

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 セットのみの血液培養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

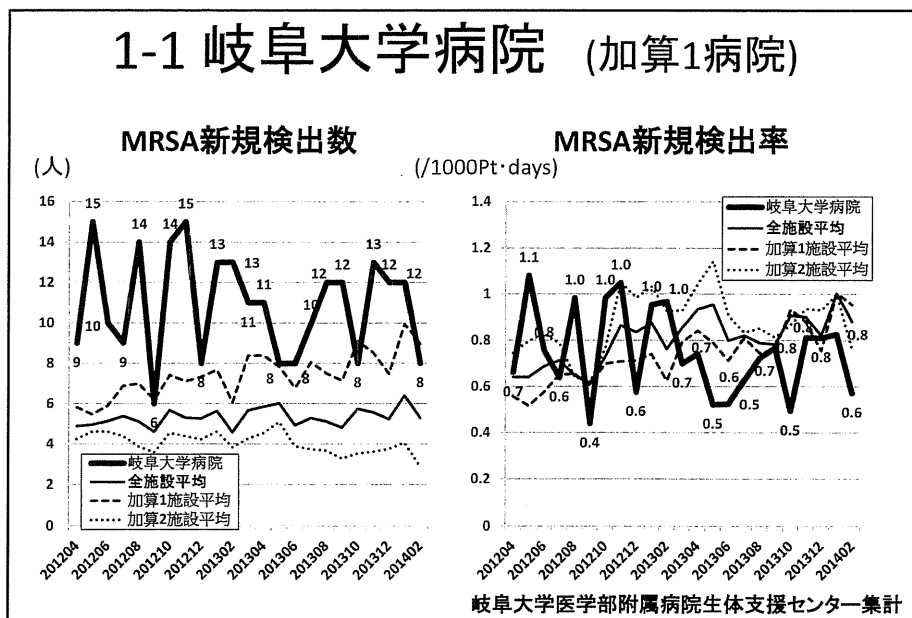


図 2 フィードバックデータの一部(例)

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

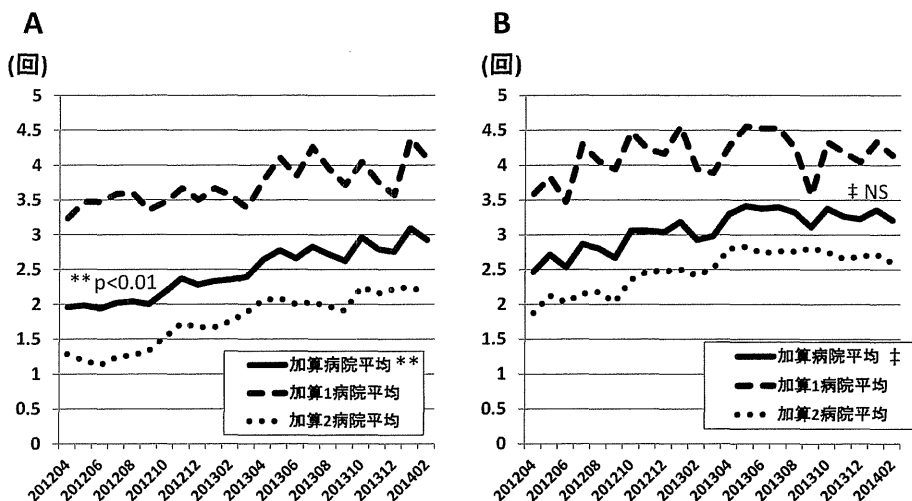


図3 ICT活動状況(月あたりの回数)
A: ICT 会議の開催回数, B: ICT ラウンドの実施回数。

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

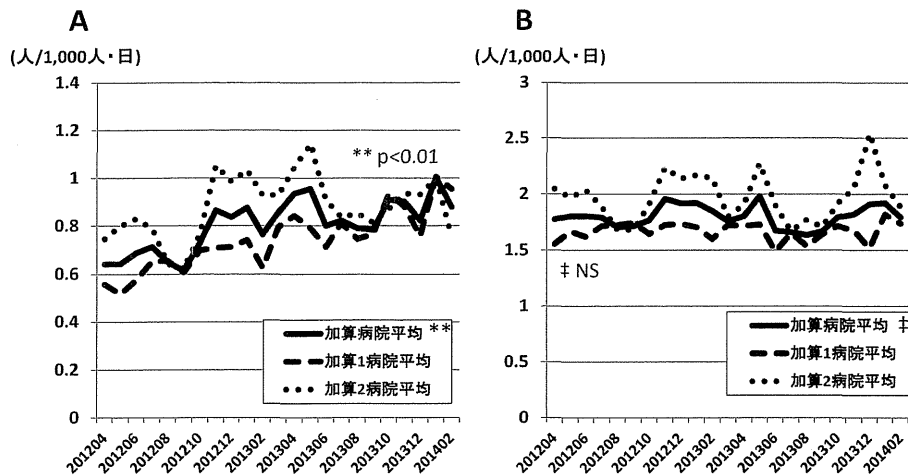


図4 MRSA 検出率
A: 新規検出率, B: 総検出率.

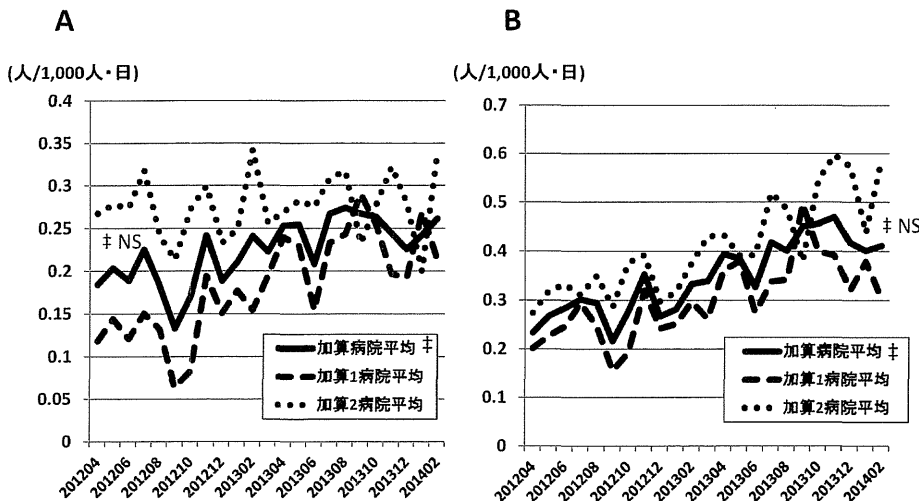


図5 ESBL 産生菌検出率
A: 新規検出率, B: 総検出率.

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8 A、図8 B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

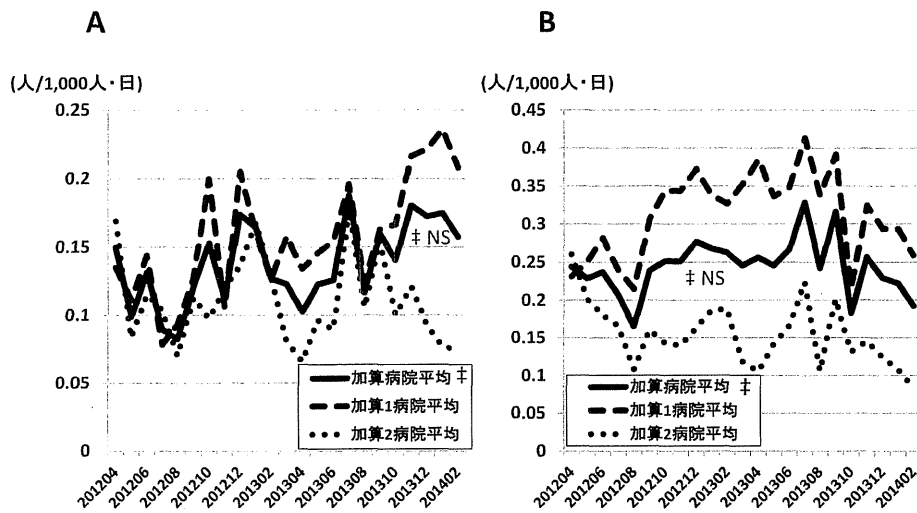


図6 CDトキシン検出率
A: 新規検出率, B: 総検出率。

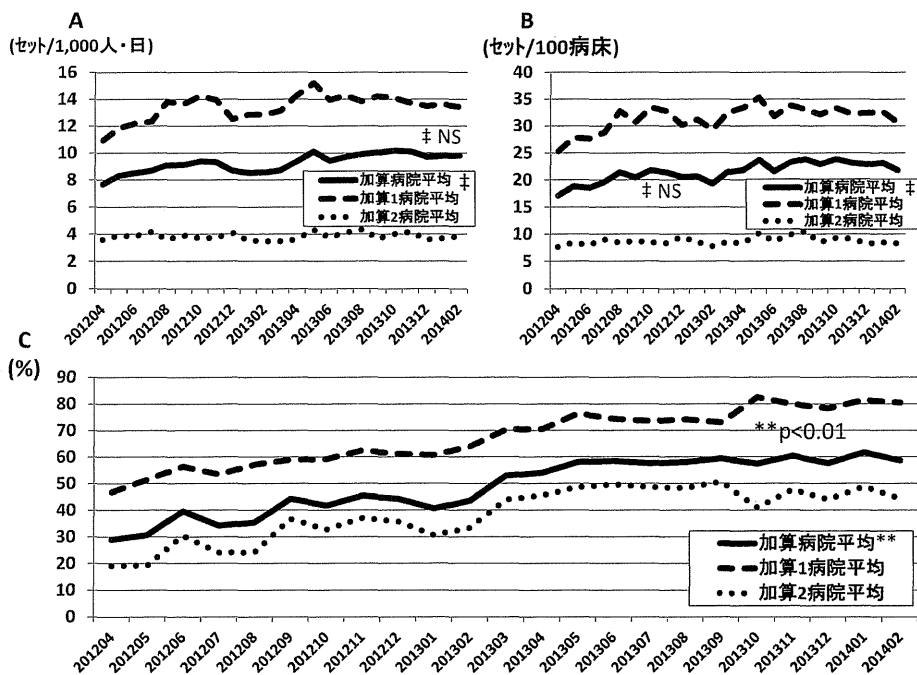


図7 血液培養提出率
A: 入院1,000人・日あたりの提出率, B: 100病床数あたりの提出率, C: 複数セット採取率。

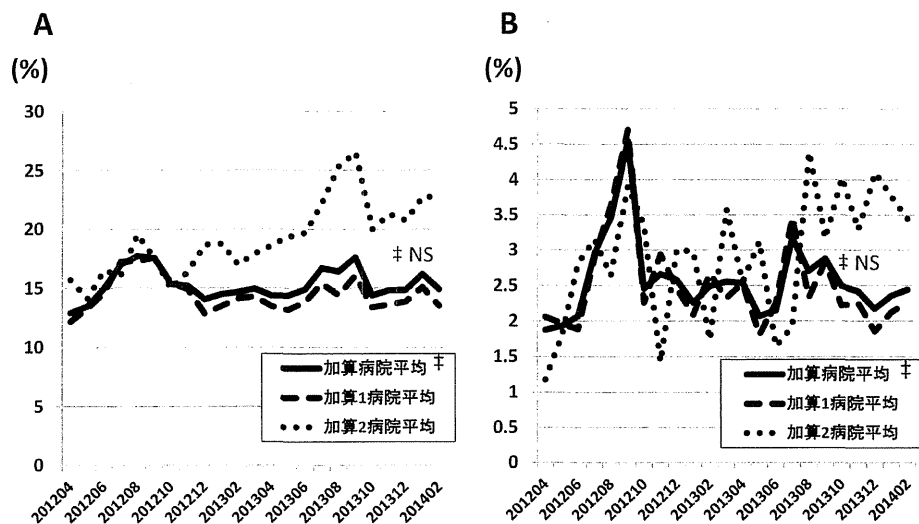


図8 血液培養の陽性率および汚染率
A: 陽性率, B: 汚染率.

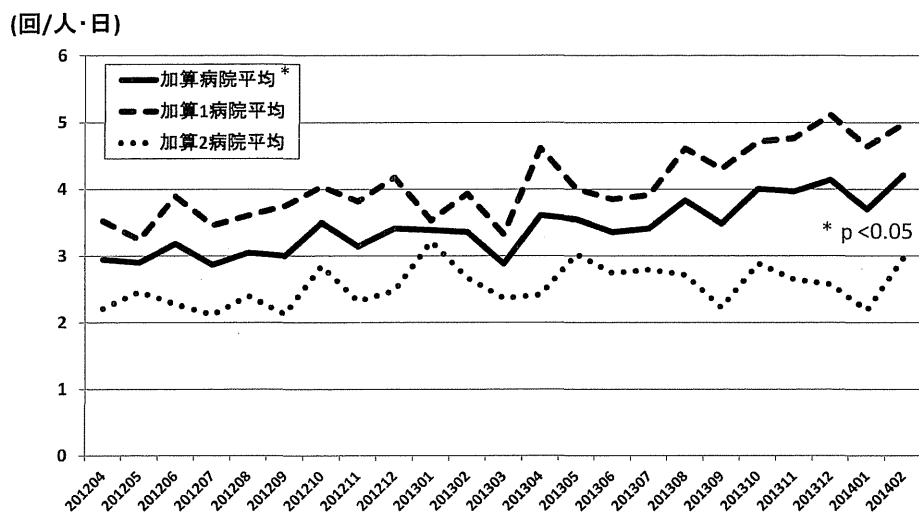


図9 ABHR 使用率

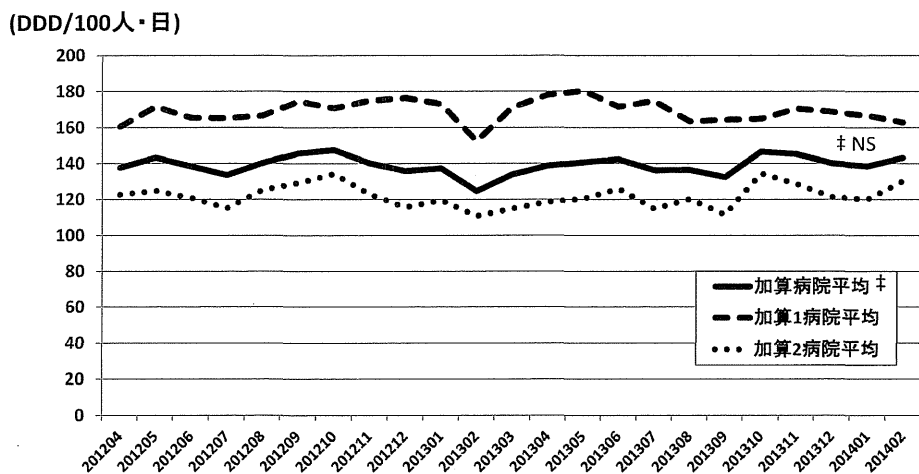


図10 抗菌薬使用量(AUD)

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、一定の地域で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、病院間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院内感染対策検討会の皆様にご深謝いたします。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、津津市医師会病院、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可児とうのう病院、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) Schifman 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: antiseptis, 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.whooc.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]

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)},
Hirotoishi 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*

Abstract

Prevention of hospital infections requires efforts at individual centers and at the regional level. An observational prospective study was performed using an electronic questionnaire sent to the infection control team (ICT) representative of 54 hospitals in Gifu Prefecture, Japan. Each hospital provided data regarding the number of beds, number of patient-days, frequencies of ICT meetings and rounds per month, number of cases of drug-resistant organisms detected, number of blood cultures and the results, amount of alcohol-based hand rub (ABHR) consumption, and antimicrobial usage. To evaluate the effect of the surveillance, the data during the period April 2012–February 2014 was analyzed. The frequencies of ICT meetings increased from 2.0 in April 2012 to 2.9 in February 2014, and rounds per month increased from 2.5 in April 2012 to 3.3 in February 2014. The detection rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), extended spectrum beta lactamase (ESBL)-producing organisms, and *Clostridium difficile* (CD) toxin did not decrease. The average amount of ABHR consumption significantly increased. However, the number of blood cultures and the antimicrobial use density remained stable. Apparently this study activated ICT activities and increased ABHR consumption. Although the detection rates of MRSA, ESBL-producing organisms, and CD toxin were not decreased, further research is needed to determine whether increasing consumption of ABHR and antimicrobial stewardship reduces the prevalence of MRSA and ESBL-producing organisms.

Key words : surveillance, infection control and prevention, infection control team, alcohol-based hand rub, antimicrobial agent

地域で取り組むサーベイランス事業

Regional surveillance for infection prevention and control

やま ちつや
八木 哲也¹⁾

[臨床検査 59: 809-814, 2015]

Point

- 地域で連携して行う感染症サーベイランスには、さまざまな方法や組み合わせがあり、その目的によって選択が必要である。
- 地域連携サーベイランスの意義は、お互いの顔が見える施設間でサーベイランスデータの情報を共有することによって、自施設のベンチマーキングや感染対策の質向上に役立つことである。
- カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の感染制御のためにも、今後、地域連携サーベイランスの重要性は増していくであろう。

Keywords

感染防止対策加算, 耐性菌サーベイランス, 血液培養サーベイランス,
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染制御

はじめに

地域の医療機関が連携して行う感染症サーベイランスには、さまざまな形がある。2012年の診療報酬改定で導入された感染防止対策加算1-1, 1-2施設間連携はもちろん、そうした連携を超えて行われるサーベイランスもあると思われる。

本稿では、愛知県で実施されている感染症サーベイランスの取り組みについて紹介し、地域でのサーベイランスの意義と検査室とのかかわりについて考察する。

地域での感染症サーベイランスの意義

地域で連携して感染症を制御するために行うサーベイランスの目的には、①現状を把握して問題点を見いだすこと、②感染対策が十分に実践されているかをモニターすること、③介入の効果を

評価すること、④他の施設の成績と比較して自分の施設をベンチマークすること、などが挙げられる。

血液培養検査のサーベイランス(検出件数、陽

1) 名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染制御学分野 〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

性率、複数セット率など)、アルコール性手指消毒薬使用量サーベイランス、抗菌薬使用量調査などは、感染対策のプロセスをモニターする意味合いがあり、耐性菌検出サーベイランス、院内感染症発生率サーベイランス〔例えば、中心静脈カテーテル関連血流感染症(central line associated bloodstream infection : CLABSI)サーベイランス〕などは、感染対策の現状や介入効果をモニターする意味合いがあると思われる。

厚生労働省が主催する院内感染対策サーベイランス事業(Japan Nosocomial Infections Surveillance : JANIS)などの全国規模のサーベイランスもあり、各施設に還元される有用な情報もあるが、地域で行うサーベイランスの場合には、お互いが顔のみえる立場で比較検討ができるというメ

リットがある。また、状況の変化に合わせてサーベイランス項目を容易に変更・選択できる。実際、どのようなサーベイランスをどのように組み合わせるかは、地域や参加する施設内の感染制御の体制や、地域における施設の役割により異なるであろう^{1,2)}。例えば、感染防止対策加算 1-1 施設間の連携では、上記に例を出したサーベイランスの集計結果を年 1 回共有して、自施設の立ち位置を確かめ、実践的なディスカッションを行って、改善へのモチベーションとすることができる。感染防止対策加算 1-2 施設間での連携では、こうしたサーベイランスの手法そのものやその活用方法の指導も、連携の目的となると考えられる。

名古屋大学医学部附属病院が行っている感染症サーベイランスの取り組み

名古屋大学医学部附属病院(以下、当院)が、愛知県内で地域連携として行っている感染症サーベイランスの取り組みを以下に紹介する。

■ 院内感染対策ネットワーク

これは、愛知県が国からの補助を受けて行っている、院内感染対策についての相談事業である。委員の構成は愛知県の 4 大学病院と 2 中核病院の医師・看護師・薬剤師・検査技師の計 12 名からなっており、年間約 10 件の相談事業のほかにもアウトブレイク事例への改善支援調査も過去 4 件実施している。

2012 年度からは 6 施設間で情報共有として、各施設での病院の基本情報(年間新入院患者数など)、血液培養検査の情報(複数セット率など)、院内感染対策上重要な薬剤耐性菌〔メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA)や(基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(extended-spectrum β -lactamases : ESBLs)産生菌など)の検出状況、届け出が必要な感染症の発生数、抗菌薬使用量の調査を行っている(調査内容は、後記の愛知県地域感染制御ネットワーク研究会と同じ内容で調査を行っている)。

MRSA の検出状況の変化を例にとると、外来では MRSA 検出率が横ばいか、またはやや上昇傾向である。一方、入院では、2013 年までは次

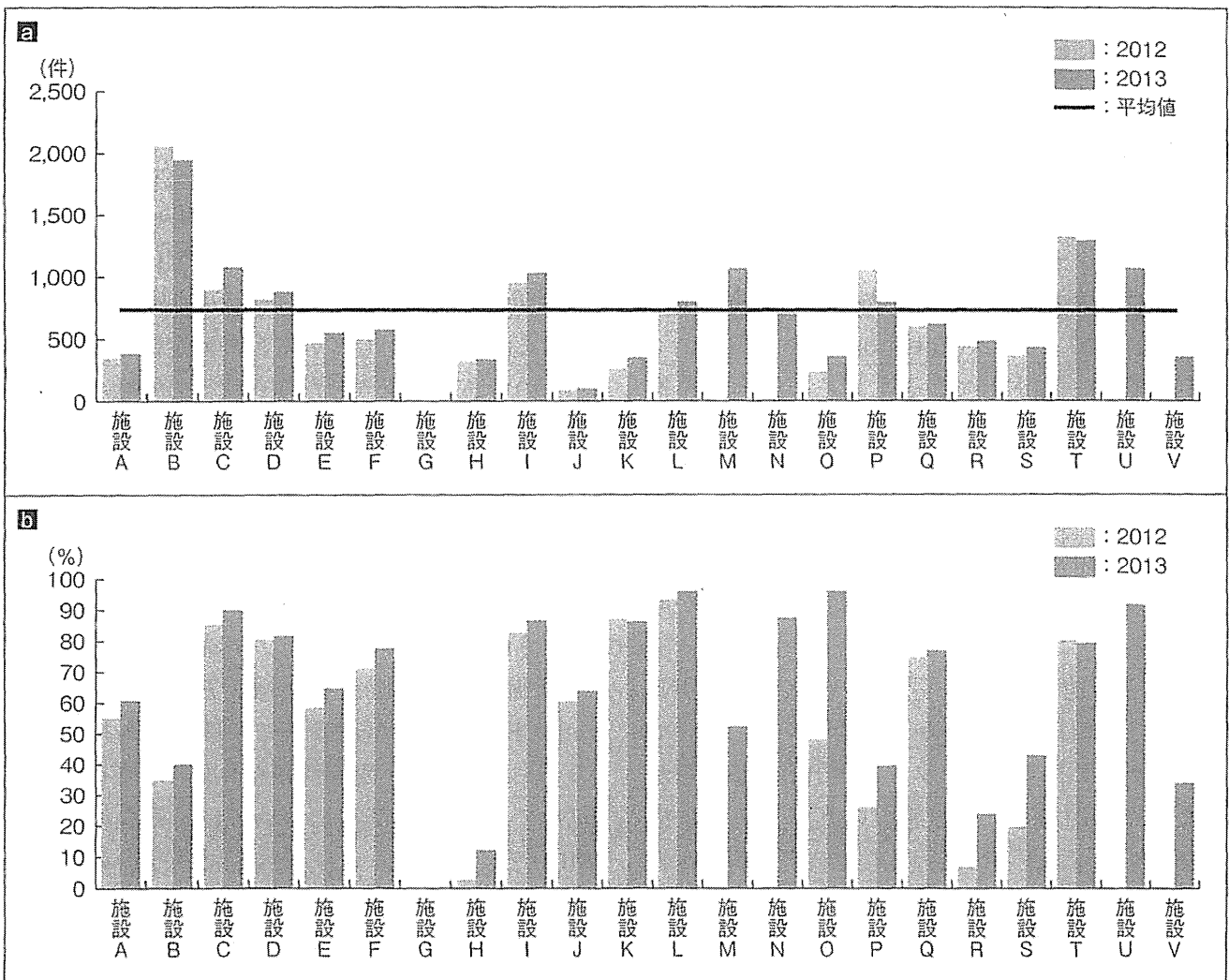
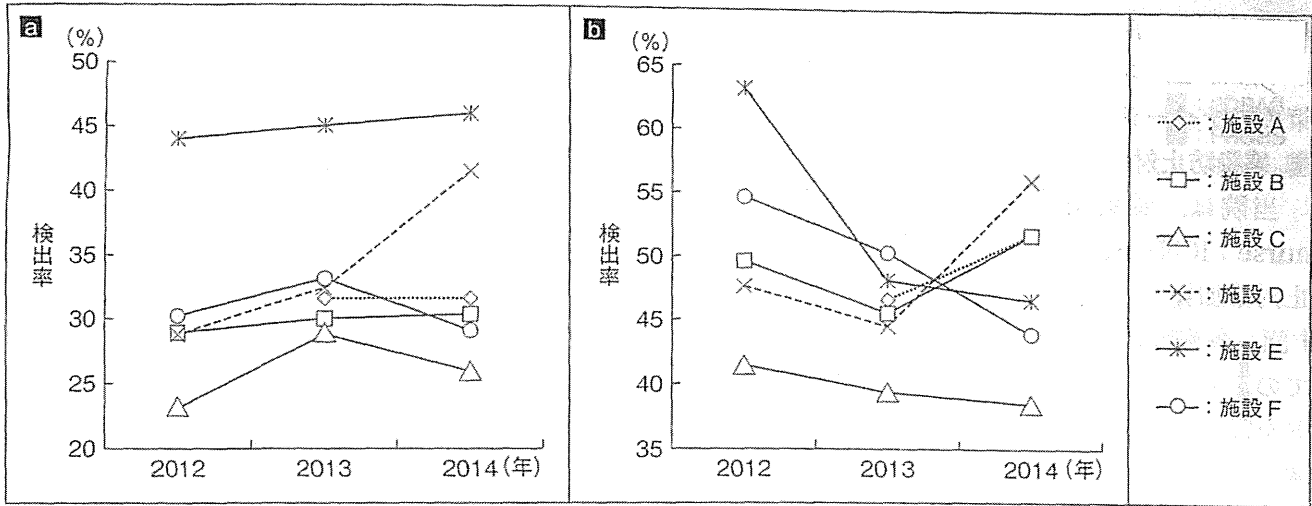
第に減少傾向であったが、2014 年では 2 施設が増加に転じている(図 1)。

■ 愛知県地域感染制御ネットワーク研究会

愛知県地域感染制御ネットワーク研究会(Aichi Regional Infection Control Outreach Network : ARICON)は、2009~2010 年の新型インフルエンザの流行時に立ち上げられた、名古屋市の病院ネットワークを基礎とした、各種サーベイランス活動を主体とした研究会である。当初は 15 施設の参加であったが、現在は名古屋市外も含め、参加施設は 24 施設に増加している。

サーベイランス項目は当初は、MRSA、バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. : VRE)、アシネトバクター属、緑膿菌などの耐性菌だけであったが、2011 年からは抗菌薬使用量調査が、2012 年には血液培養検査のサーベイランスが、前記の菌種だけでなく包括的な耐性菌サーベイランスへ拡大し、さらに 2013 年からは CLABSI サーベイランスの情報共有を行っている。

2014 年には、通年でのアルコール性手指消毒薬使用量も情報共有し、手指衛生遵守率の向上に向けての取り組みを開始した。図 2 に、参加施設の血液培養検査の実施状況を示す。血液培養検査実施数がまだ少ない施設は多いが、複数セット採



取率は増加傾向にあることがわかる。こうしたサーベイランス活動によって、各施設での感染対策のモチベーションが上がるのが期待される。

■ 感染防止対策加算 1-2 連携でのサーベイランス

当院は、感染制御看護師 (infection control nurse : ICN) がいるが専従化できていない感染防止対策加算 2 の 2 施設と連携を組んで、3 カ月に 1 回、各施設のサーベイランスデータをもち寄ってのディスカッションと、年に 1 回の現場ラウンドを行っている。感染防止対策加算 1-2 施設の地域連携では、感染防止対策加算 2 の病院への感染

対策の指導にも踏み込む必要があるため、例えば、サーベイランス項目も細かく月ごとに、MRSA などの主な耐性菌とアルコール性手指消毒薬使用量は病棟ごとに集計して動向を把握することが望まれる³⁾。

■ 愛知県アンチバイオグラム研究会

各施設での感染症患者から分離される菌を収集し、感受性および耐性機序を解析し、地域でのアンチバイオグラムを作成しようという研究会である。これまでに緑膿菌⁴⁾やインフルエンザ菌などを対象に研究を行っている。

地域連携サーベイランスの意義と検査室とのかかわり

細菌検査室では、日々蓄積した培養同定・薬剤感受性検査データを、施設横断的切り口でみることによって、病院内での検出菌の集積や分布を観察することができ、それがアウトブレイクの早期発見にもつながる。また、耐性菌の検出という結果(アウトカム)のサーベイランスだけでなく、図 2 に示すような、血液培養検査の検出数や複数セット率をモニターすることで、感染対策や診療の重要なプロセスの評価も可能であり、細菌検査技師は感染制御チーム(infection control team : ICT)活動の一環として、ともにその質向上を推進することができる立場にある。

各施設での耐性菌や検査のサーベイランス結果を持ち寄って情報共有し、自施設のベンチマークを行って感染対策につなげることは有意義であると考えられ、細菌検査技師には積極的な参画が期待される。

筆者らの地域連携サーベイランス(ARICON)における情報共有がきっかけとなり、ある施設での 2 剤耐性アシネトバクターの検出集積が明らかになった例がある。当該施設の ICT でさらに疫学調査を行って、その原因として特定の病室への入室の関与が示唆されたため、その病室の環境整備を徹底したところその検出が減少した(図 3)。

このとき、ICT メンバーの一員として細菌検査技師が積極的にかかわっており、対策を進めるうえで ARICON のサーベイランスのデータが活用されたと聞いている。地域でのサーベイランスデータの共有の有効性を示す 1 例である。

一方で、図 4 に示すように、バンコマイシン(vancomycin : VCM)-最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration : MIC) ≥ 2 を示す黄色ブドウ球菌の検出率には大きな施設間差がある。これは、使用している自動測定機器の差によるものであり、そうした検査機器の特性も理解して結果を解釈し、フィードバックに反映させる必要がある。この差は同じグリコペプチド系薬剤であるテイコプラニン(teicoplanin : TEIC)ではみられないことにも注意が必要である。

こうした感染制御の地域連携の海外での報告例はそう多くはないが、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* : CRE)のまん延によって、欧米でも地域連携の下、菌株解析・臨床情報を共有してその制御を試みている^{5,6)}。CRE については、その検出では MIC だけでなく、カルバペネマーゼの産生を注意深く検出する必要があるが、地域での情報共有も非常に重要になってくると考えられる。

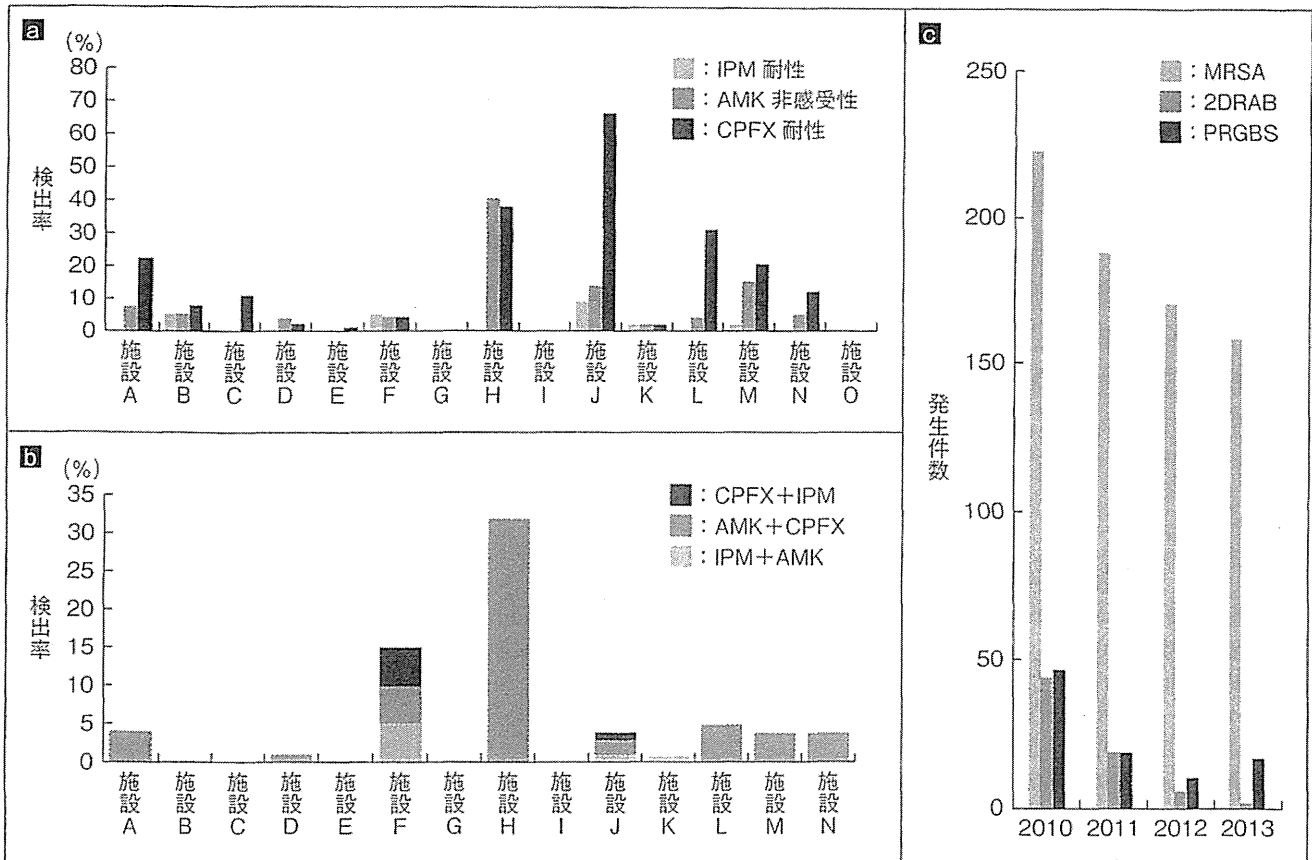


図3 2010年のARICONでの検出状況と、施設Hでのその後の変化

a: 薬剤耐性 *Acinetobacter* spp. の検出状況.
 b: 2剤耐性 *Acinetobacter* spp. の検出状況.
 c: その後、施設Hで感染対策が行われた後の検出状況の変化.
 2DRAB: 2剤耐性 *A. baumannii*, PRGBS: ペニシリン耐性 B 群溶連菌.

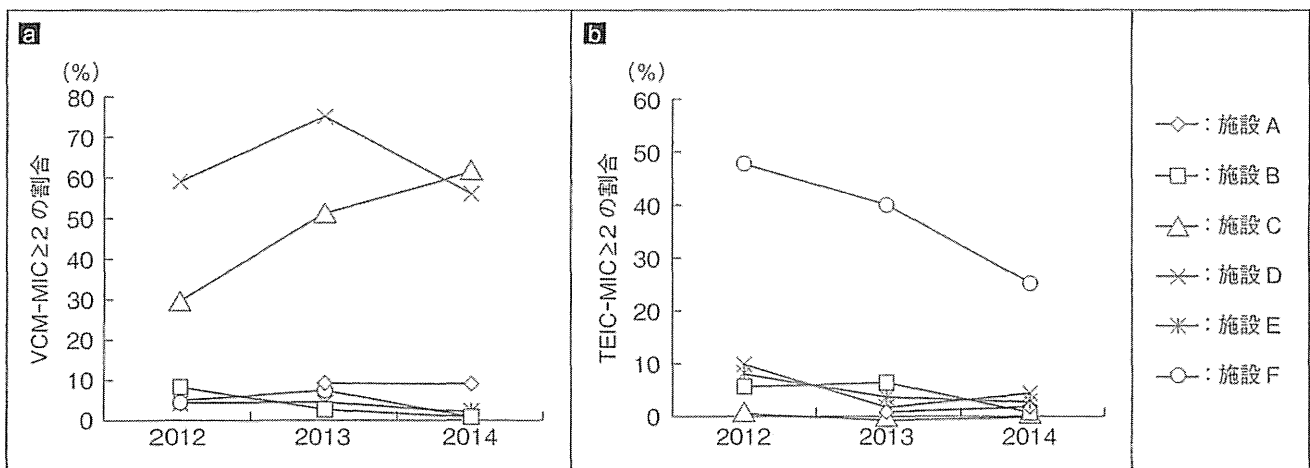


図4 各施設での黄色ブドウ球菌のVCMとTEICのMIC \geq 2の割合の経時的変化

a: VCM-MIC \geq 2, b: TEIC-MIC \geq 2.
 各施設で分離される黄色ブドウ球菌株のVCMのMIC \geq 2を示す株の割合をみると、施設Cと施設Dで高率である。この2施設では薬剤感受性検査としてベクマン・コールター社のWalkAway[®]を使用しており、検査機器による差を考慮の必要がある。一方でTEICの感受性はそうした測定機器の違いによらないことがわかる。
 VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, MIC: minimum inhibitory concentration.

愛知県下で行われている感染症サーベイランスを紹介し、その意義と細菌検査室とのかかわりについてみてきた。地域で取り組む感染症サーベイランスは、参加施設の感染制御の質向上において、非常に有意義であると考えられる。細菌検査室での日々の培養同定検査、薬剤感受性検査の積み重ねが、適正な感染対策や感染症診療の基礎に

なっており、その積み重ねによって初めて施設横断的なサーベイランスも可能となる。

感染制御活動のなかで置かれた細菌検査室の位置付けの重要性と可能性を自ら確認したうえで、ICTの施設内での活動と施設を越えた地域連携活動にぜひ積極的に参画してほしい。

文献

- 1) 徳田浩一, 賀来満夫: 感染症サーベイランス—その役割と展望—それぞれの機関が果たす役割 大学. 臨と微生物 38: 321-324, 2011
- 2) 西岡みどり: 中小規模施設・有床診療所でサーベイランスを行う人へ—サーベイランス“基本のき”. INFECT CONTROL 23: 964-970, 2014
- 3) 中澤武司, 中村美子, 秋田美佳, 他: 地域連携での感染カンファレンスに備えて—耐性菌サーベイランスの活用法. 千臨技会誌 120: 18-23, 2014
- 4) 井日光孝, 皇月まり子, 八木哲也, 他: 愛知県において分離された緑膿菌の薬剤感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot 66: 211-225, 2013
- 5) van Duin D, Perez F, Rudin SD, et al: Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: tracking molecular epidemiology and outcomes through a regional network. Antimicrob Agents Chemother 58: 4035-4041, 2014
- 6) Brennan BM, Coyle JR, Marchaim D, et al: Statewide surveillance of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in Michigan. Infect Control Hosp Epidemiol 35: 342-349, 2014

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

誰も教えてくれなかった 乳腺エコー

何森亜由美

◎B5 頁168 2014年
定価: 本体5,500円+税
[ISBN978-4-260-01938-5]

これまでの「経験で上達する」「数をこなせば見えるようになる」という主に経験則に基づく超音波の見方でなく、乳腺の正常構造に着目し、その正常構造からの逸脱部に病変の検出のヒントがあるという著者が提唱する読影法を、症例を通して解説している。またその解説を助ける動画もQRコードを読み込めば、視聴可能である。読了後には、今までの乳腺エコーに対する見方・考え方が変わり、もっと身近に捉えられるだろう。

感染症診断の新たなツール

V 遺伝子検査の応用

7. 薬剤耐性検出

Detection of drug-resistance genes

八木 哲也*

薬剤耐性遺伝子を検出する遺伝子検査には, multiplex PCR(ポリメラーゼ連鎖反応)法や real-time PCR 法に基づいた方法, 検出にハイブリダイゼーション法を用いた microarray 法, 次世代シーケンス (NGS) 法を用いた方法などがある。NGS 法を除くこうした遺伝子検査は, 従来の培養同定・薬剤感受性検査よりも迅速に, 高い感度・特異度をもって薬剤耐性遺伝子を検出できるのが利点で, 菌同定検査とも組み合わせられて, いくつかの自動化された方法がすでに実用化されている。本稿では, 薬剤耐性遺伝子を検出するいくつかの遺伝子検査について紹介し, その臨床的な意義について考察したい。

Key Words : Multiplex PCR 法 / Real-time PCR 法 / Microarray 法 /
次世代シーケンス法 / 自動化キット

I はじめに

薬剤耐性菌は当初, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) のようにグラム陽性菌が臨床的に問題とされてきたが, 近年, 基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE), 多剤耐性緑膿菌・アシネトバクターといったグラム陰性菌が大きな脅威となっている。ESBL 産生菌や KPC 型カルバペネマーゼ産生菌感染症では, 非産生菌感染症と比べ, 臨床上, 患者の予後を悪化させ, 医療経済的にもマイナスが大き

い^{1) 2)}。こうした薬剤耐性菌感染症患者の適切な治療と, 薬剤耐性菌の蔓延防止のためには, 早期の正確な薬剤耐性の検出, サーベイランスと感染対策, 抗菌薬適正使用が重要である。

本稿では, 薬剤耐性の検出法のひとつである遺伝子検査法について紹介し, その可能性と限界について考えてみたい。

II 薬剤耐性因子の検出法の現状

薬剤耐性因子を早期に特定することは, 薬剤耐性菌感染症患者への早期の適切な抗菌薬治療にとっても, また, 薬剤耐性菌の伝播を

*名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学 教授 Tetsuya Yagi

V 遺伝子検査の応用

防止する感染対策上も非常に有用であると考えられる。薬剤耐性因子の検出には、①表現型による方法、②酵素による薬剤の分解を検出する方法、③PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）法などをベースにした遺伝子検査法がある。

①の modified Hodge 法や β -ラクタマーゼ阻害薬を用いた disk potentiation 法³⁾、②の Carba NP 法⁴⁾は一般の細菌検査室で行われる標準法と考えられるが、①および②については本稿の趣旨から外れることになるため、③の薬剤耐性因子の遺伝子検査について述べることにする。

III 薬剤耐性遺伝子検出法

通常の細菌培養検査において、菌の同定・薬剤感受性検査の結果が出るまでには約 48～72 時間程度かかる。さらに、表現型による方法などで産生されている β -ラクタマーゼの型を同定しようとする、さらにもう 1 昼夜かかることになる。

一方で、薬剤耐性遺伝子を検出する方法においては、上記の標準的な方法に比べ耐性遺伝子を迅速に検出できるものが多い。薬剤耐性遺伝子検出法には、① Single PCR 法、② Multiplex PCR 法、③ Real-time PCR 法などの PCR 法に基づいた方法、④ Microarray 法、⑤ NGS（次世代シーケンス）法を用いた方法、⑥ 自動化されたキットがある。それぞれの方法の報告を紹介し、優れた点と欠点について見てみよう（表 1）。

① Single PCR 法

PCR 法は目的の遺伝子を短時間に増幅できる手段である。目的遺伝子に対応するプライマーセットをそれぞれ作成し、反応を行う。検体数が多くなると手技が煩雑となる。

② Multiplex PCR 法

Multiplex PCR 法を用いれば 1 回の反応で多くの薬剤耐性因子を検出することが可能となる。そのための反応系を確立するためには、標的遺伝子に特異的で、自己同士で反応しない、増幅産物の大きさが異なるようなプライマーの設計を行う必要がある。表 2 に、我々が CRE の β -ラクタマーゼ遺伝子を検出する場合に使用している single PCR 法と multiplex PCR 法のプライマーセット、その増幅産物の大きさを示す。

③ Real-time PCR 法

Real-time PCR 法を用いれば増幅産物の検出時間を短縮できる。さらに、TaqMan/HYB probe などを用いて複数の目的遺伝子産物を区別してラベルし、検出可能となる。

Singh らは、real-time PCR 法を用いた KPC 型カルバペネマーゼ遺伝子の検出法は、2つの選択培地（CHROMagar 培地、VACC 培地）による方法よりも感度・特異度に優れ、検出時間も短かったと報告している⁶⁾。

Monteiro らは multiplex real-time PCR 法で 58 株の臨床分離株から、IMP 型、OXA-48 型、NDM-1 型、GES 型、VIM 型、KPC 型カルバペネマーゼ遺伝子の検出を試みており、3 時間で 100% 検出可能であったと報告している⁷⁾。

④ Microarray 法

Multiplex PCR 法で検出できる遺伝子はせいぜい数個であるが、microarray 法を用いれば検出できる遺伝子の数は飛躍的に増えることになる。オランダの Check-Points 社の microarray 法を評価した報告がいくつかある。この microarray system は、培養された菌液から全 DNA を抽出し、ligation step、PCR 法を経て、PCR 産物を microarray

MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) VRE (バンコマイシン耐性腸球菌)
ESBL (基質拡張型 β -ラクタマーゼ) CRE (カルバペネム耐性腸内細菌科細菌)
PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) NGS (次世代シーケンス)

表1 カルバペネマーゼ遺伝子検出に用いる single PCR 法と multiplex PCR 法のプライマーセットの例

Single	PCR 検出用プライマー	Size
IMP-1 型	IMP-F1 5-ACC GCA GCA GAG TCT TTG CC-3	587
	IMP-R1 5-ACA ACC AGT TTT GCC TTA CC-3	
IMP-2 型	IMP-F2 5-GTT TTA TGT GTA TGC TTC C-3	678
	IMP-R2 5-AGC CTG TTC CCA TGT AC-3	
VIM-2 型	VIM-F 5-ATG TTC AAA CTT TTG AGT AAG-3	387
	VIM-R 5-CTA CTC AAC GAC TGA GCG-3	
NDM-1 型	NDM-1F (5-TTG CCC AAT ATT ATG CAC CC-3)	420
	NDM-1R (5-ATT GGC ATA AGT CGC AAT CC-3)	
SMB-1 型	SMB-F 5-CAG CAG CCA TTC ACC ATC TA-3	492
	SMB-R 5-GAA GAC CAC GTC CTT GCA CT-3	
TMB-1 型	TMB-1 F GCC AAC GAA GAA ATA CCC GC	557
	TMB-1 R TTC TAG CGG ATT GTG GCC AC	
KPC 型	KPC-F 5-ATC TGA CAA CAG GCA TGA CG-3	405
	KPC-R 5- AGT CAT TTG CCG TGC CAT AC-3	
OXA-48 型	OXA-48F 5-TTG GTGGC ATCGATTATCGG-3	744
	OXA-48R 5-GAGCACTTCTTTTGTGATGGC-3	
Multiplex	PCR 検出用プライマー	Size
OXA-23 型	OXA-23F 5-GAT CGG ATT GGA GAA CCA GA-3	501
	OXA-23R 5-ATT TCT GAC CGC ATT TCC AT-3	
OXA-24/40 型	OXA-24/40F 5-GGT TAG TTG GCC CCC TTA AA-3	246
	OXA-24/40R 5-AGT TGA GCG AAA AGG GGA TT-3	
OXA-51 型	OXA-51F 5-TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG-3	353
	OXA-51R 5-TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG-3	
OXA-58 型	OXA-58F 5-AAG TAT TGG GGC TTG TGC TG -3	599
	OXA-58R 5-CCC CTC TGC GCT CTA CAT AC-3	

我々が CRE のカルバペネマーゼ遺伝子検出を行う際に使用するプライマーセットを示す。手間はかかるが、single PCR 法で遺伝子の有無を確実に確認することが多い。

CRE：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌，PCR：ポリメラーゼ連鎖反応

(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・荒川宜親先生のご好意による)

V 遺伝子検査の応用

表2 各種遺伝子検査の特徴

	検出に要する時間	コスト	特徴
Single PCR 法	2～4時間	+	遺伝子をひとつずつ増幅検出。手間がかかる。生体物質による反応阻害。DNA抽出が必要なことが多い
Multiplex PCR 法	3～4時間	+	プライマー設計が大切。手間は中等度。生体物質による反応阻害。DNA抽出が必要なことが多い。疫学的に有用
Real-time PCR 法	2～3時間	++	短時間で検出可能。定量も可能。治療や保菌者調査にも有用。DNA抽出法の標準化が必要
Microarray 法	5～6時間 ～それ以上	++ +++	1反応で多くの耐性遺伝子について解析可能。1塩基変異も検出可能。検出に要する時間が比較的長い。キットは高価。プラスミド性と染色体性 AmpC の区別困難
NGS 法	3時間～数日	+++	点変異の違いを検出可能。全ゲノム解析は情報量は多いが、解析に時間と技術が必要。高価

5つの薬剤耐性遺伝子検出法のそれぞれの特徴を示した。

PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、NGS：次世代シーケンス

(文献5より改変)

panel とハイブリダイゼーションすることで遺伝子を検出するが、それにかかる時間はトータルで6～7時間である。検出できるβ-ラクタマーゼ遺伝子の種類により、Check KPC/ESBL, Check MDR CT101-103まで進化しており、CT103では、グラム陰性桿菌が産生しうる主要なESBLsの遺伝子、プラスミド性のAmpC型β-ラクタマーゼ遺伝子、カルバペネマーゼ遺伝子を網羅している。臨床分離株を用いた評価では感度・特異度ともに100%と報告されている⁸¹⁾。

血液培養陽性検体から直接、Check KPC/ESBLを用いて耐性遺伝子を検出するFishbainらの検討では、最適なDNA抽出法を用いた場合、感度・特異度はそれぞれ、94.4%、100%と報告されている⁹¹⁾。

⑤ 次世代シーケンス (NGS) の技術を使用した方法

核酸シーケンスの技術は飛躍的に向上しており、より短時間に、より多くの遺伝子情報をシーケンスすることが可能になった。

Poirelらは、PCR産物をNGS法でシーケンスすることにより、突然変異によるGES型β-ラクタマーゼ遺伝子の鑑別を行っている¹⁰⁾。GES型β-ラクタマーゼは遺伝子変異により基質特異性が変化するため、短時間で変異が同定できるこの方法は有用と考えられる。全ゲノムシーケンスを行う場合は、菌の正確な同定やmultilocus sequence typing (MLST) 法による分子疫学的分類、染色体遺伝子変異による薬剤耐性機構なども解析が可能になる。

2011年のドイツでの腸管出血性大腸菌O104:H4のアウトブレイクをIon Torrent PGM™を用いて解析したときには、62時間でアウトブレイク株と参照株のシーケンスデータのマッピングが可能となっている¹¹⁾。新しい第三世代のシーケンサーを使用すれば、マッピングに必要な時間はさらに短縮可能となるであろう。

このNGS法は今後、耐性菌制御を含めた感染制御の領域で革新的な進歩をもたらす可能性があるが、オープンアクセスのシーケ

MLST (multilocus sequence typing)