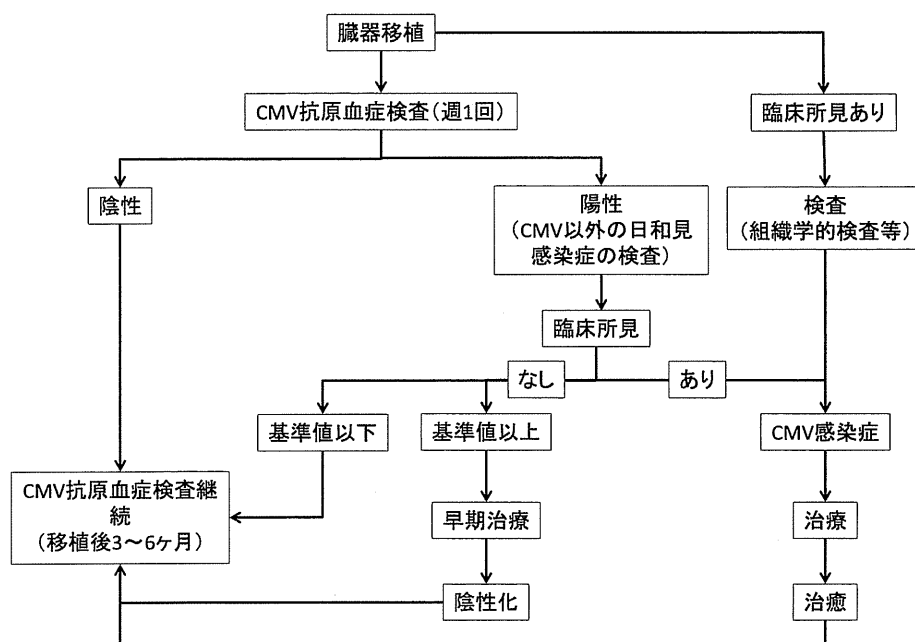


図3. サイトメガロウイルス (CMV) 早期治療法の実際

和見感染症 (特に、PCP およびアスペルギルス症) の発症について同時に精査が必要である。CMV 臓器感染症では必ずしも抗原血症が陽性とならないため (特に腸炎や網膜炎など)、経過中 CMV 感染症の発症には十分注意し、臨床所見や画像所見で感染症が疑われた場合には積極的な組織学的検査の実施などによる診断が望ましい。わが国では、抗原血症検査が施設内および委託検査を含め、比較的容易に実施可能であり、CMV 予防治療として早期投与方法が選択されることが多い。ガンシクロビル耐性ウイルスは両治療とも出現しうる。

2) サイトメガロウイルス以外のヘルペスウイルス属

ヘルペスウイルス属による感染症は、既感染のレシピエントであれば、免疫抑制に伴う再活性化によって発生する。また D+/R- の場合には、初感染からときに重篤な感染症の原因となり、予防的抗ウイルス薬の投与を積極的に考慮する必要がある。

単純ヘルペス (HSV) は、臓器移植後の早期に感染症を発生することが多く、発症した場合には生命に関わる重篤な全身感染症を引き起こす¹⁷⁾。このため、臓器移植患者においては、最低 1 ヶ月間の予防的抗ウイルス治療 (アシクロビル, パラシクロビル) が通常行われる。特に D+/R- の場合には、必須である。

サイトメガロウイルス (CMV) に対する予防治療 (ガンシクロビル, パルガンシクロビル) が行われている場合には、HSV に対する追加の予防は不要である。

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) は、臓器移植患者において重篤な全身性感染症を引き起こすことは稀であるが、免疫抑制に伴う帯状疱疹 (播種性を含む) の発症リスクが高くなる¹⁸⁾。帯状疱疹に関しては、心臓や腎臓移植では、5 年間に 10% 程度の発症がみられるとの報告がある¹⁹⁾。レシピエントが免疫を獲得していなければ、移植前のワクチン接種による免疫獲得が強く推奨される。D+/R- では積極的な抗ウイルス薬の予防投与を考慮するが、通常は HSV 予防治療が行われ、それは VZV にも有効であるため、VZV のみをターゲットにした予防治療が意識して行われることは少ない。

移植後リンパ増殖性疾患 (Post-transplant lymphoproliferative disorders; PTLD) は、臓器移植後の免疫抑制に伴い発生する重篤な感染性合併症であり、多くは EB ウイルス (EBV) が関与する²⁰⁾。病型としては、初期病変 (Early lesion; 多様な B 細胞の増殖)、多型 PTLD (Polymorphic PTLD; リンパ腫に合致しないリンパ球の浸潤)、単一型 PTLD (Monomorphic PTLD; リンパ腫に合致する単一細胞性のリンパ球の増殖) に分けられる²¹⁾。PTLD は、肝移植の

表 4. 臓器移植患者における侵襲性アスペルギルス症

移植臓器	リスク因子	発症率	予後 (死亡率)	予防 (対象/薬剤/期間)
肝移植	再移植 腎不全 (特に移植後) 透析 劇症肝炎 手術合併症, 再手術	1-9.2%	33.3-88%	対象: ハイリスク患者のみ 薬剤: キャンディン系 or L-AMB 期間: 入院期間中, 移植後 4 週間, リスク因子が解消するまで
肺移植	気管支吻合部虚血, スtent留置 急性拒絶 片肺移植 アスペルギルスの気道保菌 (移植前, 移植後 1 年間) CMV 感染 低免疫グロブリン血症 (IgG < 400 mg/dL)	4-23.3%	23-29% (気管気管支炎) 67-82% (侵襲性肺感染症)	対象: 移植患者全員またはハイリスク患者 薬剤: AMPH-B or L-AMB 吸入, VRCZ or ITCZ 内服 期間: 縫合部が安定するまで週 3 回 (2 ヶ月程度), 週 1 回 (6 ヶ月), 月 2 回 (さらに 6 ヶ月以上, ハイリスク患者) (吸入治療) コメント: 定期的な気管支鏡による観察, サーベイランス培養, リスクアセスメントが必要
心臓移植	アスペルギルスの気道保菌 再手術 CMV 感染 移植後透析 低免疫グロブリン血症 (IgG < 400 mg/dL)	1-14%	66.7%	対象: ハイリスク患者のみ 薬剤: ITCZ or VRCZ 内服 期間: 50 ~ 150 日間 (最低 3 ヶ月)
腎移植	透析を必要とする移植腎不全 高容量, 長期のステロイド使用	0.7-4%	67-75%	対象: ハイリスク患者のみ 薬剤, 期間は肝移植に準ずる

文献 24) 25) より作表

AMPH-B, アムホテリシン B デオキシコール酸製剤

L-AMB, アムホテリシン B リボソーム製剤

VRCZ, Voriconazole

ITCZ, Itraconazole

1~2%, 腎移植の 1~3%, 心臓移植の 2~6%, 肺移植の 2~9%, 小腸移植の 11~33% に発生すると報告されている。80% 以上の PTLD は, 移植後 1 年以内に発症する。PTLD のリスク因子として, 免疫抑制状態 (強力な免疫抑制薬の使用など), EBV 感染不適合 (EBV D+/R-), 低年齢, CMV 感染症などが挙げられる。また病変は, 移植臓器あるいはその周辺臓器に出現することが多く, 移植臓器機能不全にも関与する。予後は不良であり, 40~60% の死亡率と報告されている。臨床症状や所見は非特異的であり, 発熱や扁桃腫大, 全身リンパ節腫大などの伝染性単核球症様の症状と消化管症状などが出現する。移植臓器への細胞浸潤性病変がみられれば, PTLD の存在を強く疑う。診断は, 病理組織診断が標準的確定診断法であるが, EBV-DNA の定量的測定²⁹⁾, フローサイトメトリーなどが診断の補助として用いられることがある。治療については, 免疫抑制薬の減量 (拒絶反応出現のリスクあり) が行われるが, その他外科的切除, 放射

線治療, 抗ウイルス薬 (アシクロビル, ガンシクロビル) 投与, B 細胞由来リンパ腫治療薬であるモノクローナル B 細胞 (CD20) 抗体 (rituximab) 投与, 抗がん化学療法などが試みられる。

突発性発疹の原因ウイルスである HHV-6, 7, カポジ肉腫の原因ウイルスである HHV-8 も, 臓器移植後の免疫不全状態での再活性化と感染症発症の報告がある。診断は遺伝子診断が必要であり, HHV-6 脳炎に対して, ガンシクロビルなどの抗ウイルス薬が用いられる²⁹⁾。

3) 侵襲性アスペルギルス症

侵襲性アスペルギルス症 (Invasive aspergillosis; IA) は, 早期診断および治療が困難であり, 予後不良な臓器移植後の感染症である。侵襲性肺感染症として発症することが多いが, 肺移植では侵襲性気管・気管支炎を起こし, 重症例では縫合不全の原因ともなる。侵襲性肺アスペルギルス症から最も予後の悪い病態である中枢神経系の感染症へと進展する場合もあ

1. 確定診断例 (Proven Invasive Fungal Disease)
 - 病理組織学的な証拠: 菌糸の組織侵入
 - 培養: 無菌検体からの検出 (除: BAL, 副鼻腔検体, 尿, 血液)
2. 推定診断例 (Probable IFD)
 - 宿主因子+臨床基準+細菌学的基準
3. 疑診例 (Possible IFD)
 - 宿主因子+臨床基準

宿主因子 ・好中球減少 (<500, >10ds) ・同種骨髄移植後 ・GVHD ・臓器移植後 ・細胞性免疫抑制治療 ・ステロイド長期使用 (>3wks)	臨床基準: CT所見[‡] ・濃密陰影 (±halo sign) ・Air-crescent sign ・Cavity [‡] 陽性所見が最も早期に出現、上記所見をとらないことも多い。	細菌学的基準 ・気道検体から菌陽性 ・ガラクトマンナン抗原陽性 (血清, BAL, CSF) ・BDG [§] 陽性 [§] 早期診断は困難、ム-コルでは陽性とならない。
--	---	--

GVHD, Graft-versus-host disease, BAL, Bronchoalveolar lavage, CSF, Cerebrospinal fluid, BDG, β -D-glucan

文献(26)より、一部改変

図4. EORTC/MSGの侵襲性真菌症診断基準
糸状菌症 (主にアスペルギルス症) について

る。表4に移植臓器毎のリスク因子, IAの発症率, 予後(死亡率), 予防を示す²⁴⁾²⁵⁾。肺移植が最も発症率が高く, 心臓移植, 肝移植が比較的高い。予後は移植臓器に関係なく総じて極めて悪く, 予防および早期発見・治療が重要である。

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) による, 深在性真菌症の診断基準は, IAの早期診断において有用な指標となっている(図4)²⁶⁾。しかしながら, 肺移植においては, 気管気管支炎などの特殊な病態や, 血清アスペルギルス抗原陽性率が低いなどの理由により, 異なる診断基準が必要と考えられ, ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) は, 心肺移植患者のための, 真菌性肺炎の診断基準を提唱している²⁷⁾。

わが国においては, 真菌マーカー(ガラクトマンナン抗原, β -D-グルカン)検査がIAの診断に広く用いられている²⁸⁾。ガラクトマンナン(GM)抗原は, アスペルギルス細胞壁の構成タンパクの一つであり, 特異性は非常に高いとされる。カットオフ値を0.5としたメタ解析では, 感度79%, 特異度86%(確定診断+推定診断)との良好なデータが示されているが, 臓器移植患者(カットオフ0.5~1.0)では, 感度22%, 特異度81%とのデータも示されており, その診断的意義についてさらなる検討が必要である²⁹⁾。BALF(気管支肺胞洗浄液)あるいは脳脊髄液(CSF)を用いた検討も行われており, 臓器移植患者におけるIAの診断に有用な検査として評価されている。血中 β -D-グ

ルカン検査は, 侵襲性真菌症の補助診断として有用な検査であるが, IAに特異的では無く, 感度もばらつきが大きい。核酸増幅検査による診断も試みられているが, カットオフ値や方法など, 標準化されていない。

臓器移植後のIAの予防に関して, 確立されたものではなく, 一般的にルチンの抗真菌薬の予防投与は推奨されない(表4)²⁴⁾²⁵⁾。IAは通常移植後1ヶ月以内, 移植中期の比較的早期に発症することが多く, ハイリスク患者に対する予防的抗真菌薬投与が考慮される。肝移植においては, IAのハイリスク患者は侵襲性カンジダ症のリスクも高くなるため, 全身性抗真菌薬投与が推奨される。アスペルギルスに活性を持つアゾール系抗真菌薬(ボリコナゾール[VRCZ], イトラコナゾール[ITCZ])は, 肝毒性や免疫抑制薬との相互作用(タクロリムスの濃度上昇など)があり, キンゲン系抗真菌薬が選択されることが多い。腎移植では, 侵襲性カンジダ症発症のリスクは比較的低いが, ハイリスク患者に対するIA防止の目的で, 肝移植同様の予防が推奨される。肺移植においては, 気管・気管支アスペルギルス症を含むIAのリスクが特に高く, 侵襲性カンジダ症のリスクは低いため, 全身性副作用が少ないアムホテリシン製剤の吸入が主に選択される。ハイリスク患者対象ではあるが, 実際には全症例に予防が実施されることが多い。代替薬としては, アスペルギルスに活性を持つアゾール系抗真菌薬が用いられる。心臓移植におけるハイリスク群に対するIA予防には, アスペルギルスに活性を持つアゾール系抗

真菌薬が用いられる。

臓器移植患者における IA は、予後が悪く、早期発見早期治療が最も重要である。確定診断(組織的診断)が行える症例は非常に少なく、通常は推定診断、場合によっては疑診例からのエンピリックな抗真菌薬投与が推奨される。肺移植では、定期的な気管支鏡による観察、サーベイランス培養なども考慮する²¹。CMV 早期治療法 (Pre-emptive therapy) 同様の、血中ガラクトマンナン検査の定期的な検査による早期治療は、検査の感度の点より推奨されない²⁴。IA の治療に関しては、国内外のガイドライン^{24,25,28}等を参照されたい。

4) ニューモシスティス肺炎

ニューモシスティス肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia ; PCP) は、臓器移植後の患者を含む、免疫不全者が発症する致死的な感染症である³⁰¹⁻³²¹。*P. jirovecii* の生態は不明な点も多く、環境からの感染、感染後の再活性化、ヒト-ヒト感染の可能性などが報告されている。PCP の発症率は 5~15% 程度であり、移植後 6 ヶ月以内に発症することが多く、特に肺移植において発症率が高いとされる。免疫抑制薬としてのステロイド量の減量や予防投与により、現在では発症率は低下傾向にある。PCP のリスク因子として、ステロイドの使用、抗リンパ球抗体治療、タクロリムスなどの免疫抑制治療の他、CMV 感染症、移植臓器の拒絶、PCP を発症した患者との接触などが挙げられる。

臓器移植患者における PCP の診断は、CMV などの他の日和見感染症とともに発症する、あるいは原疾患に起因する心不全に伴ううっ血像などにより、早期発見が困難な場合がある³⁰。特に原因のはっきりしない低酸素血症や、呼吸困難などが見られた場合には PCP の存在を疑う必要がある。画像所見では、単純 X 線撮影では発見できない場合もあり、肺の高分解能 CT (HRCT) 撮影検査が推奨される。典型的には、PCP は広範なスリガラス様陰影 (Ground-glass opacity ; GGO) が、斑状、モザイク状に分布し、陰影は肺門から末梢肺に広がり、肺の辺縁領域には陰影は少ない。しかしながら、consolidation や結節影、全肺に広がるびまん性スリガラスなど様々な陰影をとることもある³³。微生物学的検査については、PCP は真菌に分類されるが、人口培地上での培養ができない。このため、誘発喀痰や BAL 液中の *P. jirovecii* を顕微鏡下に検索する方法で診断するが、より高感度な方法として PCR 法を用いた検出法が広く行われている。しかしながら、感度が高いために PCP と保菌状態の鑑別

が困難であるという欠点ももつ³²¹。このため、近年では定量的 PCR による PCP と保菌の鑑別も試みられている³⁴¹。血清診断では、 β -D-グルカン検査の有用性が評価されている。本検査は *P. jirovecii* に特異的な検査では無いが、メタ解析では、高い感度 (96%) が示されている³⁵¹。複数の検査法の存在などにより統一した閾値の設定は難しいが、少なくともスクリーニング検査として有用である。一方、移植患者においては侵襲性肺アスペルギルス症でも、 β -D-グルカンは上昇するため、両者の鑑別は常に考慮する必要がある。

臓器移植患者において、PCP は予後不良な感染症であり、移植後 6~12 ヶ月の予防投与が一律行われる。予防薬としては、ST 合剤が第一選択となる。肺移植や PCP の既往、CMV の慢性感染症がある場合などでは、生涯にわたる予防も考慮する。ST 合剤は、臓器移植後の免疫抑制状態で発症リスクの高まる、トキソプラズマ症やリステリア症、ノカルジア症の予防効果も期待できるが、これらの感染症の予防には 1 倍量 (single-strength) ST 合剤の連日投与がより望ましいとされる³⁰。ST 合剤が用いられない場合には、アトバコン内服、ペンタミジンの吸入などの代替薬を考慮する。

4. 移植前感染症スクリーニングと感染予防措置

移植前には、移植後の免疫抑制状態において、ドナー臓器由来の感染症の伝播防止、再活性化するリスクのあるヘルペスウイルス属などの潜在性感染状態の把握などのために、ドナーおよびレシピエントの感染症スクリーニング検査を行う必要がある^{361,371}。

一般的に推奨される感染症のスクリーニング検査の適応と、主にレシピエントに対する感染予防法について表 5 に記す。ドナーの感染症については、国毎に基準が異なるところもあるが、わが国の基準³⁸¹ではドナーが、HIV、HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型)、B 型肝炎 (HBs 抗原) が陽性の場合には、ドナーの対象外となる。レシピエントが HIV 陽性の場合には、HIV 感染症の良好なコントロールが前提となり、移植後も治療を継続する。ただし、免疫抑制薬と抗 HIV 薬の薬物相互作用には十分注意が必要である。

HBs 抗原陽性のレシピエントでは、移植後 B 型肝炎発症のリスクが非常に高く、肝移植では、B 型肝炎治療薬である核酸アナログ製剤 (エンテカビルなど) と抗 HBs 免疫グロブリン製剤 (HBIG) の併用療法が、肝臓以外では核酸アナログ製剤の投与が推奨される^{391,401}。HBc 抗体陽性ドナーは、肝移植の場合には適

表 5. 臓器移植前にルチンに実施することが推奨される感染症スクリーニング検査と予防措置

検査項目	臓器提供者 (ドナー)	移植希望者 (レシピエント)	レシピエントに対する感染予防
HIV 抗体	○ (陽性の場合は適応外)	○	HIV 治療継続 (薬物相互作用に注意)
HTLV-1 抗体	○ (陽性の場合は適応外)	○	陽性の場合は慎重経過観察
HBs 抗原	○ (陽性の場合は適応外)	○	陽性の場合, 肝: 核酸アナログ製剤 + 抗 HBs 免疫グロブリン (HBIG), 肝以外: 核酸アナログ製剤
HBc 抗体	○ (肝では慎重に適応を検討)	○	・ドナー陽性の場合 移植前ワクチン接種による抗体獲得 肝: 核酸アナログ製剤 ± HBIG 肝以外: HBs 抗体陰性の場合には, 核酸アナログ製剤 ± HBIG ・レシピエント陽性, ドナー陰性の場合 HBV-DNA フォロー, 核酸アナログ製剤
HCV	○ (心臓・肺は陽性の場合には適応外, 肝・腎・小腸では HCV 陽性レシピエントに慎重に適応を検討)	○	移植前抗ウイルス治療を考慮 (ドナー, レシピエント)
梅毒 (STS, TPHA)	○	○	移植前に治療 (ドナー, レシピエント)
結核 (IGRA)	○	○	移植前に治療 (ドナー, レシピエント)
トキソプラズマ抗体 (IgG)	○	○	ST 合剤による予防 (心移植)
HSV 抗体 (IgG)	○	○	移植後予防投与 (特に D+/R-)
VZV 抗体 (IgG)	○	○	移植後予防投与 (特に D+/R-), 抗体陰性ドナーに対する移植前ワクチン接種
CMV 抗体 (IgG)	○	○	移植後予防または早期投与 (特に D+/R-)
EBV 抗体 (VCA IgG, EBNA)	○	○	慎重経過観察 (特に D+/R-)
麻疹抗体 (IgG)	—	○	抗体陰性の場合には移植前ワクチン
風疹抗体 (IgG)	—	○	抗体陰性の場合には移植前ワクチン
ムンプス抗体 (IgG)	—	○	抗体陰性の場合には移植前ワクチン

HTLV-1, Human T-cell leukemia virus type 1

応の慎重な検討が必要である。ドナー陽性の場合には、レシピエントは移植前にワクチン接種を行い免疫を獲得することが望ましい。肝移植では、核酸アナログ製剤 ± HBIG、肝臓以外では HBs 抗体が陰性の場合に、核酸アナログ製剤 ± HBIG が推奨される。レシピエントのみ陽性の場合には、HBV-DNA のフォローと、陽性化時の核酸アナログ製剤の投与が推奨される。HCV 抗体陽性ドナーは心臓、肺移植では適応外、肝臓、腎臓、小腸では HCV 陽性レシピエントに限り、慎重に適応を検討することとなっている³⁸⁾。この場合、予後不良と言われるゲノタイプ 1 のドナーからゲノタイプ 2 および 3 のレシピエントへの移植は避ける。HCV に対する確実な感染予防は確立されていないが、ドナー、レシピエントともに移植前の抗 HCV

治療を行うことができれば考慮する。

潜在性結核感染症 (LTBI) の診断は、BCG 接種が広く行われているわが国においては、インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) で実施すべきである⁴¹⁾。IGRA 陽性の場合には、活動性結核の有無を必ず確認し、活動性病変があれば、結核症として治療が優先される。LTBI と診断された場合には、ドナー、レシピエントともに移植前の LTBI 治療 (INH, 9 ヶ月間内服) が推奨される。脳死移植やレシピエントの状態が非常に悪いなど、移植前 LTBI 治療が行えない場合には、移植後にレシピエントに治療を行う⁴²⁾⁴³⁾。

ドナー又はレシピエントのトキソプラズマ抗体陽性の場合 (特に心移植) の場合には、ST 合剤の予防が必要とされるが、通常 PCP の治療目的で ST 合剤が

投与されるため、トキソプラズマのみをターゲットにした予防治療は通常意識して行われたい。ヘルペスウイルス属の抗体検査は、既感染か否かを確認するものであり、その結果により、移植後予防投与を考慮することになる(本稿3-1)2)参照)。VZV、麻疹、風疹、ムンプスに関しては、生ワクチンであるため、術後ワクチン接種が困難であり、抗体陰性の場合には術前の接種および免疫獲得が強く推奨される。

その他の血液検査によるスクリーニングが困難であり、ドナー由来、あるいはレシピエントが既感染状態にある可能性のある病原体(LCMV、狂犬病、シャーガス病、クロイツフェルトヤコブ病、ウエストナイル熱、糞線虫症など)については、移植前リスクアセスメントにより対応を考慮する。

5. おわりに

臓器移植患者において重要度の高い感染症の感染制御について述べてきた。臓器移植を実施できる施設はわが国においては限定されるが、移植後の患者のフォローアップに関しては、全国のあらゆる施設がその役割を担う可能性がある。臓器移植後には上記の特殊な感染症とともに一般的な市中および医療関連感染症も起こりうるし、そのリスクも高い。一般感染症の延長線上に特殊な感染症があることを認識し、日常的な感染症診断治療を適正におこなうことが、特殊な感染症の早期診断治療さらには臓器移植患者の感染症の予後改善につながることを強調し、本稿のまとめとした。

文 献

- 1) 福嶋教偉. わが国における臓器移植の現状と今後の課題. 臓器移植ファクトブック 2014, 日本移植学会.
- 2) Fishman, JA. 2007. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 357 (25): 2601-2614.
- 3) Fishman, JA. 2009. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 9 (Suppl 4): S3-6.
- 4) Green, M. 2013. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 3-8.
- 5) Patel, R, CV Paya. 1997. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 10 (1): 86-124.
- 6) Al-Hasan, MN, RR Razonable, JE Eckel-Passow, et al. 2009. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 9 (4): 835-843.
- 7) Dorschner, P, LM McElroy, MG Ison. 2014. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 16 (2): 171-187.
- 8) Iinuma, Y, K Senda, N Fujihara, et al. 2004. Surgical site infection in living-donor liver transplant recipients: a prospective study. *Transplantation.* 78 (5): 704-709.
- 9) Yamamoto, M, S Takakura, Y Iinuma, et al. 2015. Changes in Surgical Site Infections after Living Donor Liver Transplantation. *PLoS One.* 10 (8): e0136559.
- 10) Waggoner, JJ, EA Soda, S Deresinski. 2013. Rare and emerging viral infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 57 (8): 1182-1188.
- 11) Kransdorf, EP, PC Zakowski, JA Kobashigawa. 2014. Chagas disease in solid organ and heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 27 (5): 418-424.
- 12) Razonable, RR, A Humar; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 93-106.
- 13) 日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会. 腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン 2011, 日本医学館.
- 14) Kotton, CN, D Kumar, AM Caliendo, et al. 2010. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 89 (7): 779-795.
- 15) Husain, S, CE Pietrangeli, A Zeevi. 2009. Delayed onset CMV disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Immunol.* 21 (1): 1-9.
- 16) Owers, DS, AC Webster, GF Strippoli, et al. 2013. Preventive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2: CD005133.
- 17) Wilck, MB, RA Zuckerman; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Herpes simplex virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 121-127.
- 18) Pergam, SA, AP Limaye; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Varicella zoster virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 138-146.
- 19) Pergam, SA, CW Forsberg, MJ Boeckh, et al. 2011. Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.*

- 13 (1): 15-23.
- 20) Allen, UD, JK Preiksaitis; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 13 (Suppl 4): 107-120.
- 21) Campo, E, SH Swerdlow, NL Harris, et al. 2011. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 117 (19): 5019-5032.
- 22) Gulley, ML, W Tang. 2010. Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev*. 23 (2): 350-366.
- 23) Le, J, S Gantt; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Human herpesvirus 6, 7 and 8 in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 13 (Suppl 4): 128-137.
- 24) Singh, N, S Husain; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 13 (Suppl 4): 228-241.
- 25) Gavalda, J, Y Meije, J Fortún, et al; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. 2014. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 20 (Suppl 7): 27-48.
- 26) De Pauw, B, TJ Walsh, JP Donnelly, et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 46 (12): 1813-1821.
- 27) Husain, S, ML Mooney, L Danziger-Isakov, et al. 2011. A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 30 (4): 361-374.
- 28) 日本医真菌学会. アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン 2015.
- 29) Pfeiffer, CD, JP Fine, N Safdar. 2006. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 42 (10): 1417-1427.
- 30) Martin, SI, JA Fishman; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 13 (Suppl 4): 272-279.
- 31) Roux, A, F Gonzalez, M Roux, et al. 2014. Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect*. 44 (5): 185-198.
- 32) Tasaka, S, H Tokuda. 2012. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother*. 18 (6): 793-806.
- 33) Fujii, T, T Nakamura, A Iwamoto. 2007. Pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother*. 13 (1): 1-7.
- 34) Matsumura, Y, Y Ito, Y Inuma, et al. 2012. Quantitative real-time PCR and the (1→3)- β -D-glucan assay for differentiation between *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization. *Clin Microbiol Infect*. 18 (6): 591-597.
- 35) Onishi, A, D Sugiyama, Y Kogata, et al. 2012. Diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for pneumocystis jirovecii pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 50 (1): 7-15.
- 36) Fischer, SA, K Lu; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 13 (Suppl 4): 9-21.
- 37) Len, O, C Garzoni, C Lumbreras, et al; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. 2014. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect*. 20 (Suppl 7): 10-18.
- 38) 臓器提供者（ドナー）適応基準. 日本臓器移植ネットワーク.
- 39) Levitsky, J, K Doucette; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 13 (Suppl 4): 147-168.
- 40) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会. 2014. B型肝炎治療ガイドライン（第2版）.
- 41) 日本結核病学会予防委員会. 2014. インターフェロン γ 遊離試験使用指針. *結核* 89: 717-725.
- 42) Subramanian, AK, MI Morris; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. *Mycobacterium tuberculosis* infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 13 (Suppl 4): 68-76.
- 43) Meije, Y, C Piersimoni, J Torre-Cisneros, et al. 2014. Mycobacterial infections in solid organ transplant re-

ipients. Clin Microbiol Infect. 20 (Suppl 7): 89-101.

Management of infectious complications in solid-organ transplant recipients

Yoshitsugu Iinuma

Department of Infectious Diseases, Kanazawa Medical University

Legislation for solid-organ transplantation (SOT) has been approved in Japan in 1997, and transplants from brain-dead donors have been done, however, living-donor transplantations are still dominant. Potent immunosuppressive agents have dramatically reduced the incidence of rejection and improved the prognosis, however, infection remains a common post-transplant complication and a major cause of death. This review describes the pathophysiology of infections after SOT, major and distinctive opportunistic infectious diseases in SOT recipients, and preventive strategies are discussed.

岐阜県内感染防止対策加算算定全病院での感染対策活動に関する サーベイランス結果報告

渡邊 珠代¹⁾・丹羽 隆^{1,2)}・土屋麻由美¹⁾・外海 友規^{1,2)}・太田 浩敏^{1,3)}・村上 啓雄¹⁾

Surveillance of Infection Control Measures among All Hospitals Collecting Infection Prevention Medical Fees in Gifu Prefecture

Tamayo WATANABE¹⁾, Takashi NIWA^{1,2)}, Mayumi TSUCHIYA¹⁾, Yuki TONOGAI^{1,2)},
Hiroto OHTA^{1,3)} and Nobuo MURAKAMI¹⁾

¹⁾Center for Nutrition Support and Infection Control, ²⁾Department of Pharmacy,
³⁾Department of Laboratory Medicine, Gifu University Hospital

(2014年6月6日 受付・2014年11月25日 受理)

要 旨

岐阜県では、2012年4月より県内の全感染防止対策加算算定病院(以下、加算病院)を対象に、感染対策チーム(ICT)活動の質についてのサーベイランスを開始した。今回、このサーベイランス結果について報告する。2012年4月から2014年2月までの23ヶ月間のICT活動(会議およびラウンド回数)、薬剤耐性菌等[メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)産生菌、*Clostridium difficile*(CD)トキシン]の検出、血液培養、擦式アルコール製剤および抗菌薬の使用量についての毎月のデータを解析した。その結果、ICT会議の開催回数、血液培養の複数セットの採取率、擦式アルコール製剤の使用量の増加が認められた。一方、MRSAの新規検出率は増加、ESBL産生菌の新規および総検出率は軽度増加傾向にあり、MRSAの総検出率、CDトキシンの検出率には、明確な増加や減少傾向は認めなかった。抗菌薬の使用状況にも大きな変化は認めなかった。本サーベイランスにより、岐阜県内の加算病院の感染対策活動の実態把握が可能となった。また、一部の調査項目、特にICTの努力で比較的改善しやすいと考えられる項目に関しては、有意な改善が認められた。他の項目の動向も含め、引き続き解析を継続したい。

Key words : サーベイランス, 感染制御, 感染対策チーム, 擦式アルコール製剤, 抗菌薬

はじめに

平成24年度診療報酬改定により、感染防止対策加算(以下、加算)の算定病院(以下、加算病院)同士の連携と、感染防止対策の強化が求められるようになった¹⁾。医療関連感染対策の活動内容について、自施設のレベルを推し量ることや、互いに比較することができるよう、我々は岐阜県において、全加算病院を対象に、毎月のデータを収集し、フィードバックするサーベイランスシ

ステムを構築した。

今回、岐阜県内の全加算算定病院の感染対策活動を評価することを目的として、23ヶ月間のサーベイランスデータを解析したので報告する。

対象と方法

1. 対象

岐阜県内の全ての加算病院を対象とした。

2. 方法

岐阜大学医学部附属病院生体支援センターが、サーベイランスの事務局となった。データの収集は、電子メー

岐阜大学医学部附属病院 ¹⁾生体支援センター, ²⁾薬剤部, ³⁾検査部

ルを介して事務局から岐阜県内の加算病院の感染対策担当者宛てに、表計算ソフト(マイクロソフトエクセル2010, マイクロソフト社)を使用したフォーマットファイル(図1)を送付した。各病院の担当者は月次データを入力後にファイルを返信し、事務局でデータを集計した。本研究では、2012年4月から2014年2月までの月次データを解析した。

調査項目は、病院基礎情報、感染対策チーム(infection control team: ICT)活動、薬剤耐性菌等の検出、血

液培養検査、擦式アルコール製剤(alcohol-based hand rub: ABHR)および抗菌薬の使用量とした。以下に各項目の収集データと解析方法を示す。

1) 病院基礎情報

算定中の加算、病床数、文部科学省の定める月間在院患者延数(入院日および退院日を含む)、細菌検査室の有無のデータを収集した。

2) ICT活動

ICT会議およびラウンドの実施回数を収集した。

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)			2013年4月データ

- ①ICT活動の状況
- | | |
|-------------------|---|
| ICTミーティング、会議の実施回数 | 回 |
| ICTラウンドの実施回数 | 回 |
| その他の活動() | 回 |
- ②薬剤耐性菌等の検出状況(患者数でお答えください。)

	総数	新規
MRSA		
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>		
ODTキシン		
その他※()		

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

③感染症患者の発生状況

血液培養提出数	セット	複数セット採取率自動計算 %
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	
汚染検体数	セット	

④病院感染対策の実施状況

手指消毒用アルコール製剤の使用量

↓

使用しているアルコール製剤名	使用量	測定している場合の測定方法	1回量	手指消毒用アルコール使用率
①	mL		mL	自動計算 mL/1000入院患者数・日
②	mL		mL	自動計算 mL/1000入院患者数・日
③	mL		mL	自動計算 mL/1000入院患者数・日

各製剤の1回あたりの至適使用量がお判りでしたら、ご記入下さい。

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(g)
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>	
	アミカシン	アミカシン	<選択>	
	ゲンタマイシン	ゲンタシン	<選択>	
	ジベカシン	パノマイシン	<選択>	
	トフラマイシン	トフラシン	<選択>	
	イセパマイシン	エクサシン	<選択>	
	ベカナマイシン	カネンドマイシン	<選択>	
	リボスタマイシン	ピスタマイシン	<選択>	
スペクチノマイシン	トロピシン	<選択>		
テトラサイクリン	ミノサイクリン	ミノマイシン	<選択>	
リンコマイシン	クリンダマイシン	タラシンS	<選択>	
	リンコマイシン	リンコシン	<選択>	
マクロライド	エリスロマイシン	エリスロシン	<選択>	
	アジスロマイシン	ジスロマック	<選択>	
ペニシリン	ベンジルペニシリン	ペニシリンG	<選択>	
	アンピシリン	ピクシリン	<選択>	
	アンピシリン	ピクシリンS	<選択>	
	ピペラシリン	ペントシリン	<選択>	
	アスポキシシリン	ドイル	<選択>	
	アンピシリン	ユチナシンS	<選択>	
	ピペラシリン	ゾシン	<選択>	

図1 フォーマットファイル(抜粋)

3) 薬剤耐性菌等の検出

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA), 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (extended spectrum beta lactamase: ESBL) 産生菌, *Clostridium difficile* (CD) が産生する毒素 (以下, CD トキシン) のそれぞれの, 新規検出数および総検出数を患者数単位で収集した. 各検出患者数を月間在院患者延数で除した後に 1,000 を乗じ, 1,000 入院患者・日あたりの検出率を算出した.

4) 血液培養検査

血液培養提出数, 1 セットのみの血液培養提出数, 血液培養陽性数, 汚染検体数を収集した. 血液培養検査において, 各セットのうち, 嫌気ボトル, 好気ボトルあるいは小児ボトルの少なくとも 1 本から菌が検出された場合を血液培養陽性と定義した. 汚染検体の定義²⁾は, 2 セット以上の血液培養が採取されていた場合に 1 セットのみが陽性かつ検出菌が *Propionibacterium acnes*, coagulase-negative staphylococci (CNS), *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp. の場合, あるいは, 1 セットのみの血液培養採取で陽性かつ, 検出菌が *P. acnes*, CNS, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp. の場合とした. ただし, これらの菌が検出された場合でも, 持続して菌が検出されている場合や, 明らかに起因菌と考えられる場合は汚染菌から除外し, 一方で, 感染性心内膜炎以外の場合は, 口腔内レンサ球菌は汚染菌とした. 血液培養の提出数をそれぞれ病床数, 月間在院患者延数で除した後, それぞれ 100 および 1,000 を乗じ, 100 病床数あたりの血液培養提出率および, 1,000 入院患者・日あたりの血液培養提出率を算出した. 血液培養陽性率および汚染率

は, それぞれ血液培養陽性数, 汚染検体数を血液培養提出数で除して算出した. 複数セット採取率は, 血液培養提出数から 1 セットのみの血液培養提出数を減じたものを血液培養提出数で除して算出した³⁾.

5) ABHR 使用量

各施設で採用されている製剤が異なるため, 各施設での使用量をその製剤の至適使用量で除した推定使用回数を算出した. 複数の ABHR が採用されている施設に関しては, それぞれの製剤の推定使用回数の合計を算出した. さらに, ABHR 使用回数を月間在院患者延数で除して, 入院患者・日あたりの ABHR 使用率を算出した.

6) 抗菌薬使用量

入院症例に使用した各注射用抗菌薬の実使用量を収集した. 抗菌薬の実使用量をもとに 1 日投与量 (defined daily dose: DDD) を算出⁴⁾し, DDD を月間在院患者延数で除して, 抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density: AUD) を算出した. なお, ペニシリン G については, 100 万単位を 1 g と換算した.

データ解析の結果は, 年 2 回全ての加算施設が集まる合同カンファレンスで報告するとともに, 各加算病院に対してフィードバックデータを送付した. フィードバックデータには, 全加算施設の平均値, 加算 1 および加算 2 施設のそれぞれの平均値, および各病院のデータを, 項目別にグラフで表示した. フィードバック用データの一部を図 2 に例示する.

統計解析は正規性検定を行った上, 正規分布に従わないことを確認した上で, Kruskal-Wallis 検定を行った. 有意水準は $p < 0.05$ とした. なお, 統計ソフトは IBM

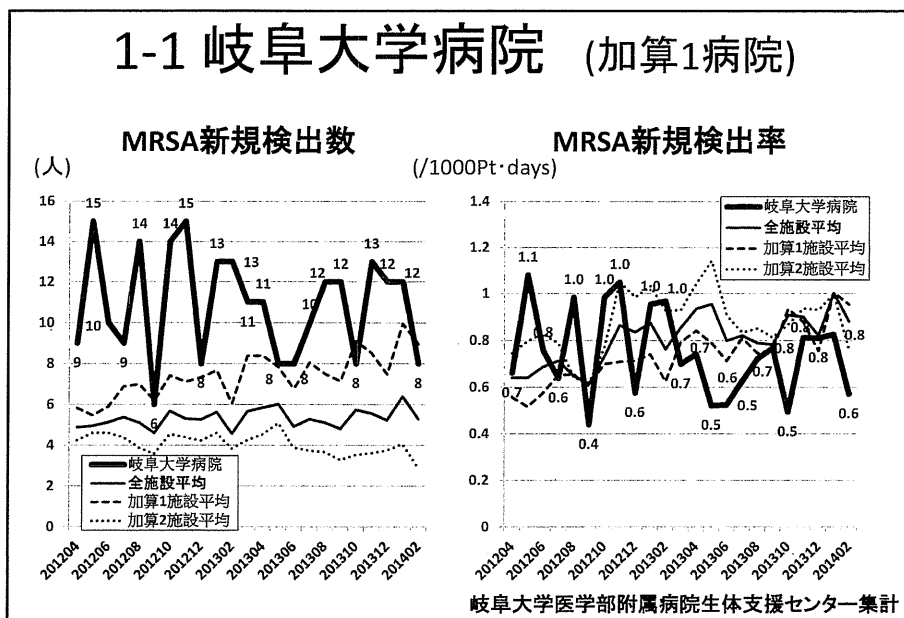


図 2 フィードバックデータの一部(例)

SPSS Statistics 21.0(日本 IBM)を用いた。

本研究は岐阜大学医学部医学研究等倫理審査委員会の承認(承認番号 24-201)を得た上で実施し、データの提出をもって各参加病院の同意取得とした。各病院へは、フォーマットファイルの初回送付時に、研究計画書および倫理審査委員会の承認通知書の写しを電子メールに添付し、研究内容の周知を行った。

結 果

2012年4月より2014年2月までの23ヶ月間に、各月で加算を算定していた全ての病院より回答を得た。

1. 各加算病院の概要および基礎情報

2012年4月時点では、加算1は18病院、加算2は36病院で算定されていた。研究期間中に、3病院が加算2から加算1へ算定を変更し、1病院が新たに加算2の算定を開始し、2病院が加算2の算定を中止した。そのため、2014年2月時点では、加算1は21病院、加算2は32病院で算定されていた。加算1、加算2病院の、それぞれの病床数の平均は423床、177床、中央値は372床、131床であった。加算1病院、加算2病院のうち、院内に細菌検査室を有していたのは、それぞれ15病院、12病院であった。2014年2月時点での加算1病院、加算2病院の病床数の、平均はそれぞれ、411床、176床、中央値は、383床、140床であった。研究期間中の在院患者延数の合計は、7,626,284人・日であり、このうち、加算1は4,309,766人・日、加算2は3,316,518人・日であった。また、院内に細菌検査室を有していたのは、加算1では18病院、加算2病院では8病院であった。

2. ICT活動

ICT会議の開催回数およびICTラウンドの実施回数

の推移を図3に示す。研究開始時の2012年4月は、月あたりのICT会議の平均開催回数は、加算病院全体、加算1病院、加算2病院で、それぞれ、2.0回、3.2回、1.3回であった。調査開始から23ヶ月後の2014年2月には、2.9回、4.1回、2.2回に増加しており、全体で有意に増加していた(図3A, $p < 0.01$)。ICTラウンド回数も、2012年4月は、2.5回、3.6回、1.9回であったが、2014年2月には、3.3回、4.1回、2.7回に増加していた。しかし、全体では有意な増加は認められなかった(図3B)。

3. 薬剤耐性菌等の検出(1,000入院患者・日あたりの検出率の推移)

MRSAの加算病院全体での1,000入院患者・日あたりの新規検出率は、2012年4月は0.64であったのに対し、2014年2月には0.88と、有意に増加していた(図4A, $p < 0.01$)。加算1病院、加算2病院の1,000入院患者・日あたりのMRSA新規検出率は、2012年4月はそれぞれ、0.56、0.75であり、2014年2月はそれぞれ、0.95、0.76であった。加算1病院ではわずかに増加、加算2病院は横ばいの傾向であった。加算病院全体での1,000入院患者・日あたりのMRSA総検出率は、2012年4月は、1.77、2014年2月は1.79と、ほぼ横ばいであった(図4B)。加算1病院、加算2病院での1,000入院患者・日あたりのMRSAの総検出率は、2012年4月ではそれぞれ、1.55、2.05、2014年2月では、1.74、1.88であり、ほぼ横ばいで推移していた。MRSAの検出率は、新規検出率、総検出率ともに、加算1病院よりも加算2病院での検出率が高い傾向にあった。

ESBL産生菌の加算病院全体の1,000入院患者・日あたりの新規検出率、総検出率は、2012年4月はそれぞ

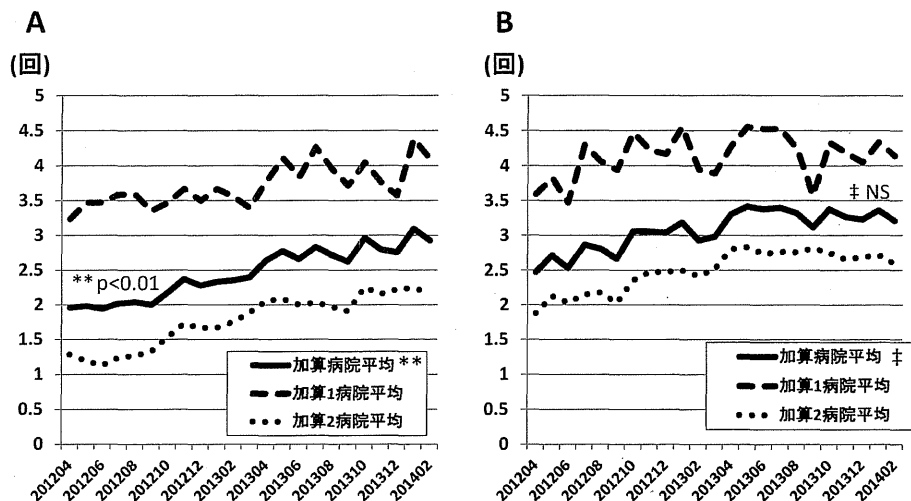


図3 ICT活動状況(月あたりの回数)
A: ICT会議の開催回数, B: ICTラウンドの実施回数.

れ, 0.18, 0.23 であったのに対し, 2014年2月には, 0.28, 0.41 と, どちらも増加傾向にあったが, 統計学的な有意差は認められなかった(図5). MRSA の検出率と同様に, ESBL 産生菌についても, 新規検出率, 総検出率ともに, 加算1病院よりも加算2病院での検出率が高い傾向にあった。

CDトキシンの検出に関しては, 加算1病院, 加算2病院ともに変動が大きかった(図6). 研究期間中に明らかな増加や減少の傾向は認めなかったが, MRSA や ESBL 産生菌とは対照的に, CDトキシンの検出率においては, 加算1病院では, 加算2病院よりも, 新規検出率, 総検出率ともに高い傾向にあった。

4. 血液培養の提出

1,000 入院患者・日あたりの血液培養提出数は, 2012年4月は加算病院全体, 加算1病院, 加算2病院でそ

れぞれ, 7.7セット, 10.9セット, 3.6セットであったのに対し, 2014年2月には, それぞれ, 9.8セット, 13.4セット, 3.9セットへ増加傾向にあったが, 統計学的な有意差は認めなかった(図7A). 100病床数あたりの血液培養の提出数は, 2012年4月は, 加算病院全体, 加算1病院, 加算2病院でそれぞれ, 17.1セット, 25.3セット, 7.5セットであったのに対し, 2014年2月には, それぞれ, 21.8セット, 30.6セット, 8.3セットに増加していたが, 同様に有意差は認められなかった(図7B).

図7Cに血液培養の複数セット採取率の推移を示す。複数セット採取率は, 2012年4月時点では, 加算病院全体, 加算1病院, 加算2病院の平均はそれぞれ, 28.9%, 46.7%, 19.1%であったが, 2014年2月にはそれぞれ, 58.6%, 80.4%, 44.3%と約2倍になり, 有

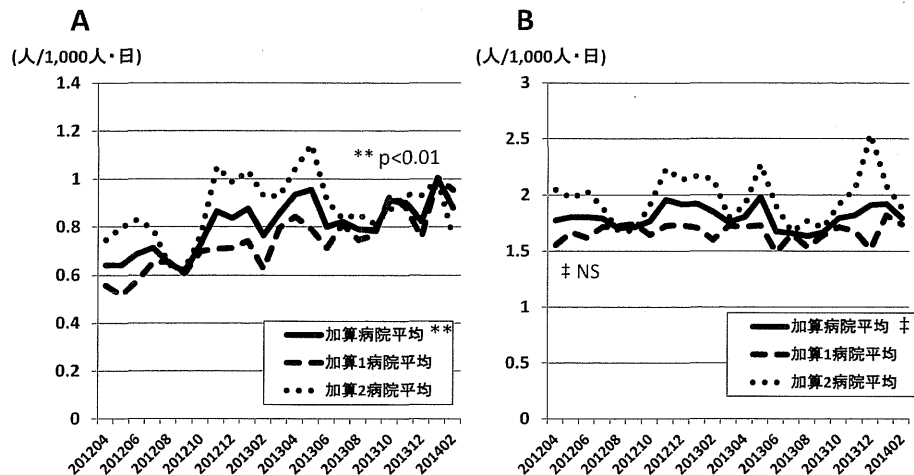


図4 MRSA 検出率
A: 新規検出率, B: 総検出率.

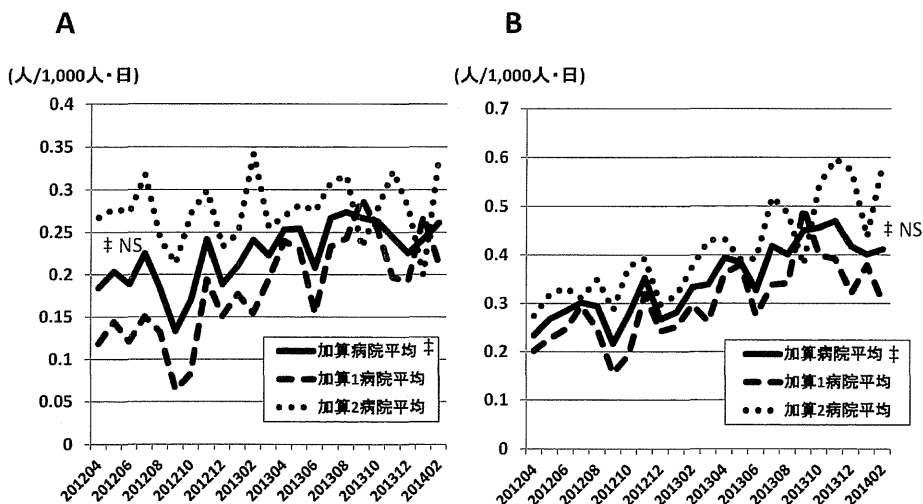


図5 ESBL 産生菌検出率
A: 新規検出率, B: 総検出率.

意に増加していた ($p < 0.01$).

血液培養の陽性率、汚染率をそれぞれ、図8A、図8Bに示す。全体では、陽性率および汚染率に有意な変化は認められなかった。陽性率は、加算病院全体および加算1病院では、15%程度で推移し、大きな変動は認めなかった。一方、加算2病院では2012年4月は15.7%であったが、2014年2月には22.7%と大きく増加していた。汚染率に関しては、加算病院全体および、加算1病院、加算2病院の全てで、1.5%から4.5%の間で、大きく変動していた。

5. ABHR 使用量

加算病院全体、加算1病院、加算2病院での、1,000入院患者・日あたりの推定使用回数は、2012年4月は、それぞれ、2.9回、3.5回、2.2回であった(図9)。2014年2月時点では、それぞれ、4.2回、5.0回、3.0回へと増加を認めた。全体として、有意な増加が認められた ($p < 0.05$).

6. 抗菌薬使用量

各系統別抗菌薬のAUDの和の推移を図10に示す。加算病院全体、加算1病院、加算2病院の使用密度の平

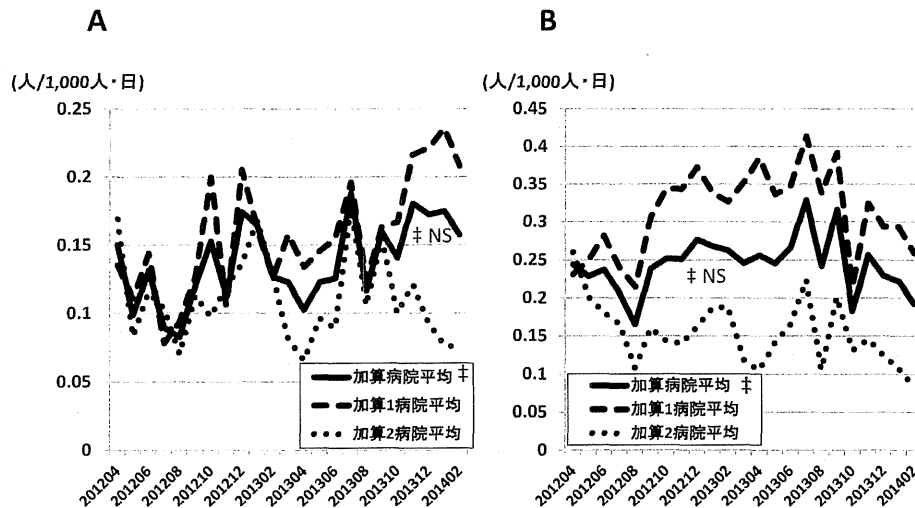


図6 CDトキシン検出率
A: 新規検出率, B: 総検出率.

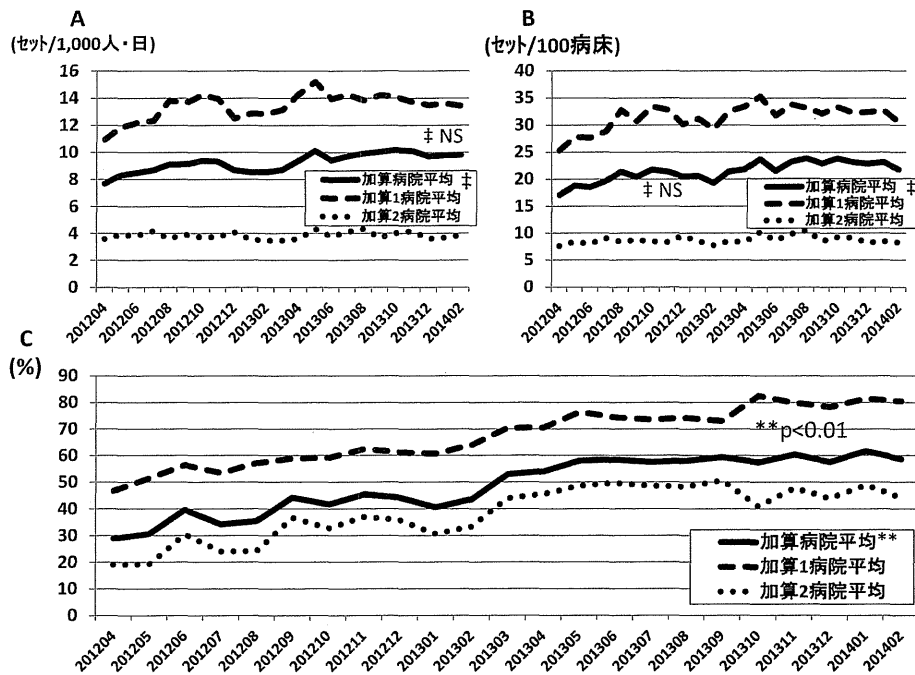


図7 血液培養提出率
A: 入院1,000人・日あたりの提出率, B: 100病床数あたりの提出率, C: 複数セット採取率.

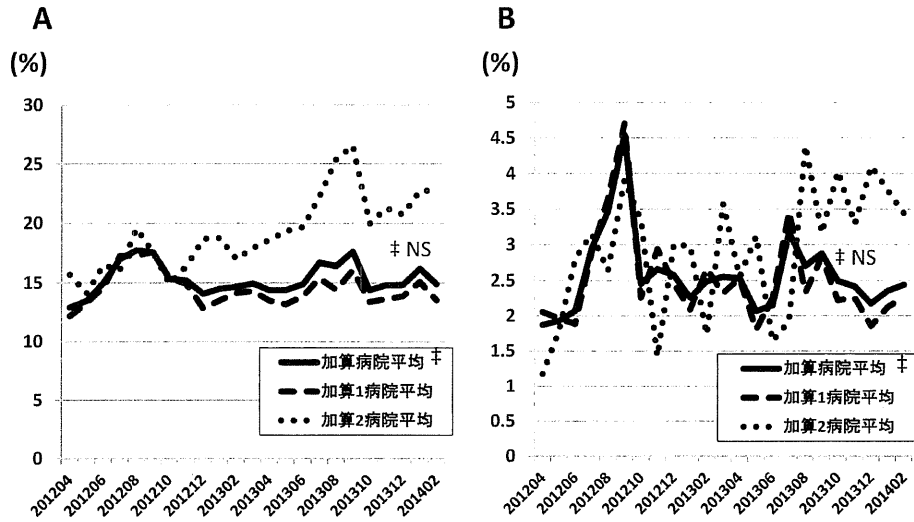


図8 血液培養の陽性率および汚染率
A: 陽性率, B: 汚染率.

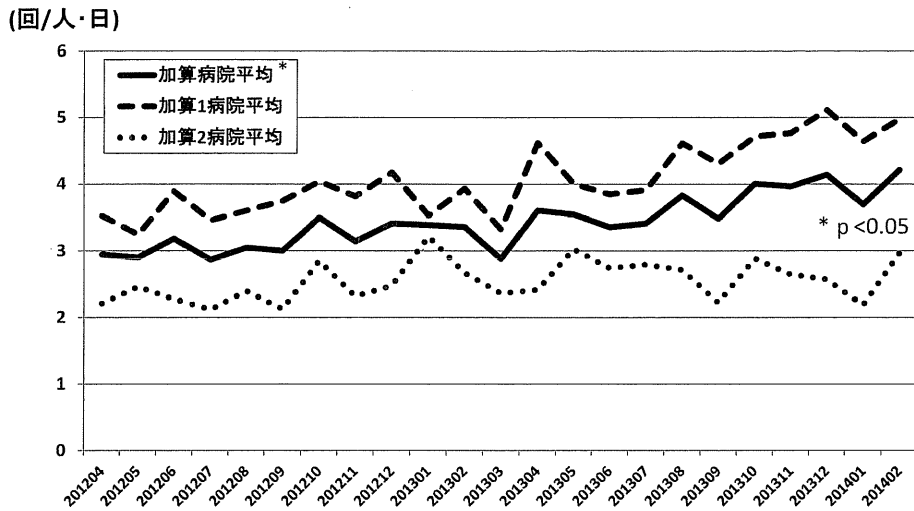


図9 ABHR 使用率

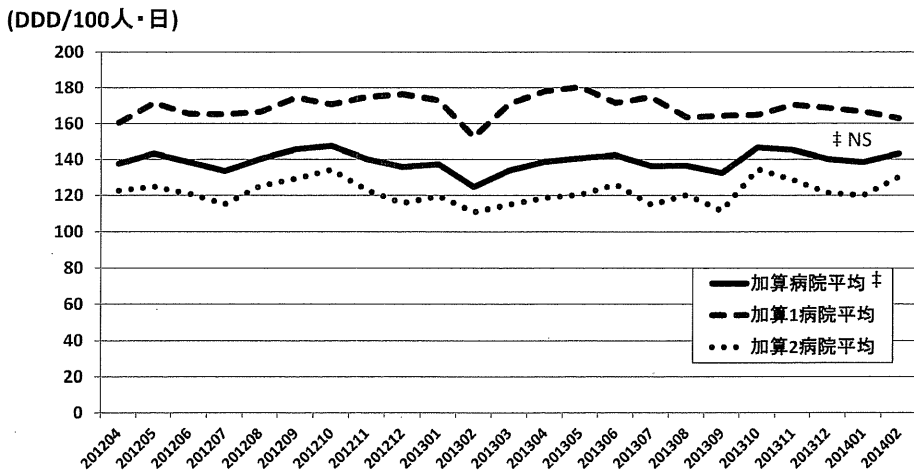


図10 抗菌薬使用量 (AUD)

均は、2012年4月はそれぞれ、137.6, 160.5, 122.6であり、2014年2月はそれぞれ、143.5, 162.0, 130.7とほぼ横ばいで推移し、全体として変化は認められなかった。系統別では、ペニシリン系抗菌薬が最も多く、第3世代セファロスポリン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、第1世代セファロスポリン系抗菌薬が次いでいた。いずれの系統の抗菌薬についても、本研究期間中に大きな使用量の変化は認めなかった。

考 察

我々は、2012年4月より岐阜県内の全加算算定病院を対象とした医療関連感染対策についてのサーベイランスを実施している。わが国において過去に、一定の地域の全加算算定病院でのこのようなサーベイランスの報告は見当たらず、わが国で初めて一つの県の全加算施設を対象とした医療関連感染対策についてのサーベイランスと言える。本研究では、このサーベイランスを用いて参加施設の感染対策活動を評価することを目的とした。

本サーベイランスでは、ICT活動を評価する指標として、ICT会議の開催回数およびICTラウンドの実施回数を調査した。今までにICT会議やラウンドの回数に関するサーベイランスの報告はないが、平成24年度診療報酬改定や平成23年の厚生労働省からの通知において、週1回以上のラウンドを実施することが推奨されている⁵⁾ことより、サーベイランスの項目として選択した。解析対象期間中、ICT会議回数の増加およびICTラウンドの実施回数の増加傾向を認めた。この理由として、フィードバックデータの提供により、各施設が自施設の活動を見直すべき点が明らかにできたことや、年2回の岐阜県内の全加算施設が集まるサーベイランス結果報告の都度、ICT会議やICTラウンドの週1回以上の実施を推奨したことも影響したと考えられた。ICT会議やラウンドの頻度に関しては、ICTメンバーの意向で活動回数を増やすことが比較的容易であり、早期に結果に反映されたと考えられる。少なくとも週1回、ICTメンバーが集まり、情報交換を行うことによって、薬剤耐性菌検出者の増加時の対策等、迅速な対応が可能になることが期待される。

薬剤耐性菌等の検出に関しては、対策の一つとしてサーベイランスの実施が推奨されていること⁶⁾や、標準予防策や接触感染予防策の遵守状況^{7,8)}、院内での保菌圧⁹⁾等の伝播リスクなどを反映するパラメータと仮定し、評価を行った。今回の解析では、MRSAの新規検出率の増加およびESBL産生菌の新規および総検出率の増加傾向を認めた。厚生労働省中央社会保険協議会の平成24年度診療報酬改定結果検証に係る特別調査の報告書¹⁰⁾では、加算1病院および加算2病院の両方で、加算開始後の新規入院患者1,000人あたりのMRSA感

染者数、多剤耐性緑膿菌感染者数の減少が報告されているが、本研究では新規数、総数ともに、MRSA検出頻度の減少は認められなかった。しかし、特に加算2病院の半数以上で、院内に細菌検査室を有しておらず、外部の検査会社へ細菌検査を委託されている状態であった。本サーベイランス前には、ESBL産生菌の確認検査を契約されていなかった施設も存在し、本サーベイランスを機に、今まで見逃していたESBL産生菌の把握が可能になるなど、見かけ上の検出数増加の可能性も否定できず、今回の調査ではサーベイランスにおける各施設での薬剤耐性菌の検出動向に関する評価は困難であった。今後もサーベイランスを継続し、安定して検査が実施されている状況で分析することが望ましいと考えられる。

加算1病院と加算2病院との間の薬剤耐性菌の検出率の差については、厚生労働省中央社会保険協議会からの報告でも、加算2届出施設のMRSA患者数は、加算1届出施設よりも多くなっている¹⁰⁾。本研究でも同様に、加算1病院に比べて加算2病院で、MRSAおよびESBL産生菌の検出率が高い傾向にあった。この理由の一つとして、病床数の多い総合病院がほとんどである加算1病院と比較し、加算2病院は、総合病院からの急性期治療後の患者も受け入れている中小規模の病院が多いため、多くの患者が長期間の入院中に薬剤耐性菌を保菌した状態で入院を継続していることなどが推察される。米国の長期療養型急性期病院の入院時に実施したサーベイランスでは、患者の42%がMRSAに感染またはMRSAを保菌していたと報告されている¹¹⁾。さらに、米国では急性期病院でのカルバペネム耐性腸内細菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*)の検出率は4.6%であるのに対し、長期療養型急性期病院では17.8%と高いことも報告されている¹²⁾。これらより、わが国においても薬剤耐性菌の検出頻度は急性期病院よりも長期療養型病院で高い可能性が示唆される。このような背景や、加算2の算定要件に、専従の感染管理担当者が求められていないことも考慮すると、加算2病院は、加算1病院との連携のもとに薬剤耐性菌への対策を含めた感染対策に一層力を注いでいく必要があると考えられる。

CDトキシンの検出状況に関しては、MRSAやESBL産生菌の検出状況とは異なり、加算1病院で検出率が高い傾向にあった。加算1病院のほとんどが急性期病院であり、図10にも示すように加算2病院よりも抗菌薬使用量が多い。そのため、CD感染症発症リスク因子の一つである抗菌薬投与¹³⁾が影響して加算1病院でCD感染症の発生率が高い可能性が考えられた。CD感染症数については、抗菌薬使用量に加え、病院内伝播の可能性も考えられるため、一層の接触感染予防対策の遵守の

必要性が示唆される。

望ましい感染症治療の条件の一つとして、適切な血液培養の採取が挙げられる¹⁴⁻¹⁶⁾。そこで、血液培養の提出率についても評価を行った。それに加え、血液培養の採取手技の適切性を評価する目的で、陽性率、汚染率の解析を行った。

23ヶ月の研究期間中に、提出率の増加傾向および複数セット採取率の増加が認められた。血液培養の採取のためには、ICTから診療科等への介入が必要であるが、診療科の協力が得られれば、必要な症例での血液培養採取に直結することが予想される。病院内で血液培養の採取を推奨してもらうことにより、血液培養の提出数の増加および複数セット採取率が増加した可能性が考えられた。American Society for Microbiologyのガイドライン(Cumitech 1C: Blood Cultures IV 2005;以下CUMITECH)では、年間の1,000入院患者・日あたりの血液培養数として、103から188を推奨している¹⁷⁾。この推奨量を、月あたりに換算すると、8.5~15.7セットとなる。本サーベイランスのデータ(図7)からは、加算1病院では、この推奨量の血液培養が採取されているが、加算2病院ではまだ推奨量に達しておらず、血液培養の採取率が上昇するよう、今後一層の活動が必要と考えられる。また、血液培養の陽性率は血液培養採取のタイミングに関する適切さを判断する指標として用いられる。CUMITECHでは陽性率が5%から15%の間となることが望ましいとされており、血液培養の陽性率がこの範囲から逸脱する場合には、原因を検索する必要があると指摘している¹⁷⁾。今回の結果、加算病院全体および加算1病院は血液培養の陽性率は15%前後で推移しており、加算2病院は多くの月で15%を上回っていた。汚染率については、米国においては2~3%が標準的と報告されている^{18,19)}。加算1病院、加算2病院ともに、1.5~4.5%程度で認められたことから、今後は皮膚や血液培養ボトルの刺入口の消毒方法等、汚染率を減らすことにも注力することが必要と考えられる。加算2病院の高い陽性率には、汚染率の高さも影響した可能性が考えられ、適切なタイミングでの血液培養の採取に加え、汚染を減らすための血液培養検体採取方法も検討する必要があると示唆される。

標準予防策の一つとして、ABHRによる手指衛生が挙げられる⁸⁾。そこで、標準予防策の遵守状況の指標として、ABHRの使用率の解析を行った。その結果、ABHR使用率の有意な増加が認められた。参加施設の中には、フィードバックデータを利用して、手指衛生についての職員教育が行われていた。県内の他施設のデータと自施設のデータを可視化して比較することが可能となったことで、職員に対する説得力も増したことが考えられた。しかし、ABHRの使用量は増加を認めたもの

の、2014年2月時点で、入院患者・日あたりのABHRによる手指消毒回数は、加算病院全体で4.2回、加算1病院でも5.0回と少なかった。本研究では、各施設での使用量を至適使用量で除した推定回数で比較を行ったが、実際には至適使用量を用いて手指消毒を行っていない可能性も考えられるため、実際の手指消毒回数は、この結果より多いと推察される。しかし、診療や処置、測定などの回数を考慮する²⁰⁾と、少なくとも至適使用量での1日10回以上の手指衛生が必要と考えられる。適切な量とタイミングでの手指衛生が実施されるように、各施設とも最重要課題として対策が必要であると考えられた。

各施設での、抗菌薬の適正使用の程度^{21,22)}を評価する目的で、AUDを用いた抗菌薬使用状況の解析²³⁾を行ったが、本研究期間内には、明らかな変化は認めなかった。病院によっては、一部の系統の抗菌薬の使用量が際立って多い場合には、病院内での抗菌薬適正使用の活動の手がかりにつながったと考えられるが、その効果をデータとしては認めることができなかった。抗菌薬の適正使用のためには、職員の教育、処方制限、併用治療、デ・エスカレーション、投与量の最適化、経静脈薬から内服薬への変更等、様々な取り組みが必要とされている²⁴⁾。また、今回指標としたAUDは、腎機能低下患者などで抗菌薬投与量を減量して投与した場合には、病院内での正確な比較が困難であることが指摘されている²⁵⁾。全ての病院で、薬物の体内動態と薬効(pharmacokinetics/pharmacodynamics)理論に基づいた適切な量や回数の抗菌薬投与が行われていない可能性もある。抗菌薬の使用量に関しては、今回のサーベイランスの中で、解釈が難しい項目であったと考えられ、各施設での感染対策活動において、フィードバックデータを職員の教育活動に用いることが難しかった可能性がある。しかし、抗菌薬の適正使用により、CD感染症や薬剤耐性腸内細菌による感染症の頻度が約15%減少したと報告されており²⁶⁾、最終目標として、抗菌薬使用による毒性やCDなどの病原微生物や薬剤耐性菌の選択圧を最小限にできる²⁴⁾よう、活動を行っていくことが必要と考えられる。今後は、抗菌薬使用量と、薬剤耐性菌の検出状況などのサーベイランスの他の項目との関連性についても解析し、各病院での抗菌薬適正使用に向けての取り組み結果を解析したい。

2014年3月に実施した各病院のフィードバックデータの利用についての調査では、51病院(96%)でICT内でフィードバックデータが共有されており、31病院(58%)では院内研修会の資料として用いられていた。また、フィードバックデータによるICT活動への影響については、43施設(81%)で向上したと回答があり、悪化したと回答した病院は無かった。データの一方的な

収集ではなく、可視化できるデータをフィードバックしたことにより自施設の相対的な感染対策状況を把握でき、課題を明確にすることができたと考えられる。また、他の病院と比較することで競争心が生じ、ICTメンバーを含めた職員の意欲が増した可能性も推測される。しかし、ICTの活動状況、血液培養の提出状況、ABHRの使用状況については改善を認めたが、まだ十分と言える域には達しておらず、今後一層の向上を目指して感染対策活動を継続していく必要があると考えられる。薬剤耐性菌検出状況、抗菌薬使用状況においては、改善を示唆するデータは認められず、これらの指標についても、引き続き評価を行いたい。加えて、ICT活動の質の評価のためには、各項目単独ではなく、複数の項目を総合的に評価することも必要である。各病院の感染対策の状況について、優劣をつけることは不可能であり、フィードバックデータを参考としながら、項目毎に目標を立てて各施設で取り組んでもらい、感染症対策について自信を持って医療を提供できるようになることを期待する。

本報告では、2012年4月より開始した岐阜県の全加算病院を対象としたサーベイランスでの感染対策活動についての解析を行った。解析の結果、感染制御活動の質を評価する一部の指標、特にICTの努力で比較的改善しやすいと考えられる項目（ICT会議回数、血液培養の複数セットの採取率、ABHRの使用量）の改善を認めた。一部の制約要素として、本サーベイランスの開始時期と、平成24年度診療報酬改定の時期が同じであり、加算1病院と加算2病院間でのカンファレンスの実施なども、感染対策活動に影響した可能性は完全には否定しきれない。しかし、このカンファレンス時にも、フィードバックデータを用いられていることが多く、サーベイランスの実施による影響もあったと考えられる。今後も調査を継続し、加算1病院と加算2病院、さらに加算1病院間の連携の強化による感染制御活動のより一層の質向上につなげたい。

謝辞：本研究にあたり、お忙しい中、毎月のデータを収集いただきました岐阜県内の感染防止対策加算の算定病院の皆様にご心より感謝申し上げます。また、共同カンファレンスの開催の場を提供いただきました、岐阜県病院協会および岐阜県内感染対策検討会の皆様へ深謝いたします。また、本研究は平成25年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「感染制御システムのさらなる向上を目指す研究/特に中小医療施設を対象として」（H25-医療一般-005）の助成を受けて実施した。

調査協力施設（50音順）：朝日大学歯学部附属村上記念病院、医療法人岐阜勤労者医療協会みどり病院、医療法人香徳会関中央病院、医療法人社団カワムラヤスオメディカルソサエテ

ィ河村病院、医療法人社団厚仁会操外科病院、医療法人社団慈朋会澤田病院、医療法人社団誠広会岐阜中央病院、医療法人社団誠広会平野総合病院、医療法人社団生仁会須田病院、医療法人社団蘇西厚生会松波総合病院、医療法人社団登豊会近石病院、医療法人社団白水会白川病院、医療法人社団友愛会岩砂病院・岩砂マタニティ、医療法人仁寿会タジミ第一病院、医療法人徳洲会大垣徳洲会病院、医療法人早徳病院、医療法人和光会山田病院、大垣市民病院、海津市医師会病院、岐阜県総合医療センター、岐阜市民病院、岐阜大学医学部附属病院、郡上市市民病院、下呂市立金山病院、公立学校共済組合東海中央病院、国民健康保険上矢作病院、国民健康保険坂下病院、国民健康保険関ヶ原病院、国民健康保険飛騨市民病院、社会医療法人厚生会木沢記念病院、社会医療法人厚生会多治見市民病院、社団医療法人かなめ会山内ホスピタル、JA岐阜県厚生連揖斐厚生病院、JA岐阜県厚生連岐阜北厚生病院、JA岐阜県厚生連久美愛厚生病院、JA岐阜県厚生連中濃厚生病院、JA岐阜県厚生連東濃厚生病院、JA岐阜県厚生連西美濃厚生病院、市立恵那病院、総合病院中津川市民病院、高井病院、地方独立行政法人岐阜県立下呂温泉病院、地方独立行政法人岐阜県立多治見病院、土岐市立総合病院、特定医療法人社団聖泉会聖十字病院、特定医療法人清仁会のぞみの丘ホスピタル、特定医療法人白鳳会鷺見病院、特定医療法人録三会太田病院、独立行政法人国立病院機構長良医療センター、独立行政法人地域医療機能推進機構おんとうのう病院、日本赤十字社岐阜赤十字病院、日本赤十字社高山赤十字病院、羽島市民病院、美濃市立美濃病院。

利益相反について：利益相反はない。

文 献

- 1) 厚生労働省保険局医療課：平成24年度診療報酬改定の概要。http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/iryuhoken15/dl/gaiyou.pdf：2014年6月3日現在
- 2) 日本環境感染学会 JHAIS 委員会医療器具関連感染サーベイランス部門：サーベイランスに使用する用語と判定の定義。http://www.kankyokansen.org/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/JSEI/uid000003_E382B5E383BCE38399E382A4E383A9E383B3E382B9E381ABE4BDBFE794A8E38199E3828BE794A8E8AA9EE381A8E588A4E5AE9AE381AE5AE9AE7BEA92E646F63：2014年6月3日現在
- 3) Novis DA, Dale JC, Schiffman RB, Ruby SG, Walsh MK: Solitary blood cultures: a College of American Pathologists Q-probes study of 132,778 blood culture sets in 333 small hospitals. Arch Pathol Lab Med 2001; 125: 1290-4.
- 4) National Nosocomial Infections Surveillance System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004; 32: 470-85.
- 5) 厚生労働省医政局指導課：医療機関等における院内感染対策について。医政指発 0617 第1号。平成23年6月17日。http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_

- docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS
&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=1128: 2014年9月11日現在
- 6) World Health Organization (WHO): WHO urges countries to take measures to combat antimicrobial resistance. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/amr_20100820/en/: accessed June 12, 2014
 - 7) Scheithauer S, Oberrohrmann A, Haefner H, Kopp R, Schurholz T, Schwanz T, *et al.*: Compliance with hand hygiene in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria. *J Hosp Infect* 2010; 76: 320-3.
 - 8) Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force: Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-16): 1-45, quiz CE1-4.
 - 9) Ajao AO, Harris AD, Roghmann MC, Johnson JK, Zhan M, McGregor JC, *et al.*: Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and *Clostridium difficile* acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 481-9.
 - 10) 厚生労働省保険局医療課：中央社会保険医療協議会診療報酬改定結果検証部会(第38回)議事次第 検-1-6：平成24年度診療報酬改定結果検証に係る特別調査(平成24年度調査) 医療安全対策や患者サポート体制等に係る評価についての影響調査 報告書(案)について. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000025689.pdf> : 2014年6月3日現在
 - 11) Gould CV, Rothenberg R, Steinberg JP: Antibiotic resistance in long-term acute care hospitals: the perfect storm. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 920-5.
 - 12) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Vital signs: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 165-70.
 - 13) Bartlett JG, Gerding DN: Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S12-8.
 - 14) Bryan CS: Clinical implications of positive blood cultures. *Clin Microbiol Rev* 1989; 4: 329-53.
 - 15) Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson BB Jr, *et al.*: A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) (a). *Clin Infect Dis* 2013; 57: e22-e121.
 - 16) 大曲貴夫, 高倉俊二, 松村康史, 杉山知代, 竹下望, 高橋真菜美, 他: 日本の病院における血液培養採取状況および陽性率の実態調査—パイロットスタディ—. *日臨微生物誌* 2012; 22: 13-9.
 - 17) Baron EJ: Cumitech 1C: Blood Cultures IV. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 2005.
 - 18) Schiffman RB, Strand CL, Meier FA, Howanitz PJ: Blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study involving 640 institutions and 497134 specimens from adult patients. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 216-21.
 - 19) Souvenir D, Anderson DE Jr, Palpant S, Mroch H, Askin S, Anderson J, *et al.*: Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1923-6.
 - 20) World Health Organization (WHO): WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. WHO, Geneva, 2009. <http://www.who.int/gpsc/en/index.html>: accessed June 3, 2014
 - 21) Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, *et al.*: Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 842-8.
 - 22) Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP: Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm* 2012; 34: 290-4.
 - 23) World Health Organization (WHO): Guidelines for ATC classification and DDD assignment. http://www.whocc.no/filearchive/publications/2014_guidelines.pdf: accessed September 12, 2014
 - 24) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, *et al.*: Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-77.
 - 25) Zagorski BM, Trick WE, Schwartz DN, Wisniewski MF, Hershov RC, Fridkin SK, *et al.*: The effect of renal dysfunction on antimicrobial use measurements. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1491-7.
 - 26) Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M: Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 699-706.
- [連絡先：〒501-1194 岐阜市柳戸1番1
岐阜大学医学部附属病院生体支援センター
渡邊珠代
E-mail: twatanab@gifu-u.ac.jp]