

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 八木 哲也

平成27(2015)年3月

平成26年度 厚生労働科学研究費補助金

(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

(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」班 名簿

研究代表者	八木哲也	名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学	教授
研究分担者 (50音順)	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
	荒川宜親	名古屋大学大学院医学系研究科 分子病原細菌学 / 耐性菌制御学	教授
	飯沼由嗣	金沢医科大学 臨床感染症学	教授
	柴山恵吾	国立感染症研究所 細菌第二部	部長
	中澤 靖	東京慈恵会医科大学 感染制御科	講師
	中村 敦	名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター 感染制御室	准教授
	藤本修平	東海大学医学部 基礎医学系生体防御学	教授
	村上啓雄	岐阜大学医学部附属病院 生体支援センター	教授 センター長

目 次

・ 総括研究報告書

- 医療機関における感染制御に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
八木 哲也

・ 分担研究報告書

1. 多剤耐性菌（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）対策についての研究・・ 9
八木 哲也
2. 多剤耐性菌解析支援と「手引き」等のリニューアル・・・・・・・・ 16
荒川 宜親
3. 医療機関における多剤耐性菌対策の現状・・・・・・・・ 31
中澤 靖
4. 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・・・・ 35
柴山 恵吾
5. 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・・・・ 40
藤本 修平
6. *Clostridium difficile* 感染症の病院サーベイランスに関する研究・・・・ 50
荒川 創一
7. 重篤な *Clostridium difficile* 感染症へのアプローチに関する研究・・・・ 53
中村 敦
8. インフルエンザ研究
わが国の医療機関におけるインフルエンザ対策の実態と課題・・・・・・・・ 55
村上 啓雄
9. ノロウイルスの感染制御に関する研究・・・・・・・・ 71
飯沼 由嗣

・ 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 77

・ 研究成果の刊行物・別刷・資料・・・・・・・・・・・・・・・・ 79

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 (名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学 教授)

研究要旨

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) を含めた多剤耐性菌に対する感染対策は、日本国内でも多発事例が散発的に見られるようになってきており、内外の知見を集約した適切な感染対策についての情報の普及は喫緊の課題となっている。簡易な耐性機序の鑑別法の考案や地域連携における耐性機序解析支援を行うと共に、感染対策の資料作成作業を開始した。「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き (案) (070828 ver. 5.0)」の改訂作業も、本年度内完成を目指し継続した。また地域連携ネットワークを活用して多剤耐性菌対策を行う際の、その基礎となるサーベイランス活動支援ツールの作成、及び地方衛生研究所等の行政機関の参加への支援を行った。クロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI) 対策については、我が国で初となる多施設共同の疫学研究を開始し、強毒型をふくめた CDI の対策をまとめる作業に着手した。インフルエンザ対策では、季節性インフルエンザ対策について現状調査より判明した、医療機関間での対策のばらつきを踏まえ、CDC の発出した「医療現場における季節性インフルエンザの予防対策」を基に、我が国の医療機関で活用できる感染対策の資料作成を開始した。ノロウイルス感染症対策については、現状調査、迅速検査の改良、欧米でのガイドライン等の集約、地域連携ネットワークを活用した情報共有と感染対策のシステムの構築を行った。

研究分担者 (50 音順)

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

A. 研究目的

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) を含めた多剤耐性菌は WHO や G8 でも取り上げられる国際的、国家的問題となっており、また日本国内でも多発事例が散発的に見られるようになってきており、内外の知見を集約した適切な感染対策についての情報の普及と現場での実践が喫緊の課題となってきた。実用的な疫学・感染対策・治療の情報を集約した手引きや指針を作成しておく意義は非常に大きいと考えられる。また、欧米諸国では強毒型のクロストリジウム・ディフィシル感染症も大きな問題となっており、CDC もその対策に高いプライオリティを置いている。我が国ではその報告が少ないものの、その出現に備えて我が国での疫学を把握し、強毒株を想定した感染対策の情報を集約しておくことが重要と考えられる。こうした、まだ我が国には発生頻度が高くないが、出現に備えが必要な多剤耐性菌・強毒菌

だけでなく、毎年流行しアウトブレイク等で医療機関においても問題となる、インフルエンザやノロウイルス感染症についても、現状での対策の状況や問題点を踏まえ、医療機関での平時の感染対策、アウトブレイク対策の立案に役立つ手引きを作成することは重要である。

本研究の目的の第一は、CREを始めとする多剤耐性菌、クロストリジウム・ディフィシル（CD）、インフルエンザ、ノロウイルスの感染制御についての我が国での現状を整理し、国内外の疫学・感染対策・治療について最新の情報を集約して、各医療機関において活用可能な指針、マニュアル等をまとめる際に参考となる資料を作成することにある。さらに今後問題となると予想される多剤耐性菌等の対策において、感染制御の地域連携ネットワークを有効に機能させ、また我が国全体の感染制御のレベル向上に資するツール開発や連携に対する提言を行うことを目的とするものである。

B. 研究方法

本研究班では、本年度はまず多剤耐性菌対策としては、CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクターと治療薬であるコリスチンに対する耐性についての情報について、内外からの報告を集約した。また自施設でのカルバペネム耐性大腸菌検出事例について実践的に対応すると共に、患者の糞便や直腸スワブ検体などを用いた積極的保菌調査の方法について検討した。さらに多剤耐性菌対策の地域連携の一環として多施設から依頼のあった菌株の、薬剤耐性機序や分子疫学的な解析を実施した。さらに2007年の医療法改正に併せて起案した「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）（070828 ver. 5.0）」の年度内改訂を目指して作業を行った。

感染制御の地域連携支援の研究においては、有効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全国レベルでのデータ集計にも可能なソフトウェアの開発のための試算を行った。このソフトウェアでの抗菌薬適正使用に関する情報収集の方法と評価法について検討した。また地域連携を支援するシステムである2DCM-webの普及活動を行った。さらに感染防止対策加算1-2施設間の連携で活用できるサーベイランスシートを実際手作業にて試用して評価を行った。保健所・地方衛生研究所等の行政機関との連携においては、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対象に、検査体制の現状と今後の展望、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て、薬剤耐性菌研修を実施した。

CD感染症に関する研究では、国公立大学附属病院感染対策協議会に所属する29施設の参加を得た疫学研究データをもとに、感染率及び菌の分子疫学的解析を行った。また9施設の参加の下、限定病棟におけるターゲットサーベイランスを行った。さらに、強毒株の出現を想定したCD感染症対策について、内外の知見を集約した。

インフルエンザ研究は、対象を季節性インフルエンザに絞り、国内の医療施設からワクチン接種や予防投薬や感染した職員の就業制限などの院内感染対策の現状についてアンケート結果を踏まえ、海外でのガイドラインと照らし合わせて我が国でも活用できる指針案を作成した。

ノロウイルス感染症研究では、ノロウイルス感染制御のための指針作成を目標に、我が国におけるアウトブレイクの実態調査、国内外のガイドラインやマニュアル類の調査検討、迅速かつ高感度なノロウイルス検出法の開発および流行フェーズを考慮した感染対策実施のための地域流行状況の情報共有システムの構築を行った。

倫理面への配慮

薬剤耐性菌の耐性機構の解析や分子疫学的解析では、日常検査で臨床検体より分離された細菌を解析対象としており、患者の血液や組織等の解析は実施しない。実際の多発事例への対応として診療情報を用いた解析を行うが、これは実診療の範囲内で行うものであり、個人情報の保護には細心の注意を払い、解析結果を論文等で公表する際には、匿名化して行う。

一方、CD感染症の疫学研究においては、主たる研究者が在籍する神戸大学及び参加施設でそれぞれ倫理委員会での承認を得て研究に参加した。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り個人の人権の保護、個人情報保護を徹底して行った。

C. 研究結果

1. 多剤耐性菌対策に関する研究

a) 多剤耐性菌（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）対策についての研究

(村木 優一、田辺 正樹、八木 哲也)

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE) の拡散については海外で大きな問題となっているが、我が国でも多発事例が報告されるようになってきた。本年度は CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクターと CRE の主要な治療薬であるコリスチンに対する耐性菌について内外での報告をまとめた。感染症死亡に関するリスクファクターについての報告は 6 報あり、挙げられるリスクファクターとしては、患者の年齢、発症時の Pitt score 高値、APACHEII スコア高値、Charlson Index 高値など患者の基礎疾患や重症度以外では、感染源コントロール、適正な抗菌薬治療などが報告されていた。コリスチン耐性については、近年その *phoPQ*、*mgrB*、*pmrAB* の変異等を介した LPS の変異による耐性機序が明らかになってきている。世界でのコリスチン使用量の増加に伴いコリスチン耐性菌も増加してきており、アウトブレイクも散見されてきているのが現状である。また、名大病院での CRE 検出事例では、迅速な保菌調査を行い、厳重な接触感染対策を実施して終息させることに成功した。この時に保菌調査の方法として CDC が推奨する選択・増菌培養法を用いた方法と ESBL 用の選択培地を用いる方法について、その有用性を比較検討した。その結果後者の方法の方がコストは上がるが、感度・特異度に優れ検出までの時間も短縮できることが示された。

b) 多剤耐性菌解析支援と「手引き」等のリニューアル

(木村 幸司、山田 景子、和知野 純一、北仲 博光、荒川宜親)

地域連携の一環として愛知県内の医療機関における感染制御の向上を基礎細菌学的な観点から支援した。ある外傷患者より分離されたカルバペネム耐性アシネトバクター属菌について詳しい解析を実施したところ、*Acinetobacter soli* であることが確認され、またこの株は、TMB-2 と命名されたメタロ-β-ラクタマーゼを産生している株である事が明らかとなり医療現場への注意喚起のため論文発表を行なった。それに加え、名古屋市内の拠点医療機関で海外帰国患者より分離された多剤耐性アシネトバクターについて解析を行ったところ、菌種は *A. baumannii* であり、遺伝型は ST1

である事、OXA-51 の遺伝子の他に OXA-23 の遺伝子を保有している株であることを確認した。また、近隣の大学病院で海外帰国患者より分離された多剤耐性アシネトバクター属菌について解析を行い、本菌も *A. baumannii* であり、遺伝型は ST215 である事、OXA-51 の遺伝子の他に OXA-23 の遺伝子を保有している株であることを確認し、感染制御の強化を促した。一方、某市立病院で分離された PVL 産生の 2 株の黄色ブドウ球菌について解析支援を行い、1 つは SCC*mec* typeIVa に近い MRSA で ST59 と判定され、もう一株は MSSA で、MLST 解析では ST88 であり、PVL 陽性黄色ブドウ球菌株の院内伝播の阻止に貢献した。

また、CRE や IMP-6 産生株に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、若干の情報を追加して、更新を行った。「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き(案)」の更新作業については、医療機関内における感染制御に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、更新作業を継続している。しかし、情報の分析、評価および整理に予想以上の手間と時間がかかっているため、改定案が完成次第、ホームページで公開する計画である。

c) 医療施設における多剤耐性菌対策の現状 (中澤 靖)

全国の臨床研修指定病 750 施設に「医療施設が多剤耐性菌対策の現状アンケート調査」を実施した。369 施設 (49.2%) から回答を得た。各施設の感染制御チームの構成人数については、回答があった 366 施設の内、専従または専任 ICN が配置されているのは 300 床以上 214 施設 (74.0%) 300 床以下 47 施設 (61.0%) であった。専従 ICN が配置されていたのは 300 床以上 267 施設 (92.4%)、300 床以下 47 施設 (61.0%) であった。ICN の専従の有無で比較すると、手指衛生に関する直接観察法の実施、ICT による現場での感染対策の実技教育、ICT による委託業者への教育はいずれも ICN を専従で配置している施設がより実施頻度が高かった。各施設の病棟アルコール性手指消毒剤消費量 (以下 AHR 消費量) については 248 の施設が回答した。300 床以上 (200 施設) では中央値 6.2ml/患者日、75 パーセントイルで 10.0ml/患者日、300 床以下 (48 施設) では中央値 5.0ml/患者日であった。部署別 AHR 消費量は、

ICU(回答 152 施設)においては中央値 24.7 ml/患者日、NICU(回答 76 施設)では 30.0 ml/患者日、救命救急(回答 61 施設)では 17.5 ml/患者日であった。我が国でも問題となってきた CRE の検出状況について ICT で把握していると答えたのは 300 床以上で 212 施設(73.4%)、300 床以下で 43 施設(55.8%)であった。また CRE を隔離対象としているかについては、隔離対象ではない、または決まっていない、および不明と答えた施設は、全体で 152 施設(41.5%)であった。各施設での抗菌薬のガイドラインを作成抗菌薬使用量調査の実施、アンチバイオグラムの提示と周知はそれぞれ、88.5%、93.1%、75.1%の施設で実施されていた。

2. 感染制御の地域連携推進のための研究

d) 感染対策地域連携に活用できるソフトウェアの開発に関する研究

(村上 啓雄、渡邊 珠代、田辺 正樹、石黒 信久、藤本 修平)

加算1-2、1-1 の連繋、県レベルでの連繋さらには全国レベルでのデータ集計も可能な、仮称：感染対策の地域連携支援システム Regional Infection Control Support System; RICSS の概要設計と費用積算を行ったところ、ハードウェア、OS、DB、ウイルス対策などの基本ソフトウェアを除いたシステム構築の概算額見積もりは16,550,000 円であった。抗菌薬使用量についての情報収集方法と評価法の検討では、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。データの取得、評価法については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」班(村木班)との連携を行った。昨年度に作成した加算1-1、1-2連携で用いるサーベイランスシートについて、本年度は北海道大学、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い、用語の定義の明確化や調査耐性菌の追加などの修正を行った。その後15施設を対象として1カ月間の試用を行ったところ、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。

また学術集会でのワークショップなどを利用して、既存の地域連携支援システムである 2DCM-web の普及をはかった。

e) 薬剤耐性菌に関する自治体の検査体制構築の支援に関する研究 (鈴木里和、柴山恵吾)

平成 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。研修内容は β-ラクタム系抗菌薬とその臨床的意義についての講義 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 分子タイピング法、特に PFGE タイピング結果の解釈 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、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。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ル、ポロン酸等の阻害剤、希望者にはプライマーセットを配布した。

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り、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。これに伴い薬剤耐性菌に関する行政検査依頼件数は増加し、平成 26 年(2014 年)12 月までに、16 件、約 120 株の行政検査依頼があった。平成 26 年 3 月末には、CRE の大規模な院内感染事例に関した行政検査依頼があり、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。

3. クロストリジウム・ディフィシル感染症(CDI)対策に関する研究

f) CDI の病院サーベイランスに関する研究

(吉田 弘之、荒川 創一)

国公立大学附属病院感染対策協議会の大学病院(29大学)が参加したサーベイランスでは、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件で、感染率は全入院患者の0.21%であった。分離菌株205株の疫学的調査やその感染患者の臨床的背景等の解析は現在実施中である。

また、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株の毒素産生を検索したところ、27株では毒素陽性であった。したがってイムノクロマト法で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%という成績であった。

g) 重篤な CDI へのアプローチに関する研究

(中村 敦)

CD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。

CDI重症化予測の指標として、文献的に低アルブミン血症、白血球増多、血清乳酸値の上昇、高熱、腹部所見、臓器不全、ショック、イレウス、意識障害の合併、ribotype(O27,O78)などが報告されている。これらの因子について各市大病院における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、低アルブミン血症、白血球増多、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文献的には示されていた。

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Tolevamierの投与などが挙げられ、さらには便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が提案されていた。

4. 季節性インフルエンザ対策に関する研究

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

昨年度に実施したわが国の医療機関における季節性インフルエンザへの対策状況に関してのアンケート調査の結果を踏まえ、CDCが2014年5月に発表したガイドライン「医療現場における季節性インフルエンザの予防対策」と我が国の現状とを比較検討した。このガイドラインは、1)季節性インフルエンザワクチンの推奨と接種、2)曝露リスクの最小化、3)罹患した医療従事者の観察と管理、4)標準予防策の遵守、5)飛沫感染予防策の遵守、6)エアロゾル発生処置時の注意、7)見舞客の来院と施設内移動の管理、8)インフルエンザ流行状況の把握、9)環境の感染対策、10)感染対策の実施、11)医療従事者の教育、12)患者と医療者への適切な抗ウイルス薬治療と化学予防、13)合併症リスクの高い医療者への配慮からなっており、追加修正して我が国の医療現場で参考となる資料案を作成した。

5. ノロウイルス感染症対策に関する研究

i) ノロウイルスの感染制御に関する研究

(飯沼 由嗣、馬場 尚志、野田 洋子)

食中毒に関する我が国の発生状況によれば、病院での発生頻度は0.5%程度と非常に少ない。一方、医療施設内感染アウトブレイクは全国で多発しており、保健所を通じてその発生状況を貯砂する予定である。ノロウイルスアウトブレイク時のマネージメントとのガイドラインは米国CDCや英国ものがあり、我が国での自治体のマニュアル等も参考にして最近のエビデンスを加えた指針作りに着手した。

便からのノロウイルスRNA抽出をより効率よく行い検出する方法としてPURE for NVにて抽出しLAMP法で検出する方法を検討した。迅速キット陰性であった25例のうち2例でこの方法で陽性となり、測定感度は 10^2 copies/sampleであった。

また、石川県下の13施設において地域でのノロウイルス感染症流行状況の情報共有シス

テムを構築し、流行期において必要と考えられる感染対策について情報収集し、非流行期と流行期で段階的に対策を実践した。今シーズンは、大きな流行もなかったため、外来患者数も比較的少なく、2015年2週(2015/1/5-1/11)頃に流行はピークを迎えたと考えられた(報告のあった10施設中入院3施設、外来5施設、発生なし2施設)。施設内伝播の報告が5週と8週に1施設ずつみられた。

D. 考察

CREを含む多剤耐性菌の拡散については、既に世界的な社会問題となっており、WHOでも問題提起され、G8でも先進国として国家的な取り組みを求める決議がなされ、それを受けて米国などがnational planを提示している。我が国では多剤耐性菌の耐性機序の疫学が欧米のそれとは異なりIMP型のカルバペネマーゼ産生菌が多いが、そうしたCREを含む多剤耐性菌の多発事例も散見されるようになっており、医療施設内や地域での蔓延を防止するためにも、適切な感染制御についての内外の知見の情報を集約して、広く周知することが重要である。本研究班では、本年度も内外で蓄積されているCREを中心とした多剤耐性菌の感染対策についての内外の知見の情報を集約してアップデートし、ホームページに公開した。名古屋大学での対策の経験からは、CREが検出されたら早期に積極的保菌調査を行い、菌の拡がりを把握して厳重な接触感染対策を行うことが重要と考えられた。

また、感染防止対策加算などに基づいた地域連携を活用して多剤耐性菌の耐性機序の解析や分子疫学的解析を支援した。その結果海外からの帰国患者を発端とするアウトブレイク例もあり(多剤耐性アシネトバクターの例)、海外からの帰国患者、特に医療曝露のある患者では、入院時に保菌調査を行うと同時にその結果がでるまでは、preemptive isolationが必要と考えられた。「医療施設の多剤耐性菌対策の現状アンケート調査」の結果からは、わが国の手指衛生の実践率は海外に比べて低く、多剤耐性菌が検出された時の感染対策の基準も一定していない状況であることが判明した。こうした我が国の大病院における多剤耐性菌対策の現状を把握したうえで、国内外の情報を集約して、次年度は現場で役立つ資料集の作成を行う。特

に耐性菌全般に共通した対策、すなわち基本的感染対策、抗菌薬管理、環境消毒などの感染管理マネジメントにも焦点を当ててまとめるようにしたい。「手引き」の改訂については、新しい情報を加えるにあたって、分析・評価に時間がかかっているが、早急に作業を完了させて、ホームページ等で公開したいと考える。

有効な感染制御の地域連携には、保健所や地方衛生研究所の理解や参画が不可欠である。本年度はCRE感染症、多剤耐性アシネトバクター感染症が第5類感染症として全例報告対象疾患と指定され、保健所等の行政組織も多剤耐性菌の地域連携ネットワークに参画しやすくなったと言える。その結果分担研究者である国立感染症研究所の柴山らに依頼される行政検査の件数も増加している。今後は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、それぞれの地域の現状に即した技術支援が必要と考えられた。一方で感染防止対策加算1-1、1-2の連携の中で活用するために、昨年度作成した感染制御のプロセスとアウトカムを測定するサーベイランスシートを、実際に試用して改善し、手作業で集計・フィードバックを行った。サーベイランス項目の中には集計に手間がかかるものも有るが、フィードバック結果は概ねポジティブに評価されていた。こうしたサーベイランスデータは各施設において、感染制御に活用できるのみならず、全国レベルで展開してJANISのようにnational dataとしても価値があり、ベンチマークにも役立つと考えられる。抗菌薬使用量調査では、JAHISや村木班とも調整を行いデータ取得法やアウトプットの標準化についても今後検討が必要と考えられた。

国立大学病院29施設の参加のもとで実施されたCDIの疫学研究の結果からは、我が国でのCDIの発生率は欧米に比べ低いことが判明した。同時に強毒型のCDによる感染症の報告例も我が国には少ないが、それを想定した感染対策の指針をまとめておくことは重要で、次年度にそれを成果物の一つとして完成させたい。

季節性インフルエンザ対策では、昨年度実施したアンケート調査により、各医療施設で実施されている感染対策にばらつきが見られた。特にsick leaveの考え方や感染対策の中での予防投薬の位置づけなどは、標準化が必要と考えられる。本年度は昨年に発出されたCDCのガイドラインを基に、そうした我が国でのバックグ

ラウンドを踏まえた上で、現場で役立つ実践的なガイドラインの骨子を作成した。次シーズン前の完成を目標にガイドライン作成を継続していく。

ノロウイルス対策については、地域連携サーベイランスによるリアルタイムな情報共有に基づいた、流行期、移行期、非流行期のフェーズに応じた対策が実践された。内外でのガイドラインや報告も集約して、ノロウイルス感染制御のための指針を次年度にまとめたい。また、簡便で感度・特異度の良好なノロウイルス迅速検出検査の開発・評価も継続していく。

E. 結論

CRE を含めた多剤耐性菌の多発事例は、国内でも多発事例は少ないものの公表されており、医療機関の現場で実際に活用可能な指針の作成は喫緊の課題となってきた。今後の蔓延を食い止めるためにも、国内での経験や知見、海外での報告を集約し、昨年 12 月 19 日に発出された医政局地域医療計画課課長通知を補完するような、実践的な指針を次年度には完成させる。「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）」の改訂版も完成次第公開していく。またこうした多剤耐性菌対策を地域連携ネットワークの中で行う際の、その基礎となるサーベイランス活動支援ツールの作成と試用・評価、及び保健所・地方衛生研究所等の行政機関の地域連携への参加を推進する支援を行った。

CDI の疫学研究の結果、我が国では CDI の発生率は欧米諸国と比較して低いことが判明した。死亡率の高い強毒型を想定した CDI の対策の国内外の情報集約を継続し、次年度は指針としてまとめる。季節性インフルエンザ対策は、全国アンケート調査に基づく我が国の現状と問題点を踏まえたガイドライン作りを行った。ノロウイルス感染症対策については、国内外のガイドライン等の集約と、地域連携に基づいた流行フェーズに合わせた対策を実践した。いずれも自シーズン前に医療機関の現場で活用可能な資料として完成させる。

F. 健康危険情報

・海外の医療現場で警戒されている多剤耐性アシネトバクター(MDRA)が、東海地区の 2 つの

医療機関で新たに海外帰国患者から検出された。両医療機関では、MDRA が入院後数日以内に複数の患者に伝播しアウトブレイクが発生したが、院内伝播を阻止し終息させる為に多大の労力と経費を要した。

・欧州の医療機関で処置を受け帰国した患者より多剤耐性アシネトバクター-ST1 とともに KPC-2 を産生する多剤耐性肺炎桿菌 (CRE) が検出された。

・*Acinetobacter* 属菌の中で最近 *A. soli* は血液培養で検出される頻度が高いことが注目されているが、今回の解析支援の過程で、TMB-2 型カルバペネマーゼを産生するカルバペネム耐性 *A. soli* が外傷患者の血液から分離されたため、英文論文として国内外の医療現場に注意喚起を行なった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki M, Hosoba E, Matsui M, Arakawa Y. New PCR-based open reading frame typing method for easy, rapid, and reliable identification of *Acinetobacter baumannii* international epidemic clones without performing multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol*. 2014;52:2925-32.
- 2) Kitanaka H, Sasano M, Yokoyama S, Suzuki M, Jin W, Inayoshi M, Hori M, Wachino J, Kimura K, Yamada K, Arakawa Y. Invasive infection caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter soli*, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1574-6.
- 3) 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.
- 4) 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).
- 5) 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.
- 6) 渡邊珠代、丹羽隆、土屋麻由美、外海友規、太田浩敏、村上啓雄：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、*日本環境感染学会誌*, 30, 44-55, 2015

2. 学会発表

- 1) Tamayo Watanabe, Takashi Niwa, Mayumi Tsuchiya, Yuki Tonogai, Asami Nakayama, Hirotohi Ohta, Nobuo Murakami. Policies for prevention of influenza transmission in health care facilities in Japan. IDWeek2014. 9-11, October, 2014. Philadelphia, USA.
- 2) 藤本修平: 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。」
- 3) 藤本修平: 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！」
- 4) 中村 敦: 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)
- 5) 中村 敦: *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).
- 6) 中村 敦: *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)
- 7) 渡邊珠代、丹羽隆、土屋麻由美、太田浩敏、村上啓雄: 岐阜県内感染防止対策加算算定全病院でのサーベイランスによる感染対策地域連携の成果 . 第 30 回日本環境感染学会総会・学術総会 . 平成 27 年 2 月 21 日 (Future Generation Lecture)、兵庫 .
- 8) 渡邊珠代、藤本修平、村上啓雄: 岐阜県における感染対策の地域連携に関するサーベイランス解析と感染対策の地域連携支援システム構想 . 第 88 回日本細菌学会総会 . 平成 27 年 3 月 27 日 (シンポジウム)、岐阜 .
- 9) 渡邊珠代、藤本修平、村上啓雄: 岐阜県における感染対策の地域連携に関するサーベイランス解析と感染対策の地域連携支援システム構想 . 第 88 回日本細菌学会総会 . 平成 27 年 3 月 28 日 (ポスター)、岐阜 .

3. その他

- 1) 八木哲也: ICD 制度協議会主催公開セミナー: カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) のアウトブレイク対応 「CRE のアウトブレイク対応の注意点」平成 27 年 2 月 28 日 品川

G. 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

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

多剤耐性菌（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）対策についての研究

研究分担者 八木 哲也（名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学 教授）
研究協力者 村木 優一（三重大学医学部附属病院 薬剤部 副薬剤部長）
田辺 正樹（三重大学医学部附属病院 医療安全・感染管理部 副部長）

研究要旨

海外各国で拡散し感染対策上大きな問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae : CRE）による感染症の死亡についてのリスクファクター、コリスチン耐性 CRE について海外からの報告をまとめた。リスクファクターの中で人為的にコントロールできることは appropriate antimicrobial treatment または combination therapy であった。その後 CRE 感染症に対する抗菌薬治療について調査を開始した。また自施設でカルバペネム耐性大腸菌が検出されたケースに対して、積極的保菌調査、スタッフコホーティングを含む嚴重な接触感染対策を実施した。遵守率を毎日のラウンドと保菌調査で評価することにより、病棟機能を少しずつ回復させた。CRE の広がりを正確に把握し適切な感染対策をとるために、検出早期に積極的保菌調査を行うことが有用と考えられた。また同時に有効な保菌調査の方法について CDC の推奨する方法と ESBL 用の選択培地を用いる方法を比較検討したところ、後者の方が感度・特異度に優れ検出に要する期間も短縮可能であった。

A. 研究目的

欧米諸国では、多剤耐性となるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae : CRE）の報告が多く見られているが、わが国でも散発的にアウトブレイク事例などが見られるようになってきた。大腸菌や *Klebsiella* 属などの腸内細菌科細菌が多剤耐性となるその機序については、原因となるカルバペネマーゼの種類に差があるが、我が国でもこうした多剤耐性菌が検出された場合の適切な対応法について、国内外の知見をまとめておくことは非常に重要と考えられる。そこで本年度は、CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクター及びコリスチン耐性について、国内外の報告結果をまとめた。

また、平成26年12月19日に医政地発1219第1号「医療機関における院内感染対策について」において、CRE 検出時の迅速・嚴重な対策の必要性が発されたが、自施設（名古屋大学医学部附属病院：名大病院）で多剤耐性のカルバペネム耐性大腸菌が検出された事例を経験し、積極的保菌調査やスタッフコホーティングを含む嚴重な接触感染対策を実施した。昨年度に間tメタアウトブレイク対策の妥当性についても

検討した。さらに積極的保菌調査については、CDC が推奨する選択増菌培養を行う方法が推奨されているが、より有効で短時間で可能な方法として、ESBL 用の選択培地を用いる方法について検討を行った。

B. 研究方法

CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクターについて、また CRE の重要な治療薬であるコリスチンに対する耐性について、海外からの報告をまとめる。

名大病院でのカルバペネム耐性大腸菌検出事例についての対応について、昨年度に調査したアウトブレイク時の対応に照らし合わせて後方視的に検討した。また、患者の糞便や直腸スワブ検体などを用いた積極的保菌調査の方法について、CDC が推奨する選択・増菌培養法を用いた方法と ESBL 用の選択培地を用いる方法について、その有用性を比較検討した。

倫理面への配慮

CRE 検出時の対応の評価、及び積極的保菌調査の方法の検討については、前者は日常的な感染対策活動の中で評価を行ったものであり、後

者は臨床検体を扱ってはいるもの菌の分離や解析を対象としているものであり、解析結果を論文等で公表する際には、個人情報の保護には細心の注意を払い匿名化して行う。

C. 研究結果

CRE 感染症死亡のリスクファクターについての報告は6報あり、患者の重症度や基礎疾患に加え、適切な抗菌薬治療（選択した抗菌薬が原因菌であるCREに対して感受性であること）と抗菌薬併用療法が protective factor として挙げられ、これは人為的に改善が可能な要素であった（資料1）。CRE 特に KPC 型カルバペネム産生 *Klebsiella pneumoniae* のコリスチン耐性は、治療薬として使用されるためその検出頻度は増加してきている。その耐性機序は、LPS の修飾に関する遺伝子変異や、two-component signaling system に関与する遺伝子の変異によるものが明らかにされている。コリスチン耐性を生じるリスクファクターとしては、コリスチンの長期使用、 β -lactam/ β -lactamase inhibitors の長期使用、ICU での選択的腸管除菌が報告されている。アウトブレイクも3事例が報告されているが、終息のために有効な対策についての記載はない（資料2）。

平成26年9月名大病院において、他院からの転院患者が出血性膀胱炎を呈し、その尿培養検体からカルバペネム耐性大腸菌が検出されたため、接触感染対策を実施し、同時に病棟に入院中患者すべてを対象に保菌調査を行った。新たに水平伝播による1例ともう1例が検出されたため、積極的保菌調査、スタッフコホーティングを含めた厳重な接触感染対策を実施した。当該病棟の看護師やリハビリなどのコメディカル、診療科医師にも多剤耐性菌の意味と必要な感染対策について説明し、実際の対策の遵守状況を毎日のラウンドと、保菌調査を繰り返すことで行うことで評価した。当初病棟への新規入院も制限したが、その後新規の保菌患者は検出されず、感染対策の遵守状況をみながら病棟の機能を少しずつ回復させた。患者の転退院時の先方施設への説明や家族への説明についても正しい理解を得るために、ICT が説明を行った。

また同時に保菌調査の方法について、最初の保菌調査時に53検体を用いて2つの方法を比較・検討した。資料2に示すように、カルバペネムで選択増菌する CDC 法と比べると、ESBL 用選択培地を用いる CROMagar 法では、一日

早くしかも感度よく CRE を検出でき、また同じ腸内細菌科での偽陽性が少ないことが判明した（資料3）。以後繰り返した保菌調査は、後者の方法で行うこととした。

D. 考察

CRE 感染症による死亡率は高く、そのリスクファクターとして modifiable な要因は、適切な抗菌薬治療、特に併用による治療であることが判った。次年度は治療についての知見を集約して、全体として CRE に対する感染対策と治療についての資料をまとめたい。CRE 感染症の治療薬として重要な位置を占めるコリスチンに対する耐性も欧米では報告が増えており、コリスチンや β -lactam/ β -lactamase inhibitors の長期投与、ICU での選択的腸管除菌などがその出現のリスクファクターとなっている。耐性菌選択を抑制するためにも、治療は併用療法が重要と考えられる。

実際のアウトブレイク対策としては、CRE の広がりを正確に把握し適切な感染対策をとるために、CRE 検出早期に積極的保菌調査を行うことが有用と考えられた。保菌調査の方法としては、ESBL 用の選択培地を用いた方が、検体を直接塗布できるだけでなく、1日早く感度・特異度共に高く CRE を検出できる。最新の CLSI のドキュメントでは Carba-NP 法も推奨に加えられているが、その前の段階で検体からの耐性菌選択を CROMagar 法で行うとさらに検出時間の短縮が期待される。

E. 結論

CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクターは、患者の重症度や基礎疾患以外に、適切な抗菌薬治療と併用療法が挙げられた。諸外国でのコリスチン耐性 CRE の検出は増加していた。自施設でカルバペネム耐性大腸菌が検出されたケースに対して、積極的保菌調査、スタッフコホーティングを含む厳重な接触感染対策を実施した。CRE の広がりを正確に把握し適切な感染対策をとるためには、検出早期に積極的保菌調査を行うことが有用と考えられた。保菌調査の方法について CDC の推奨する方法と ESBL 用の選択培地を用いる方法を比較検討したところ、後者の方が感度・特異度に優れ検出に要する期間も短縮可能であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

3. その他

1) ICD 制度協議会主催公開セミナー：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）のアウトブレイク対応

「CRE のアウトブレイク対応の注意点」

平成 27 年 2 月 28 日 品川

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

資料 1 . CRE 感染症の死亡のリスクファクター

文献	症例数	耐性の特徴	死亡の定義	死亡率	Risk Factors
Nguyen M et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 67(2):180-184, 2010	48 (all BSI)	CR-KP	30 日死亡	42%	7 日目に菌血症が持続 感染源コントロール (protective)
Neuner EA et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 69(4): 357-362, 2011.	60 (all BSI)	KPC	14 日死亡	42%	Pitt score 高値
Zarkotou O et al. Clin Microbiol Infect 17(12): 1798-1803, 2011.	53 (all BSI)	KPC	感染による死亡	34%	年齢 感染症発症時の APACHE II スコア 適切な抗菌薬治療(protective)
Qureshi ZA et al. Antimicrob Agents Chemother. 56(4): 2108-2113, 2012.	41 (all BSI)	21 KPC-1 20 KPC-2	28 日死亡	39%	感染巣が肺炎 心血管疾患あり 慢性肝疾患あり 抗菌薬併用療法 (protective)
Tambarello M et al. Clin Infect Dis. 55(7): 943-950, 2012.	125 (all BSI)	98 KPC-3 27 KPC-2	30 日死亡	41.60%	敗血症性ショック APACHE III スコア高値 不適切な初期抗菌薬治療 チゲサイクリン+コリスチン+メロペネム による治療開始 (protective)
Capone A et al. Clin Microbiol Infect. 19(1): E23-30, 2013.	97 (34 BSI)	89 KPC-3 5 CTX-M-15 3 VIM-1	入院中死亡	前感染症：26% 血流感染症： 47%	Charlson Index 高値 ICU 入室時に感染症発症 血流感染症 コリスチン耐性株による感染

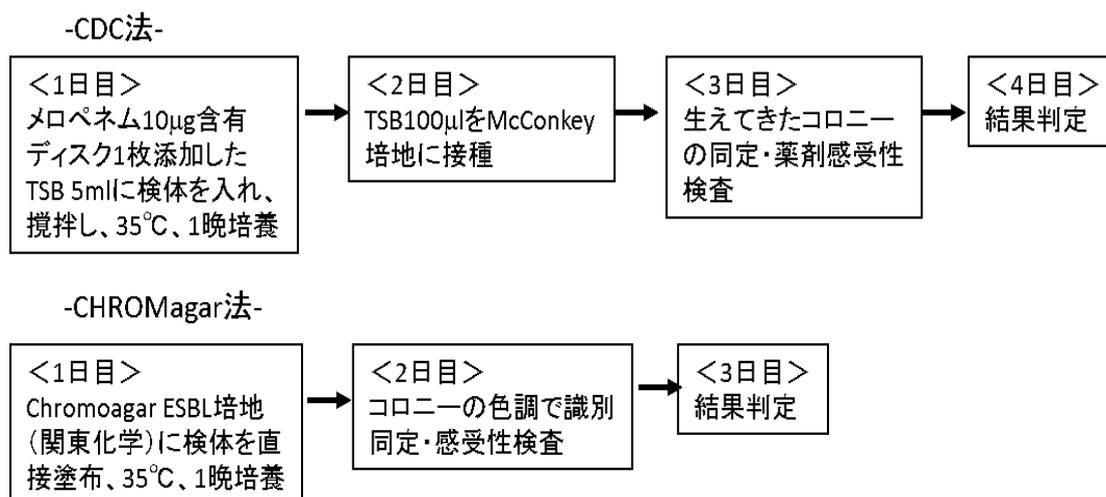
資料 2 . CRE のコリスチン耐性について

調査項目	概要	文献
1) 耐性機序	KPC 型カルバペネマーゼを産生する <i>K. pneumoniae</i> においてコリスチン耐性には、LPS の修飾に関する pmrCAB operon の発現が関与している。	Antimicrobial Agents Chemother. 58(8): 4762-4766, 2014.
	KPC 型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> におけるコリスチン耐性には、PhoQ-PhoP signaling system の negative feedback regulator である MgrB の失活化によって生じる。(その結果 Pmr 蛋白の発現は増加する)	Antimicrobial Agents Chemother. 58(10): 5696-5703, 2014. J Antimicrob Chemother. 70(1): 75-80, 2015.
	MDR <i>K. pneumoniae</i> のコリスチン耐性機序は複数ある。 <i>pmrH</i> operon (4-amino-4-deoxy-L-arabinose modification of Lipid A) の upregulation <i>mgrB</i> 遺伝子の変異 <i>phoQ</i> の変異 two-component regulatory system <i>crrAB</i> の変異	Antimicrobial Agents Chemother. 59(1): 536-543, 2015.
	Biofilm 産生によって KPC 型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> の GM やコリスチンに対する耐性度が上がる。(GM>コリスチン, 低度耐性)	J Antimicrob Chemother. 69: 1027-1034, 2014.
2) 疫学	韓国 221 <i>K. pneumoniae</i> , 2006-2007 (including non-CRE) Colistin 耐性: 15 (6.8%) Non-clonal	Antimicrob Agents Chemother. 54: 560-562, 2010.
	イタリア <i>K. pneumoniae</i> ST512, ST258, 2010-2011 KPC-3 産生株 89 株、VIM 型β-ラクタマーゼ産生株 3 株、CTX-M-15 産生 + ポーリン欠損 5 株 Colistin 耐性: 36.1% Tigecyclin 耐性: 20.4% Colistin 耐性は有意に死亡率を上げる。	Clin Microbiol Infect. 19: E23-E30, 2013.
	スペイン Carbapenemase 産生 <i>K. pneumoniae</i> (79), <i>K. oxytoca</i> (13), <i>S. marcescens</i> (14), <i>E. cloacae</i> (12), <i>E. asburiae</i> (4), <i>E. aerogenes</i> (1), 2010-2012 VIM-1 (101), KPC-2 (19), OXA-48 (2), IMP-22 (1) Colistin 耐性: 24.7%, Enterobacter spp: 47% <i>K. pneumoniae</i> : 13.5%(2010) 31.7% (2012), ST11	Int J Antimicrob Agents 43(5): 460-464, 2014.
	カナダ オンタリオ州 2008-2011 30 株 (<i>K. pneumoniae</i> : 26, <i>E. cloacae</i> : 2, <i>C. freundii</i> : 1, <i>R. ornithinolytica</i> : 1) 2 株 colistin 耐性	PLos ONE 9(12): 2008-2011, e116421.
	イタリア 21 病院 2013-2014 カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 191 株中 178 株は KPC 型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> 。その中の 76 株 (43%) がコリスチン耐性	Euro Surveill. 19(42): pii=20939, 2014.

資料 2 . CRE のコロスチン耐性について

	ラオス、タイ、イスラエル、ナイジェリアフランスの健康人や患者から PhoP/PhoQ regulator <i>mgrB</i> の不活化によるコロスチン耐性が出現している。	Int J Antimicrob Agents http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.020
3) リスクファクター	Colistin 長期使用	J Antimicrob Chemother. 59: 786-790, 2007. J Clin Microbiol. 47: 1611-1612, 2009.
	β -lactam/ β -lactamase inhibitors の長期使用	J Clin Microbiol. 48: 2271-2274, 2010.
	ICU での選択的腸管除菌	Antimicrob Agents Chemother. 57(7): 3224-3229, 2013. Int J Antimicrob Agents 42: 565-570, 2013
4) アウトブレイク	ギリシャ、2 施設 リスクファクター：より長期入院 colistin の長期前投与あり Patient to patient transmission あり 感染症症例(bacteremia 2, soft-tissue infections 2, VAP 1) は死亡率 100%	J Antimicrob Chemother. 59: 786-790, 2007.
	ギリシャ、1 施設 リスクファクター：他施設からの入院、 β -lactam/ β -lactamase inhibitors の長期使用	J Clin Microbiol. 48: 2271-2274, 2010.
	米国、2 university hospitals and 1 LTCF, Detroit, Michigan リスクファクター：より高齢、 より Imipenem に対する MIC が高い	Antimicrob Agents Chemother. 55: 593-599, 2011.

資料 3 . 2 つの保菌調査方法の比較



	CDC法	CHROMagar法
菌の発育	13株(10件)	22株(13件)
検出されたCRE	3株	4株
検出された耐性菌 (ESBLを含む)	2株(2件)	9株(8件)
コスト	180円	310円
備考	感受性腸内細菌科 の偽陽性多い	耐性ブドウ糖非発酵 菌の偽陽性多い

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

多剤耐性菌解析支援と「手引き」等のリニューアル

研究分担者 荒川 宜親 (名古屋大学大学院医学系研究科・
分子病原細菌学 / 耐性菌制御学・教授)

研究協力者 木村 幸司 (同上・講師)
山田 景子 (同上・助教)
和知野 純一 (同上・助教)

研究要旨:本研究では、A. 地域連携としての医療機関に対するカルバペネム耐性菌等の解析支援、B. 多剤耐性菌の解説資料の作成、C. 「手引」の更新作業の3つのサブテーマについて実施した。サブテーマ A. では、愛知県内の医療機関において外傷患者より分離されたカルバペネム耐性アシネトバクター属菌について詳しい解析を実施したところ、*Acinetobacter soli* であることが確認され、またこの株は、TMB-2 と命名されたメタロ-β-ラクタマーゼを産生している株である事が明らかとなり医療現場への注意喚起のため論文発表を行なった。それに加え、名古屋市内の拠点医療機関で海外帰国患者より分離された多剤耐性アシネトバクターについて解析を行い、*A. baumannii* であり、遺伝型は ST1 である事、OXA-51 の遺伝子の他に OXA-23 の遺伝子を保有している株であることを確認した。また、近隣の大学病院で海外帰国患者より分離された多剤耐性アシネトバクター属菌について解析を行い、本菌も *A. baumannii* であり、遺伝型は ST215 である事、OXA-51 の遺伝子の他に OXA-23 の遺伝子を保有している株であることを確認し、感染制御の強化を促した。一方、某市立病院で分離された PVL 産生の 2 株の黄色ブドウ球菌について解析支援を行い、MRSA については、*mecA* (+) で MLST 解析では台湾クローンと呼ばれる世界的な CA-MRSA 流行株のひとつである ST59 と判定され、SCC*mec* type は IVa に近い株であった。*mecA* (-) の MSSA については、MLST 解析では ST88 であり、PVL 陽性黄色ブドウ球菌株の院内伝播の阻止に貢献した。サブテーマ B. については、多剤耐性菌に関するデータを収集分析し資料の更新作業を継続中である。サブテーマ C. である、「手引き」の更新は、それに必要な情報の収集と分析等の作業を継続中である。サブテーマ B. と C. については、更新版(案)などが完成次第、ホームページで公開する計画である。

A. 研究目的

近年、カルバペネムを含む複数の抗菌薬に耐性を獲得したアシネトバクター属菌(MDRA)や腸内細菌科の細菌(CRE)が欧米のみならず途上国を含む多くの海外の医療機関で広がり深刻な問題となっている。また、国内でも MDRA のみならず CRE のアウトブレイクが散発的ではあるが最近発生するようになり、その動向が警戒されはじめている。その為、これらの新型多剤耐性菌の医療環境における蔓延を防止する為の感染制御のより一層の強化が重要となっている。そこで、厚生労働省は、MDRA あるいは CRE による感染症患者が発生した場合、感染症法に基づき、2014 年 9 月より全ての事例について届け出を求めている。しかし、この種の新型多剤耐性菌への対策の強化を達成するには、それらを早期に検出し、早い段階で適切

な対策を講じる必要があるが、それには、遺伝子の解析などが必要になる場合も多く、一般の医療機関の細菌検査室における日常的な検査業務の中では実施できないという大きな問題が新たに発生して来た。そこで、本分担研究では、感染制御の強化のための地域連携における新型耐性菌の解析支援を幾つか施行しつつそのありかたや問題点について考察を行った。また、新型多剤耐性菌への対策や対応に必要な文献情報などを収集整理し、ファクトシートの作成や更新作業、さらに「手引き」の更新作業を継続した。

B. 研究方法

1. 地域連携の一環としての解析支援
 - a. 2013 年に土木工事用の重機による交通外傷の治療のため愛知県の東部地域の基幹病院

に入院した 60 代の男性患者の血液よりカルバペネム耐性を示すアシネトバクター属菌が疑われる菌株が分離されたため、感染制御の観点から、カルバペネム耐性の再確認および、医療関連感染で問題となるいわゆる多剤耐性 *A. baumannii*(MDRA)か否かの判定、さらにカルバペネム耐性機構の解析などについて、支援の要請があった。そこで、遺伝子の詳しい解析などを実施しその結果を英文論文として発表した。

b. 名古屋市内の公的拠点医療機関から、欧州からの帰国者より VRE、多剤耐性アシネトバクターおよびカルバペネム耐性肺炎桿菌が疑われる 3 種類の多剤耐性菌が分離されたので、それらの遺伝子型や耐性機序に関する詳しい解析に関する支援の要請があった。そこで、分担研究者らが最近開発した新しい解析法(発表論文 1)を適用して、分離された多剤耐性アシネトバクターの菌種の同定や遺伝子型、耐性遺伝子の判定などを実施した。

c. 愛知県の近隣の県の大学附属病院より、東南アジア地域から帰国した患者よりカルバペネム耐性アシネトバクターが分離され、同時に入院している別の複数の患者からも同様の耐性株が分離されているため、感染制御上、菌株の詳しい解析が必要となり、解析支援の依頼があった。そこで、分担研究者らが最近開発した新しい解析法(発表論文 1)を適用して、分離された多剤耐性アシネトバクターの菌種の同定や遺伝子型、耐性遺伝子の判定などを実施した。

d. ** 市立医療機関より、院内感染起因菌が疑われる PVL を産生する 2 株の黄色ブドウ球菌(1 株目は、肛門周囲膿瘍症例、2 株目は重症肺炎・敗血症合併症例)の詳しい解析支援依頼があったため、*mecA* の検出、MLST 解析、SCC*mec* の型別解析等を実施した。

2. 新型多剤耐性菌に関する資料の整理

CRE や IMP-6 産生株に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、更新を行った。

3. 「手引」の更新作業

医療機関内における感染制御に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、更新作業を継続した。

倫理面への配慮

菌株の解析支援では、個人情報やそれが特定されうる診療情報は用いなかった。CRE 等の新型多剤耐性菌に関する情報整理、および「手引」の更新作業は、公開されている学術情報を収集し、それらの分析と評価により一覧表を作成す

るものであり、文部科学省や厚生労働省が示す、医学研究や疫学研究に関する倫理指針の対象外の研究である。

C. 研究結果

1. 地域連携の一環としての解析支援

a. 2013 年に 60 代の男性外傷患者の血液より分離されたカルバペネム耐性アシネトバクター属菌は、16S rRNA と 23S rRNA の間の遺伝子領域の詳しい解析や 16S rRNA の遺伝子の塩基配列解析の結果、*Acinetobacter soli* と同定された。カルバペネム耐性に関する遺伝子は *bla_{TMB-2}* と判明した。また、本菌からは、ホスホマイシンに高度耐性を付与する *fosK* と新しく命名した遺伝子が検出された。*A. soli* は、血液培養で分離される事が多いことが最近明らかとなりつつあるため、本菌の医療機関内での伝播を防ぐためには、早期検出が重要となる。そこで、早期検出の為に MBL 産生株の早期検出に広く用いられている SMA disk 法を適応したところ、エルタペネムと SMA 含有ディスクの距離を 5-10 mm 程度に維持する事で、良好な結果が得られる事が確認された(発表論文 2)。

b. 名古屋市内の公的拠点病院から分離された VRE、多剤耐性アシネトバクターおよびカルバペネム耐性肺炎桿菌は、それぞれ、*vanB* 陽性 VRE、*A. baumannii* ST1 で OXA-23-like カルバペネマーゼ産生株、さらに、KPC-2 型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* であることが判明した。なお、*A. baumannii* の ST の判定は、MLST 解析と分担研究者らが新しく開発した解析方法(発表論文 1)を用いて行い、両者の結果が一致することを確認した。

c. 愛知県の近隣の県の大学附属病院で、東南アジア地域から帰国した患者より分離された、カルバペネム耐性アシネトバクターは、*A. baumannii* であり、ST 型は東南アジア地域から報告のある ST215 と判定され、カルバペネム耐性には *bla_{OXA-23}* の遺伝子が関与していると判定された。

なお、上記と同様に、分離された *A. baumannii* 株の ST の判定は、分担研究者らが新しく開発した解析方法(発表論文 1)を用いて行い、国際流行株 1=IC1(ST1)および国際流行株 2=IC2(ST2)以外の遺伝型に属する *A. baumannii* であることが示唆されたため、本来の MLST 解析を実施したところ、ST の判定に用いる 7 つの遺伝子の内、ST2 と 3 つの遺伝子に変異を持つ ST215 であることが確認された。

d. 肛門周囲膿瘍症例から分離された PVL を産生する黄色ブドウ球菌株は *mecA* 陽性で MRSA と判定され、MLST 解析では、ST59、SCC*mec* type は IVa に近いものの *ccrC* 配列は予測サイズより大きいバンドの増幅が得られたため、*ccrC* の DNA 配列に変化があるもしくは *ccrC* が複数存在する株と推察された。ST59 は台湾クローンと呼ばれる世界的な CA-MRSA 流行株のひとつであるが、本解析株は SCC*mec* 配列が type V ではなく type IVa と考えられた。

一方、重症肺炎・敗血症合併症例由来株は、*mecA* (-)であり SCC*mec* 領域は PCR で増幅されなかつたため、最終的に MSSA と判定された。しかし、MLST 解析では ST88 と判定された。ST88 は PVL 陽性 CA-MRSA および MSSA が中国から報告されている。本解析株はこれと類似の PVL 陽性 CA-MSSA と考えられた。

2. 新型多剤耐性菌に関する資料の整理

CRE や IMP-6 産生株に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、若干の情報を追加して、更新を行った。

3. 「手引」の更新作業

医療機関内における感染制御に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、更新作業を継続している。しかし、情報の分析、評価および整理に予想以上の手間と時間がかかっているため、改定案が完成次第、ホームページで公開する計画である。

D. 考察

1. 新型多剤耐性菌の早期検出の為には感染防止対策加算の活用が重要

MDRP や CRE による感染症患者が発生した場合、全症例を届け出る事が 2014 年 9 月から感染症法で義務付けられた。しかし、大学附属病院や一部の拠点医療機関であっても、MDRA や CRE などの新型多剤耐性菌の詳しい解析を自施設で実施できないという実態がある。その理由の 1 つは、これらの新型多剤耐性菌の遺伝型の判定や耐性遺伝子の検出および型別などの詳しい解析は、健康保険で実施できず、もし実施した場合は、病院または患者がその解析経費を負担しなければならないということである。つまり、通常の医療機関の細菌検査室等では、拠点医療機関であっても新型多剤耐性菌を対象とした PCR や PFGE、MLST などの解析を実施する為の装置や試薬が常備されておらず、MDRA や CRE による感染症患者について法律で全数、届け出が求められているにもかかわらず

ず、それらを確認する為に必要な検査や解析が現場で実施できないという現実がある。この問題を解決する為には、感染防止対策加算として各医療機関に給付されている経費の一部を、感染制御上問題となる新型多剤耐性菌の詳細な解析に用いる事が促進されるように、あらためて行政的に周知徹底することが必要と思われる。

2. 海外で医療処置を受けて帰国した患者について特に留意することが重要

KPC 型や NDM 型、OXA-48 型などのカルバペネマーゼ産生株の報告が、最近、国内でも散見されるようになった。それらの多くは海外からの帰国者や訪問者からの分離であり、事実、2014 年に名古屋市内の拠点医療機関で VRE や KPC-2 産生肺炎桿菌それに MDRA の 3 種類の多剤耐性菌が分離された患者は、欧州で病気を発症し現地の医療機関で治療を受けて帰国した患者であった。また、患者が医療処置を受けた国では、KPC-2 産生肺炎桿菌が endemic な状態にあり、そこでこの多剤耐性菌が感染したことが考えられる。一方、愛知県の近隣の県の大学附属病院で MDRA が分離された患者は、MDRA が蔓延しているアジア地域の国々を巡る旅行中に発症し現地で医療的処置を受けて帰国した患者であった。また、この患者から分離された ST215 型の *A. baumannii* は、東南アジア地域で既に登録されている株であることから、この患者が東南アジア地域で医療処置を受けた際に感染したものと推察される。このように、海外で医療処置を受けて帰国した患者は、新型多剤耐性菌による感染症を発症したり、また無症状であってもそれらの新型多剤耐性菌を保菌しているリスクが高いため、診療、特に入院治療を行う際には、海外渡航歴や海外での診療歴の有無について十分に問診し、数ヶ月以内に海外渡航歴を有する患者に対しては新型多剤耐性菌を検出する為に必要な検査を初診時に確実にを行う事が重要と考えられる。これにより MDRA や CRE が国内の医療機関内に侵入したり蔓延する事態をある程度未然に防止する事が可能になると考えられる。

また、海外からの帰国（訪問）患者について検査を実施した場合には、結果が出るまでは、「保菌者」とみなして個室管理を伴う接触予防策の徹底を考慮することが感染制御上重要と考えられる。

3. 国内では IMP 型 MBL を産生する CRE に対する監視と対策がより重要

MDRA や CRE については、海外からの持ち込み事例が散発的に報告されているが、国内で以前から分離されている IMP 型メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)を産生する株が、海外で問題となっている KPC 型や NDM 型、OXA-48 型などのカルバペネマーゼより高頻度に検出されている現実がある。事実、国内では、既に IMP-6 型 MBL を産生する CRE については、2013 年から 2014 年にかけて関西地区の公的中核医療機関で 100 名以上の患者が関連する大規模なアウトブレイクが発生している。また、2015 年の 2 月には九州地区の大学附属病院の NICU で CRE のアウトブレイクが発生している。したがって国内の医療現場では、特に IMP 型 MBL を産生する CRE の院内伝播に対し、海外以上に注意を払う必要があると考えられる。

4. 海外で問題となっている新型多剤耐性菌に関する情報の収集分析と提供の重要性

VRE や MRSA、MDRP などに加え MDRA や CRE などの新型多剤耐性菌が海外で大きな問題となっているが、後者の新型多剤耐性菌は国内では未だ稀な状態が維持されている。この事実は、国内での新型多剤耐性菌に対する経験事例が少なく、多くの医療機関では、ICT のメンバーや感染症の専門家であっても CRE や MDRA などについて不案内な人が多いということを示している。したがって、これらの新型多剤耐性菌が国内の医療機関にいったん侵入した場合、気がつかれずに広がり大きなアウトブレイクに発展する危険性が高い。そこで、国内では未だ稀な CRE などの新型多剤耐性菌に関する情報を収集し分析・評価し、国内の医療機関に分かり易く提供する活動が特に重要となっており、国立感染症研究所および感染症関連学会におけるそのような活動のさらなる強化が求められている。

5. 自治体における新型多剤耐性菌解析機能の強化の重要性

2014 年 9 月より感染症法に基づき CRE や MDRA などの感染症患者について全数届け出が求められる事になったことは周知されている。しかし、我々が実施した一連の新型多剤耐性菌の解析支援の中で、自治体によっては新型多剤耐性菌の解析体制が十分に整っていないところがある事例に遭遇した。特に、複数の患者から MDRA や CRE が検出されるなど院内伝播やアウトブレイクの発生が疑われる場合に、自治体には、感染症法に基づいて新型多剤耐性菌の分子疫学解析などを「行政検査」として実

施する必要性が生じる局面が発生する。しかし、現時点では少なくとも自治体において、MDRA や CRE などの新型多剤耐性菌に関する検査、解析体制は整備中であり、感染症法の適切な運用のためにも、地方衛生研究所等の行政試験研究機関における新型多剤耐性菌の検査体制の構築・整備を急ぐ必要がある。

E. 結論

1. 国内の入院患者より TMB-2 を産生するカルバペネム耐性 *Acinetobacter soli* が分離され、感染制御上、国内外の医療現場に注意喚起が必要と考え、英文論文として報告した。
2. 国内の 2 つの拠点医療機関において海外帰国患者よりカルバペネム耐性を獲得した *Acinetobacter* 属菌等が分離され、解析支援の要請があったため詳しい解析を実施した。その結果、2 つの医療機関から分離されたアシネトバクター属菌はいずれも *A. baumannii* と同定され、ともに OXA-51-like の遺伝子に加え OXA-23-like カルバペネマーゼの遺伝子を保有していた。しかし、一方は国際流行クローン 1 (IC1= Pasteur ST1) で他方は ST215 であり、それは、国際流行クローン 2 (IC2=Pasteur ST2) と 3 アリル異なる遺伝型の株であった。
3. 重篤な感染症を引き起こす危険性が高い PVL を産生する黄色ブドウ球菌の 2 株について解析を行なった結果、一株は MRSA、他方は MSSA と判定されたが、いずれも海外でも問題視されている株であり、今後の動向に注意する必要がある。
4. 新型多剤耐性菌に関する情報収集と分析評価および「手引」の更新作業を継続している。

F. 健康危険情報

・海外の医療現場で警戒されている多剤耐性アシネトバクター(MDRA)が、東海地区の 2 つの医療機関で新たに海外帰国患者から検出された。両医療機関では、MDRA が入院後数日以内に複数の患者に伝播しアウトブレイクが発生したが、院内伝播を阻止し終息させる為に多大の労力と経費を要した。

・欧州の医療機関で処置を受け帰国した患者より多剤耐性アシネトバクター ST1 とともに KPC-2 を産生する多剤耐性肺炎桿菌 (CRE) が検出された。

・*Acinetobacter* 属菌の中で最近 *A. soli* は血液培養で検出される頻度が高いことが注目されているが、今回の解析支援の過程で、TMB-2 型力

ルバペネマーゼを産生するカルバペネム耐性 *A. soli* が外傷患者の血液から分離されたため、英文論文として国内外の医療現場に注意喚起を行なった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki M, Hosoba E, Matsui M, Arakawa Y. New PCR-based open reading frame typing method for easy, rapid, and reliable identification of *Acinetobacter baumannii* international epidemic clones without performing multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2925-32.

- 2) Kitanaka H, Sasano M, Yokoyama S, Suzuki M, Jin W, Inayoshi M, Hori M, Wachino J, Kimura K, Yamada K, Arakawa Y. Invasive infection caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter soli*, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1574-6.

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。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)

1) CRE(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*)の概要

(1) 病原体と疾病の概要

CREは、カルバペネムに耐性を獲得した腸内細菌科細菌の総称であり、菌種としては、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) が主であるが、大腸菌 (*Escherichia coli*) がそれに続く。しかし、近年その他の菌種のCREも増加しつつある。これらの菌種は、ヒトや動物の腸管内など酸素が乏しい環境でも生育可能(通性嫌気性)でありヒト腸管常在性のグラム陰性桿菌である。ヒトや家畜の糞便で汚染された下水や河川などでも生育可能な菌種である。CREが獲得しているカルバペネム耐性機構としては、2000年代までは、頻度は低いものの、カルバペネムを分解するVIM型やIMP型のメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)の産生が主流を占めていたが、1990年代の後半より、米国のノースカロライナ州近辺の病院でKPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が出現し始め、2012年にはほぼ全米に広がった。OXA-48型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が、2000年代に入るとトルコで検出されはじめ、その後、欧州全体に広がりつつある。また、2000年代の後半から、インドやパキスタン地域からあらたにNDM型のカルバペネマーゼ(MBL)を産生する肺炎桿菌などが広がり始め、直接または中東やバルカン諸国を介して2010以降、世界各地に急速に広がりつつある。

各種MBLやKPC型、OXA-48型カルバペネマーゼを産生するCREは、フルオロキノロンやアミノグリコシドなど他の系統にも多剤耐性を示す傾向が強い。CREによる感染症は、肺炎、血流感染症、尿路感染症、手術部位感染症、膿瘍等多様であり、治療に難渋する事例が多いが、特に敗血症(bacteremia)の際には、最大で半数近くが死亡すると報告されている。

(2) CREの感染様式と検出状況

CREの元となる腸内細菌科の菌種は、ヒトのみならず牛、豚、鶏などの家畜・家禽、さらに犬、猫といった愛玩動物、および野鳥など野生動物の腸管に広く常在している。医療環境では、CREはそれを保菌する患者の糞便等による医療用具や医療従事者の手指などの汚染を介して主として接触感染により伝播拡散する。CREの早期検出と接触予防策の徹底で終息に成功した事例もある。

米国では、KPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が2012年に全土の医療施設や療養施設などに広がり、一方、欧州では、VIM型やNDM型のMBLに加え、KPC型カルバペネマーゼ、さらにOXA-48型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌等が各国に広がっている。また、インド/パキスタン地域やその近隣地域では医療環境とともに、市街地の水たまりや家畜の糞便などからもCREが検出されている。一方、わが国では、IMP型MBLを産生するCREが1990年代から散見されるものの、KPC型、NDM型、OXA-48型カルバペネマーゼを産生するCREは、海外からの帰国患者等から散発的にしか分離されておらず、現時点では、欧米や途上国などとかなり様相が異なっている。

(3) リスク評価とその対策

CREによる感染症は治療が困難となりbacteremiaを引き起こすと最大で半数が死亡するため、その広がりが国際的に警戒されている。米国では、KPC産生肺炎球菌の米国全土への急速な広がりという事態に直面し、2013年3月にCDCが、警告を発している。また、2014年の9月には、薬剤耐性菌に対する総合的な戦略を講じることを指示した大統領令が発生されている。一方、欧州では、種々のカルバペネマーゼを産生するCREが広がり、英国HPAや欧州CDCが、2012年以降、CREに対し積極的に警告を発している。さらに、英国ではキャメロン首相が2014年7月に薬剤耐性菌問題を克服するためのグローバルアクションを提起している。なお、KPC産生株が広がっているイスラエルでは国策として封じ込め策が積極的に行われ、一定の成功をおさめている。わが国では、厚生労働省が2010年に、都道府県の衛生主幹部局を通じて各医療機関にNDM型カルバペネマーゼ産生菌の緊急調査と注意喚起の事務連絡を発出している。2012年には、海外帰国者よりOXA-48型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌が分離されたため、それに対する注意喚起の事務連絡を発出している。また、2013年には、治療目的で来日したアジア系外国人よりOXA-181とNDM-1を同時に産生するCREが分離されたり、2014年には中部地域の拠点医療機関で欧州からの帰国患者からKPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が分離されたため、CREの国内への侵入に関する注意情報がIASRに掲載され、国立感染症研究所のHPを通じて注意喚起が行なわれている。また、2014年9月よりCRE感染症患者と診断された症例については、感染症法で指定する5類感染症の全数報告疾患として、全ての医療機関に保健所を通じて厚生労働省への報告が義務づけられる事となった。

2) 情報整理シート(CRE)

調査項目	概要	参考文献等
a 微生物等の名称 / 別名	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 / CRE	Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2011;17:1791-8.
b 概要・背景	CRE の概要	腸内細菌科の細菌は、ヒトや家畜の腸内に常在する。属としては、 <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> などが含まれる。
	CRE としては、肺炎桿菌(<i>Klebsiella pneumoniae</i>)が最も多く、その次に大腸菌(<i>Escherichia coli</i>)が多い。	Giani T, Pini B, et al., Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. <i>Euro Surveill.</i> 2013;18. pii: 20489.
	CRE は、 <i>K. pneumoniae</i> や <i>E. coli</i> 以外にも、 <i>K. oxytoca</i> や <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterobacter</i> 属菌などの他の腸内細菌科の菌種でも報告されている。	Pollett S, Miller S, Hindler J, Uslan D, Carvalho M, Humphries RM. Phenotypic and molecular characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a health care system in Los Angeles, California, from 2011 to 2013. <i>J Clin Microbiol.</i> 2014;52:4003-9. Vergara-López S, Domínguez MC, Conejo MC, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Lessons from an outbreak of metallo-lactamase-producing <i>Klebsiella oxytoca</i> in an intensive care unit: the importance of time at risk and combination therapy. <i>J Hosp Infect.</i> 2015;89:123-31.
	KPC 型カルバペネマーゼ産生株が多い 米国では CRE(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae)と呼ばれる事が多いが、KPC 型とともにカルバペネム分解活性が低い NDM 型、OXA-48 など様々なカルバペネマーゼを産生する株が混在して流行している欧州地域では、薬剤感受性検査で必ずしもカルバペネム耐性を示さない株も混在するため、CPE(carbapenemase-producing Enterobacteriaceae)と呼ばれる事も多い。	Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2011;17:1791-8. Bilavsky E, Schwaber MJ, Carmeli Y. How to stem the tide of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae?: proactive versus reactive strategies. <i>Curr Opin Infect Dis.</i> 2010;23:327-31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep.</i> 2009;58:256-60.
CRE が問題視されている理由	CRE による感染症は予後が悪く、特に bacteremia を引き起こすと死亡率が著しく上昇する。	Mouloudi E, Protonotariou E, et al., Bloodstream infections caused by metallo-lactamase/ <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>K. pneumoniae</i> among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2010;31:1250-6. Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, et al., Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2013;19:E72-9. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae. <i>Semin Respir Crit Care Med.</i> 2015;36:74-84.
	CRE は、フルオロキノロンやアミノグリコシドにも広範囲多剤耐性を獲得している場合が多い。	Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. <i>Drug Resist Updat.</i> 2012;15:133-48.

	<p>CREによる bacteremia には、有効な薬剤が殆ど無く、コリスチンとチゲサイクリンの併用療法で治療効果の向上が期待できるが、救命できない場合も少なくない。</p> <p>KPC 産生肺炎桿菌を保菌している患者では肝移植の後に、blood stream infections を発症したり死亡する危険性が有意に高くなる。</p> <p>米国で過去十年間に急増し 2012 年には、ほぼ全ての州の病院等で検出される事態となった。</p> <p>NDM-1 や KPC-2、OXA-48 などのカルバペネマーゼを産生する各種の CRE が、人々の国や地域を越えた移動に伴って、世界中に拡散しつつある。</p> <p>CRE は、カルバペネム系やセフェム系以外の抗菌薬に耐性を付与する他の薬剤耐性遺伝子を複数同時に獲得している事が多い。</p>	<p>Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, et al., Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>: a clinical perspective. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10:1393-404.</p> <p>Infection. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, et al., Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. Infection. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print]</p> <p>米国CDCによる警告 http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/</p> <p>van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2090-100.</p> <p>Quiles MG, Rocchetti TT, Fehlberg LC, Kusano EJ, Chebabo A, Pereira RM, Gales AC, Pignatari AC. Unusual association of NDM-1 with KPC-2 and armA among Brazilian Enterobacteriaceae isolates. Braz J Med Biol Res. 2015;48:174-7.</p> <p>Li G, Zhang Y, Bi D, Shen P, Ai F, Liu H, Tian Y, Ma Y, Wang B, Rajakumar K, Ou HY, Jiang X. First report of a clinical, multidrug-resistant Enterobacteriaceae isolate coharboring fosfomycin resistance gene <i>fosA3</i> and carbapenemase gene <i>bla_{KPC-2}</i> on the same transposon, Tn1721. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:338-43.</p>
c 疫 学	<p>カルバペネマーゼの分子構造的型別や種類</p>	<p>Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med. 2012;18:263-72.</p> <p>Smith CA, Frase H, Toth M, et al., Structural basis for progression toward the carbapenemase activity in the GES family of β-lactamases. J Am Chem Soc. 2012;134:19512-5.</p>
	<p>CRE の遺伝的系統</p>	<p>Giakkoupi P, Papagiannitsis CC, Miriagou V, et al., An update of the evolving epidemic of <i>bla_{KPC-2}</i>-carrying <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece (2009-10). J Antimicrob Chemother. 2011;66:1510-3.</p> <p>Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, et al., Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece involving an ST11 clone. J Antimicrob Chemother. 2013;68:84-8.</p> <p>Giske CG, Fröding I, Hasan CM, et al., Diverse sequence types of <i>Klebsiella pneumoniae</i> contribute to the dissemination of <i>bla_{NDM-1}</i> in India, Sweden, and the United Kingdom. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2735-8.</p>
	<p>CRE の検出概況</p>	<p>VIM 型 MBL 産生 CRE は、主に欧州を中心に広がっている。</p> <p>Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, et al., Outbreaks in distinct regions due to a single <i>Klebsiella pneumoniae</i> clone carrying a <i>bla_{VIM-1}</i> metallo-β-lactamase gene. J Clin Microbiol. 2005;43:5344-7.</p> <p>Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, et al., Nosocomial outbreak of VIM-1-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:420-7.</p>

		Villa J, Viedma E, Brañas P, Orellana MA, Otero JR, Chaves F. Multiclonal spread of VIM-1-producing <i>Enterobacter cloacae</i> isolates associated with In624 and In488 integrons located in an IncHI2 plasmid. <i>Int J Antimicrob Agents</i> . 2014;43:451-5.
	IMP型産生 CRE は主にアジアを中心に広がっている。	Fukigai S, Alba J, Kimura S, et al., Nosocomial outbreak of genetically related IMP-1 β -lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a general hospital in Japan. <i>Int J Antimicrob Agents</i> . 2007;29:306-10.
		Shigemoto N, Kuwahara R, Kayama S, et al., Emergence in Japan of an imipenem-susceptible, meropenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> carrying <i>bla</i> _{IMP-6} . <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> . 2012;72:109-12.
		Chen LR, Zhou HW, Cai JC, Zhang R, Chen GX. Detection of plasmid-mediated IMP-1 metallo-beta-lactamase and quinolone resistance determinants in an ertapenem-resistant <i>Enterobacter cloacae</i> isolate. <i>J Zhejiang Univ Sci B</i> . 2009;10:348-54.
		Kim SY, Shin J, Shin SY, Ko KS. Characteristics of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> isolates from Korea. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> . 2013;76:486-90.
欧米における CRE の検出状況	欧州では、OXA-48 と KPC を産生する腸内細菌科細菌が急激に増加している。	Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, et al., Emergence of carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> in France, 2004 to 2011. <i>Euro Surveill</i> . 2011;16. pii: 19880.
	欧州では、VIM型、NDM型、KPC型、OXA-48の4種類のカルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌が広がっている。	Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, et al., Rapid evolution and spread of carbapenemases among <i>Enterobacteriaceae</i> in Europe. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2012;18:413-31.
	フランスやスペインではOXA-48を産生する肺炎桿菌によるアウトブレイクが発生している。	Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, et al, Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates in France. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2011;55:2420-3.
		Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, et al., Infections caused by OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2013;68:89-96.
	欧州全域に OXA-48 を産生する CRE が広がっている。	Potron A, Kalpoe J, Poirel L, Nordmann P. European dissemination of a single OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> clone. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2011;17:E24-6.
	米国ではKPC型カルバペネマーゼ産生株が広がっている。	Kaiser RM, Castanheira M, Jones RN, et al., Trends in <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-positive <i>K. pneumoniae</i> in US hospitals: report from the 2007-2009 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> . 2013;76:356-60.
	トルコやギリシャではOXA-48を産生する肺炎桿菌が広がっている。	Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, et al., Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Istanbul, Turkey. <i>Chemotherapy</i> . 2008;54:101-6.
	Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, et al., Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece involving an ST11 clone. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2013;68:84-8.	
アジアにおける CRE の検出状況	NDM-1産生CREが、インド、パキスタン、バングラデシュから世界各地に拡散している。	Pillai DR, McGeer A, Low DE. New Delhi metallo- β -lactamase-1 in <i>Enterobacteriaceae</i> : emerging resistance. <i>CMAJ</i> . 2011;183:59-64.

	中国では2007年頃から江蘇省、浙江省など南部の沿岸地域でKPC型カルバペネマーゼ産生株が検出され始めた。	Cai JC, Zhou HW, Zhang R, Chen GX. Emergence of <i>Serratia marcescens</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , and <i>Escherichia coli</i> Isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2008;52:2014-8.
		Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al., Plasmid-mediated KPC-2 in a <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolate from China. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2007;51:763-5.
		Zhang R, Zhou HW, Cai JC, Chen GX. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC-2 in carbapenem-resistant <i>Serratia marcescens</i> isolates from Hangzhou, China. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2007;59:574-6.
	北京では、様々なカルバペネマーゼを産生するCREが検出されている。	Li H, Zhang J, Liu Y, Zheng R, et al., Molecular characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in China from 2008 to 2011: Predominance of KPC-2 enzyme. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> . 2014;78:63-5.
	台湾では、最近、KPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が増加している。	Jean SS, Lee WS, Hsueh PR. Nationwide spread of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-2-producing <i>K. pneumoniae</i> sequence type 11 in Taiwan. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> . 2013;46:317-9.
	韓国でもKPC-2産生肺炎桿菌が検出されている。	Yoo JS, Kim HM, Yoo JI, et al., Detection of clonal KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST258 in Korea during nationwide surveillance in 2011. <i>J Med Microbiol</i> . 2013;62:1338-42.
	中国の南昌の教育病院では、NDM-1-, KPC-2-, VIM-2- および IMP-4 を産生する <i>Klebsiella pneumoniae</i> が検出されている。	Liu Y, Wan LG, Deng Q, Cao XW, Yu Y, Xu QF. First description of NDM-1-, KPC-2-, VIM-2- and IMP-4-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains in a single Chinese teaching hospital. <i>Epidemiol Infect</i> . 2015;143:376-84.
国内における CRE の検出状況	日本における 2010 年の調査では、IMP 型産生株が多く NDM 型や KPC 型は極めて稀であることが明らかとなっている	国立感染症研究所 http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/dr.html?start=4
	2010年にわが国で最初にNDM-1産生株が分離された。	First case of New Delhi metallo- β -lactamase 1-producing <i>Escherichia coli</i> infection in Japan. Chihara S, Okuzumi K, Yamamoto Y, Oikawa S, Hishinuma A. <i>Clin Infect Dis</i> . 2011;52:153-4.
	日本では 2012 年に海外から帰国した日本人患者から OXA-48 産生肺炎桿菌が初めて分離された。	Nagano N, Endoh Y, Nagano Y, et al., First report of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> in Japan from a patient returned from Southeast Asia. <i>Jpn J Infect Dis</i> . 2013;66:79-81.
	海外から治療目的で来日したアジア系患者より NDM-1 と OXA-181 を同時に産生する肺炎桿菌等が検出された。	国立感染症研究所 IASR 情報 http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/dr/1729-idsc/iasr-in/3798-kj4022.html
	インドで治療を受け帰国した患者より OXA-181 型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> が検出された。	Kayama S, Koba Y, Shigemoto N, Kuwahara R, Kakuhamata T, Kimura K, Hisatsune J, Onodera M, Yokozaki M, Ohge H, Sugai M. Imipenem-susceptible, meropenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> producing OXA-181 in Japan. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2015;59:1379-80.
	関西地区の拠点医療機関でCRE の大規模なアウトブレイクが発生した。	国立感染症研究所 IASR 情報 http://www.nih.go.jp/niid/ja/dr/m/dr-b-iasrs/5213-pr4182.html
	九州地区の大学附属病院の NICU で CRE のアウトブレイクが発生した。	http://www.yomiuri.co.jp/national/20150225-OYT1T50121.html

CRE の医療環境以外からの分離	NDM-1 を産生する腸内細菌科を含む各種の細菌が、ニューデリー市の市街地のたまり水や水道水から分離される。	Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2011;11:355-62.
	ベトナムで川や町中の漏水、たまり水などを調査した結果、NDM-1 産生株が 2 件の漏水サンプルから検出された。	Isozumi R, Yoshimatsu K, Yamashiro T, et al., bla _{NDM-1} -positive <i>Klebsiella pneumoniae</i> from environment, Vietnam. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2012;18:1383-5.
	カルバペネマーゼを産生する大腸菌がペット等からも検出される事態の公衆衛生上の問題点について指摘がされた。	Abraham S, Wong HS, Turnidge J, et al., Carbapenemase-producing bacteria in companion animals: a public health concern on the horizon. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2014 Jan 6. [Epub ahead of print]
	ドイツで犬から OXA-48 を産生する肺炎桿菌や大腸菌が検出された。	Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, et al., Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> in dogs. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2013;68:2802-8.
	中国の成都の病院の排水から KPC-2 を産生する <i>Citrobacter freundii</i> や <i>Enterobacter cloacae</i> が検出された。	Zhang X, Lü X, Zong Z. Enterobacteriaceae producing the KPC-2 carbapenemase from hospital sewage. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2012;73:204-6.
	病院等の下水、排水などから KPC-2 等産生 CRE が検出される。	Chagas TP, Seki LM, da Silva DM, Asensi MD. Occurrence of KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains in hospital wastewater. <i>J Hosp Infect.</i> 2011;77:281. Zhang X, Lü X, Zong Z. Enterobacteriaceae producing the KPC-2 carbapenemase from hospital sewage. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2012;73:204-6. Picão RC, Cardoso JP, Campana EH, et al., The route of antimicrobial resistance from the hospital effluent to the environment: focus on the occurrence of KPC-producing <i>Aeromonas</i> spp. and <i>Enterobacteriaceae</i> in sewage. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2013;76:80-5.
d 検査上の問題点	NDM-1 や KPC 産生株でも、通常の薬剤感受性検査で必ずしもカルバペネムに対し「耐性：R」と判定されない場合がある。	Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, et al., Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2011;55:1274-8.
	カルバペネマーゼ産生株は、同時に AmpC 型セファロスポリナーゼや CTX-M 型 ESBL など複数のβ-ラクタマーゼを産生する株が多く、薬剤感受性試験結果のみでは、識別が困難な場合が多い。	Sekizuka T, Matsui M, Yamane K, et al., Complete sequencing of the bla _{NDM-1} -positive IncA/C plasmid from <i>Escherichia coli</i> ST38 isolate suggests a possible origin from plant pathogens. <i>PLoS One.</i> 2011;6:e25334.
	カルバペネムの分解活性を検出するための modified Hodge test で、偽陽性になったり偽陰性になったりする事例がある。	Carvalhoes CG, Picão RC, Nicoletti AG, et al., Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemase production in <i>Klebsiella pneumoniae</i> : be aware of false positive results. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2010;65:249-51. Wang P, Chen S, Guo Y, et al., Occurrence of false positive results for the detection of carbapenemases in carbapenemase-negative <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates. <i>PLoS One.</i> 2011;6(10):e26356.
	カルバペネマーゼ産生株の保菌検査には、通常の便培養より直腸スワブ検査や、阻害剤を用いた disk 検査が有用である。	Lerner A, Romano J, Chmelnitsky I, et al., Rectal swabs are suitable for quantifying the carriage load of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2013;57:1474-9.

			Pournaras S, Zarkotou O, Poulou A, et al., A combined disk test for direct differentiation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. J Clin Microbiol. 2013;51:2986-90.
		カルバペネマーゼを産生せず AmpC 型や DHA 型, CTX-M 型 -ラクタマーゼの過剰産生と外膜ポーリンの減少や欠失によりカルバペネム耐性を示す腸内細菌科の菌株が一部に存在する。	Lee EH, Nicolas MH, Kitzis MD, Pialoux G, Collatz E, Gutmann L. Association of two resistance mechanisms in a clinical isolate of <i>Enterobacter cloacae</i> with high-level resistance to imipenem. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:1093-8.
			Palasubramaniam S, Karunakaran R, Gin GG, Muniandy S, Parasakthi N. Imipenem-resistance in <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Malaysia due to loss of OmpK36 outer membrane protein coupled with AmpC hyperproduction. Int J Infect Dis. 2007;11:472-4.
			Wozniak A, Villagra NA, Undabarrena A, Gallardo N, Keller N, Moraga M, Román JC, Mora GC, García P. Porin alterations present in non-carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> with high and intermediate levels of carbapenem resistance in Chile. J Med Microbiol. 2012; 61:1270-9.
		カルバNP テストでは、偽陽性になる事例は無いが、OXA-48 やGES-5などを産生する株の検出ができない場合がある。	Osterblad M, Hakanen AJ, Jalava J. Evaluation of the Carba NP test for carbapenemase detection. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:7553-6.
			Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG. Evaluation of the Carba NP test for rapid detection of carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:4578-80.
		国内では、IMP-6 や IMP-34 など、イミペネムの分解活性が低い MBL を産生する株がしばしば分離されているが、それらは薬剤感受性検査でイミペネムに感性 (S) と判定されるため、日常検査で見落とされる危険性がある。	Yano H, Kuga A, Okamoto R, et al., Plasmid-encoded metallo-beta-lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:1343-8.
			Shigemoto N, Kuwahara R, Kayama S, et al., Emergence in Japan of an imipenem-susceptible, meropenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> carrying blaIMP-6. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;72:109-12.
			Yano H, Ogawa M, Endo S, Kakuta R, et al., High frequency of IMP-6 among clinical isolates of metallo-β-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:4554-5.
			Shigemoto N, Kayama S, Kuwahara R, et al., A novel metallo-β-lactamase, IMP-34, in <i>Klebsiella</i> isolates with decreased resistance to imipenem. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76:119-21.
		カルバペネム耐性遺伝子は、伝達性プラスミドやそれに組み込まれた転位因子により媒介されている事が多いため、 <i>K. pneumoniae</i> や <i>E. coli</i> 以外の腸内細菌科の菌種にも伝達拡散する。	Luo Y, Yang J, Ye L, Guo L, Zhao Q, Chen R, Chen Y, Han X, Zhao J, Tian S, Han L. Characterization of KPC-2-producing <i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , and <i>Klebsiella oxytoca</i> isolates from a Chinese Hospital. Microb Drug Resist. 2014;20:264-9.
e 感染	CRE と感染制御	米国では長期療養型施設からの転院患者で KPC 産生株の分離頻度や保菌率が高く、感染制御上問題となっている。	Prabaker K, Lin MY, McNally M, et al., Transfer from high-acuity long-term care facilities is associated with carriage of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> : a multihospital study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:1193-9.

制 御 上 の 留 意 点		Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, et al., The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> . Clin Infect Dis. 2013;57:1246-52.
	KPC 産生肺炎桿菌のアウトブレイクの際に、“bundled intervention”の実施により終息に成功した。	Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, et al., Successful control of an outbreak of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>K. pneumoniae</i> at a long-term acute care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:341-7.
	パキスタンなどの NDM-1 産生株流行地域では、入院患者から高頻度に NDM-1 産生株が検出され、外来患者でも 1 割以上の便検査で NDM-1 産生菌が検出される。	Day KM, Ali S, Mirza IA, Sidjabat HE, et al., Prevalence and molecular characterization of <i>Enterobacteriaceae</i> producing NDM-1 carbapenemase at a military hospital in Pakistan and evaluation of two chromogenic media. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75:187-91.
		Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA, et al., Prevalence of faecal carriage of <i>Enterobacteriaceae</i> with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. J Antimicrob Chemother. 2011;66:2288-94.
	薬剤耐性菌の蔓延に対する最も重要な対策は、感染制御、監視、および抗菌薬管理(stewardship)の一層の強化である。	Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. Clin Infect Dis. 2013;56:1310-8.
	医療従事者が海外旅行で CRE を獲得し感染源になる可能性も考慮する必要がある。	Munier E, Bénét T, Nicolle MC, et al., Health care workers travelling abroad: Investigation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae infection possibly acquired overseas. Am J Infect Control. 2014;42:85-6.
	米国では内視鏡を用いた胆管膵造影を介して NDM-1 産生大腸菌が患者間伝播したため、内視鏡の消毒をガス滅菌に変更することで収束に成功した。	Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the Field: New Delhi metallo-β-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography - Illinois, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;62:1051.
	KPC-3 産生肺炎桿菌のアウトブレイクに際し、接触予防策の徹底と消毒薬で病室等の床を消毒する事で、終息に成功した。	Robustillo Rodela A, Diaz-Agero Pérez C, Sanchez Sagrado T, et al., Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. Euro Surveill. 2012;17. pii: 20086.
	疫学的な接触者の監視培養 (ring surveillance) が CRE の無症候保菌者の検出を促進し、早期の個室管理やコホーティング対応に有用であった。	Fitzpatrick M1, Zembower T, Malczynski M, et al., Outcomes of an enhanced surveillance program for carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35:419-22.
	KPC-2 産生 <i>K. pneumoniae</i> の大規模なアウトブレイク発生時には、便の PCR スクリーニングが CRE 保菌者の早期検出に有効な場合もある。	Ducomble T, Faucheu S, Helbig U, Kaisers UX, König B, Knaust A, Lübbert C, Möller I, Rodloff AC, Schweickert B, Eckmanns T. Large hospital outbreak of KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> : investigating mortality and the impact of screening for KPC-2 with polymerase chain reaction. J Hosp Infect. 2015;89:179-85.
カルバペネマーゼを産生しない CRE の分離頻度が低い医療機関では、積極的なサーベイランスをすること無く、接触予防策を徹底することにより、CRE の伝播を阻止する事が可能であった。	Kim NH, Han WD, Song KH, Seo HK, Shin MJ, Kim TS, Park KU, Ahn S, Yoo JS, Kim ES, Kim HB. Successful containment of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> by strict contact precautions without active surveillance. Am J Infect Control. 2014;42:1270-3.	
f 国	CRE と行政等施策	イスラエルでは国としての CRE の封じ込め策の介入が実施され、救急医療施設で 10 万人あたり月 55.5 例を、年 4.8 に

(医療機関等における学会などの資料としては、ご自由にご利用下さい) 作成者 名古屋大学大学院医学系研究科 荒川宜親
平成 25-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(商用目的での無断転載等のご遠慮下さい。) 「医療機関における感染制御に関する研究」班(研究代表者 八木哲也)により作成

策としての 取り組みと 効果	減少させる効果を上げた。	
	NDM-1 が広がりつつある欧州各国では、NDM-1 対策に関する "National guidance" に従って対応する事が推奨されている。	Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010 Nov 18;15(46). pii: 19716.
	欧州 CDC では、2013 年に "TECHNICAL REPORT: Carbapenemase-producing bacteria in Europe" を発表し、対策の強化を促している。	https://docs.google.com/file/d/0B74FBhCW0aSCYm1QUkFDRjNqQW8/edit?pli=1
	米国 CDC は、2013 年に、全米の医療現場に対し CRE に対する警告を発出。	http://www.cdc.gov/vitalsigns/hai/cre/
	英国 HPA は、"Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae" を周知、普及させ対策を講じつつある。	http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1317140378529 http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140378646
	英国キャメロン首相は、薬剤耐性菌に対する総合的対策を緊急に講じる事が必要との見解を発表した。	https://www.gov.uk/government/news/prime-minister-warns-of-global-threat-of-antibiotic-resistance
	米国オバマ大統領は、大統領令を発して多剤耐性菌に対する総合的な戦略を講じる事を指示した。	http://globalhealth.org/new-white-house-strategy-combating-antibiotic-resistant-bacteria/ http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/executive-order-combating-antibiotic-resistant-bacteria
g その他	CRE による血流感染症の治療には、早期のコリスチンをベースにした化学療法開始の有効性が期待されるが、7 日目の細菌学的および臨床的な応答が、予後を見出す上で主要な要素となる。便のスクリーニングは CRE の早期検出に有用である。	Balkan I, Aygün G, Aydın S, Mutcalı S, Kara Z, Kuşkuç M, Midilli K, Şemen V, Aras S, Yemişen M, Mete B, Özaras R, Saltoğlu N, Tabak F, Öztürk R. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. Int J Infect Dis. 2014;26:51-6.
	血液の悪性疾患を治療するユニットでは、多剤耐性菌に対して特に注意と適切な対応が重要となってきた。	Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. Lancet Oncol. 2014;15:e606-19.

用語の解説

「腸内細菌科」とは

英語では、family *Enterobacteriaceae* と表記される学術的な用語である。

菌種としては、腸内常在性のグラム陰性桿菌である大腸菌(*Escherichia coli*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter* 属菌、*Citrobacter* 属菌、*Serratia* 属菌、*Proteus* 属菌、*Morganella* 属菌、*Providencia* 属菌などとともに、ヒト腸管非常在性で病原性の強い、病原性大腸菌、赤痢菌 (*Shigella* spp.)、*Salmonella* 属菌、*Yersinia* 属菌などが含まれる。

「腸内細菌」とは

英語では、enteric bacteria などと表記される。

腸内細菌は、ヒトの腸管内（糞便中）より通常分離される菌種の総称であり「腸内細菌叢」を構成する細菌等である。菌種としては、「腸内細菌科」に属する前述の菌種に加え、グラム陽性菌である腸球菌 (*Enterococcus* 属)、乳酸菌、*Clostridium* 属、さらに真菌である酵母などが含まれ、腸管常在性の細菌や真菌を総称した一般用語である。

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
(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

医療施設における多剤耐性菌対策の現状

研究分担者 中澤 靖 (東京慈恵会医科大学講師)

研究要旨

我が国において近年は CRE (カルバペネム耐性腸内細菌) 等のアウトブレイクの報道が散見される。感染対策加算によって感染対策は強化されつつあるが、未だ不十分な状況もある。更に国として現場の感染対策の実践をサポートする指針の提示や人材育成が求められる。

A. 研究目的

我が国の大病院における多剤耐性菌対策の現状を把握し、その問題点を調査すると共に、それらに役立つ資料集の作成を行う。特に耐性菌全般に共通した対策 (基本的感染対策、抗菌薬管理、環境消毒、感染管理マネジメント) に焦点を絞りまとめる。

B. 研究方法

耐性菌全般に共通した対策に関して全国の臨床研修指定病院に対し「医療施設の多剤耐性菌対策の現状アンケート調査」を実施した。平成 26 年 6~7 月にかけて全国の臨床研修指定病院 (750 施設) にアンケートを送付し、369 施設 (49.2%) より回答を得た。3 病院は病床数が記載されておらず解析から除外した。残りの 366 施設の内、300 床以上の病院は 289 施設 (79.0%)、300 床以下は 77 施設 (21.0%) であった。感染対策防止加算 1 取得施設は 302 施設 (82.5%)、加算 2 取得施設は 61 施設 (16.7%) である。

倫理面への配慮

アンケート調査については東京慈恵会医科大学倫理委員会の許可を得て実施した。

C. 研究結果

「医療施設の多剤耐性菌対策の現状アンケート調査」の結果を解析した。

感染制御チームの構成

平成 25 年度の各施設の感染制御チームの構成人数について質問した。366 施設の内、専従または専任 ICD が配置されているのは 300 床以上 214 施設 (74.0%)、300 床以下 47 施設 (61.0%) であった。専従 ICN が配置されていたのは 300 床以上 267 施設 (92.4%)、300 床以下 47 施設 (61.0%) であった。専従または専任検査技師が配置されているのは 300 床以上 227 施設 (78.5%)、300 床以下 51 施設 (66.2%) であった。専従または専任薬剤師が配置されているのは 300 床以上 233 施設 (80.6%)、300 床以下 52 施設 (67.5%) であった。

手指衛生の現状

専従 ICN の配置が感染対策に及ぼす影響を分析するため、専従 ICN を配置している施設（312 施設）と配置していない施設（54 施設）を比較したところ、手指衛生に関する直接観察法の実施、ICT による現場での感染対策の実技教育、ICT による委託業者への教育はいずれも ICN を専従で配置している施設がより実施頻度が高かった。

平成 25 年度の各施設の病棟アルコール性手指消毒剤消費量（以下 AHR 消費量）のデータを質問したところ 248 の施設が回答した。300 床以上（200 施設）では中央値 6.2ml/患者日、75 パーセントイルで 10.0ml/患者日、300 床以下（48 施設）では中央値 5.0ml/患者日であった。

部署別 AHR 消費量は、ICU（回答 152 施設）においては中央値 24.7 ml/患者日、NICU（回答 76 施設）では 30.0 ml/患者日、救命救急（回答 61 施設）では 17.5 ml/患者日であった。

CRE の検出状況の把握と隔離について

近年問題となっている CRE（カルバペネム耐性腸内細菌）について質問した。平成 25 年度で CRE の検出状況について ICT で把握していると答えたのは 300 床以上で 212 施設（73.4%）、300 床以下で 43 施設（55.8%）であった。また CRE を隔離対象としているかという質問に対し、隔離対象ではない、または決まっていない、および不明と答えた施設は、全体で 152 施設（41.5%）であった。

抗菌薬管理の状況

平成 25 年度に抗菌薬のガイドラインを作成済みかどうか質問した。全体の内 324 施設（88.5%）が作成済みと答えている。また平成

25 年度抗菌薬使用量調査をしたか質問したところ、全体の内 341 施設（93.1%）が調査したと答えている。更に、平成 25 年度にアンチバイオグラムを提示し周知しているかどうか質問したところ、275 施設（75.1%）の施設が作成周知していると答えた。

D. 考察

感染制御チームの人的配置状況は改善されてきている事が示唆される。特に 300 床以上においては 90%以上に ICN が専従として配置されていた。おそらく診療報酬の感染対策防止加算 1 の算定要件に人的な配置の要件が含まれているところが大きいと思われる。専従 ICN の存在は施設における感染対策教育の向上に役立っている事も確認された。今後も感染制御チームの人的配置が継続されるような施策が必要である。

感染対策上最も基本的な感染対策の手技である手指衛生について、すべての施設ではなかったものの多数の施設から AHR 消費量のデータが提供された。AHR 消費量には入院患者の患者背景や 1 回使用標準量などの差があるので、解釈には注意が必要である。しかし 15ml/患者日を超えると MRSA の伝搬が半分になったと言う報告がある¹。我が国では 75 パーセントイルの施設は 15ml/患者日の消費量に達していない。またドイツの同様な AHR 消費量のサーベイランス²では、中央値は内科系病棟で 19ml/患者日、内科系 ICU での AHR 消費量は 76ml/患者日である。我が国のデータはドイツの 3 分の 1 程度である。これらを見ると我が国の AHR 消費量は少ないことが示唆される。

本来手指衛生は AHR 消費量のみならず、

適切なタイミングでできているか直接観察法等を併用してチェックする必要がある。現状直接観察法は手指衛生遵守率の国際的にスタンダードな調査方法であるが、我が国で専従 ICN が配置されている施設で直接観察法による手指衛生の調査を実施している施設はわずか 19.8%であった。このことから我が国における手指衛生の管理水準はまだ低い可能性がある。

ところで今回のアンケートでは近年問題となっている CRE の対策についても質問している。結果からは 40%近い施設でその対応が定められていない状況があった。CRE については平成 26 年に大阪で集団発生の事例があり³、それ以後国としても注意喚起している状況にある。このような行政の率先したリーダーシップにより、今後は各施設でも CRE に対する認知が進む事が期待される。

CRE は従来の感受性検査では見逃してしまう株があること、複数の耐性機序が含まれており一部の耐性遺伝子はプラスミド伝播する事も知られている。更に便中に保菌されることから検査されずに潜在的に保菌されるケースが多い。このように CRE は臨床現場にとって難しい耐性菌である。発生時の対応を含めたわかりやすいツールキットが提供される必要があると考えられた。

耐性菌の発生防止として抗菌薬の不適切な使用の防止も一つの大きな柱である。今回の調査では抗菌薬管理の初歩的な事項についてはほとんどの施設で実施されつつあることが確認された。

しかし我が国においては抗菌薬の届出制をすることがすなわち抗菌薬管理のような現状がある。しかしむしろ加算の要件の後半の部

分、すなわち「投与量、投与期間の把握を行ない、臨床上問題となると判断した場合には、投与方法の適正化をはかる」と言う部分が重要である。これらに呼応する手法、例えば抗菌薬ラウンドにおけるフィードバックの手法、処方時または投与後の相談(許可)システム、適切な血液培養検査の実施状況のモニタリングなどが検討されるべきであるし、国際的基準に合わせた周術期抗菌薬の投与方法もまとめられるべきである。国としてこれらを含んだ内容の抗菌薬管理についての指針を作成する時期に来ている。

同時に適正な抗菌薬使用を現場で推進する人材の育成も併せて必要である。必ずしも感染症専門医の確保はできないので、感染制御に関わる医師、例えば ICD (インфекションコントロールドクター) が感染対策の一環として適正な抗菌薬使用の指導を担うことが望まれる。加算要件に医師の配置と具体的業務について盛り込む事も検討されて良いと思われる。また、より時間をかけて養成される専門性の高い「病院感染症医」と言った新しい資格の検討や、医師も確保できないような中小の病院においては抗菌薬治療に専門性を高めた薬剤師の存在が効果的かもしれない。

E. 結語

感染対策防止加算により感染対策は強化されつつあるが、未だ不十分な状況もある。更に国として現場の感染対策の実践をサポートする指針の提示や人材育成が求められる。

G. 研究発表

第 89 回日本感染症学会総会(平成 27 年 4 月、京都)にて発表する。

H. 知的財産権の出願登録状況
特記すべきことなし。

¹ Pittet D, et al. Effectiveness of a hospital-wide program to improve compliance with hand hygiene. Lancet. 2000 Oct 14; 356(9238): 1307-12.

² Behnke M, et al. Establishment of a national surveillance system for alcohol-based hand rub consumption and change in consumption over 4 years. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Jun; 33(6):618-20.

³川耕平ら. 糞便中における ESBL と MBL 産生腸内細菌科菌の検出状況. 日本臨床微生物学雑誌 Vol. 24 No.1 2014. 9-16

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はいない。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 -ラクタム系抗菌薬とその臨床的意義についての講義 薬剤感受性試験および各種阻害剤を用いた -ラクタマーゼ産生スクリーニング試験の解釈 分子タイピング法、特に PFGE タイピング結果の解釈 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 -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、 -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 -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、ポロン酸等の阻害剤、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。

-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 -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

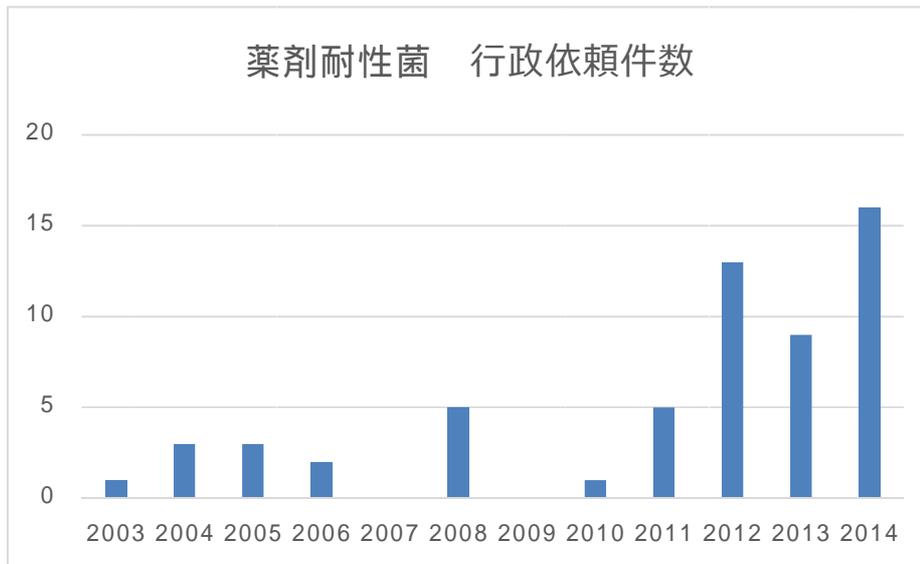
表 1 薬剤耐性菌研修 開催日程と参加自治体

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				<i>C. difficile</i> 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取扱うものではない。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 処方データ交換規約 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 H0T9 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

- 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	
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)			
MDRA(多剤耐性アシネトバクター)			
その他()			

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	陽性数/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

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(a)
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。シートの配布、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
札幌北楡病院	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

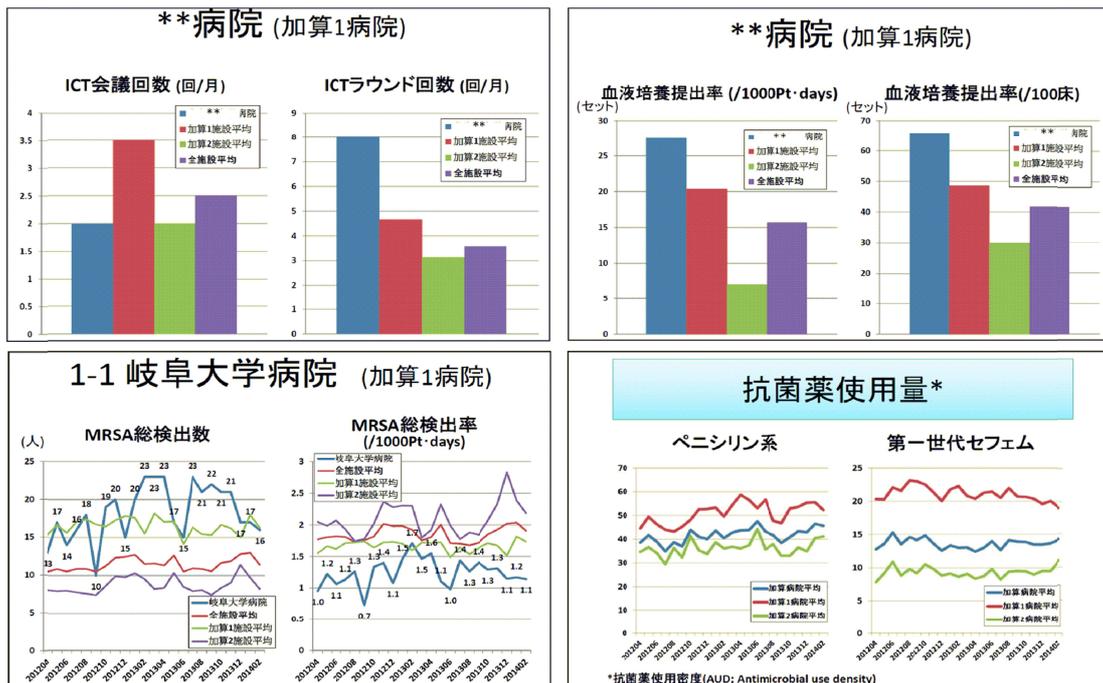
(表1) に示した手順に従って、加算1の北海道大学、金沢医科大学、名古屋大学、三重大学に、初版のデータ収集シートを配付して意見聴取を行った(表2)。シート上にこれらの意見を反映させ、入力可能な部分だけの入力で可とする、それぞれの用語の定義を

- 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となってしまう。
- 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(⑥~⑨)、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。

明確化、調査対象耐性菌を追加、などの対策を取った(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



(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)

て、岐阜県でのデータを添付した。(図3)

3) データの収集方法、還元データについて、協力施設から寄せられた意見をまとめた(表5)。作業の難しさ、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

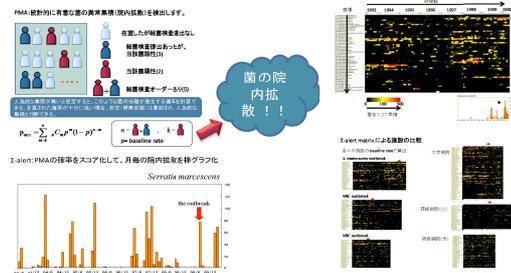
2DCM-webの未来

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。

私達は、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
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。

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 -alert、-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

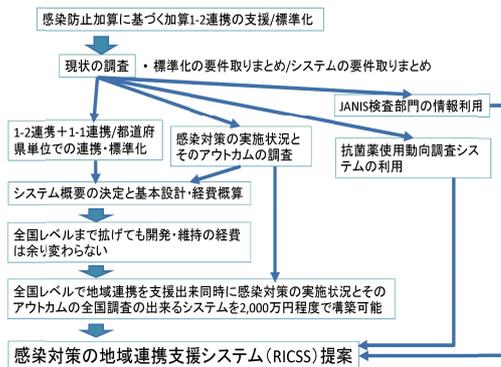
Web システム構築および感染対策防止加算における客観的指標の探索に関する研究」(研究代表者 三重大学 村木優一)において、抗菌薬適正使用のための指標の探索と抗菌薬使用に関するデータの電子的収集を計画しており、抗菌薬適正使用の指標については歩調をそろえることが適当と考えた。

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行う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を予測できた。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えに、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

感染対策の地域連携支援システム (RICSS) 構想提案の経緯



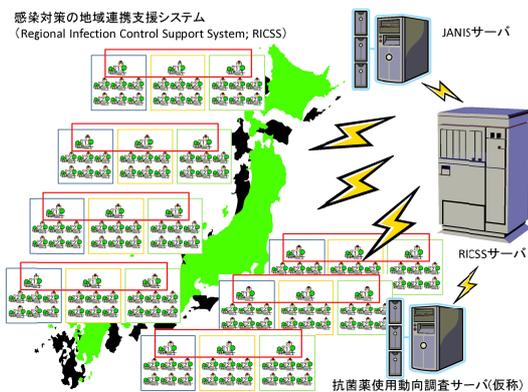
(図6) 感染対策の地域連携支援システム (Regional Infection Control Support System; RICSS) 構想提案の経緯
RICSSは加算1-2連携、県レベルでの連携を支援しながら、連携のために収集したデータを集計することにより、感染対策の実施状況とそのoutcomeの全国調査を実現する。その構築費用は、1-2連携支援をするサーバー構築と大きな違いがない。

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 -alert、 -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



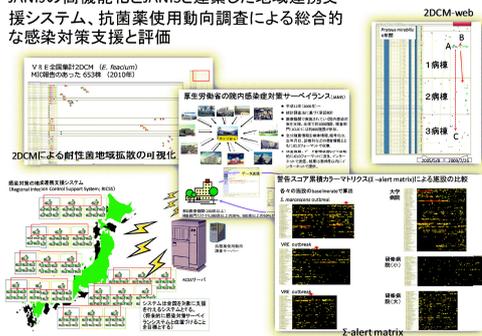
(図7) 感染対策の地域連携支援システム (Regional Infection Control Support System; RICSS) 構想
RICSSは加算1-2連携の支援を基本機能として、1-1連携、県レベルでの連携の支援を行い、同時に、全国レベルでデータの集計を行う。細菌学的検査結果については、JANIS検査部門サーバーと抗菌薬の使用状況については抗菌薬使用動向サーバー(仮称)と連携をすることで、データ入力の省力化を図ることが出来る。

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、 -alert、 -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

JANISの高機能化とJANISと連携した地域連携支援システム、抗菌薬使用動向調査による総合的な感染対策支援と評価



(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。

なるとともに、全国の平均と、そのoutcome、良いoutcomeを得ている群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、腫瘍・血液内科、呼吸器内科、小児科、消化器外科、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 当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと。

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

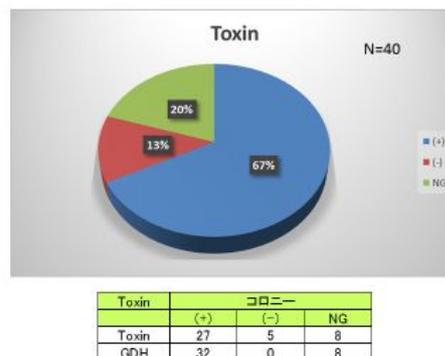
口ニ +) のは 32 株であり 8 検体では生菌が得られなかった。得られた 32 株の毒素産生を表 1：全病院サーベイランス

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 株を再度イムノ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、イムノクロマト法で 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 —



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 低アルブミン血症、白血球増多、血清乳酸値の上昇

高熱、腹部所見、臓器不全、ショック、イレウス、意識障害の合併、ribotype (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、低アルブミン血症、白血球増多、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

特記すべきことなし。

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

インフルエンザ研究 わが国の医療機関におけるインフルエンザ対策の実態と課題

研究分担者 村上 啓雄 (岐阜大学医学部附属病院生体支援センター センター長・教授)
研究協力者 渡邊 珠代 (岐阜大学医学部附属病院生体支援センター 臨床講師)

研究要旨

【背景】わが国では、毎年冬季に季節性インフルエンザが流行し、多くの患者が発生する。医療機関においては、外来・入院患者が増加するとともに、入院(入所)患者の発症リスク(発症した同室患者、見舞客、職員、臨床実習生等)が高まる。そのため、患者・職員双方に集団発生防止対策を適切に実施する必要がある、施設全体で取り組む必要がある。本研究で平成 25 年度に実施した、国内の医療機関におけるインフルエンザ対策アンケート調査の結果、不十分な対策や施設間で対策実態に大きな差が認められ、季節性インフルエンザ対策のレベル向上および均てん化を図る必要性が明確となった。

【目的】具体的かつ実践的な季節性インフルエンザ対策に関する資料集の作成準備を行うことを目的とした。

【平成 26 年度の研究内容報告】2014 年 5 月に米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention; CDC)より発表されたガイドライン

『医療現場における季節性インフルエンザの予防対策』
(<http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>; 2015 年 2 月 25 日時点)をわが国の現状と比較検討した。また、このガイドラインをわが国の状況に合わせて一部修正し、わが国の医療現場で参考となる資料案を作成した。

【次年度への課題と目標】わが国で発生した季節性インフルエンザのアウトブレイク事例について、可能な限り保健所等と連携して原因分析する作業を実施するとともに、その結果も参考に上記の資料に加え、より現場の状況に則した質問形式のガイドラインを作成することを計画している。

A. 研究目的

わが国では、毎年冬季に季節性インフルエンザが流行する。そのため、流行期間には、多くのインフルエンザ患者が医療機関を受診する。一方で、医療機関には、インフルエンザによる合併症や死亡リスクの高い患者が多く通院・入院・入所している。

職員、見舞客、他疾患での入院・通院患者、臨床実習生等が罹患し、感染源となる可能性もある。

全ての医療機関内で、インフルエンザの感染拡大を防ぎ、患者・入所者や職員を守ることは当然のことであるが、毎年全国各地で施設内アウトブレイクの報告が後を絶たず、抜本的でより実効性の高い対策を徹底する必要がある。

わが国において、医療機関内での季節性インフルエンザ伝播予防に関する具体的な推奨事項について明記され、コンセンサスが得られたガイドラインは存在しない。しかし、ガイドラインを策定・周知して現場で遵守し、その対策レベルを向上させ、施設内伝播予防対策に取り組む必要がある。その目標達成のため、わが国の現状に合わせたガイドライン策定の基礎資料集の作成作りを本年度研究の目的とした。

B. 研究方法

わが国での医療現場での季節性インフルエンザ対策の参考となる、欧米の季節性インフルエンザ予防対策ガイドラインをわが国の現状

と照らし合わせ、わが国の医療現場で利用できる資料集を作成する。

C. 研究結果

医療現場における季節性インフルエンザ対策では、多面的な対策が必要である。

わが国の現状に合わせた資料集案を別に記載した(資料参照)。

D. 考察

(1) インフルエンザワクチン接種

CDC ガイドラインでは、インフルエンザワクチン接種は、最も重要な感染予防手段に位置づけられ、強く推奨されている。

昨年、国内の医療機関を対象に行ったアンケート調査では、感染防止対策加算の算定施設(加算施設)の 99%、感染防止対策加算の非算定施設(非加算施設)の 98%で実施されており、わが国でのワクチン接種の実施率は高いと考えられた(図 1)。しかし、各施設での医療従事者に対する接種率(中央値±標準偏差)は、 $84.6 \pm 23.2\%$ と、まだ十分とは言い難い(図 2)。

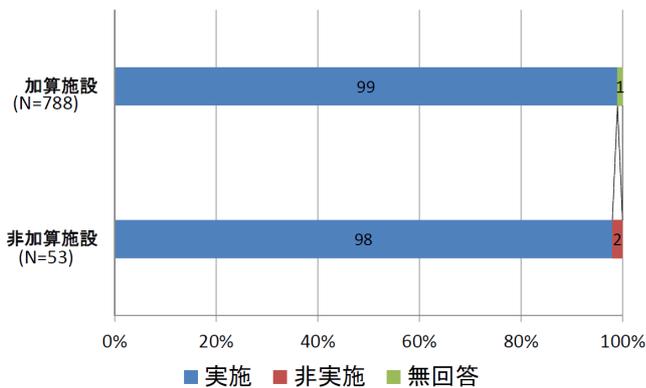


図 1：インフルエンザワクチン接種実施率

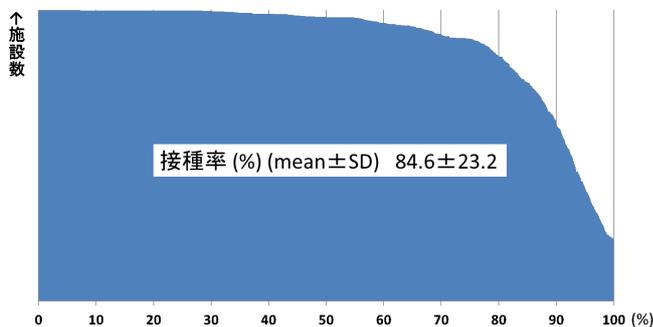


図 2：インフルエンザワクチン接種率

(2) 曝露リスクの最小化

CDC ガイドラインでは医療者や他の患者へのインフルエンザウイルスの曝露を最小化するために、呼吸器症状を有する患者へのサージカルマスク等による対策が推奨されている。

わが国の現状についてのアンケート調査の結果(図 3)からは、加算施設の 49%が無償で、40%が有償で、呼吸器症状を呈する患者へのマスクの提供を行っていた。また、非加算施設では、76%が無償で、2%が有償で、マスクが提供されていた。一方、加算施設の 9%、非加算施設の 11%がマスクの提供を行っていないと回答しており、これらの施設では、呼吸器症状を呈する患者からの飛沫感染のリスクを制御できていないと考えられた。咳エチケットを含めた適切な感染予防対策の必要性を、広く周知し遵守すべきである。

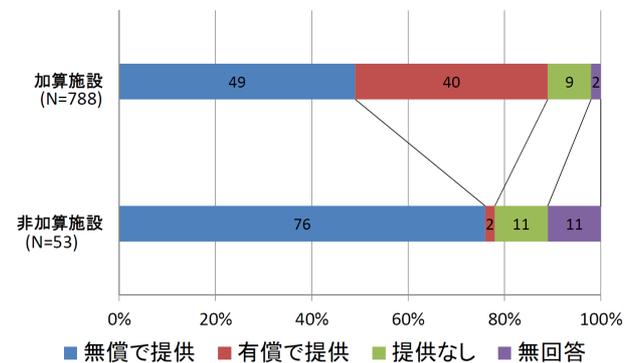


図 3：患者へのマスク提供状況

(3) 罹患した医療従事者の観察と管理

CDC ガイドラインでは発熱と呼吸器症状を呈する医療従事者には、原則自宅療養と、解熱後 24 時間以降の出勤、勤務中のマスク着用が推奨されている。(わが国においては、解熱後 48 時間以降の出勤が推奨されることもある。)

インフルエンザ様症状(Influenza like illness: ILI)を呈する職員に対しては、加算施設の 78%、非加算施設の 26%が就業制限を設けているのに対し、加算施設の 21%、非加算施設の 26%では、就業制限を設けていなかった(図 4)。

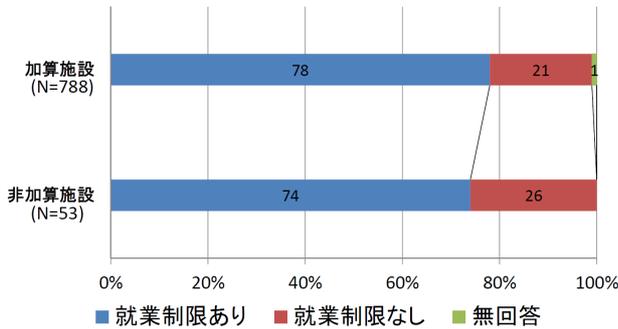


図4：ILIを呈する職員の就業制限の有無

さらに、ILIを呈する職員の全員が休暇を取得できているのは、加算施設の52%、非加算施設の64%に留まっており、残りの半数近くの施設では、ILIを呈する職員が勤務を継続している可能性があり、職員からの感染拡大リスクが高いと考えられた(図5)。

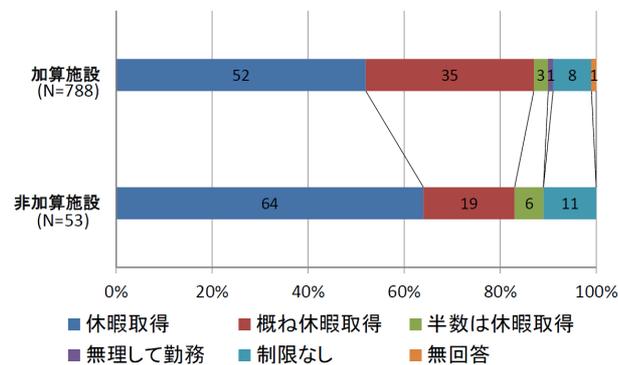


図5：ILIを呈する職員の勤務状況

ILIを呈する職員が勤務を継続する理由の一つとして、有症状時の休暇の取りにくさが影響すると考えられる。加算施設の40%、非加算施設の72%は、休暇が取りやすいと回答していたが、加算施設の56%、非加算施設の28%では、一部の職種で休暇が取りにくいと回答しており、職種に関わらず、休暇を取得すべきことを周知徹底する必要があると考えられる。

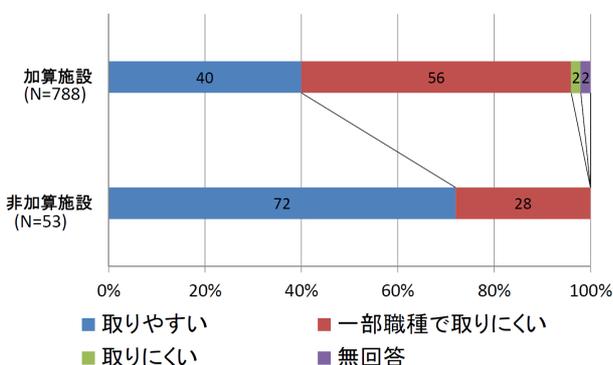


図6：有症状時の休暇の取りやすさ

ILIを呈する職員が勤務を継続することにより、周囲の医療従事者や患者等、多くの人にインフルエンザウイルスを曝露させるリスクがある。したがって、各施設において、病欠に関するマニュアルの作成、およびその周知と遵守が必要と考えられる。

(4) 標準予防策の遵守

標準予防策はあらゆる病原性微生物の伝播予防のために必要な、基本的な感染予防手段である。普段から、標準予防策を遵守することが重要であるが、季節性インフルエンザの流行時には、改めて、標準予防策の遵守状況についての確認や周知を行うことが望ましい。

わが国でのアンケート調査の結果では、加算施設の72%、非加算施設の86%で、インフルエンザシーズン中に、職員および患者への手指衛生の強化が行われていた(図7)。一方で、加算施設の8%、16%、非加算施設の8%、6%は、それぞれ患者のみ、職員のみに対しての手指衛生の強化であり、患者および職員双方へ強化を行う必要性がある。

また、手指衛生以外にも、適切なタイミングでの手袋やガウンなどの個人防護具の着脱とその後の手指衛生等、医療現場においては、インフルエンザシーズンの直前のタイミングで再度、自施設での標準予防策の遵守を確認することが重要と考えられる。

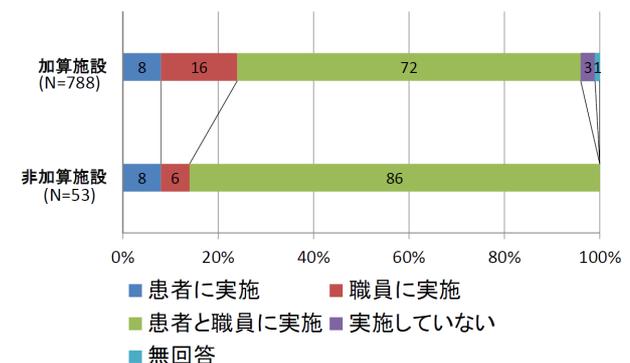


図7：インフルエンザシーズン中の手指衛生の強化状況

(5) 飛沫予防策の遵守

CDCガイドラインでは成人のインフルエンザ患者に対し、発症後7日間または発熱と呼吸器症状の改善後24時間までの飛沫感染予防対策

の実施が推奨されている。また、小児や易感染性患者に対しては、その期間を延長する必要性も示唆されている。わが国の現状についての調査は行っていないが、個室隔離やコホートの上での飛沫感染予防対策が徹底できるよう取り組む必要があると考えられる。

また、飛沫予防策の際に必要な職員のサージカルマスクについて、適切な着用方法を遵守しているか、また患者病室から退室する際に必ず脱いで手指衛生を遵守しているか点検すべきである。マスクを着用していても鼻を覆っていないかったり、1日中同じマスクを着用し続け、表面に付着したウイルスを自らの手に付着させてしまう可能性のある行為を見かけたりすることは頻繁にある。

(6) エアロゾル発生処置時の注意

CDC ガイドラインでは気管支内視鏡、吸痰、挿管や抜管、剖検、心肺蘇生等のエアロゾル発生処置の際に発生される感染性エアロゾルによって、医療従事者がインフルエンザウイルスに曝露するリスクが高まるため、空気感染予防策の追加を推奨している。

緊急時には、救命処置を最優先するため个人防护具の適切な着用がおろそかになりがちであり、結果的に医療者への感染リスクが高まる。わが国の医療現場で待機的な処置も含めエアロゾル発生処置実施の際には空気予防策を追加する必要があるか、慎重に検討した上で標準的な考え方を示す必要がある。

(7) 見舞客の来院と施設内移動の管理

見舞客は、インフルエンザ患者の入院前に接触していた被曝者である可能性があり、その来院や見舞時の施設内の移動等についても制限するよう、CDC ガイドラインで推奨されている。わが国では見舞客の面会制限に関する指針はなく、医療現場での対応には温度差があると考えられるが、インフルエンザシーズン中の見舞客の症状確認と面会制限、手指衛生の遵守、ワクチン接種等についても、標準的指針を示すことが望ましい。

(8) インフルエンザ流行状況の把握

CDC ガイドラインでは市中でのインフルエンザの流行状況の把握、施設内でのアウトブレイク等についての指針の作成が推奨されている。

昨年のアンケート調査の結果では、集団発生の判断基準が設定されていたのは、加算施設の39%、非加算施設の24%に留まっていた(図8)。

集団発生を察知し、迅速に対策を実施することが封じ込めの第一段階であり、各施設で使用できる集団発生の基準を策定する必要があると考えられる。

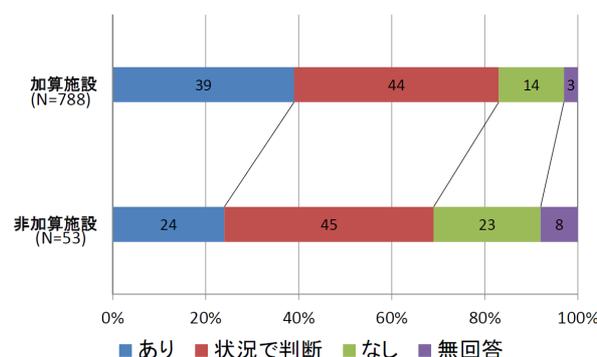


図8：集団発生時の判断基準

さらに、集団発生と判断した場合、保健所への届出や、拡大防止のために、近隣施設への援助要請が必要となることがある。対策が遅れることで、集団発生がさらに拡大する可能性があるため、適切な時期に施設外への通知を行うことは重要である。

昨年の調査では、保健所への届出基準が策定されていたのは、加算施設の33%、非加算施設の40%に留まり(図9)、近隣施設への援助要請基準が策定されていたのは、加算施設の10%、非加算施設の15%と、非常に少なかった(図10)。

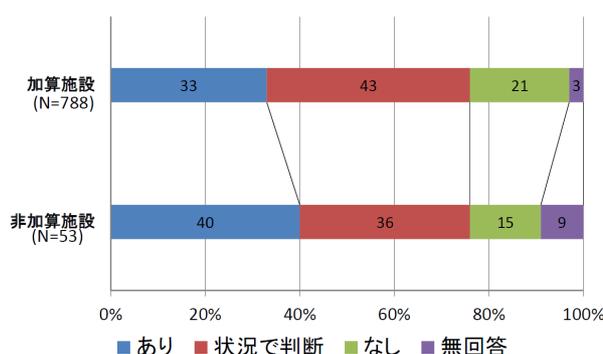


図9：保健所への届出基準

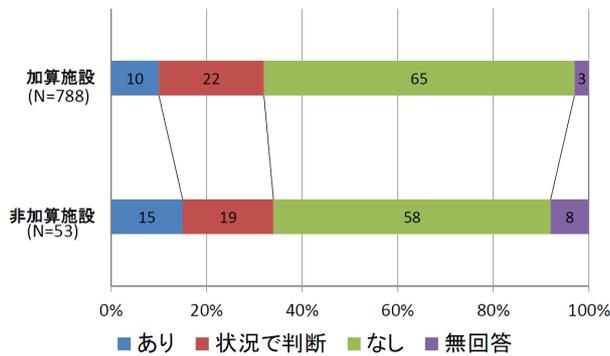


図 10：近隣施設への援助要請基準

(9) 環境整備

CDC ガイドラインでは環境の適切な清掃と消毒が推奨されている。特に、エアロゾル発生処置後の、環境整備が強調されており、わが国でも徹底する必要があると考えられる。

(10) 空間的隔離の実施

医療従事者や他の患者への曝露リスクを減らすために、インフルエンザ患者の空間的隔離の実施が推奨されている。わが国でも、実施されている施設は多いと考えられるが、ベッドコントロールに難渋し、結果的に空間的隔離が適切に実施されない可能性があるため、指針において再度強調すべきである。

(11) 医療者の教育

インフルエンザを含む医療関連感染症の伝播予防について、医療従事者への教育と研修を行うことが推奨されている。

わが国の現状は把握できていないが、職種や業務内容に応じた研修が行われていることは少ないと考えられる。医療関連感染症の予防、とくに極めて発症者数が多いインフルエンザ予防対策のためには、全職員が一体となって取り組む必要があり、シーズン前毎の教育・研修が必要である。

(12) 適切な患者と医療者への治療を化学予防

CDC ガイドラインでは、抗ウイルス薬による治療対象は、合併症のリスクを有する者としているが、わが国では、臨床診断例も含め、ほとんどのインフルエンザ患者に抗ウイルス薬が処方されることが多い。わが国の状況に合わせた早期治療についての推奨を行うとともに、曝露者への予防投与の適応等についても基準の明確化の必要がある。

図 11 に、わが国の医療機関におけるインフ

ルエンザ曝露を受けた患者への予防投薬基準の作成状況を示す。加算施設の 40%、非加算施設の 77%では、基準が作成されていたが、加算施設の 48%、非加算施設の 6%では基準が作成されておらず、加算施設の 8%、非加算施設の 15%では、状況によって判断されている状況であった。

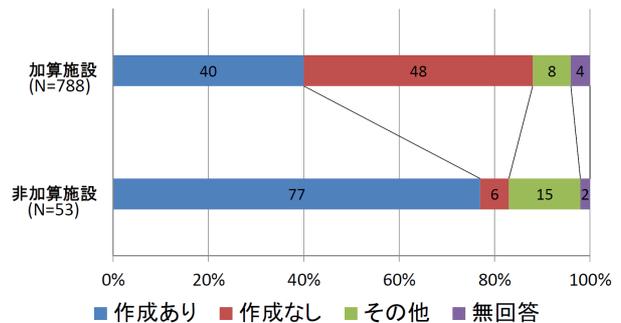


図 11：インフルエンザ曝露を受けた患者への予防投薬基準の作成状況

図 12 に、インフルエンザ曝露を受けた患者への予防投薬基準の状況を示す。加算施設、非加算施設ともに、曝露後予防投薬の基準は統一されていない。

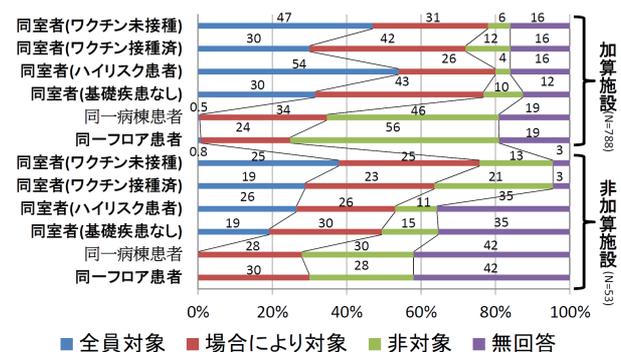


図 12：インフルエンザ曝露を受けた患者への予防投薬基準

図 13 に、インフルエンザウイルスの曝露を受けた職員に対する予防投薬の実施状況を示す。加算施設の 52%、非加算施設の 58%では、原則として職員への予防投薬は実施されていなかったが、加算施設の 41%、非加算施設の 32%では、予防投薬が実施されていた。また、予防投薬の実施に関しては、加算施設の 22%、非加算施設の 19%では、基準が設けられていなかった。2012 年に感染症学会から発表された提言では、職員への予防投与は原則不要とされているが、ワクチンの効果低下が予想される際には必要となることもあるとしている。また、実際は、

施設規模が小さかったり、シフト勤務に限界があったりする場合に、集団発生時に更なる感染拡大予防を目的として、投与を行う場合もあると推測される。

以上の結果より、インフルエンザウイルス曝露を受けた患者および職員に対する予防内服基準を明確にする必要がある。また、予防投薬の実施時には、費用負担が問題となることがあり、事前に取り決めをしておく必要がある。

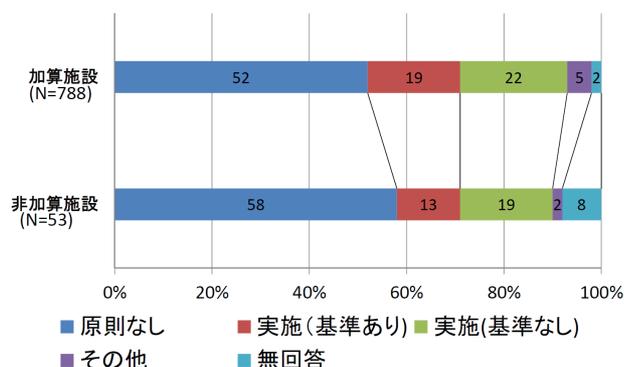


図 13: 曝露した職員に対する予防投薬の実施状況

(13) 合併症リスクの高い医療者への配慮

CDC ガイドラインでは合併症リスクの高い医療従事者を予め確認しておき、インフルエンザ罹患時に早期に治療を開始することや、曝露リスクの高い業務の免除を行うことが推奨されている。

わが国においては、合併症リスクの有無に関わらず、早期に治療を開始する傾向にあるが、業務内容についての配慮は行き届いていない可能性がある。この点についても、指針に盛り込む必要がある。

E. 結論

2014年5月にCDCより発表された季節性インフルエンザの医療現場における予防対策ガイドラインをわが国の現状に則した形で資料案を作成した。また、このガイドラインでの推奨事項について、昨年度に実施したわが国の医療現場での季節性インフルエンザ対策の実施状況で点検を行った。インフルエンザワクチン接種は、ほぼ全ての施設で実施されていたが、その接種率は十分とは言い難い結果であった。その他の対策についても、十分なレベルに到達していないと考えられ、作成した資料案をもとにガイドライン策定作業を開始し、わが国の季節性インフルエンザ予防対策の正式なガイドラ

インとして提唱したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 渡邊珠代、丹羽隆、土屋麻由美、外海友規、太田浩敏、村上啓雄. 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、日本環境感染学会誌、30, 44-55, 2015

2. 学会発表

- 1) Tamayo Watanabe, Takashi Niwa, Mayumi Tsuchiya, Yuki Tonogai, Asami Nakayama, Hirotohi Ohta, Nobuo Murakami. Policies for prevention of influenza transmission in health care facilities in Japan. IDWeek2014. 9-11, October, 2014. Philadelphia, USA.
- 2) 渡邊珠代、丹羽隆、土屋麻由美、太田浩敏、村上啓雄. 岐阜県内感染防止対策加算算定全病院でのサーベイランスによる感染対策地域連携の成果. 第30回日本環境感染学会総会・学術総会. 平成27年2月21日 (Future Generation Lecture)、兵庫.
- 3) 渡邊珠代、藤本修平、村上啓雄. 岐阜県における感染対策の地域連携に関するサーベイランス解析と感染対策の地域連携支援システム構想. 第88回日本細菌学会総会. 平成27年3月27日(シンポジウム)、岐阜.
- 4) 渡邊珠代、藤本修平、村上啓雄. 岐阜県における感染対策の地域連携に関するサーベイランス解析と感染対策の地域連携支援システム構想. 第88回日本細菌学会総会. 平成27年3月28日(ポスター)、岐阜.

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

医療現場における季節性インフルエンザの予防対策資料（案）

米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention; CDC)

2014年5月発表ガイドライン

(<http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>;

2015年2月25日時点)より、本邦の現状に合わせて改変[太字(追加)および灰色網掛け(削除)部分]し、わが国の季節性インフルエンザ予防対策ガイドライン策定の参考資料集を作成した。

作成者：渡邊珠代（岐阜大学医学部附属病院 生体支援センター）

【ガイドラインと推奨】

本ガイドラインは、以前の季節性インフルエンザや2009H1N1インフルエンザへの感染対策についてのガイドラインを改訂したものである。以前のガイドラインに新たな情報を加え、改訂した。

この改訂では、全ての医療現場において実施すべき、包括的なインフルエンザ予防対策の重要性を強調している。

【医療現場の定義】

このガイドラインにおいて、医療現場には、急性期病院、長期療養施設(老人ホーム等)、診療所、救急センター、外来、在宅療養を含むが、これだけに限らない。状況によって、対象者や必要な対策が大きく異なるため、学校や職場等、医療現場以外の他の状況は対象としていない。しかしながら、このガイドラインの要素は、ある種の状況(職場や学校内の内科診療所等)にも適応できる可能性はある。

【医療者の定義】

このガイドラインでは、2008年保健社会福祉省の医療従事者の定義を使用する。具体的には、医療従事者とは、報酬の有無に関わらず、医療現場で働く、患者や体液、汚染された医療器具、汚染された環境表面、汚染された空気を含む感染性物質に曝露される可能性のある人を指す。医療従事者には、医師、看護師、看護助手、療法士、技師、救急救命士、歯科従事者、薬剤師、検査技師、剖検従事者、学生と研修医、委託職員、在宅医療提供者、直接には患者への医療の提供に関与しないが、医療従事者や患者に、またはそれらの人から伝播させうる感染性病原体に曝露される可能性のある人(事務、調理、清掃、リネン、警備、保守、会計、牧師、ボランティア等)が含まれる。本ガイドラインでは、先に述べたように、医療現場以外の人を対象としていない。

【はじめに】

インフルエンザは、家庭内や市中で伝播する主に市中の感染症である。毎年、米国民の5-20%がインフルエンザウイルスに感染し、多くの方が救急外来(小児科医院、救急外来等)を受診する。さらに、平均20万人以上がインフルエンザの合併症で毎年入院している。医療に関連したインフルエンザ感染は、多くの医療現場で起こりうることであり、市中で流行しているときには起こりやすい。それ故、本ガイドラインで概要を述べるインフルエンザ予防対策は、全ての医療現場で適応されるべきである。長期療養施設や病院等の特定の施設内で医療関連インフルエンザのアウトブレイク中は、追加の対策が必要となるかもしれない。

【インフルエンザの伝播様式】

以前は、インフルエンザウイルスは、主に大粒子の飛沫によって、ヒト-ヒト感染すると考えられていた(感受性者の近くで、感染者が咳やくしゃみをする、等)。一般的には、飛沫は空気中の短距離(約6フィート=約123cm以内)しか移動できないため、大粒子による伝播には、罹患者と受け手が近い距離で接触する必要がある。インフルエンザウイルスに汚染された環境表面や物から、顔の粘膜病面(鼻や口、等)への手を介した間接的なウイルスの接触伝播も起こり得る。しかしながら、インフルエンザ伝播様式別の寄与割合は不明である。別室の患者への伝播のような、遠くの場所への空気感染は証明されておらず、可能性は低いと考えられている。インフルエンザ患者からの全ての呼吸器系分泌物および、下痢便を含む体液は、感染性を有すると考えられている。しかしながら、そのリスクは株によって異なる。感染した患者の血液や便からのインフルエンザウイルスの検出は極めて稀である。

【インフルエンザ伝播予防の基本的事項】

医療現場でのインフルエンザウイルスや他の感染性病原体の伝播予防には、多面的なアプローチが必要である。インフルエンザウイルスの伝播は、患者、医療従事者、見舞客の間で起こる。さらに、医療従事者は、家庭内や市中でも感染しうる。主要な予防対策には、以下のことが含まれる。

- ・インフルエンザワクチン接種
- ・咳エチケットの実施
- ・罹患した医療従事者の適切な対応
- ・全での患者の処置とエアロゾル産生処置への感染対策の遵守
- ・適切な環境と感染対策の実施

全てではないが、対策の成功事例では、患者、見舞客、職員を含む医療現場内の様々な人に、これらの推奨事項の遵守を促すための明確な管理指針と組織的な統率力の存在

がある。本ガイドラインは、全ての感染性病原体の伝播を予防するための包括的な感染防止計画のもとに使用されるべきである。

【推奨事項】

1. 季節性インフルエンザワクチンの推奨と接種

毎年のワクチン接種は、季節性インフルエンザ感染を予防するための最も重要な対策である。医療従事者と患者の高いワクチン接種率は、医療従事者から患者、そして患者から医療従事者へのインフルエンザの病院内伝播を防ぐための重要な手段である。米国の最近のガイドラインでは、禁忌がない限り、医療従事者、患者、長期療養施設の入所者を含む、6ヶ月以上の全ての人に接種すべきとされている。

医療従事者のワクチン接種率を上げるために、組織的な対策例として、インセンティブの提供、医療従事者のワクチン費用の無償化、アクセスの改善(職場での勤務中の接種、等)、ワクチン接種の効果とリスクについて教育を受けたことに同意する署名の要求、禁忌のない全ての医療従事者へのインフルエンザワクチン接種の義務化などがある。これらの対策の多くがワクチン接種率を上げたことが示されている。医療従事者のインフルエンザワクチン接種者の追跡は、患者と医療従事者を守るための組織的な戦略の重要な要素となりうる。

2. 曝露リスクの最小化

患者の来院前、来院時、在院中のインフルエンザ曝露を最少とするために対策が実施される。対策には、有症状患者のスクリーニングとトリアージ、咳エチケットの実施等が含まれる。咳エチケットは、医療現場において、インフルエンザウイルスを含む全ての呼吸器の病原体の曝露の可能性を最小限にする対策であり、患者、見舞客、医療従事者の全員が医療施設の滞在中は常に遵守すべきものである。

医療施設への到着前

何らかの呼吸器症状(咳、鼻汁、発熱、等)がある場合、予約の際に、患者やその付添者に、医療従事者に症状を有する旨を伝え、適切な予防対策(来院時にサージカルマスクを着用し、トリアージに従う、等)を行うよう指導する。

インフルエンザ流行期間中は、インフルエンザ患者(疑いも含む)の来院を最小限にする。例として、インフルエンザによる合併症のリスクが高くない中等度のインフルエンザ様症状の患者が受診を希望した際には、患者自身の来院を最小限とすることも考慮する。(医療施設への受診の必要性を決定するための電話でのコンサルテーションの提供など)

来院時と在院中

呼吸器症状を有する全での患者に、在院中は、咳エチケット、手指衛生、トリアージを遵守してもらう。以下の対策を含む。

玄関および効果的な場所(待合スペース、エレベーター、食堂、等)に、特に市中でのインフルエンザの流行時には、咳エチケットについての説明の掲示(ポスター、等)を(適切な言語で)行う。以下の内容を含む。

- ・咳やくしゃみをする際、どのようにマスクやディッシュペーパーを使用し、どのように廃棄するか。

- ・いつ、どのように手指衛生を行うか。

患者の受付時に、適切な予防策を実施する(受付時に、呼吸器症状の有無を尋ね、ある場合は適切な指示を行う、等)

呼吸器症状を呈する患者へのサージカルマスクの提供

来院時および在院時に全員が手指衛生を実施できるよう、手指衛生の環境を整備する(玄関、待合室、受付、等)

呼吸器症状を有する患者を、空間的に隔離可能な場所を設ける。可能であれば、別の待合場所を提供する。

市中でのインフルエンザ流行期間中は、インフルエンザ様症状を呈する患者と他の患者を迅速にスクリーニングできるトリアージ場所を設置する。

3. 罹患した医療従事者の観察と管理

発熱と呼吸器症状を呈する医療従事者は以下のことを守るべきである。

出勤しない。出勤する場合は、患者とは接触せず、マスクを着用し、上司と感染制御部門の担当者に、帰宅前に連絡する。

復職後は常に手指衛生と咳エチケットを遵守する必要があることを繰り返し伝える。咳やくしゃみが残っている際は、患者との接触時はマスクを着用する。頻回な手指衛生(特に患者との接触前後と気道分泌物の接触後)の重要性を強調する。

少なくとも解熱(アセトアミノフェン等の解熱薬の使用なしで)後 48²⁴ 時間は勤務しない。呼吸器症状の残存時には、患者との接触の可否を労働衛生面からも検討する。

血液幹細胞移植(HSCT)等の易感染性宿主と接触する業務の場合は、発症から 7 日間または症状消失までは、一時的な配置換えや業務免除も検討する。易感染性の患者は高度に免疫が抑制されており、インフルエンザウイルスの感染による重篤化しやすい。さらに、一旦感染すると、抗ウイルス薬治療にも関わらず、ウイルス排泄が遷延し、他の患者にインフルエンザウイルスを曝露させる可能

性がある。ウイルス排泄の遷延は、抗ウイルス薬に耐性の株を産生し伝播させる可能性を増す。抗ウイルス薬耐性のインフルエンザのクラスターは、市中や医療現場で曝露を受けた高度免疫不全患者から検出されている。

インフルエンザや他の多くの感染症に罹患した医療従事者は、発熱を呈さなかったり、発熱が唯一の初期症状であったりする。このため、特に発症早期の場合、インフルエンザと他の多くの原因とを区別することが困難な場合がある。発熱のみを呈する医療従事者は、他の発熱原因の特定や、解熱するまでの間は、発熱を呈する医療従事者に対する職場の指針に従うべきである。

インフルエンザの可能性があるが、呼吸器症状のみで発熱のない医療者は、以下の事を守るべきである。

患者との接触の可否について、労働衛生面からも評価を受ける。インフルエンザが疑われる場合には、抗インフルエンザ薬も有用なことがある。

復職後の咳エチケットは常に重要。咳やくしゃみなどの症状がある場合は、患者との接触時は常にマスクを着用する。頻回の手指衛生(特に患者との接触前後)の重要性を強調する。

HSCT 後などの免疫不全患者との接触がなければ、勤務の継続が可能。接触する必要がある場合は、発症から 7 日間または咳以外の症状の消失までは一時的な配置換えや業務免除を検討する。

医療を提供している施設や組織は以下の事を守るべきである。

インフルエンザの疑いまたは診断された職員の病欠に関する指針(懲罰的でなく、柔軟で、公衆衛生ガイドラインに則したもの)を作成する。

・発熱と呼吸器症状を呈する医療従事者に対し、解熱薬を使用しない状態で、少なくとも 4824 時間の解熱を維持するまでは自宅療養することを強調する。

間接的な雇用形態も含めた、全職員に、病欠に関する指針を周知する。

病気休暇の手順を確立しておく；業務内容、曝露者の把握、電話を含む受診、必要があれば早期治療、インフルエンザの可能性のある患者の迅速な同定。医療従事者は、発熱を伴う呼吸器症状の有無を自己評価する。多くの場合、臨床症状や検査結果をもとに、勤務の制限について判断されている。

4. 標準予防策の遵守

患者との接触時は、医療現場の全ての医療従事者は、あらゆる医療現場の感染性病原体の伝播予防のための基本である標準予防策を遵守すべきである。

標準予防策では、医療現場において、全ての人々が伝播しうる病原体に感染または保菌している可能性があるとして仮定している。インフルエンザによるものも含め、呼吸

器感染症を有する患者に適応する標準予防策の項目を以下に記載する。標準予防策(注射の安全性、等)の全側面はここでは強調しないが、他の CDC ガイドラインに記載されている。

手指衛生

全ての患者との接触前後、感染性の可能性のある物質との接触後、手袋を含む個人防護具の着脱前後を含め、医療従事者は頻回な手指衛生を行うべきである。医療現場での手指衛生は、流水と石けん、または擦式アルコール製剤を用いて行うべき。手が、肉眼的に汚れている場合は、擦式アルコール製剤ではなく、流水と石けんを用いる。

医療施設は、手指衛生を実施しやすくするために、十分な物品を提供すべき。

手袋

感染性のある者との接触時には手袋を着用する。接触後は手袋を外し、手指衛生を行う。複数の患者のケアに同じ手袋を用いてはならない。手袋を洗って再利用してはならない。

ガウン

血液、体液、分泌物(呼吸器系分泌物を含む)、排泄物への曝露の可能性のある時は、ガウンを着用する。患者環境から離れる際は、ガウンを脱ぎ、手指衛生を行う。複数の患者のケアに同じガウンを用いてはならない。

5. 飛沫感染予防策の遵守

疑いも含め、インフルエンザ患者には、発症後 7 日間または発熱と呼吸器症状の改善後 **4824** 時間まで、飛沫予防策を実施すべきである。小児や易感染性宿主の場合は、飛沫予防策期間の延長も考慮してもよい。

疑いも含め、インフルエンザ患者には個室隔離を行う。個室が利用できない場合は、コホーティング等について感染対策の担当者と相談する。

医療従事者が患者病室に入室する際はマスクを着用し、退室時に外し、手指衛生を行う。

患者の移動の際は、患者にサージカルマスクを着用させる。転院等の場合は、先方にインフルエンザ感染の旨を伝える。

退院に関しては、推定されるウイルス排出期間や飛沫感染予防対策期間ではなく、臨床的判断で行う。

6. エアロゾル発生処置時の注意

疑いも含めたインフルエンザ患者への一部の処置は、咳、くしゃみ、会話、呼吸以上に高濃度の感染性エアロゾルを発生させる可能性がある。これらの処置は、医療従事者への曝露リスクを高める可能性がある。これらのエアロゾルに関連したインフルエンザ伝播のデータは限られているが、多くの有識者がこれらの処置時には予防策を追加することを推奨している。計画的なエアロゾル発生処置には、気管支内視鏡、吸痰、待機的な挿管・抜管、剖検、等が挙げられる。計画外のエアロゾル発生処置には、心肺蘇生、緊急の挿管、気管切開を伴う気道吸引等がある。理想的には、疑いも含めたインフルエンザ患者に対して実施する際は、エアロゾル発生処置による曝露を減らすための複合的な対策を実施すべきである。しかしながら、特に患者予後の改善のための緊急の処置を実施するような場合には、適切な対策を行うことは困難なことが多い。エアロゾル発生処置時の注意点には、以下のことが含まれる。

医学的に必要かつ後回しにできない場合のみ、疑いを含むインフルエンザ患者の処置を行う。

処置の間は、患者の処置と補助に必要な最低限の医療従事者のみが立ち会う。全ての医療従事者へと同様、処置の実施や立ち会う医療従事者はインフルエンザワクチンを接種する。

可能であれば、陰圧空調の部屋で実施する。しかし、患者が既に陰圧空調の部屋にいない限り、予定外の緊急の処置の場合は不可能である。これらの部屋は、換気回数と空気の流れを調節することで、感染性エアロゾルの濃度を下げ、近接した部屋への空気の流出を防ぐように設計されている。病室周囲よりも陰圧の個室で、1時間あたり最低6回の換気(最近の建築や改築では1時間あたり12回換気が推奨されている)である。これらの病室からの廃棄は直接屋外へ、またはHEPAフィルターでの濾過後に再循環させるべきである。病室のドアは出入りの際を除き、閉めておき、処置中と処置食後の出入りは必要最低限とする。施設は、これらの病室の陰圧機能を検査し、記録すべきである。

空気中の汚染濃度をさらに減らすために、移動型のHEPAフィルターの使用も検討する。製品によっては、局所の換気システム(覆い、小屋、テント等)に接続できるものや、汚染源のコントロールのために、患者の傍に設置するデザインの物もある。しかしながら、これらの装置は、室内の空気を全て取り込むわけではないため、室内に入る全ての人々が呼吸器防護具(PPE)を着用する必要がある。気流や装置の性能についての情報は、それぞれの装置毎に評価すべきである。

医療従事者は、標準予防策を遵守すべきであり、少なくとも、手袋、ガウン、顔面と頭部側面を覆うフェイスシールドまたはゴーグルを着用する。

エアロゾル発生処置中は、医療従事者は N95 マスクを着用する。
PPE を着用していない医療従事者は、処置後、感染性粒子が排出されるまでの間は入室してはならない。
処置後は、環境表面の清掃を行う。

7. 見舞客の来院と施設内移動の管理

インフルエンザで隔離されている患者の面会は、精神的安定とケアに必要な最低限に制限する。入院前や入院中の患者との接触者は、他の患者、見舞客、職員に対する感染源となり得る。

急性の呼吸器症状のある人に対し、施設は訪問制限に関する指針を作成すべきであるが、患者の入院病棟(腫瘍病棟、等)や状況(末期状態、等)を考慮した、施設の裁量での除外項目も考慮する必要があるかもしれない。

インフルエンザで隔離されている患者の見舞いは計画的に行い、以下の事を遵守する。

来院前に、急性呼吸器症状の有無を確認する。

入室前に、見舞い客に対して、手指衛生、環境表面を必要以上に触らないこと、PPE の着用についての説明を行う。

エアロゾルを発生する処置中は退室してもらう。

病院内での行動を制限する。

施設の方針に矛盾しなければ、医療者からインフルエンザワクチンについての情報提供を行う。

8. インフルエンザ流行状況の把握

市中でのインフルエンザの流行状況、施設内でのインフルエンザのアウトブレイク、ウイルス培養のための検体採取が公衆衛生に有用であることについて、職員に迅速に周知するシステムや指針を作成すべきである。

地域や州(県)の保健所との連絡や協力が推奨される。

指針では、施設内での、保健所との連絡や、職員の周知への責任者を指定しておくべきである。

9. 環境の感染対策

標準的な清掃と消毒(高頻度接触面の消毒前に洗剤と水で洗浄する、等)が、エアロゾル発生処置後の環境清掃も含め、医療現場でのインフルエンザウイルスの環境の制御に適している。

リネン、食器、医療廃棄物は、標準的な手順に従って管理する。これらの物品が

適切に管理されれば、インフルエンザウイルスがこれらの物品を介して伝播することはない。洗濯物と食器は最初に洗浄し、その後、必要に応じて消毒する。

医療廃棄物は、指定されている通りに規制廃棄物やバイオハザード廃棄物として廃棄する。

10. 感染対策の実施

医療従事者や他の患者を、感染者から保護することによって、曝露を減らす、または、防ぐことを目的として、感染対策を実施する必要がある。(例：トリアージの場所での衝立の設置や、スペースでのカーテン、等)

挿管されている患者での閉鎖式吸痰システム等の、曝露を減らすような対策も重要かもしれない。

11. 医療者の教育

管理者は、全職員が、オリエンテーションから医療現場に出るまでの間に、インフルエンザを含む医療に関連した感染症の伝播予防についての、職務・業務に応じた教育と研修を提供すべきである。内容は、教育・研修期間中も、定期的に改訂する。教育・研修の開始時と、その後も繰り返し、医療従事者の専門性と立場に応じて、到達度を記録すべきである。委託職員にも同様に必要な教育と研修を行う。

全ての医療従事者に対して強調すべきインフルエンザとその予防に関する内容は以下のとおりである。

- ・インフルエンザの徴候、症状、合併症、合併症のリスク因子について
- ・合併症のハイリスク者の場合で、早期治療の適応がある場合、インフルエンザ様症状の出現時に、すぐに医療機関に連絡する。
- ・ワクチン接種、咳エチケット、病欠の指針、エアロゾル産生処置時の曝露予防、等、主な管理方法について
- ・マスクのフィットテストを含めた PPE の使用について
- ・曝露リスクを減らすための感染予防策を含めた、適切な環境と感染対策について

12. 患者と医療者への適切な抗ウイルス薬治療と化学予防

詳細は、CDC から発表されている指針を参照するのが良い。抗インフルエンザ薬を処方されている患者は、治療中にウイルスを排出していることを、医療従事者と患者の両方が認識しておくべきである。そのため、手指衛生、咳エチケットを継続すべきである。

13. 合併症リスクの高い医療者への配慮

インフルエンザの合併症のハイリスク者には、妊婦、産後2週間以内の女性、65歳以上の人、慢性基礎疾患を有する者(喘息、心疾患、糖尿病、免疫抑制、他の慢性疾患、病的肥満、等)が含まれる。ワクチン接種と抗ウイルス薬による早期治療は、入院と死亡のリスクを減らすことができるため、合併症のリスクが高い医療従事者にはとても重要である。合併症のハイリスクの医療従事者は、罹患時に早期治療を受けられるよう、医療提供者を確認しておくのが望ましい。

医療従事者によっては、自身が合併症のハイリスク者と認識しており、過剰に心配することがある。これらの懸念について話し合い、ガイドラインの遵守を強調すべきである。ハイリスク者のうち、特に重症やコントロールされていない基礎疾患を有する医療従事者に対しては、曝露リスク(疑いを含むインフルエンザ患者へのエアロゾル発生処置の実施や介助、等)を回避するような職務上の配慮も必要かもしれない。

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

ノロウイルスの感染制御に関する研究

研究分担者 飯沼 由嗣 (金沢医科大学・臨床感染症学・教授)
研究協力者 馬場 尚志 (金沢医科大学・臨床感染症学・准教授)
野田 洋子 (金沢医科大学病院・感染制御室・課長)

研究要旨

初年度に引き続き、ノロウイルス感染制御のための指針作成を目標に、我が国におけるアウトブレイクの実態調査、国内外のガイドラインやマニュアル類の調査検討、迅速かつ高感度なノロウイルス検出法の開発および流行フェーズを考慮した感染対策実施のための地域流行状況の情報共有システムの構築を行った。地域での流行状況の情報共有システムは、ノロウイルスを含む感染性胃腸炎の流行期に実施し、各施設での感染対策に有用な情報を提供可能であった。また、迅速遺伝子抽出と LAMP 法を組み合わせた迅速診断法は、迅速抗原検査と同等以上の感度が得られ、特異性も高かった。

A. 研究目的

本研究では、冬期のウイルス性流行性下痢症の原因病原体として重要なノロウイルスの施設内感染制御に関する研究を行うことを目的とした。感染対策指針作成のために国内外のノロウイルス感染制御に関するガイドラインの調査研究、ノロウイルス迅速診断のための検査試薬の評価などを行い、施設内感染予防対策のための指針を作成することを最終目標とする。

B. 研究方法

1) わが国の施設内アウトブレイクの実態調査

わが国における施設内アウトブレイクの実態について情報収集を行う。

2) ノロウイルス感染制御のためのガイドライン、マニュアル等の調査研究

指針作成の資料とするために、国内外の各種ガイドライン、マニュアル類を収集し、その内容を調査検討する。

3) 迅速かつ高感度なノロウイルス遺伝子検査法の開発

遺伝子検査の前処理(煩雑なウイルス RNA の抽出)を大幅に簡略化し、LAMP 法を用いて最短 1 時間程度での検出を可能とする方法を確立す

る。また、その方法に基づき、市販迅速抗原検査キットの感度・特異度の評価も行う。

4) 流行フェーズを考慮したノロウイルス施設内感染対策指針の作成

ノロウイルスは季節性の流行(11~3月)を示すため、地域における流行状況に基づき適切な対応を行うことが効果的である。非流行期の過剰な感染対策を避け、また流行期には十分な対策を行うことが重要である。このような過不足の無い感染対策を実施するために、流行フェーズ(流行期、移行期、非流行期)に基づく感染対策指針の作成を行う。

また、流行フェーズにもとづく感染対策を行うためには、より詳細かつリアルタイムな地域における流行状況の情報共有を行うことが必要である。Preliminary な検討として、石川県内の感染管理認定看護師(13施設)の協力のもと流行状況の情報共有を行う。具体的には、各施設の流行状況(外来患者数、入院患者数、施設内感染伝播の有無)を毎週報告いただく。石川県を能登、金沢、加賀の3地域に区分して、施設毎に発生なし、外来患者のみ、入院患者あり、施設内伝播ありの4区分で表記し、流行情報の共有(ノロウイルスおよびインフルエンザ

ウイルス)を行う。情報は毎週火曜日までに収集し、可能な限り火曜日の夕方までに石川県庁からの流行情報とともに、参加施設に情報共有する。本情報共有事業は、石川県感染対策サーベイランス・ネットワーク事業 Ishikawa-pref Infection Control Surveillance Network; IICSNet)と命名し、2013/14 シーズンより開始し、2014/15 シーズンも継続している。

倫理面への配慮

3) については「感染性胃腸炎に対する LAMP 法を用いた簡易病原体検出法の検討」(受付番号 189) 4) については「流行性市中感染症の多施設共同サーベイランスの検討」(受付番号 192) として、それぞれ金沢医科大学の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) わが国の施設内アウトブレイクの実態調査

食中毒に関する我が国の発生状況によれば、H24 年および H25 年ともに食中毒事件数では、ウイルスが最多となっており、そのほとんどがノロウイルスが原因となっている。施設別発生状況では、飲食店が最も多く、旅館、事業場、学校などが比較的多く、病院は 0.5%程度と非常に少ない。一方、医療施設内感染アウトブレイクは全国で多発しており、これらの多くは、入院患者あるいは職員を端緒とした、施設内感染アウトブレイクの可能性が考えられる。

H24/12/25 厚生労働省医政局指導課からの通知により、医療機関等におけるノロウイルスに関する院内感染事案について、管轄保健所への報告が通達されており、全国保健所長会宛に、ノロウイルス施設内感染アウトブレイクの実態調査のためのアンケート調査への協力を依頼する予定である。

2) ノロウイルス感染制御のためのガイドライン、マニュアル等の調査研究

海外では、米国 CDC (Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines, 2011 および Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare

settings, 2011)、英国 (Guidelines for the management of norovirus outbreaks in acute and community health and social care settings, 2012)、国内ではノロウイルスなどの感染性胃腸炎による院内感染対策防止手順資料集 (国立国際医療センター 切替照雄、2012) 他、東京都はじめ多くの自治体から様々なマニュアル類が発行されている。これらの資料を参考に、最新のエビデンスも含めて、指針作りの参考資料とする予定である。

3) 迅速かつ高感度なノロウイルス遺伝子検査法の開発

便からのノロウイルス RNA 抽出は非常に煩雑かつ時間のかかる作業工程が必要であった。今回 LAMP 法をベースとした迅速高感度な遺伝子検査法を開発するにあたり、LAMP 法のための遺伝子抽出法 (PURE, Procedure for Ultra Rapid Extraction) を応用し (PURE for NV)、30 分程度でウイルス RNA を抽出可能とする方法の開発を行った。

ノロウイルス胃腸炎を疑われて提出された計 35 検体の便検体を用いて preliminary な検討を行った。PURE for NV にて RNA を抽出し、Loopamp ノロウイルス GI, II 検出試薬キット (栄研化学) にて判定を行った。迅速抗原検査キット (イムノキャッチ) 陽性 10 検体中、9 検体が LAMP GI II 陽性となった。ただし陰性となった 1 検体はノロウイルス胃腸炎は臨床的に否定的であった。抗原検査キット陰性の 25 検体中 2 検体が LAMP GI II 陽性となった。また陽性検体については、1000 倍希釈でも LAMP 法による検出が可能であった。

陽性コントロールを用いた感度測定 ($1\sim 10^5$ copies/sample) では、 10^2 copies/sample の感度が確認できた。また増幅開始時間による定量的判定がある程度可能ではないかと考えられた (図 1)。

4) 流行フェーズを考慮したノロウイルス施設内感染対策指針の作成 (図 2)

冬期に流行するウイルス性感染性胃腸炎の原因病原体として、2012/13 シーズンまでは、晩秋から初冬にかけてノロウイルスが流行の

ピークとなり、年明け後にはロタウイルスの流行が見られた。ところが、2013/14 シーズンでは流行の始まりが冬期にずれ込み、年末年始あたりにピークとなり、その後のロタウイルスの流行は小規模にとどまった。ロタウイルスのワクチンの普及との関連性が示唆された。2014/15 シーズンでは流行のピークは年末年始となり、そのピークも2013/14 シーズンと比べて40%ほど低く、大きな流行とはならなかった。さらに、ノロウイルスと同じカリシウイルス科に属する胃腸炎ウイルスであるサポウイルスの流行が目立つようになってきており、今後の流行状況に注意する必要がある。

IICSNet による、石川県におけるノロウイルスの地域流行状況の情報共有は、13 施設の感染管理認定看護師の協力のもと、流行の始まる 47 週（11/17～11/23）から開始した。今シーズンは、大きな流行もなかったため、外来患者数も比較的少なく、2015 年 2 週（2015/1/5-1/11）頃にピークを迎えたものと考えられた（報告のあった 10 施設中入院 3 施設、外来 5 施設、発生なし 2 施設）（図 2a）。しかし、その後も患者数は急速な減少はみられず、施設内伝播の報告が 5 週と 8 週に 1 施設ずつみられた（図 2b, 図 2c）。

D. 考察

ノロウイルスの医療施設内感染アウトブレイクは、その原因として食中毒は稀であり、ほとんどはノロウイルス胃腸炎を発症した入院患者あるいは職員（無症候保菌者も含む）からの感染伝播を発端として、入院患者や職員に感染し、さらに二次、三次の感染者を引き起こすことで規模が拡大していく。ノロウイルスの感染対策の困難さの原因として、1) 感染力が極めて強いこと、2) 患者便中に長期にウイルスが排出されること（無症候性の場合もある）、3) 免疫が保持されないこと、4) アルコール抵抗性であること、5) 環境を広く汚染し、様々な環境中に長期に生存すること、6) 検査診断が困難なこと、7) 職員も感染し、職員から患者あるいは職員同士の感染がしばしばみられること、8) ワクチンや治療薬がないこと、などが挙げられる。

このように、ノロウイルスは感染対策が非常に困難な病原体であるが、流行期、移行期、非流行期のそれぞれの流行フェーズに合致した対策をとることにより、より効果的かつ医療現場の混乱の少ない対策が可能となると考える。特に、流行期における対策強化は重要である。具体的な対策について、特別強化した対策を行う流行フェーズに応じた感染対策指針を作成することが必要と考えられる。

流行フェーズにもとづく感染対策を実行するためには、地域でのより正確なリアルタイムな流行状況の情報共有が重要である。このため、2013/2014 シーズンより、石川県の感染制御認定看護師の協力のもとサーベイランスおよび情報共有（IICSNet）を開始した。各施設から毎週発生状況の報告を受け、集約したデータをほぼリアルタイムにフィードバックしている。今シーズンは昨シーズンに比べて患者数が比較的少なく、施設内伝播の事例も少なかった。しかしながら、流行のピークも過ぎた 1 月下旬から 2 月にかけて、施設内伝播の報告があり、流行期における対策の強化の維持の重要性が認識された。

今シーズン終了後には、各施設から流行期において有効と考えられる感染対策を収集し、指針作成のための資料とする予定である。来年度は、この 2 年間に積み上げた、情報収集ならびに地域情報共有ネットワークから得られた有効な対策も含め、指針作成を行う予定である。

迅速遺伝子抽出法と新しい遺伝子診断技術である LAMP を組み合わせた、高感度かつ迅速な診断検査キットの開発について昨シーズンに続き検討を行い、良好な結果を得ている。標準的な遺伝子抽出法との比較もふくめ評価する予定である。

E. 結論

ノロウイルスの感染防止対策の困難さを克服するために、あらたな取り組みとして地域流行状況の情報共有と流行フェーズに合致した対策強化を地域で行っている。また、ノロウイルスの迅速高感度検出法の開発は良好な感度特異度が示された。国内外のガイドライン等も参考に、本研究成果も含めて、ノロウイルス感

染制御のための指針の作成を行う。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

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

(予定も含む。)

1. 特許取得

特記すべきことなし。

2. 実用新案登録

特記すべきことなし。

3. その他

表 1. 迅速遺伝子抽出および LAMP 法を用いたノロウイルスの検出結果

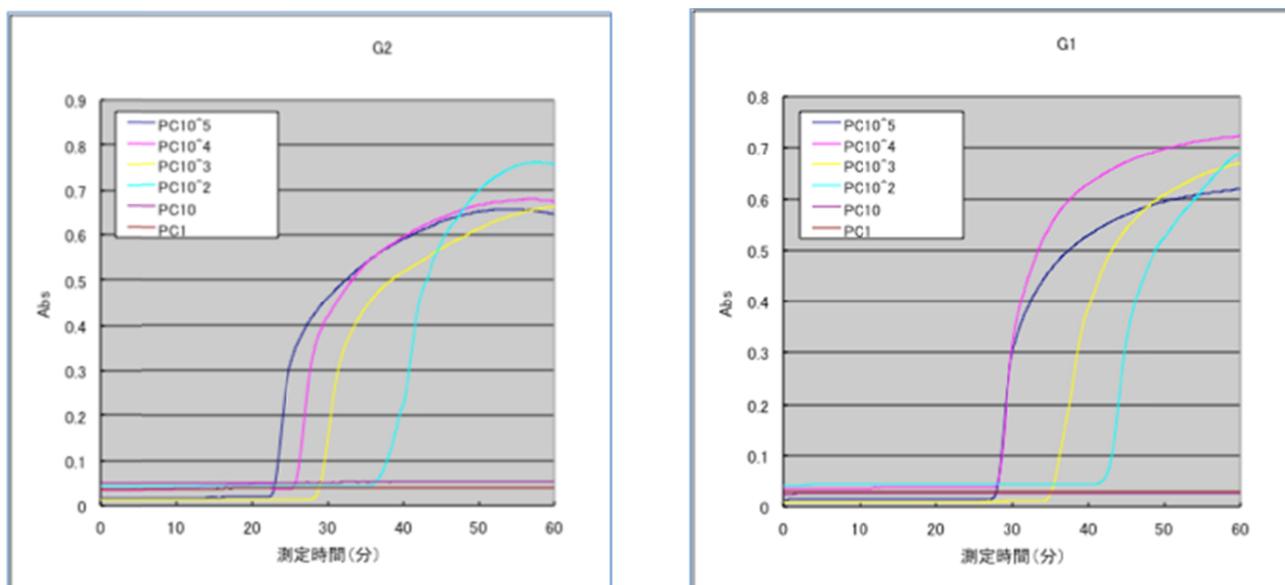
		LAMP G2		
		LAMP G1 I		
		陽性	陰性	計
IC(イムノキャッチ®)	陽性	9	1*	10
	陰性	2	23**	25
計		11	24	35

*長期入院患者でノロウイルス胃腸炎は臨床的に否定的

**1 検体は LAMP G1 陽性となった

陽性検体（遺伝子抽出液）は 10^3 希釈まで LAMP 陽性となった

図 1 ノロウイルス LAMP 法の感度 ($1 \sim 10^5$ copies/sample)



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki M, Hosoba E, Matsui M, <u>Arakawa Y.</u>	New PCR-based open reading frame typing method for easy, rapid, and reliable identification of <i>Acinetobacter baumannii</i> international epidemic clones without performing multilocus sequence typing	J Clin Microbiol.	52	2925-2932	2014
Kitanaka H, Sasano M, Yokoyama S, Suzuki M, Jin W, Inayoshi M, Hori M, Wachino J, Kimura K, Yamada K, <u>Arakawa Y.</u>	Invasive infection caused by carbapenem-resistant <i>Acinetobacter soli</i> , Japan.	Emerg Infect Dis.	20	1574-1576	2014
渡邊珠代、 丹羽 隆、 土屋麻由美、 外海友規、 太田浩敏、 <u>村上啓雄</u>	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	日本環境感染学会雑誌	30	44-55	2015
<u>藤本 修平</u>	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	30	224(1108)-238(1122)	2014
<u>藤本 修平</u>	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	25	1-9	2014
D. Minh Nguyen, Deguchi H, Ichikawa M, Saito T, And <u>Fujimoto S</u>	An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation.	Public Health Frontier	3	63-74	2014