

長寿医療研究委託事業
総括研究報告書

入院・入所者が主に高齢者で構成される医療機関等における
院内感染対策、感染防御対策等に関する研究

研究代表者 北川雄一 国立長寿医療センター 医師

研究要旨

本研究の対象は、一般的感染症及び新興・再興感染症およびインフルエンザである。本年度は、感染対策に関する質問紙調査、免疫低下患者の感染予防の研究、ウイルス除去型空気清浄機導入の効果、院内肺炎の臨床的解析、石鹼の微生物学的検証、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の現状調査、結核発症リスクスコアの作成と評価、季節型/新型インフルエンザの現状把握等を行った。質問紙調査は、44%の回収率を得て現在解析中である。空気清浄機の研究では、導入後の発熱件数が減少した。院内肺炎の解析では、死亡例の診断時の重症度がPnumonia Severity Index（PSI）と相関していた。一部の石鹼の抗菌活性・抗ウイルス活性を確認し、VREの調査では、便スクリーニングの有用性を確認した。結核発症スコアにより、一定の得異度で結核の診断が可能であった。新型インフルエンザの現状は、本年度は患者が増加したが、外来・入院治療の概要は、従来の季節性と差はなかった。認知症患者のインフルエンザ治療には問題を認めた。

研究分担者名

芝崎正崇（国立長寿医療センター
医師）
伊藤俊英（国立長寿医療センター
医師）
鈴木奈緒子（名古屋医療センター
看護師長）
長屋政博（介護老人保健施設ルミナス
大府 施設長）
飯沼由嗣（京都大学 准教授）
H21. 6. 26～H22. 1. 31
高倉俊二（京都大学 講師）
H22. 2. 1～H22. 3. 31
八木哲也（名古屋大学 准教授）

谷口初美（産業医科大学 教授）
加來浩器（防衛医科大学校 准教授）
研究協力者
坂口剛正（国立大学法人 広島大学）
井瀨安雄（山形県最上保健所）
増田宗義（兵庫県宝塚保健所）
川部 勤（国立大学法人 名古屋大学）
前川裕子（国立長寿医療センター）

A. 研究目的

本研究の対象疾患は、一般的感染症及び新興・再興感染症（研究1）とインフルエンザ（研究2）である。総合的目的は、当該疾患に対する施設感染対策、感染防

御対策を、高齢者の多く入院する病院、老人保健施設、老人福祉施設および介護施設で実行可能なかたちで策定し、普及をはかることである。

研究1では、感染リスクの高い認知症利用者が生活する老人福祉施設、老人保健施設、グループホームを対象とし、現状調査のための質問紙調査を行った。介護老人保健施設で簡便に行うことができる感染症対策としての、ウイルス除去型空気清浄機の導入効果を検証した。また高齢者に多い院内肺炎の臨床的解析を、大規模医療施設である大学附属病院で行った。また環境中の真菌サンプリング調査を行った。接触予防策の基本である手洗いの抗菌・抗ウイルス効果検証のため、石鹼の効果に関する微生物学的研究を行った。欧米の主な院内感染起炎菌で、本邦でも集団感染を生じるバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）対策のため、高齢者施設での調査も行った。また再興感染症である結核対策として、その簡便な発症予測法としてのリスクスコアの作成・評価を行った。本邦で広く蔓延する耐性菌であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）対策のための調査を行った。

研究2では、病院における季節型/新型インフルエンザ対策のための現状把握を行った。また、高齢者医療施設等における感染リスク評価と共に、重症化阻止に関する研究として肺炎球菌ワクチンの効果につき調査することとした。免疫低下患者の感染予防に関する研究を、ワクチンの効果の視点から行うこととし、免疫力低下の中でワクチンの効果と終生免疫の関係に着目し、ワクチンによる抗体獲得

能力を喪失している患者を簡便に判別する方法を探索することとした。

B. 研究方法

研究1の質問紙調査は、老人福祉施設、老人保健施設、グループホーム各300施設に質問調査票を郵送して行った。この数は、東海3県の対象施設の9割程度を網羅している。

空気清浄機に関する研究では、介護老人保健施設に加湿機能を有するウイルス除去型空気清浄機を設置し、38度以上発熱数・肺炎入院数を調査し有用性を検討した。今年度は、2009年10月より2009年12月までの3ヶ月について評価した。院内肺炎の解析では、名古屋大学付属病院入院後48時間以降に発症した肺炎を、専用ソフトを用い収集した。また、病院内・外のいくつかの場所で、エアサンプラーを用いて、250~500リットルの空気中に浮遊する真菌のサンプリング調査を行った。

石鹼に関する研究として、抗菌効果、抗ウイルス効果の検証を、各種細菌 *Bacillus cereus* (NBRC15305)、*Escherichia coli* (NBRC102203)、*Enterococcus faecalis* (NBRC100480)、*Pseudomonas aeruginosa* (NBRC12689) *Staphylococcus aureus* (NBRC100910)) 及びインフルエンザウイルス、ネコカリシウイルスを用い行った。また手荒れに関する基礎実験として、細胞障害性についても併せて検討した。

京都でのVRE集団感染発生施設の感染危険度の評価として本年度は、感染アウトブレイクが発生した施設、特に療養型病

院での集団感染リスクアセスメント調査を行った。また VRE 株の分子疫学的調査を行い、感染伝搬についての検討を行った。

結核の研究は、過去の報告から、確立された結核発症のリスクファクターを、宿主要因、感染要因にわけて重みづけを行い、点数化した「スコア」を作成し、国立長寿医療センター病院の症例で評価した。結核患者 95 例を対象、非結核性呼吸器疾患患者 90 例をコントロールとして、この「スコア」の妥当性を評価した。MRSA については、過去 3 年間の耐性化状況の調査に加え、長寿医療センター病院で MRSA 肺炎、敗血症で治療した、69 例を調査し、使用抗生物質、耐性率、臨床効果、安全性を検討した。

研究 2 のうち、新型インフルエンザの現状調査は、長寿医療センター病院で、2009 年 5 月 1 日から 2010 年 1 月 15 日に、インフルエンザを疑われた患者につき調べた。また 2009 年にインフルエンザで入院治療を行った患者を、2004 年から 2009 年に入院治療を行った患者と比較した。またインフルエンザの合併症である肺炎球菌に対するワクチンの公的補助のある地区とない地区にある福祉・介護施設等を選定し、(1) インフルエンザが施設内でアウトブレイクした場合には、実地疫学調査を行い感染経路や感染拡大のリスク因子解析を行うと同時に、(2) アウトブレイク未発生時には施設環境と職員の感染制御策遵守状況に関する抜き打ち調査を行うことにした。施設環境調査では、ATP 測定による、清潔度の数値化による評価を実施した。感染制御策の遵守状況は、接触感染対策に係

る PPE (個人防護衣) の着脱要領の確認を、蛍光顔料とブラックライトの使用し実技評価を行った。

免疫低下患者の感染予防に関する研究は、免疫メモリー機能の障害で生じる帯状疱疹と院内感染症の関連を調べ、免疫能とワクチン効果の相関を推測する。対象は長寿医療センターでの血液悪性腫瘍治療歴をもつ患者と非悪性疾患でステロイド使用中の患者である。帯状疱疹発病の調査、IgG 測定、本年のインフルエンザワクチン接種・感染の確認、ワクチン接種後の抗体価測定を予定した。

(倫理面への配慮)

本研究中、必要な研究では、倫理委員会等で承認を得、本人または代諾者に十分説明を行い、文書による同意を得て施行する。情報の外部流出に注意し、情報の保管を徹底した。

C. 研究結果

研究 1 : 質問紙調査は、396 施設 (44%) からアンケート調査参加の同意が得られた。内訳は、老人福祉施設 156 施設、老人保健施設 116 施設、グループホーム 124 施設であった。調査した施設の 35% で、過去 3 年以内にノロウイルス等の感染性胃腸炎の集団発生を経験していた。インフルエンザ対策に 38%、ノロウイルス対策に 38% の施設長が苦慮している現状が明らかとなった。また、そうした感染症に対する対策上の助言や相談を、感染対策の専門家から得られる施設が 31%、そうした専門家や機関がないと答えた施設が 13% であった。また、実際に介護や

ケア業務に携わっている職員 728 名（うち看護師 286 名）から、具体的な感染対策手順の実態や字施設での感染対策上の悩みについての回答が得られた。

空気清浄機に関する研究では、導入前の 2008 年 11 月から 12 月の発熱件数を、導入後の 2009 年 11 月から 12 月と比べると、34 件から 11 件と減少していた。導入前後の肺炎による入院患者数も、11 名から 6 名に減少した。

院内肺炎の研究は、専用ソフトに登録された院内肺炎 26 例を解析した。肺炎重症度は、日本呼吸器学会分類では軽症 9 例、中等症 7 例、重症 10 例、Pneumonia Severity Index (PSI) では Class II 1 例、III 2 例、IV 11 例、V 12 例であった。推定起炎菌は、緑膿菌 5 例、*S. marcescens*、MRSA、*S. aureus* が各 3 例、*H. influenza* (BLNAR)、*E. cloacae* が各 2 例、*E. aerogenes*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*A. baumannii*、*A. xylosoxidans*、*S. maltophilia*、*E. coli*、*Proteus* spp. が各 1 例であった。治療薬は TAZ/PIPC11 例、MEPM5 例、SBT/ABPC5 例、CFPM2 例、CAZ1 例、PIPC1 例、PZFX1 例が使用され、うち 8 例でアミノグリコシド等との併用療法がされており、平均薬剤投与期間は 12.4 日であった。治療成績は、早期失敗例 6 例、晚期失敗例 11 例で、死亡例 7 例であった。晚期失敗の原因は、原疾患悪化 5 例、肺炎再燃 4 例、副作用 1 例、多臓器不全 1 例で、死亡例 7 例中 3 例は、初期抗菌薬選択が不適切で、他の 4 例は治療副作用、肺炎再燃、原疾患悪化により死亡していた。死亡例の診断時の重症度は、日本呼吸器学会分類では重症 3 例、

軽症 4 例で、PSI では Class III 1 例、IV 1 例、V 5 例で、後者がより死亡率と関連していた。

環境真菌の分離率は、病棟改装の工事現場に近い建物の外が最も高く、次いで工事現場に比較的近い病棟 1 階が高く、入口が別になる新外来棟では低くなっていた。検出された真菌の菌種は、環境真菌である *Cladosporium* が多かったが、ヒトに病原性のある *Penicillium* や *Aspergillus* も見られた。

石鹼の抗菌活性に関しては、最小殺菌濃度 (Minimum Bactericidal Concentration ; MBC) の検討から、薬用か否かによらず、短時間でも抗菌活性が認められる製品が存在した。また短時間接触抗菌活性測定実験からも、滅菌効果が証明された。抗ウイルス活性に関しても、ウイルスを不活化できる製品の存在が確認された。天然石鹼の成分の検討から、炭素鎖が比較的長い脂肪酸がウイルス不活化効果が高いことが推察された。50%細胞傷害性濃度の研究から、天然石鹼での低い細胞傷害性と、薬用石鹼の高い細胞傷害性が裏付けられた。

VRE 集団感染の危険度を発見形態別にみると、便スクリーニングで初発患者が発見された施設は小規模感染にとどまったが、便以外の検体で発見された場合、集団感染が生じていた施設が多かった。これら施設の多くで日常的スクリーニングがなされていなかった。分子疫学的調査では、当初 VanA 型 *Enterococcus faecium* が流行株の中心を占めたが、遺伝子解析で、*E. faecium* からの耐性遺伝子の伝播獲得が示唆された。

作成した結核発症スコアの宿主因子スコアは、性別 3 点、全身免疫 4 点、栄養状態 3 点、局所免疫 3 点となった。ROC 曲線にて、カットオフ値を 4 に設定すると、感度 48%、特異度 92%、陽性的中率 87%、陰性的中率 63%であった。

長寿医療センター病院で過去 3 年間に、バンコマイシンの最小発育濃度 (MIC) が 2 g/ml を超える MRSA を認めなかった。調査した 69 例中、48 例がバンコマイシン、21 例がアルベカシンで治療されていた。認知症、ルート確保困難などで、点滴投与が難しく、筋肉内投与をおこなった症例を 7 例 (全例アルベカシン) 認めた。筋肉内投与を行った症例では局所の疼痛が問題となった。2009 年 1 月から 12 月に抗 MRSA 薬が投与された患者の薬物血中濃度モニタリングの施行率は、97%であった。しかし、高齢者においては、若干、投与量を控えざるをえない現状が明らかになった。

研究 2：インフルエンザの現状調査のうち、2009 年 5 月から 2010 年 1 月の簡易検査件数は 677 件、A 型陽性 65 件で、検査施行患者・陽性患者の平均年齢は 57.8 歳・33.2 歳であった。2008 年の同一期間の検査数は 79 件、陽性 5 件で、同様に平均年齢はそれぞれ 54.0 歳・28.8 歳であった。5 月以後に入院治療を行った新型インフルエンザ患者は 7 例で、平均年齢は 49.7 歳であった。一方 2004 年から 2009 年に入院治療を行った患者は 20 例で、平均年齢は 74.9 歳であった。認知症併存例 1 例を認めた。入院治療の概要に差はなかった。認知症患者の感染管理・治療では問題を認めた。

肺炎球菌ワクチンに関する研究では、訪問調査を行った各施設では新型インフルエンザの施設内集団発生はなかった。そのために、実地疫学調査を実施することはできなかった。特別養護老人ホーム A (山形県最上郡金山町) と B (同最上郡鮭川町) の調査で、職員教育はされていたが、一部追加指導が必要であった。肺炎球菌対策を行っていない特別養護老人ホーム C (兵庫県宝塚市) の調査は、環境の ATP 測定で汚染箇所が判明するなどの効果があった。職員の手洗い前後の ATP 測定値変化は、医療関連資格を有する保健所職員と同程度であった。免疫低下患者の感染予防に関する研究は、現時点で対象患者にインフルエンザ発症を認めず、また IgG (ウイルス特異的・非特異的) 測定については、平成 22 年 2 月 25 日に国立長寿医療センターの倫理委員会の承認を得て、現在研究を続行している。

D. 考察

質問紙調査は、高い回答率が得られ、感染性胃腸炎の集団発生等に施設長が悩む現状が浮き彫りとなった。また、そうした感染対策上の相談を感染対策の専門家や専門機関に相談できないと答えた施設があることも問題であった。今後、回答の詳細な検討を行い、統計学的な分析に基づいた考察を行うなど、現状の問題点と課題を抽出し、地域連携などの効果的な対策の提案していく。

発熱件数はウイルス除去型空気清浄機の導入後に減少した。これは、すべてが空気清浄機の導入によって引き起こされた

ものではないが、すくなくとも施設の共用スペースでのウイルスや細菌などを減少させ、上気道感染を減少させた可能性が考えられた。

院内肺炎症例の網羅的収集・解析に向けて、データ収集のためのソフトを開発・試用し、その際に登録された院内肺炎症例を解析した。症例数は少ないが、院内肺炎症例は高齢者が多いため、合併する基礎疾患が多く、起炎菌は薬剤耐性菌が関与することが多く、また晩期治療失敗例があり、基礎疾患を含めた全身的な管理が重要であると考えられた。さらに高齢免疫不全患者では、環境中の真菌から院内肺炎を起こす可能性がある懸念された。

石鹼に関し今回は、*in vitro* で抗菌活性を測定し、抗菌作用を確認した。しかし、石鹼には物理的洗浄作用もあることから、来年度以後は、実際の手洗いで菌数の減少、残存菌の種類を明らかにしていく。市販の石鹼類の中に、抗ウイルス活性が存在することが明らかになった。それらは薬用石鹼ではなく天然石鹼であった。これは抗菌成分を添加した薬用石鹼でなければ微生物（ウイルス）には効かないという一般のイメージは必ずしも正しくなく、天然油脂から作られる洗浄用の石鹼でもウイルスが不活化できることを意味する。特に、老人施設で問題となりやすく、かつ消毒しにくいノロウイルスを消毒できることが示唆されたのは意義深いと考える。さらに他の病原ウイルスについても効果を検証する必要がある。薬用/抗菌石鹼が高い細胞傷害性を示した。培養細胞への細胞傷害性と、肌への侵襲

性との関連については厳密には明らかではないが、一般に「手にやさしい」とされる非薬用無添加天然石鹼で低い細胞傷害性が見られたことから、相関が推測される。今後は、肌への侵襲性を定量化する方法を用いてこれらの石鹼類を評価することが必要である。

地域で VRE の流行が見られている場合には、様々なルートで VRE が病院・施設内に持ち込まれる可能性がある。VRE はほとんど無症状で腸管内に保菌状態となるため、発見が遅れやすい。従って、日常的な感染予防策には十分注意を払う必要がある。また、VRE が判明した場合には、接触予防策の徹底と、保菌調査が必須である。本年度の研究結果より、地域での VRE の流行が見られている場合における、日常的な便保菌スクリーニング調査の重要性が示された。また、京都地区で検出された VRE 株の耐性遺伝子の解析により、異なる菌種間での耐性遺伝子の伝播が示された。すなわち、VRE の一菌種の感染アウトブレイクが、遺伝子伝播により菌種間の拡散につながり、ひいては感染拡大のリスクを更に増大させる可能性が示唆された。

結核に関する研究では、内因性再燃を念頭に、単純化スコアを作成した。チェックリスト方式をとることにより、医療知識が乏しい人でも、ある程度、結核の発症リスクがわかるようになった。感度に関しては、宿主因子のみでは、スコアが陰性でも 49 例が結核を発症しており、宿主因子のみでは感度は不十分であり、今後、感染因子も加えた検討が必要と考えられた。

近年、薬物動態学/薬力学の重要性が高まってきたが、高齢者においては腎機能低下など諸要因により、薬物動態の予測が難しいことが多い。本研究でも、抗 MRSA 薬の薬物血中濃度測定が 98% の症例におこなわれたが、高齢者の臨床においては、投与量を控えざるをえない現状が明らかになった。

2009 年から流行した新型インフルエンザは、疑い患者数、患者数の増加を生じた。本年の入院治療の概要は過去の季節型インフルエンザと大きな差はなく従来の季節型と同様の取り扱いでよいことが確認された。入院に伴うせん妄あるいは認知症の既往を有する患者は少数であったが、その入院治療には問題が認められ、今後の対応が必要と考えられた。

高齢者施設では、医療専門家として看護師・保健師の数が少ないものの、新型インフルエンザへの対応については全職員の取り組みが精力的に行われていた。しかしながら、通常の介護業務における感染制御手技の細部については、教育・啓発による意識改革が必要であると思われた。

免疫低下患者の感染予防に関する研究のための IgG (ウイルス特異的、非特異的) 測定は、現在データ集積中である。

E. 結論

質問紙調査は、396 施設 (44%) のアンケート調査の回収が得られ、現在解析中である。感染症の専門家と施設との連携の必要性が浮き彫りとなった。空気清浄機導入で、発熱件数と入院数は減少した。専用ソフト利用で、統一的な肺炎患者の

解析が可能となった。石鹼では、抗菌活性、抗ウイルス活性が認められた。また皮膚刺激性の問題も再確認された。VRE 流行時の、日常的便保菌スクリーニングの重要性が示された。VRE は耐性遺伝子を拡散させる可能性があるため、早期発見と防御対策施行の必要性が認められた。結核発症スコアにより、一定の特異度で結核の診断が可能であった。また高齢者における MRSA 治療の問題点も明らかになってきた。新型インフルエンザの入院治療の概要は過去の季節型と差はなく従来と同様の扱いでよいと考えられた。認知症の患者の入院治療には問題が認められた。介護施設内での感染症の拡大防止対策には、継続した職員教育が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. 八木 哲也: 慢性気管支炎の急性増悪 総合医学 第 58 巻 第 6 号 1406-1409, 2009
 2. 八木 哲也: 病院感染対策 現代医学 第 57 巻 第 1 号 pp.113-117 2009
 3. 長尾美紀、飯沼由嗣. 【医療・福祉施設における感染制御と臨床検査】各論 2 微生物別の種類別にみた施設内感染制御～バンコマイシン耐性腸球菌, 臨床検査 53(11):1337-1339, 2009.
 4. Shibasaki M, Yagi T, Yatsuya H, Okamoto M, Nishikawa M, Baba H,

Hashimoto N, Senda K, Kawabe T, Nakashima K, Imaizumi K, Shimokata K, Hasegawa Y. An influence of Interferon-gamma gene polymorphisms on treatment response to tuberculosis in Japanese population. *J Infect.* 2009 Jun; 58(6):467-9. Epub 2009 Apr 17.

2. 学会発表

1. 松島晶、倉俊二、松村康史、白野倫徳、長尾美紀、齋藤崇、伊藤穰、飯沼由嗣、藤田直久、清水恒広、一山智 京都府・京都市におけるバンコマイシン耐性腸球菌の保菌状況に関する疫学調査結果の検討 第 83 回日本感染症学会総会、東京、2009/4/23
2. 白野倫徳、倉俊二、松村康史、松島晶、長尾美紀、齋藤崇、伊藤穰、飯沼由嗣、清水恒広、藤田直久、一山智 京都府下における Enterococcus faecium - E. gallinarum 間の vanA 遺伝子の伝達 第 83 回日本感染症学会総会、東京、2009/4/24
3. Matsushima A, Takakura S, Shirano M, Nagao M, Fujihara N, Saito T, Ito Y, Iinuma Y, Shimizu T, Fujita N, Ichiyama S Prevalence and Regional Control of Vancomycin Resistant Enterococci in Kyoto, Japan: A 4-year Surveillance Study 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, USA, 2009/9/5
4. Shirano M, Matsumura Y, Matsushima A,

Nagao M, Takakura S, Iinuma Y, Shimizu T, Fujita N, Ichiyama S Regional spread of vanA or vanB positive Enterococcus gallinarum among hospitals in Kyoto prefecture, Japan 47th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Philadelphia, USA, 2009/10/31

5. Shibasaki M, Yagi T, Yatsuya H, Okamoto M, Nishikawa M, Baba H, Hashimoto N, Senda K, Kawabe T, Nakashima K, Imaizumi K, Shimokata K, Hasegawa Y. An influence of Interferon-gamma gene polymorphisms on treatment response to tuberculosis in Japanese population. *J Infect.* 2009 Jun;58(6):467-9. European Respiratory Society Annual Congress 2009 2009/4/17
6. 北川雄一、遠藤俊英、玉腰暁子、鳥羽研二 認知症と他の疾患を併発した高齢者に対する標準的ケア及び医療のあり方に関する調査研究, 第 51 回日本老年医学会学術集会, 横浜, 2009/6/20

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし