

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



平成 30 年 5 月 22 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08843

研究課題名（和文）医療機関における感染対策の質向上のための包括的システム構築に関する研究

研究課題名（英文）Study of constructing comprehensive system for quality improvement of infection control in the medical institution

研究代表者

田辺 正樹（Tanabe, Masaki）

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50456737

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,900,000 円

研究成果の概要（和文）：院内感染対策の質向上のためには、（１）地域における微生物サーベイランス、的確な感染症診断（２）抗菌薬適正使用、（３）手指衛生等の感染対策向上が重要となる。（１）微生物サーベイランスシステムの構築により、地域別・病床規模別の解析を行うことが可能であった。培養陰性感染症に対する broad-range PCRは有効な場合もあるが、精度評価についてはさらなる検討が必要と考えられた。（２）national database（NDB）を用いて日本の年齢別・地域別の抗菌薬使用動向を評価することができた。（３）医師の外来診療時の手指衛生の実施状況を把握する上で、自動カウンタは有効な一手法になることが示せた。

研究成果の概要（英文）：Regional microbiological surveillance and accurate diagnosis of infectious disease, antimicrobial stewardship, and infection control improvement such as hand hygiene practice, are important for quality improvement of nosocomial infection control. We could analyze microbiological data at the level of sub-regional and hospital-scale group using original surveillance system accumulating microbiological data from regional hospitals. Although broad-range PCR applied to whole blood have potential to presume causative microorganism in culture-negative cases, accuracy evaluation is still needed. Antimicrobial use stratified by age group and 47-prefecture was successfully assessed using the national database (NDB). Physicians' adherence to hand hygiene practices during outpatient examinations was successfully monitored remotely using electronic counting devices, which has the potential to be a useful tool for monitoring physicians' hand hygiene compliance.

研究分野：感染制御

キーワード：感染制御 サーベイランス 抗菌薬 手指衛生

1. 研究開始当初の背景

日本の院内感染対策政策は、2009 年から 2010 年にかけて大規模病院等で発生した多剤耐性菌によるアウトブレイク事例を受け、2011 年 6 月に厚生労働省通知「医療機関等における院内感染対策について」が発出され、また本通知をもとに、「診療報酬上、「感染防止対策加算」改訂、「感染防止対策地域連携加算」新設が行われ、院内感染対策チーム (ICT) を中心とした院内体制の強化・地域ネットワークの構築が進められるようになった。また、2014 年 9 月、「薬剤耐性アシネトバクター感染症」が 5 類感染症 (全数) に変更、「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」が 5 類感染症 (全数) に指定されるなど、各医療機関における感染症対策の質向上が求められている。

(1) 日本の耐性菌検出状況等については、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) において、全国データが集計されているが、耐性菌のように地域性のある問題に取り組むためには、地域のデータ解析が重要となる。しかしながら、地域において微生物サーベイランスが行われているところは少ないのが現状である。我々は、三重県と共同し、地域における微生物サーベイランスシステムの構築に向けての検討を進め、JANIS と同様のデータ収集を行うシステム開発を行った。今後、実際に地域の医療機関からデータ収集・解析・フィードバックし、その有用性を検討する段階にある。一方、このような広域的視点だけでなく、個々の症例における質向上も重要であり、不適切な抗菌薬投与を減らすためにも、培養検査にて検出できない感染症例の診断向上のため、細菌・真菌遺伝子診断の臨床応用が期待されている。細菌に共通する 16S rRNA 領域や真菌に共通する 18S rRNA 領域のプライマーを用いることで、抗菌薬投与下で培養陰性となった症例や想定外の起炎菌も検出・同定できる broad-range PCR 法が活用されるようになり、その臨床応用の報告が散見されている。起炎菌の推定における PCR の有用性を検討する必要がある。

(2) 抗菌薬適正使用を進めるうえで、各医療機関の抗菌薬使用の傾向を知る必要があるが、抗菌薬使用量については、微生物検査における JANIS のような全国的なシステムは存在しない。レセプト情報・特定健診等情報データベース (national database:NDB) が研究にも使用できるようになったことを受け、全国の医療機関を対象にレセプトデータを用いた網羅的な解析を行い、日本の抗菌薬使用の実態を把握することが、抗菌薬適正使用推進への一つのステップと考えられる。

(3) 感染対策を向上させる上では、これら微生物・抗菌薬の視点に加え、医療従事者を介した感染症の水平伝播防止が重要となる。感染伝播対策の基本は手指衛生の徹底であり、一つのメルクマークとしてアルコール手

指消毒剤の使用量調査が行われているが、医療従事者ごとの使用量調査までは行えていないのが現状である。我々は、2015 年 5 月の新外来棟開院とともに、アルコール使用量をコンピューターにてモニタリングできるシステムを各診察室に導入する予定であり、本システムを用いて、診療患者あたりの手指衛生使用回数を算出し、手指衛生の順守率向上に向けた取り組みを行うことを計画している。

2. 研究の目的

本研究では、以下の 3 点を目的とした。

(1) 三重県内の入院医療機関 (JANIS 非参加の医療機関を含む) を対象に、統一的なフォーマットで微生物データを収集し、アンチバイオグラムを作成するとともに、そのデータをフィードバックし、各医療機関における感染対策の基礎資料として有用なデータを提供できるか検証すること。起炎菌不明の感染症例に対する細菌・真菌遺伝子診断の有用性を評価すること。

(2) NDB を用いて、全国の医療機関を対象とした抗菌薬使用量調査を実施し、日本の感染症診療の実態を把握すること。

(3) 当院の外来診療における手指消毒剤の使用量の実態調査を行い、本システムの導入が医療従事者の手指衛生の向上に与える影響を検討すること。

3. 研究の方法

(1) 微生物サーベイランスシステムの構築、細菌・真菌遺伝子診断の臨床応用

2014 年度に、JANIS と同様の項目を収集・分析可能な微生物サーベイランスシステム「三重県院内感染対策サーベイランス (Mie Nosocomial Infection Surveillance: MINIS)」を開発した。本システムを用いて、三重県内の入院医療機関を対象に微生物情報を収集し、細菌の検出状況や薬剤耐性の状況を地域別、病院機能別で集計し三重県の感染症の発生動向を把握するとともに地域のアンチバイオグラムを作成する。

臨床的に感染症が疑われるが、起炎菌が同定できない症例などを対象に、細菌・真菌 broad-range PCR の有用性を検討する。broad-range PCR とは、細菌の 16S rRNA, 真菌の 18S rRNA に存在する、細菌・真菌に共通する保存領域を対象に設計されたプライマーを用いて、網羅的に細菌・真菌を検出する検査法である。EDTA 血を遠心分離して得られた血漿より DNA を抽出し、上記プライマーを用いて、細菌・真菌の DNA を増幅する。PCR 産物をアガロースゲル電気泳動で確認し、目的サイズのバンドが得られた場合、PCR 陽性と判定する。次いで、ダイレクトシーケンシング法にて塩基配列を解析し、NCBI の BLAST でホモロジー検索を行う。一致率 98%以上を認めた場合、その菌由来の DNA と判断し有意菌と判定する。

(2) national database (NDB) を用いた全国の医療機関における抗菌薬使用量の実態調査

NDB を分析するためのシステムを検討し、NDB 第三者提供の申請を行い、医療機関の機能別、都道府県別の抗菌薬使用量の評価を行う。

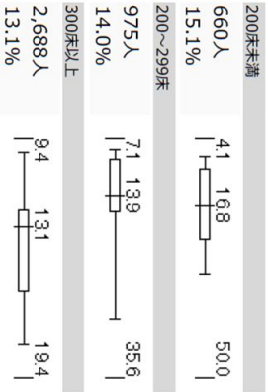
(3) アルコール使用量の自動カウンタを用いた手指衛生の頻度調査

新外来棟の各診療室に導入される「サラヤ手指衛生モニタリングシステム」を用いて、外来診療を行う医師の診療ごとの手指衛生回数を分子データとし、外来診察患者数を分母データとして、手指衛生の頻度調査を行う。

4. 研究成果

(1) 微生物サーベイランスシステムの構築、細菌・真菌遺伝子診断の臨床応用

微生物情報収集の一環として、2015 年度は、三重県内の 30 病院、2016 年度 42 病院、2017 年度上期 44 病院を対象に、微生物データを解析・整理し、三重県感染対策支援ネットワーク (MielNet) のホームページ (<http://www.miel-net.org/>) でデータ公開した。地域別・病床規模別で解析したところ、MRSA の検出状況について、病床規模の小さい医療機関において、より高率に MRSA が検出されることが判明した(図1)。図1の例では、200 床未満の医療機関の MRSA 検出率の中央値が 16.8%であるのに対し、300 床以上の医療機関の中央値は 13.1%と低率であった。



(図1) 病床規模別MRSA検出状況(比較箱線図)

・左端の数字は、分離患者数と分離率を示す
・箱線図内の数字は、25%タイル値、50%タイル値、75%タイル値を示す

培養陰性の感染症する細菌・真菌遺伝子検査は、不明熱や culture-negative IE の症例などに施行した。手術を行う IE 症例で、全血 PCR 結果と摘出検体の PCR 結果が一致した場合や、黄色ブドウ球菌による菌血症で PVL 遺伝子も検出できた例(図2) 培養陽性であるが従来法で同定できず MALDI-TOF MS と 16S rRNA 遺伝子結果を比較した例(感染症学会雑誌 92:71-75, 2018) などにおいて是有用な手法と考えられた。

しかし、培養陰性例で、比較対象となる検査結果がない場合は、陽性となった場合に本当に起炎菌かどうかの判断は難しいのが現状である。本手法は、全血からの細菌・真菌遺伝子の抽出過程が重要であり、臨床応用し

ていく上では、全血からの抽出が一定に行えるキットが市販された時点で、精度評価を行うことが望ましいと考えられた。

Table. The Primers Used for Detection and Characterization in the Present Study.

Pathogen strains	Sequences	Result	Reference
All bacteria	16S rRNA (forward) 5'-CTCCACGACGAGCTGCTGAG-3' 16S rRNA (reverse) 5'-ACGGCTACCTTGTTACGACTT-3'	Positive	[10]
Staphylococcus aureus	spa (forward) 5'-TAAAGCACTCTCTGTGAC-3' spa (reverse) 5'-TAAAGCACTCTCTGTGAC-3'	Positive	[11]
Enterococcus faecalis	efaA (forward) 5'-TCCGATTCACCTCTCCGAG-3' efaA (reverse) 5'-TCCGATTCACCTCTCCGAG-3'	Negative	[12]
MRSA (MRNS)	pt14P 5'-CTGTGCAAAATTTGTGTGAT-3' pt14P 5'-CTGTGCAAAATTTGTGTGAT-3'	Positive	[13]
Pseudomonas aeruginosa	pyrA4F 5'-GATGAGACACCAAAATTTGATG-3' pyrA4F 5'-GATGAGACACCAAAATTTGATG-3'	Negative	
Escherichia coli	5'-TCCAGCGAGGAGAGT-3' (forward) 5'-TCCAGCGAGGAGAGT-3' (reverse)	Negative	
Enterococcus species	5'-TCCAGCGAGGAGAGT-3' (forward) 5'-TCCAGCGAGGAGAGT-3' (reverse)	Negative	
Stenotrophomonas maltophilia	5'-ATACGCTGACGACGACGAC-3' (forward) 5'-ATACGCTGACGACGACGAC-3' (reverse)	Negative	[14]

PCR, polymerase chain reaction; 16S rRNA, ribosomal ribonucleic acid; MRSA, methicillin-resistant Staphylococcus aureus; MRNS, methicillin-resistant negative staphylococci; PVL, Panton-Vaginotxin Substrate.

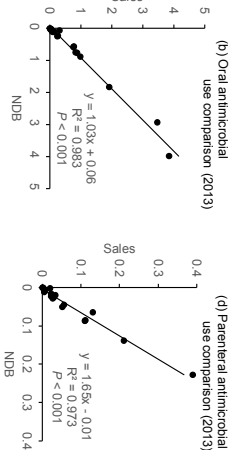
(図2) 培養陰性の感染性心内膜炎に対する遺伝子検査を用いた起炎菌の推定の一例

(Makajima H, Dohi K, Tanabe M, et al. Internal Medicine 55:1871-1875, 2016)

(2) national database (NDB) を用いた全国の医療機関における抗菌薬使用量の実態調査

NDB 第三者提供の手続きを行い、2011 年～2013 年の3年間の抗菌薬使用量について、医科(病院)・DPC レセプト、調剤レセプトを用いて抗菌薬を解析した。経口薬・注射薬別に、WHO が定義する一日抗菌薬維持投与量(DDD) (Defined Daily Dose) を人口 1000 人あたりで補正した DID (DDD/1000 人口/日) を指標として、年次推移および都道府県比較を行った。

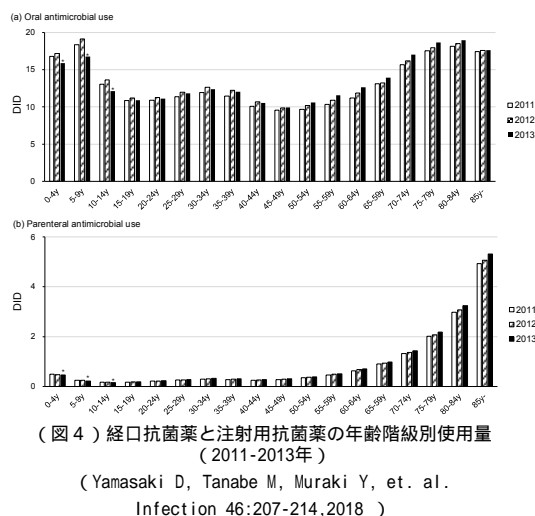
NDB (レセプトデータ) の精度を確認するため、卸データを用いた先行研究 (J Glob Antimicrob Resist 7 : 19-23, 2016) と直接比較を行ったところ、NDB と卸データは、経口薬・注射薬ともに NDB と卸データは正の相関を示すものの、注射薬において NDB が過少評価することが分かった(図3)。



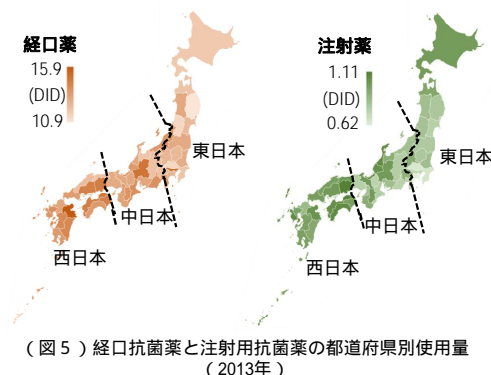
(図3) 経口抗菌薬と注射用抗菌薬の使用量に関するNDBとSalle dataとの比較

(Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, et. al. Infection 46:207-214, 2018)

NDB を用いて経口薬・注射薬における年齢階級別の使用量を検討したところ、経口薬については、小児と高齢者が高値となる浅いU字型、注射薬については、高値となるにつれて高値となる右肩上がりの傾向を示した(図4) なお、2011年から2013年にかけて、15歳未満の小児においては使用量が減少傾向にあったものの、その他の年齢階級においては増加傾向を示した。



続いて、抗菌薬使用量を都道府県別で比較したところ、経口薬・注射薬とも西高東低の傾向を示した(図5)。なお、2011年から2013年にかけては、すべての都道府県で抗菌薬使用量は増加していた。

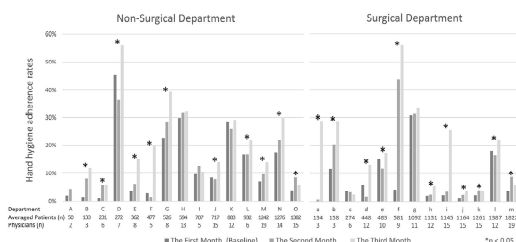


本検討において、NDBの集計表データを用いて、年齢階級別、都道府県別の抗菌薬使用量調査が可能であることが分かった。

(3) アルコール使用量の自動カウンターを用いた手指衛生の頻度調査

外来棟の各診療室に自動で手指消毒薬の使用量を把握できる機器130台が導入された。導入初期の3か月間、28診療科280名の医師を対象に手指衛生実施率をモニタリングし、結果をフィードバックした際の結果をまとめた。ベースラインの遵守率は10.7%であったが、診療科別の結果をフィードバックすることで、3か月後には18.2%に増加した。診療科別の評価においては、78.6%の診療科において、遵守率の優位な増加が見られた(図6)。

感染対策において手指衛生は重要であるが、実施状況の評価は非常に困難である。医師の外来時の手指衛生の遵守率の評価手法として、自動カウンター機器を用いたモニタリングは有用であり、また、結果をフィードバックすることは、遵守率向上に役立つことが示された。



counting devices for measuring physicians' hand hygiene adherence applied to outpatient settings. Am J Infect Control.44(12):1481-1485, 2016【査読あり】

Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, Watanabe T, Fujimoto S, Takayama K, Murakami N, Okuda M. Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). J Glob Antimicrob Resist;7:19-23, 2016【査読あり】

Nakajima H, Dohi K, Tanabe M, Nakamura A, Kanemitsu S, Wada H, Yamada N, Nobori T, Shinpo H, Ito M. Infective Endocarditis Caused by Pantone-Valentine Leukocidin-producing Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus Identified by the Broad-range PCR Method. Intern Med. 55(14):1871-5, 2016【査読あり】

〔学会発表〕(計43件)

山崎大輔、田辺正樹、村木優一、大曲貴夫、八木哲也. ナショナルデータベースを用いた抗菌薬使用量動向調査-卸データとの比較、年齢階級別の解析- 第33回日本環境感染学会・学術集会 (東京), (2018.2)

中村明子、別所裕二、海住博之、安田和成、山崎大輔、新居晶恵、田辺正樹. 三重県感染対策ネットワーク(MieICNet)における検査技師の活動について.第33回日本環境感染学会総会・学術集会 (東京), (2018.2)

Tanabe M, Muraki Y, Yamasaki D, Kato G, Yagi T. Geographical analysis of Antimicrobial Consumption Surveillance using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB JAPAN) 2011-2013. IDWeek 2017 (San Diego, USA), (2017.10)

Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, Kato G, Yagi T. Age-specific Distribution of Antimicrobial Use Surveillance using National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB Japan) 2011-2013. IDWeek 2017 (San Diego, USA), (2017.10)

田辺正樹、村木優一、山崎大輔、八木哲也. ナショナルデータベース(NDB)を用いた地域別抗菌薬使用量調査. 第65回日本化学療法学会西日本支部総会 (長崎), (2017.10)

Arai A, Tanabe M, Yamasaki D, Muraki Y, Yasuda K, Nakamura A, Kaneko T. Impact of Measuring Physicians' Hand hygiene Adherence in Outpatient Setting Using Automated Hand Hygiene Count Devices. APIC 2016 (Charlotte, USA), (2016.6)

Yasuda K, Tanabe M, Nakamura A, Ogura T, Morimoto M, Sugimoto K, Nakatani K. Impact

of repeating Blood Cultures on Detecting Unpredicted Causative Microorganisms. IDWeek 2016, (2016.10).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

三重県感染対策支援ネットワーク(MieICNet)のホームページ(<http://www.mie-icnet.org/>)

6. 研究組織

(1)研究代表者

田辺 正樹(Tanabe, Masaki)
三重大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 50456737

(2)研究分担者

(3)連携研究者

村木 優一(Muraki, Yuichi)
京都薬科大学・臨床薬剤疫学分野・教授
研究者番号: 50571452

(4)研究協力者

中村 明子(Nakamura, Akiko)
三重大学・医学部附属病院・主任臨床検査技師

新居 晶恵(Arai, Akie)
三重大学・医学部附属病院・副看護師長