長寿医療研究開発費 2020年度 総括研究報告 (総合報告)

高齢者における新興・再興感染症、インフルエンザ等に関する研究(19-23)

主任研究者 北川 雄一 国立長寿医療研究センター医療安全推進部感染管理室 (室長)

研究要旨

本研究においては、「MRSA(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus:メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)に関する研究」、「認知症を有するインフルエンザ入院患者に関する研究」、「抗菌薬投与後の副反応に関する研究」および「結核に関する研究」を行う予定とした。しかし、新興感染症である新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の蔓延に伴い、「認知症を有するインフルエンザ入院患者に関する研究」の中で「COVID-19 疑いによる隔離患者の認知機能の変化に関する研究」を、抗菌薬投与後の副反応に関する研究」の中で、「COVID-19 透析患者へのファビピラビル投与時の血中濃度に関する研究」を追加して実施した。

(MRSA 関する研究)

POT 法を導入し、薬剤感受性と遺伝子型の一致性を検証し、伝搬経路の推測を行った。2019年度では、前期4症例のPOT型は、それぞれ院内感染型、市中型、市中型、市中型で、症例3と4とが同一株であることが判明した。後期4症例のPOT型は、市中型、市中型、市中型、院内感染型であったが、いずれも異なる株であった。2020年度の4株は、いずれも市中型であったが、それぞれの遺伝子型が異なる株であった。

(認知症を有するインフルエンザ入院患者に関する研究)

管理に難渋する可能性のある認知症患者の、季節性インフルエンザ及びその関連疾患のための入院の問題点を継続的に明らかにするために、2019-2020 年、2020 年-2021 年の各インフルエンザ流行シーズンにおける、国立長寿医療研究センター病院における、認知症を有するインフルエンザ入院患者についての検討を行い、認知症を有する患者の入院管理について検証した。2019 年度には、国立長寿研究センター病院において 2019-2020 年のインフルエンザシーズンにおける、入院患者の状況について解析した。インフルエンザおよびその関連症状(疾患)による入院患者は 34 名で、このうち、認知症を併存した患者は 24 例であった。インフルエンザは全例 A 型、入院時の年齢は 81.0±11.1 歳であった。他院または外来で診断された症例は 6 例で、当院入院中に発症した症例が 18 例であった。インフルエンザ後肺炎合併例は 1 例であった。今回の入院症例で、正確にフレイルやサルコペニアの診断を受けている症例はなかった。認知症のある患者では、せん妄症状の出現など、入院管理に困難を生じる場合が認められた。2020 年度には、2020-2021 年のインフルエンザシーズンにおける、入院患者の状況について解析するため、同様に入院患者を抽出したが、適合す

る患者はいなかった。このため、今年度は本解析を中止せざるを得なかった。

(COVID-19 疑いによる隔離患者の認知機能の変化に関する研究)

隔離患者の認知機能の変化を調査し、問題点を明らかにした。当センターで新型コロナウイルス(SARS-Cov2)の PCR 検査が実施可能となった 2020 年 5 月 1 日以後、2021 年 3 月 31 日までに、COVID-19 感染症を疑う、あるいは完全に否定ができない患者のうち、入院が必要で、その際に隔離予防策が行われた患者は、301 例で、うち、65 歳以上の患者は 290 例であった。これらの患者のうち、認知機能が記録されていた 285 例を解析した。患者全体の年齢は 81.0±11.0 歳、隔離期間は 2.0±1.7 日であった。これらの患者の認知機能は、認知症あるいは譫妄(認知機能低下)あり 177 例、認知機能低下なし 85 例、認知機能低下なしからありに変化 23 例であった。23 例中 6 例は、隔離期間中に認知機能が低下していた。インフルエンザ患者でも見られたのと同様に、個室隔離中の COVID-19 疑い患者が、安静が保てず徘徊してしまう問題や、個室隔離の患者の部屋に一般の認知症患者が入り込んでしまう問題が発生していた。

(抗菌薬投与後の副反応に関する研究)

PMDA に報告されている抗微生物薬に関連する副反応データベースの解析により、高齢者群では死亡報告や重症報告が多く、特に高齢者群では腎及び尿路障害や血液およびリンパ系障害が若年者群より多く、一方で皮膚及び皮下組織障害による死亡や重症報告例は若年者に多い傾向が見られた。薬剤別に不均衡解析によるシグナル検出を行うと、腎障害ではバンコマイシンやピペラシンリン/タゾバクタムが多く、皮膚障害ではペニシリンやセファロスポリン、ST 合剤などが多く検出されることが確認された。ピペラシリン/タゾバクタム(P/T)とバンコマイシンとの併用で腎障害の頻度が上がることが知られているが、今回テイコプラニンと P/T の併用でも腎障害のリスクが上昇する事(OR:3.23 95%CI: 1.04-10.06, p=0.04)、そのリスクはバンコマイシンとの併用時の約 0.64 倍であることが示された。透析患者におけるファビピラビルの安全性については、透析患者 5 例への使用では、透析で約75%以上除去される事、通常投与量でも副反応なく安全に使用でき、効果も期待されることが示された。入院患者の抗菌薬投与時の短期的及び長期的副反応調査は、新型コロナウイルス感染症の流行などで実施できなかった。

(結核に関する研究)

高齢者結核感染対策について2方面より検証を行なった。一つは、結核罹患率の高い名古屋市で地域医療支援病院としての高齢者救急医療を担う名古屋医療センター(A病院)において、高齢者結核診断の遅れへの感染対策として、呼吸器科病棟において高齢者肺炎入院時の結核スクリーニングシステムを2017年に導入し、導入前後の16ヶ月間の結核院内発生例を比較した。平均年齢85.8歳の高齢者肺炎101例が対象となり、入院時結核スクリーニング導入前は結核院内発生6例(うち80歳以上が5例)であったが導入後は3例(うち80歳以上は1例)に、結核患者の延入院日数は導入前199日から対策後13日にいずれも明らかな減少を見た。他方、未だ全国的に明らかにはなっていない高齢者介護施設内結核発生お

よびその対策の実態を調査し高齢者介護施設における結核感染対策の課題を抽出するため、結核中蔓延都市の名古屋市内にある高齢者介護施設を対象として質問調査を実施した。143 施設より回答を得、5年内に利用者の結核発症による保健所の接触者健診を22施設(15%)が、職員の結核発症による接触者健診を6施設(4%)が経験しており、職員発症のうち4施設は利用者の発症経験も経験していた。施設内結核発生と施設特性の関連では「5年内の結核施設内発生による保健所の接触者健診」と「入所者居室に多床室を含む」には統計的に有意な相関が見られた(r=0.300、p=0.000)。

研究期間 2019年4月1日~2021年3月31日

主任研究者

北川 雄一 国立長寿医療研究センター 医療安全推進部 感染管理室 室長

分担研究者

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

鈴木奈緒子 医療法人北陽会北陽会病院 看護部 看護部長

A. 研究目的

(MRSA 関する研究)

わが国で蔓延している多剤耐性菌である MRSA の感受性の現状を調べ、その薬剤感受性パターンを解析することで、菌株の同一性を推測し、院内伝播の可能性を推定する方法を探ってきた。昨年度からは、POT 法を導入することで、薬剤感受性と遺伝子型の一致性を検証し、伝搬経路の推測を行った。

(認知症を有するインフルエンザ入院患者に関する研究)

管理に難渋する可能性のある認知症患者の、季節性インフルエンザ及びその関連疾患のための入院の問題点を継続的に明らかにするために、2019-2020年、2020年-2021年の各インフルエンザ流行シーズンにおける、国立長寿医療研究センター病院における、認知症を有するインフルエンザ入院患者についての検討を行い、特に認知症を有する患者の入院管理について検証した。

(COVID-19 疑いによる隔離患者の認知機能の変化に関する研究)

国立長寿医療センター病院は、COVID-19 患者を積極的に受け入れる施設とはされていない。しかし、COVID-19 蔓延に伴って、かかりつけ患者や、近隣医療機関からの照会患者の中に COVID-19 感染症を疑う、あるいは完全に否定ができない患者が発生し受診される。こうした中には、入院が必要で、隔離予防策が行われた患者が多数あった。本研究では、こうした患者の認知機能の変化を調査し、隔離上の問題点を明らかにした。

(抗菌薬投与後の副反応に関する研究)

高齢者は生理的機能、免疫学的機能が低下し感染症に罹りやすいと考えられている。感染

症治療に用いられる抗菌薬の曝露機会も増えることになる。加齢による臓器機能の低下により抗菌薬投与時の副反応も増加する傾向にある。本研究では①入院患者の抗菌薬投与とその副反応の発生状況について、短期的(投与開始から 30 日未満)、長期的(30 日以上90 日未満)なものについてコホート研究で明らかにした。また、②独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下 PMDA)の医薬品副作用データベースにある抗菌薬に起因する副作用報告をもとに集計解析を行った。同時に③TAZ/PIPC と VAN との併用で急性腎障害が報告されているが、TEIC との併用の場合の急性腎障害の頻度を評価した。④透析 COVID-19 患者でのファビピラビル投与時の血中濃度の解析を行った。

(結核に関する研究)

2018年のわが国の結核罹患率は10万人あたり12.3と減少傾向が続いているが、高齢化 は続いており、70歳以上が 65%を占めている。結核対策の第一は患者を早期に発見するこ とであるが、特に高齢者の肺結核では必ずしも咳などの呼吸器症状が典型的でなく診断が 遅れやすい。同年の新規登録肺結核のうち症状のあった患者が、受診してから結核の診断さ れるまで1ヶ月以上かかった診断の遅れは22%あり、症状発現から結核の診断までに3ヶ 月以上要した発見の遅れは 21%ある。こうした結核の診断遅れが生じやすい高齢者が、結 核病床を持たない病院内に症状がありながら長期滞在していることを背景とし、わが国に おいても諸外国同様、医療関係者の結核罹患率は、同年代に比べおよそ 2 倍と高い。これ は、医療機関内で結核が診断されるまでの期間の長さに加え、医療機関に働く医療従事者の ほとんどが結核未感染者であることや、高齢者への気管支鏡、気管内挿管、吸引、胃管挿入 など咳を誘発する処置が増加していることも要因と考えられる。本研究では、こうした医療 施設内の高齢者結核感染対策について、結核罹患率の高い都市部で地域医療支援病院とし て救急医療を担う A 病院の呼吸器科病棟において、高齢者結核を早期に発見することを目 的に、肺炎症状を有し入院する高齢者に入院時に抗酸菌検査実施の有無を担当看護師が確 認する結核スクリーニングシステムを試行し、その効果を検証した。 また、先の研究で A 病 院の高齢者結核診断遅れ事例 15 例の約半数は高齢者介護サービス利用者であったことを受 け、高齢者介護サービス施設における結核施設内感染の実態を明らかにすることと、施設内 感染の背景要因を検討することを目的に、結核中蔓延都市である名古屋市内の高齢者介護 施設を対象とし、施設内結核発生および対策に関する質問調査を実施した。

B. 研究方法

(MRSA 関する研究)

MRSA に関する研究では、POT 法を用いた遺伝子型から、院内での伝播や感染の広がりについて検討する。本年度は、これまでに院内伝播が疑われた事例を検討し、院内伝播の可能性を解析した。新規検出 MRSA 株を約2年間、ディープ・フリーザーで保管しているが、その中から短期間に同一病棟で複数の検体が提出された期間をピックアップし、新規MRSA 株が保管されている症例を確認した。そのうち、2019年の8検体、2020年度の4

検体の合計 12 検体につき POT 法により遺伝子型を検討した。

(認知症を有するインフルエンザ入院患者に関する研究)

2019 年度には、国立長寿医療研究センター病院での、2019-2020 年のインフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ入院の状況を調査するため、2019 年 11 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日の間に、インフルエンザ、インフルエンザ A 型およびインフルエンザ B 型、インフルエンザ後肺炎の病名が付けられた入院患者を医事システムから抽出した。そこから実際にインフルエンザ A 型もしくはインフルエンザ B 型に感染し、インフルエンザもしくはその合併症の治療が行われた患者を選択した。これらの患者の情報を、電子カルテから後ろ向きに抽出し、検討した。認知症の有無を病名と転倒・転落のアセスメントシートから確認し、とくに認知機能低下を有するインフルエンザ入院患者について検討した。加えて、これらの患者群において、フレイルの調査が行われているか否かについても調べ、フレイルの有無によって予後に差があるかを調べることとした。2020 年度にも、2019-2020 年のインフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ入院の状況を調査するため、2020 年 11 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日の間に、インフルエンザ、インフルエンザ A 型およびインフルエンザ B 型、インフルエンザ後肺炎の病名が付けられた入院患者を医事システムから抽出および同様の解析を試みた。

(COVID-19 疑いによる隔離患者の認知機能変化に関する研究)

COVID-19 感染症を疑う、あるいは完全に否定ができない患者のうち、入院が必要で、隔離予防策が行われた患者は、感染管理チームにより前向きに集積されている。これらの患者の隔離患者であっても、転倒転落のリスク評価のために認知機能の評価(いわゆる T/N 分類)が、原則1週間ごとに行われている。これらの患者の隔離中とその解除後での認知機能の変化を調査した。今回は、倫理委員会を通過していないため、認知機能のデータを単独で扱い、他の臨床データとの突合は行わなかった。また個別の症例の隔離上の問題点を病棟看護師より聴取した。

(抗菌薬投与後の副反応に関する研究)

①昨年度は、倫理審査で承認を得た後、患者選定及び情報収集システムの構築を行い、投与 抗菌薬の種類と投与スケジュール、患者の基礎疾患などの背景、抗菌薬投与30日以内の副 反応(血液・肝・腎・消化器障害など)、90日以内の副反応(薬剤耐性菌感染症など)の情 報を収集する計画を立てた。

②については昨年度には、PMDA に報告されている医薬品副反応データベース (JADER) から、重複データを削除し、識別番号で患者情報を結合して全体として 580,911 例、4,540,227 件の全副反応データを作成した。その中で抗微生物薬に関連する副反応データベースとして、77,219 例、172,532 件のデータテーブルを作成した。本年度は高齢者 (60 歳以上) と若年者 (59 歳未満) に分けて、死亡事例や重症副反応事例の報告内容を解析した。加えて、JADERのデータベースにおいて薬剤名のクリーニングを行った後に、各抗微生物薬が被疑薬として報告されている有害事象項目について、不均衡分析によるシグナル算出を試行した。

③は昨年度に倫理委員会で承認を得た後、2014年1月~2018年9月の間に名大病院に入院中の16歳以上の患者でTM、TEIC+TAZ/PIPC(以下、TTP)またはVCM+TAZ/PIPC(以下、VTP)で48時間以上治療を受けた者を後方視的に患者背景と急性腎障害の有無を調査・解析した。④倫理委員会で承認を得た後、透析COVID-19患者でファビピラビルを使用した患者について、その血中濃度を測定し、安全性と効果について検証を行った。

(結核に関する研究)

① 呼吸器科病棟における高齢者肺炎入院時の結核スクリーニング

2017年11月~2019年2月(16ヶ月)にA病院呼吸器科病棟に肺炎の診断で入院した80歳以上の患者を対象に、咳・痰症状の有無、個室利用の可否、喀痰抗酸菌検査実施状況、入院時に抗酸菌検査を未実施の場合には主治医に理由を確認することを入院担当看護師がフローチャートを用いる結核スクリーニングシステムを稼働させた。この調査に先立ち、A院呼吸器科病棟では、肺炎で入院する80歳以上の高齢者では、入院時3回の抗酸菌検査をCDCガイドラインに準じた8~24時間の間隔により実施し、最短入院翌日の抗酸菌検査陰性確認により個室隔離解除を可とする病床運営を標準対策とした。その後、対策評価として、結核スクリーニング稼働期間16ヶ月の結核院内発生状況を、稼働前2015年11月~2017年2月の16ヶ月と比較検証した。

② 高齢者介護施設における結核発生および対策に関する調査

名古屋市の高齢者介護施設(高齢者介護福祉施設、高齢者介護保健施設、グループホーム) 365 施設を対象として、結核施設内感染に関する質問調査を 2020 年 2 月 6 日~2 月 28 日に行い、提供する介護サービス、職種、居室形態、抗原特異的インターフェロンγ遊離検査(IGRA)健診実施状況、3 年内の患者及び職員の結核症経験、5 年以内の患者及び職員の結核発症に関する接触者健診経験、結核関連悩み、結核院内感染対策等について無記名で回答を得た。収集したデータは、対象の特性、結核感染対策の背景、実施状況について集計した後、高齢者介護福祉施設、高齢者介護保健施設、グループホームに分類し、5 年内の利用者及び職員の結核発症による接触者健診経験(結核施設内発生の経験)と居室背景(多床室の有無)、医師・看護師の配置、個人防護具(以下 PPE)利用状況について記述統計を出した。統計学的には、接触者健診経験と施設背景の関係を Pearson の相関係数にて検討し、統計学的有意差判定は p<0.05 とした。統計解析ソフトは IBM SPSS Statistics version 27 を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、研究対象者の尊厳と人権の尊重、個人情報の保護等の倫理的観点を十分に配慮しておこなった。倫理審査の必要な内容については、各機関の倫理委員会で了承を得て行い、研究対象範囲、方法及び個人情報の取り扱いについて公開した。質問紙調査は、事前に主任研究者により内容の確認を受け、介護施設長宛てに質問調査票を送付した。回答

の返信をもって同意とした。

C. 研究結果

(MRSA 関する研究)

2019 年度では、前期 4 症例の POT 型は、70-18-1、106-179-13、106-183-37、106-18-37 で、それぞれ院内感染型、市中型、市中型、市中型であった。また、症例 3 と 4 とが同一株であることが判明した。後期 4 症例の POT 型は、106-222-45、106-190-35、106-182-37、122-246-37 で、市中型、市中型、市中型、院内感染型であったが、いずれも異なる株であった。2020 年度に、4 株の保存株を解析したが、この 4 株は、106-183-37、106-190-35、106-222-45、106-182-37 で、いずれも市中型であったが、それぞれの遺伝子型が異なる株であったことから、院内伝搬は否定的であった。今回は、倫理委員会を通過していないため、菌株を単独で扱い、臨床データとの突合は行わなかった。

(認知症を有するインフルエンザ入院患者に関する研究)

2019 年度には、国立長寿研究センター病院において 2019-2020 年のインフルエンザシー ズンにおける、入院患者の状況について解析した。インフルエンザおよびその関連症状(疾 患)による入院患者は 34 名で、このうち、認知症を併存した患者は 24 例(70.6 %)であ った。前医での診断も含め、入院に至ったインフルエンザは全例 A 型であった。入院時の 年齢は 81.0±11.1 歳(中央値 83 歳)であった。性別は、男性 8 例、女性 16 例であった。 他院または外来で診断された症例は6例で、当院入院中に発症した症例が18例であった。 インフルエンザ後肺炎の合併例は、1例のみであった。治療薬はオセルタミビル (タミフル) 内服 14 例、ペラミビル(ラピアクタ)点滴 8 例、治療無し 2 例であった。今回の入院症例 で、正確にフレイルやサルコペニアの診断を受けている症例はなかった。一方、2018年度 に、8 例と多数認めた CK (CPK) 上昇例を 2019 年度でも 4 例認め (異常例の平均値 448.3 ±119.7, 中央値 452)、インフルエンザ筋炎合併の可能性が疑われた。予後は、全例が軽快 した。認知症のある患者ではせん妄症状の出現など、入院管理に困難を生じる場合が認めら れた。2020年度には、2020-2021年のインフルエンザシーズンにおける、入院患者の状況 について解析するため、インフルエンザおよびその関連症状(疾患)による入院患者を抽出 したが、適合する患者はいなかった。このため、今年度は本解析を中止せざるを得なかった。 (COVID-19 疑いによる隔離患者の認知機能変化に関する研究)

当センターで新型コロナウイルス(SARS-Cov2)の PCR 検査が実施可能となった 2020年5月1日以後、2021年3月31日までに、COVID-19 感染症を疑う、あるいは完全に否定ができない患者のうち、入院が必要で、その際に隔離予防策が行われた患者は、314例で、うち、65歳以上の患者は301例で、うち、65歳以上の患者は290例であった。これらの患者のうち、いわゆる T/N 分類による認知機能が記録されていた285例を解析した。患者全体の年齢は81.0 \pm 11.0歳であった。全体での隔離期間は2.0 \pm 1.7日であった。これらの患者の認知機能は、認知症あるいは譫妄(認知機能低下)あり177例(62.1%)、認知機能

低下なし85 例 (29.8%)、認知機能低下なしからありに変化23 例 (8.1%) であった。認知機能低下なしからありに変化した症例のうち6 例 (2.1%) は、隔離期間中に認知機能低下しており、残りは隔離解除後の2 回目の認知機能判定までに低下した症例であった。各患者群の年齢と隔離期間は、表1のとおりであった。今回は、倫理委員会を通過していないため、認知機能のデータを単独で扱い、他の臨床データとの突合は行わなかった。

表1 各患者群の年齢と隔離期間

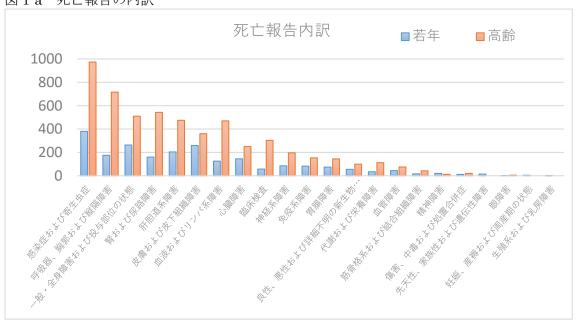
	認知機能低下	認知機能低下	隔離中認知機能	隔離後認知機能
	あり	なし	低下	低下
症例数	177 例	85 例	6 例	17 例
年齢	85.6 ± 6.9	78.0 ± 7.2	81.5 ± 7.6	83.1 ± 6.8
隔離期間	2.0 ± 1.4	2.0 ± 2.3	1.5 ± 05	1.9 ± 1.2

インフルエンザ患者でも見られたのと同様に、個室隔離中の COVID-19 疑い患者が、安静が保てず徘徊してしまう問題や、個室隔離の患者の部屋に一般の認知症患者が入り込んでしまう問題が発生していた。

(抗菌薬投与後の副反応に関する研究)

- ①昨年度は、調査を開始する予定であったが、実務上の患者の選定・抽出方法の確立 および患者背景情報の抽出がうまくいかず、改良検討中であるので、有効な方法を 確立して、本年度調査を再スタートする予定であったが、新型コロナウイルス感染 症の流行のため実施が叶わなかった。
- ②PMDA に報告されている抗微生物薬に関連する副反応について、死亡報告例と重症報告例について副反応項目別に高齢者(60歳以上)と若年者(59歳以下)別にみてみると、図1のようになる。高齢者群は死亡報告数、重症報告数共に若年者群よりも多くみられ、特に死亡報告が相対的に多くなっている。死亡報告内訳の感染症及び寄生虫症、呼吸器、胸郭及び縦郭障害は、原疾患の感染症と考えられる。高齢者群では腎及び尿路障害や、血液およびリンパ系障害が、若年者群より多く、一方で皮膚及び皮下組織障害による死亡や重症報告例は若年者に多い傾向にあり、重症報告例では若年者群と高齢者群で逆転現象が見られた。

図 1-a 死亡報告の内訳



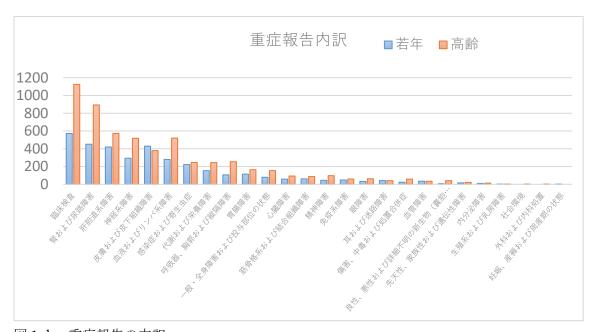


図1-b 重症報告の内訳

次に、JADER で抗微生物薬が被疑薬として報告されている有害事象項目 (SOC) について、不均衡分析によるシグナル算出を試行した。腎障害と皮膚障害について調査した結果を表 2、3 に示す。

表 2 腎障害

一般名	f_ 行数	Total	N(腎およ び尿路障 害)		c N事象 あり_他 薬	d 事象な し_他薬	g_ 他薬行 数	ROR	95%CI>1	PRR>2	χ2>4
vancomycin	3375	1480142	520	2855	59141	1417626	1476767	4.37	4.8	3.85	1129
adefovir	1563	1480142	429	1134	59232	1419347	1478579	9.07	10.13	6.85	2212
piperacillin/tazo bactam	2528	1480142	406	2122	59255	1418359	1477614	4.58	5.09	4	944
aciclovir	2444	1480142	356	2088	59305	1418393	1477698	4.08	4.56	3.63	700
amphotericin B	2244	1480142	305	1939	59356	1418542	1477898	3.76	4.24	3.38	529
rifampicin	2420	1480142	207	2213	59454	1418268	1477722	2.23	2.57	2.13	127
tenofovir disoproxil	794	1480142	174	620	59487	1419861	1479348	6.7	7.93	5.45	652
tosufloxacin	947	1480142	164	783	59497	1419698	1479195	5	5.92	4.31	429
teicoplanin	1405	1480142	124	1281	59537	1419200	1478737	2.31	2.78	2.19	82

表 3 皮膚障害

一般名	f_ 行数		N(皮膚障 害)	b 薬_他 事象	c N事象 あり_他 薬	d 事象な し_他薬	g_ 他薬行 数	ROR	95%CI	PRR	χ2値
amoxicillin	2790	1480142	1357	1433	104670	1372682	1477352	12.42	13.38	6.86	7224
clarithromycin	4632	1480142	1222	3410	104805	1370705	1475510	4.69	5	3.71	2578
levofloxacin	6383	1480142	1128	5255	104899	1368860	1473759	2.8	2.99	2.48	1063
sulfamethoxazole/trim ethoprim	5208	1480142	896	4312	105131	1369803	1474934	2.71	2.91	2.41	791
vancomycin	3375	1480142	615	2760	105412	1371355	1476767	2.9	3.16	2.55	620
ceftriaxone	3776	1480142	610	3166	105417	1370949	1476366	2.51	2.73	2.26	459
garenoxacin	2780	1480142	591	2189	105436	1371926	1477362	3.51	3.85	2.98	830
cefcapene pivoxil	2374	1480142	569	1805	105458	1372310	1477768	4.1	4.51	3.36	1007
azithromycin	2394	1480142	433	1961	105594	1372154	1477748	2.87	3.18	2.53	429
minocycline	2479	1480142	426	2053	105601	1372062	1477663	2.7	2.99	2.4	373

腎障害が多い薬剤は、バンコマイシン(テイコプラニンの約2倍)、ピペラシリン/タゾバクタム、リファンピシン、トスフロキサシンなどがあり、皮膚障害ではペニシリンやセファロスポリンに加え、クラリスロマイシンなどのニューマクロライド、レボフロキサシンなどのフルオロキノロン、ST合剤、バンコマイシンなどが上がった。

③TM 群、TTP 群、VTP 群はそれぞれ 122 例、79 例、77 例エントリーされた。患者背景では、TM 群の患者が有意に若年で(62 歳(44.5-72) vs 69 歳(55-76) vs 69.5 歳(54.5-77.5), p<0.01)、慢性肺疾患患者が TM 群に有意に多く(47% vs 30% vs 27%, p<0.01)、併用期間が TTP 群で有意に短かった(5 日(3-10) vs 4 日(2-7) vs 5 日(3-9), p<0.05)。副反応と支店急性腎障害の発生率は TM 群 vs TTP 群 (6.6% vs 11,4%)、TTP 群 vs VTP

群 (11.4% vs 18.2%) でいずれも有意差をもって高くなっていた (p<0.05 [χ^2 検定])。 急性腎障害の発生を従属変数として多変量解析すると、併用期間と TTP 療法、及び VTP 療法が有意に急性腎障害の発生に関連していた (表 4)。

表 4 急性腎障害の発生

	調整オッズ比 (OR)	95% 信下限	有意確率	
開始時年齢	0.99	0.97	<u>上限</u> 1.01	0.32
性別(男)	1.84	0.78	4.35	0.16
併用期間	1.09	1.02	1.16	<0.01
Cre(Baseline)	0.53	0.09	3.24	0.50
人工呼吸あり	0.52	0.22	1.26	0.15
敗血症あり	1.99	0.43	9.22	0.38
Charlson comorbidity index	1.09	0.90	1.32	0.40
TM(ref)	1.00			
TTP	3.23	1.04	10.06	0.04
VTP	5.07	1.74	14.78	<0.01

透析 COVID-19 患者でファビピラビルを使用した 5 名の患者について、ファビピラビルの血中濃度を測定した (表 5)。5 例目については、アビガンの血中濃度の十分な上昇が見られていなかった。確認したところ内服は確実にしているようなので、薬剤の吸収が何らかの原因で悪かったのではないかと推察された。最初の 4 例では、4-5 時間の透析でファビピラビルは 70%以上除去されることが分かった。5 例とも大きな有害事象なく安全に使用でき、効果も有効であった。

表 5 ファビピラビルの血中濃度

No	Age	Sex	BW	採血日	HD前 µg/mL	HD後 µg/mL	除去率	HD時間	Qb (mL/min)	Qd (mL/min)
1	52	女	58.6	Day6	26.75	6.64	75.2%	4	150	500
2	73	男	43.5	Day3	91.75	22.49	75.5%	5	160	500
3	60	男	72.9	Day3	15.38	1.29	91.6%	5	200	500
4	48	男	73.9	Day3	49.27	12.95	73.7%	4	200	500
5	67	男	86.2	Day5	2.98	2.86	4.0%	4	230	500

(結核に関する研究)

① 呼吸器科病棟における高齢者肺炎入院時の結核スクリーニング

期間中の呼吸器科病棟への 80 歳以上の肺炎診断入院事例は 101 例あった。平均年齢は 85.8 歳、男性が 58 例 (57%) であった。咳・痰の症状があったのは 68 例 (67%)、喀痰抗酸菌検査が実施されたのは 68 例 (67%) で、看護師からの要請で検査実施された事例は 9 例あったが、主治医より検査は 1 回のみとの指示が 3 割、病状より検査不要との指示も 3 割あった。それでも、高齢者肺炎の入院時結核スクリーニング導入前(対策前)16 ヶ月間には結核院内発生が 6 例 (うち 80 歳以上が 5 例) あったのに対し、スクリーニング導入後(対策後)16 ヶ月間は 3 例 (うち 80 歳以上は 1 例) に減少、結核患者入院延べ日数も対策前の 199 日から対策後 13 日に減少した(図 2)。

結核院内発生事例に係る接触者健診の対象者となった職員は、対策前では延べ 277 名になったが、対策後では延べ 125 名と減少をみた。また、接触者健診で IGRA 陽転を認め院内感染が疑われた事例は対策前で 1 名観察された (表 6)。

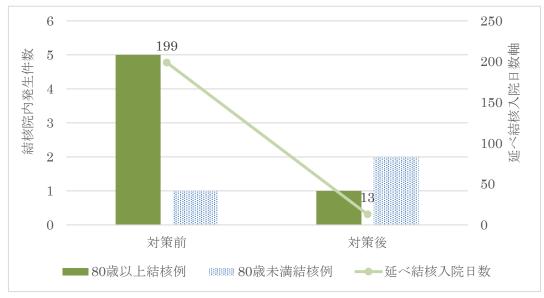


図2 結核院内発生件数と延べ結核入院日数

表 6 呼吸器科病棟内結核発生事例の概要

車例	事例 年齢 性別	引 入院日	結核対策	接触者健診	接触者健診	IGRA	病床移動歴	
77/7		1主力1	八阮口	未実施日数	対象患者	対象職員	陽転	州小小多野庄
1	86	M	2016/1/14	143	17	83	1	1/16 救命より転入
2	83	F	2016/3/7	18	0	20	0	3/8 救命より転入
3	85	F	2016/6/19	11	1	55	0	なし
4	75	M	2016/7/27	8	4	30	0	なし
5	80	M	2016/10/31	15	6	30	0	11/2 救命より転入

6	89	M	2016/11/28	4	4	27	0	なし
7	85	M	2018/6/17	2	0	17	0	なし
8	77	M	2018/6/20	2	3	26	0	なし
9	68	M	2018/11/11	9	5	74	0	なし

② 高齢者介護施設における結核発生および対策に関する調査

対象施設の属性:研究対象のうち 143 施設 (39.2%) より回答を得た。有効回答率は 100%で、グループホーム 82 施設 (58%)、高齢者介護福祉施設 39 施設 (27%)、高齢者介護保健施設 22 施設 (15%) であった。在職種は、介護職 139 施設 (97%)、看護師 87 施設 (61%)、医師 42 施設 (29%)、リハビリ職 38 施設 (27%) で、居室形態に多床室を含む施設が 36 施設 (25%) あった。

感染症経験:3年内に経験した利用者の感染症は、結核15施設(10%)、インフルエンザ115施設(80%)、水痘・帯状疱疹30施設(21%)、ノロウイルス17施設(12%)、職員では、結核3施設(2%)、インフルエンザ133施設(93%)、ノロウイルス19施設(13%)、水痘・帯状疱疹11施設(8%)であった。

結核施設内発生:5年内に利用者の結核発症により保健所指導の接触者健診を経験したのは22施設(15%)、職員の結核発症による接触者健診経験は6施設(4%)にあった。職員発症の6施設のうち4施設は利用者の発症経験もありと回答していた。

結核感染対策:利用者の入所時に行なっている検査は、胸部レントゲン検査 106 施設 (74%)、結核既往歴聴取 92 施設 (64%)、IGRA 検査 7 施設 (5%) で、入所後の利用者 に長引く咳、痰など呼吸器症状が現れたら受診させているのは 81 施設 (57%)、職員入職 時に IGRA 健診を行っているのは 6 施設 (4%) であった。

その他の感染対策:手指衛生では 110 施設 (77%) がポスター等で職員だけでなく患者や来訪者に手指消毒剤の使用を促していた。サージカルマスク使用は、職員自身に咳症状あるとき 127 施設 (89%)、利用者に発熱や咳症状があるとき 119 施設 (83%)、インフルエンザ流行期 116 施設 (81%)、飛沫感染対策を要する利用者の居室に入るとき 111 施設 (78%)、吸引や口腔ケアなど咳が誘発される処置ケアのとき 54 施設 (38%) であった。空気感染対策の N 95 マスクを使用しているのは 16 施設 (11%) で、飛沫対策や接触対策としてアイガードを使用しているのは 8 施設 (6%) であった。

感染対策上の課題:職員を対象とした感染対策教育115施設(80%)、利用者や面会者対象の感染対策教育68施設(48%)、災害時の感染対策12施設(8%)、日本語以外での感染対策ポスター掲示9施設(6%)、HIV感染対策7施設(5%)であった。

施設内結核発生と施設特性:施設種別では、5年内の結核施設内発生により保健所の接触者健診を受けた施設は、介護福祉施設39件のうち14件(36%)と介護保健施設22件のうち7件(32%)と多いのに比べ、グループホーム82件のうち3件(4%)は目立って少なかった(表7)。「5年内の結核施設内発生による保健所の接触者健診」と「入所者居室に多床

室を含む」には統計的に有意な相関が見られた (r=0.300, p=0.000)。

表 7 施設内結核発生と施設特性

	介護福祉施	介護保健施	グループホ
	設(件)	設(件)	ーム (件)
n	39	22	82
5年内の結核施設内発生による保健所の接触者健診	14 (36%)	7 (32%)	3 (4%)
入所者居室に多床室を含む	19 (49%)	16 (73%)	1 (1%)
職員に医師を含む	21 (54%)	21 (95%)	0 (0%)
職員に看護師を含む	36 (92%)	22 (100%)	29 (35%)
雇入時健診に IGRA 検査を実施	0 (0%)	3 (14%)	4 (5%)
PPE:飛沫感染対策でサージカルマスクを利用	33 (85%)	20 (91%)	74 (90%)
PPE:空気感染対策で N95 マスクを利用	8 (21%)	4 (18%)	4 (5%)
PPE:飛沫・接触感染対策でアイガードを利用	1 (3%)	4 (18%)	0 (0%)

D. 考察と結論

(MRSA 関する研究)

POT 型解析の結果から、当センターの MRSA の一定の割合が、高齢者では比較的少ないとされる市中型 MRSA であることが判明した。一定割合で院内患者間伝播が生じているか、同一菌株が蔓延していることを示唆する結果であったものの、薬剤耐性が類似するすべての株が同一ではないことを示していた。このことは、MRSA 菌株の薬剤感受性による鑑別だけでは MRSA の動向を把握できず、POT 型判定の必要性が確認された。また、アクティブ・サーベイランスの実施によって、認識効果から院内での伝播を抑止する効果が期待できると考えられた。今後、臨床データと連携して調査することで、その背景を探ることができると考えられた。

(認知症を有するインフルエンザ入院患者に関する研究)

昨年度は、院内の3病棟でアウトブレイクが発生した。うち一つの病棟は認知症病棟で、個室隔離中のインフルエンザ患者が、安静が保てず徘徊してしまう問題や、個室隔離あるいはコホーティング中のインフルエンザ患者の部屋に一般の認知症患者が入り込んでしまう問題が発生していた。こうした事態の発生は、インフルエンザのみならず、新型コロナウイルス感染症などの他の感染症における認知症患者の取り扱いにおいても、参考にすべきと考えられた。 一方、2020年度は、インフルエンザの市中での蔓延はなく、重症化するなどして入院を輸した患者はいなかった。これが、COVID-19蔓延そのものと関係あるのか、COVID-19に対する感染対策の充実などの副次効果の結果であるかは不明であった。

(COVID-19 疑いによる隔離患者の認知機能変化に関する研究)

当院で隔離予防策が行われた COVID-19 疑い患者のうち、62%で入院時に認知機能低下

を認めた。8%では入院中に認知機能低下を認め、2%では隔離期間中に認知機能低下を生じていた。隔離期間中に認知機能低下を生じた症例の平均年齢が全体の平均より低く、隔離期間も全体の平均より短かったことから、隔離中の認知機能の変化と年齢、隔離期間には直接の関係はないと考えられた。インフルエンザ患者でも見られたのと同様に、個室隔離中のCOVID-19 疑い患者が、安静が保てず徘徊してしまう問題や、個室隔離の患者の部屋に一般の認知症患者が入り込んでしまう問題が発生していた。こうした事態の発生は、実際に新型コロナウイルス感染症に感染した認知症患者に対し、どのような隔離と感染対策を行うか、検討しておくべき課題と考えられた。

(抗菌薬投与後の副反応に関する研究)

- ①入院患者の抗菌薬投与において短期的(投与開始から 30 日未満)及び長期的(30 日以上 90 日未満)副反応の発生状況について調査するコホート研究は、倫理審査を行い 準備したが、新型コロナウイルス感染症の流行などで、実務的に実施が困難であった。今後 計画期間等を見直して実施する予定である。
- ②PMDA に報告されている抗微生物薬に関連する副反応について、死亡報告例と重症報告例について副反応項目別に高齢者(60歳以上)と若年者(59歳以下)別にみてみると、高齢者群で死亡報告や重症報告が多く、特に高齢者群では腎及び尿路障害や、血液およびリンパ系障害が若年者群より多く、一方で皮膚及び皮下組織障害による死亡や重症報告例は若年者に多い傾向が見られた。薬剤別に不均衡解析によるシグナル検出を行うと、腎障害ではバンコマイシンやピペラシンリン/タゾバクタムが多く、皮膚障害ではペニシリンやセファロスポリン、ST合剤などが多く検出されることが確認された。
- ③P/T とバンコマイシンとの併用で腎障害の頻度が上がることが知られているが、 今回テイコプラニンと P/T の併用でも腎障害のリスクが上昇する事 (OR:3.23 95%CI:1.04-10.06, p=0.04)、そのリスクはバンコマイシンとの併用時と比べ約 0.64 倍であることが示された。
- ④透析患者におけるファビピラビル投与の安全性はまだ確立していないが、5 例に使用した場合、透析で約 75%以上除去される事、通常投与量でも副反応なく安全に使用でき、効果も期待されることが示された。

(結核に関する研究)

結核症は潜行性に発病し徐々に進展増悪するため、患者は症状が比較的長時間続いてから受診に至ることが多い。その上、症状は全くの無症状から、発熱、寝汗、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、食欲不振などの全身症状、咳嗽、喀痰、呼吸困難といった重度の呼吸不全まで様々である。高齢者では一層症状が典型的でなく呼吸器症状を訴えない事例も少なくない。全身倦怠感や体重減少、転倒で救急受診するケースでは、呼吸器科の専門医を有する医療機関でも早期診断が難しい実態がある。一方、高齢者の結核は、若年者に比べ空洞ができにくく胸部陰影だけでは結核を疑うことが難しいため、喀痰や胃液による抗酸菌塗抹検査や培養検査、核酸増幅法などにより結核菌を検出する必要がある。高齢者は食欲低下や

発熱により脱水状態になり易いため、結核の早期診断のためには喀痰検査は 3 回連続で行い、IGRA 検査も参考にすることが推奨されている。

A病院では結核感染対策として、(1)時間外に結核を疑い抗酸菌検査を実施した場合は、 時間外直接途抹検査だけでなく、全例に細菌検査室の集菌法による途抹検査・培養検査を行 い、ICT が時間外検査、IGRA 検査の結果をチェックする、(2) ER においては、付き添い 者を含み入室時にはマスク着用、吸引や挿管処置時に職員は N95 マスクを着用、気管支鏡 検査室では検査介助者、見学者を含み入室者は N95 マスクを着用する、(3) 入院時に3回 の抗酸菌検査がオーダーされない理由に、重症者を入院させる個室の不足があったため、3 回の抗酸菌検査の間隔は CDC ガイドラインに準じ 8~24 時間、少なくとも 1 回は早朝を含 むこととし、入院翌日に抗酸菌検査結果の陰性を確認し個室隔離解除が可能な体制とする、 (4) 間質性肺炎や誤嚥性肺炎で入院する高齢者に結核診断遅れが散見されたため、呼吸器 科病棟と ICU 病棟においては 80 歳以上の肺炎症状を有する全例に抗酸菌検査をスクリー ニング検査する、(5) N95 マスクフィットテストは、看護師だけでなく検査技師、薬剤師、 医師、看護助手など広く呼びかけ定期的に実施する、としている。今回これらに加え、呼吸 器科病棟において、肺炎で入院する 80 歳以上の高齢者に入院時 3 回の抗酸菌検査を CDC ガイドラインに準じた8~24時間の間隔により実施し、最短で入院翌日の抗酸菌検査陰性確 認により個室隔離解除を可とする病床運営を標準対策として結核院内感染対策を講じたこ とは、80歳以上の結核の早期診断および診断の遅れによる結核暴露期間を縮めることに有 効であったと考える。対策後においても、個室の不足等により実際には標準対策通りに3回 の抗酸菌検査が行われないケースも散見されたが、それでも高齢者肺炎患者の入院時に結 核を疑うことが病院結核感染対策上必要であるとの認識が、医師、看護師間で共有されたこ とに意義があったと考えられる。入院時に十分な抗酸菌検査が行われない背景には、A病院 の個室保有率が稼動病床数当たり13%と大変低いことがある。結核院内感染対策において、 入院時スクリーニング期間に利用可能な個室の確保が課題の一つと考えられる。

また、結核中蔓延都市に位置する高齢者介護施設 143 施設における結核施設内発生と感染対策の実態調査では、5 年内に利用者の結核発症による保健所指導の接触者健診を 15% が経験しており、職員の結核発症も 4%が経験していることが明らかになった。高齢者の結核感染対策として早期診断では、専門知識を有する医師や看護師が勤務する施設に有利とも推測されたが、本調査では医師や看護師の常勤が求められないグループホームにおいて、結核の施設内発生による保健所の接触者健診経験が明らかに少ない。また、「5 年内の結核施設内発生による保健所の接触者健診」と「入所者居室に多床室を含む」には統計的に有意な相関が見られたことより、グループホームの結核施設内発生の低さは、入所者の居室として個室を提供できている環境要因が関わっていることが推察される。

感染症に脆弱な高齢者の介護サービスにおいて、結核を含む感染対策に必要な PPE の配備が十分でなく、介護ケア場面における PPE の適切な使用に関する職員教育も十分ではない実態が懸念され今後の課題と考えられる。また同時に、高齢者の感染対策においては、有

症状利用者を速やかに隔離可能な居室の確保、あるいは入所者に個室提供できる環境が求められる。

E. 健康危険情報

F. 研究発表

(主任研究者)

1. 論文発表

2019年度

- 1) 北川雄一 超高齢化社会と感染制御 感染と消毒 2019;36;91-94 2020年度
- 1) Hiroki Ohge, Toshihiko Mayumi, Seiji Haji, <u>Yuichi Kitagawa</u>, et al & The Committee for Gastroenterological Surgical Site Infection Guidelines, the Japan Society for Surgical Infection. The Japan Society for Surgical Infection: guidelines for the prevention, detection, and management of gastroenterological surgical site infection, 2018. Surgery Today 51: 1–31. 2021

2. 学会発表

2019年度

- 1) Kitagawa Yuichi 31st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists Preoperative sarcopenia and postoperative infection in mature digestive surgery patients Bangkok, Thailamd 2019/10/5
- 2) Kitagawa Yuichi 11th International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress Human bite in geriatric hospital in Japan Taipei, Taiwan 2019/10/27
- 3) 北川雄一 第61回 日本老年医学会学術集会 高齢者を多く扱う医療機関における ブドウ球菌の薬剤感受性(第2報)仙台 2019/6/8
- 4) 北川雄一、小林真一郎、藤城 健、川端康次 第32回 日本外科感染症学会総会学術集会 高齢消化器手術患者における術前サルコペニアと術後感染症の検討 岐阜2019/11/29
- 5)水口 徹、真弓俊彦、大毛宏喜、内野 基、<u>北川雄一</u>、小林昌宏、小林 求、清水潤三、 鈴木克典、土師誠二、毛利靖彦、山下千鶴、吉田雅博 第 32 回 日本外科感染症学会総会 学術集会 周術期管理ガイドラインの発刊時における全国横断的多施設実態調査報 告 北川雄一 岐阜 2019/11/29
- 6) Yuichi Kitagawa, Shinichiro Kobayashi, Ken Fujishiro, and Yasuji Kawabata

International Conference on Frailty and Sarcopenia Research 2020 Preoperative sarcopenia and postoperative infection in aged digestive surgery patients Toulouse, Franc (Online Meting) 2020/03-12

2020年度

- 1) 北川雄一: 高齢消化器手術患者における遠隔部位感染症の検討 サルコペニア評価による比較 第62回日本老年医学会学術集会 東京 (オンライン) 2020/8/4-/6
- 2) 北川雄一 川端康次 藤城健 金子博和 長谷川正規: 頻回に人工肛門拡張術を施行した虚血性大腸炎の1例 第74回国立病院総合医学会 オンライン 2020/10/17-11/14
- 3) 北川雄一: 救急外来における環境汚染状況の変化, 第 48 回日本救急医学会総会・学術 集会 岐阜+オンライン 2020/11/18-/20
- 4) 北川雄一:高齢者を多く扱う外科病棟環境の汚染状況調査,第33回日本外科感染症学会総会学術集会 東京(オンライン)2020/11/27-/28

(分担研究者 八木)

1. 論文発表

2019 年度

該当なし

2020年度

- 1) Koshi E, Saito S, Okazaki M, Toyama Y, Ishimoto T, Kosugi T, Hiraiwa H, Jingushi N, Yamamoto T, Ozaki M, Goto Y, Numaguchi A, Miyagawa Y, Kato I, Tetsuka N, <u>Yagi T</u>, Maruyama S.; Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. CEN Case Rep. 2021 Feb;10(1).126-131.
- 2) 金 貞姫, 菊地 良介, 鈴木 敦夫, 度會 理佳, 横山 覚, 森瀬 昌宏, 八木 哲也, 松下正.; 新型コロナウイルス感染症に対する SARS-CoV-2 抗体検査試薬の検討 抗原種の違いによる特性と抗体アイソタイプの関連. 医学検査 69 号: 4.554-561.2020

2. 学会発表

2019年度

1)加藤善章,井口光孝,北川佳奈子,山本雅人,<u>八木哲也</u>,山田清文 Tazobactam/Piperacillin は teicoplanin 併用においても急性腎障害発現リスクが上昇する. 第 67 回日本化学療法学会総会, 2019年5月9日-11日 東京

2020年度

1)加藤善章,北川佳奈子,稲垣孝行,山本雅人,岡圭輔,手塚宜行,森岡悠,井口光孝,<u>八木哲也</u>,山田清文; AST による prospective audit and feedback (PAF) の評価と課題.

抗菌化学療法認定薬剤師セッション 第68回日本化学療法学会総会, 2020年9月12日-14日 神戸/ハイブリッド形式

(分担研究者 鈴木)

1. 論文発表

2019年度

1) 鈴木奈緒子:高齢者看護・介護と結核感染対策,「結核」, Vol.94, No.11-12, 569-573, 2019.

2020年度

1) 鈴木奈緒子: 院内結核感染対策 -結核病棟のない医療施設での院内感染の課題, 「保健師・看護師の結核展望」, Vol.58, No.2, 52-57, 2021.

2. 学会発表

2019年度

- 1) 鈴木奈緒子:高齢者看護・介護と結核感染対策,第 94 回日本結核病学会総会, 2019.6.8 (大分)
- 2) 鈴木奈緒子:都市部中小規模病院の結核院内感染の現状と求められる感染対策,第 69 回日本病院学会,2019.8.1 (札幌)
- 3) Naoko Suzuki, Yuichi Kitagawa: What is required to prevent tuberculosis at regional hospitals in Japan?; 5th International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC 2019), 2019.9.12, Geneva
- 4) 鈴木奈緒子:高齢者の結核感染対策,第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会, 2020.2.15 (横浜)

2020年度

- 1) 鈴木奈緒子:院内結核感染対策の課題・結核病棟のない医療施設の看護師の立場, 第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会,2020.10.11(Web)
- 2) 鈴木奈緒子: 結核中蔓延都市の高齢者介護施設における結核発生および対策の実態, 第 36 回愛知県看護学会(名古屋)
- 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