

長寿医療研究開発費 平成24年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

高齢者における新興・再興感染症、インフルエンザの治療
および感染管理に関する研究

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
感染管理室長

研究要旨

2年間全体について

本研究班の目的は、高齢者における新興・再興感染症およびインフルエンザに対する病院感染対策の確立および、高齢者インフルエンザの感染管理の確立である。主任研究者北川による認知症を有するなど入院管理が困難な場合がある高齢者のインフルエンザ患者の対策確立のため、認知症を併存したインフルエンザ入院患者の現状調査と施設アンケートを行った。通所利用者の代替サービスの利用や、出入り業者との接触、面会制限などの対応の必要性が明らかとなった。高齢者肺炎の研究では、初回治療としてのピペラシリン/タゾバクタムとアルベカシン併用療法の有効性と安全性を中間解析時点で確認し、重症かつ耐性菌リスクを保有する医療ケア関連肺炎の治療の選択肢になりえると考えられた。医療・介護関連肺炎（NHCAP）の多施設研究では、肺炎カテゴリー、肺炎の重症度、検出菌の分布が明らかになり、MRSA肺炎の解析では、初期治療の重要性が確認された。また、侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究では、ワクチンの接種のさらなる推進の必要を確認した。救命救急医療における結核院内感染に関する研究では、接触職員の潜在性結核の危険性が確認された。

平成24年度について

インフルエンザに関しては、高齢者施設のインフルエンザ対策に関するアンケート調査およびインフルエンザ入院患者の検討を行った。アンケートは900カ所に送付し、429施設（47.7%）から回答を得た。通所利用者の代替サービスの利用に関してや、出入り業者との接触や面会制限など対応は十分でなかった。認知症併存インフルエンザ患者の入院治療は、認知症患者の入院に慣れた施設であれば、問題なく行えるものと考えられた。また、高齢者の医療ケア関連肺炎（HCAP）重症例に対し、ピペラシリン/タゾバクタム配合薬とアルベカシンの併用療法のパイロット第II相試験を施行し、11例時点で中間解析をおこなひ、その安全性と有効性を実証し、研究継続の意義を確認した。MRSA肺炎について、多施設研究により集められた102例につき、臨床的・細菌学的解析を行った。肺炎病型分類別死亡率は、市中肺炎（CAP）＜医療介護関連肺炎（NHCAP）＜院内肺炎－人工呼吸器関

連肺炎 (HAP-VAP) と高くなっていた。特に NHCAP 例では入院 30 日以内死亡率が高く、初期の適正な治療が重要であると考えられた。結核については、救命救急医療での、結核の院内感染が問題となっているため、入院後に結核と診断された 44 例を検討した。平均年齢は 78.6 歳、平均入院期間 19.8 日であった。接触した医療従事者は延べ 544 名で、29 名が潜在性結核と診断された。

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長

分担研究者

芝崎 正崇 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部・呼吸器科

八木 哲也 名古屋大学医学部附属病院・中央感染制御部 教授

鈴木奈緒子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター・感染制御対策室
感染制御対策係長・看護師長

研究期間 平成 23 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日

A. 研究目的

本研究班の目的は、高齢者における新興・再興感染症およびインフルエンザに対する病院感染対策の確立および、高齢者インフルエンザの感染管理の確立である。

主任研究者北川らは、認知症を有するなど入院管理が困難な場合がある高齢者のインフルエンザ患者の対策確立をめざしている。本研究班では、これまでも「高齢者インフルエンザ診療の指針」の指針を策定するなどしてきた。病院での現状把握やアンケート調査を行い、これらを現場で利用しやすく改訂していく。

分担研究者芝崎による、高齢者肺炎に関する研究では、HCAP は独自の治療戦略が必要とされており、そのための研究を行うこととした。アミノグリコシド系抗生物質は優れた臨床効果をもちながら、副作用のため使用が控えられる傾向にあり、HCAP への併用療法の前向きなデータはない。本研究は、高齢で MRSA を含めた耐性菌のリスクのある HCAP 患者を対象とし、初回治療としてのピペラシリン/タゾバクタムとアルベカシン併用療法の有効性と安全性を検討した。

分担研究者八木らの肺炎の研究では、NHCAP という概念に多くの高齢患者が含まれているが、データが乏しいことに注目した。本研究では NHCAP の特徴を多施設研究により明らかにした。侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究では、高齢者肺炎の重要な起炎菌の 1 つである肺炎球菌に注目し、名古屋大学医学部附属病院で発生した侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴を明らかにし、さらに分離株の血清型を決定し、現在使用されている肺炎球菌ワクチンとの関連を解析した。

分担研究者鈴木らは、近年問題となっている、結核の結核院内感染について調査分析することで、結核病床を持たず救命救急医療を行う施設における結核感染対策の課題を抽出した。

B. 研究方法

2年間全体について

インフルエンザにおける研究では、平成 22 年度に策定した「高齢者インフルエンザ診療の指針」の指針に関する高齢者施設の意見を収集するためのアンケート調査を行った。まず、施設で容易に利用できる簡略版の「高齢者新型インフルエンザ診療の指針（施設用簡易版）」をとりまとめた。「高齢者インフルエンザ診療の指針」、「高齢者新型インフルエンザ診療の指針（施設用簡易版）」等を、東海三県の高齢者施設 900 カ所に送付した。インフルエンザの流行終息後の平成 24 年 3 月に、各施設に対して、今インフルエンザシーズンの施設における対応と、「高齢者インフルエンザ診療の指針」、「高齢者新型インフルエンザ診療の指針（施設用簡易版）」の内容に関するアンケート調査を送付した。返送されたアンケート内容はコード化して入力し、入力担当者とは独立した解析担当者が解析した。また、実際の入院患者一とくに認知症を併存した患者への対応の問題点を明らかにする必要から、国立長寿医療研究センターで、2011-2012 年および 2012-2013 年のインフルエンザシーズンに、入院治療を行った高齢インフルエンザ患者について調査した。

分担研究者芝崎による、高齢者肺炎の研究では、プライマリアウトカムを 30 日生存とした、第 II 相臨床試験を施行した。対象は、次の 1~7 の全ての条件を含むものとした。

1) 「肺炎」と臨床診断された患者、2) HCAP に分類された患者、3) 耐性菌リスクがある患者、4) 登録日に 65 歳以上である患者、5) 抗菌薬が投与されていない、もしくは投与開始から、48 時間以上経過し無効と判断された患者、6) 日本呼吸器学会院内肺炎の重症度基準の重症例にあてはまる患者、7) 本試験治療に本人または代諾者から文章による同意が得られた患者。プロトコール治療として、ピペラシリン/タゾバクタム配合薬 4.5g×3 回、アルベカシン 40mg/Kg×1 日の併用療法を施行した。副次的評価項目は、1 ; 治療開始 1 週間後の臨床効果、2 ; 検出菌の種別と薬剤耐、3 ; 検出菌における使用抗菌薬の薬剤感受性、抗菌薬の相互作用、4 ; 安全性、5 ; 治療早期効果、6 ; 入院日数、7 ; ADL とした。

分担研究者八木らの肺炎の研究では、名古屋大学医学部附属病院及び関連医療機関 9 施設での肺炎症例を全数エントリーし、疫学的に評価した。調査項目は、全て日常診療の範囲内で行われる診療行為に基づくものであり、人体試料は使用せず、治療介入もないものであった。一方、侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究は、名古屋大学医学部附属病院に入院中に血液培養で肺炎球菌が陽性となった 29 症例を後ろ向きに解析した。肺炎球菌の菌株については、その莢膜血清型をデンカ生研社の肺炎球菌莢膜型別用免疫血清「生研」を用いて決定した。

分担研究者鈴木らの結核に関する研究では、入院し入院後に肺結核と診断された患者の

診療記録、感染対策室業務記録、看護管理日誌、及び職員を対象に行った QFT 検査結果を検討した。

平成 24 年度について

高齢者施設のインフルエンザ対策に関するアンケート調査は、2011-2012 年のインフルエンザの流行が終息した後の平成 24 年 3 月に、「指針」の内容と、自施設の対応等に関するアンケート調査を送付した（「指針」を送付した、東海三県の高齢者施設 900 カ所）。アンケートは匿名化された手書きの形で、郵送により回収された。回答締め切り日までに、429 施設（47.7%）から回答があった。アンケート内容はコード化して入力し、入力担当者とは独立した解析担当者が解析した。長寿医療研究センター病院におけるインフルエンザ入院患者の検討は、高齢インフルエンザ患者の実態を調査するため、長寿医療研究センター病院に入院したインフルエンザおよびインフルエンザ後肺炎患者を調査した。調査期間は平成 24 年 11 月 1 日から平成 25 年 1 月 31 日である。患者は前向きに抽出し、電子カルテデータから臨床所見を抽出した。

分担研究者芝崎による、高齢者肺炎の研究では、シングルアームの探索的臨床 II 相試験を計画し倫理審査を終了の上、試験を開始した。プライマリーエンドポイントは 30 日生存率、閾値生存率 50%、期待生存率 80%としてデザインした。65 歳以上で当センターに入院した、耐性菌リスクがありかつ、重症の HCAP で、患者もしくはその代諾者から同意を書面でえられた症例を登録し、ピペラシリン/タゾバクタム配合薬とアルベカシンの併用療法を施行した。安全面からは、全例にアルベカシン初回投与量をシミュレーションし、個別に投与量を決定した。耐性菌リスクに関しては先行研究から、耐性菌のリスクの症例は、下記リスクのうち 2 つ以上を満たす症例とした。① 6 か月以内に 2 日以上抗菌薬使用歴 ② 経管栄養 ③ 3 か月以内の入院歴 ④ 免疫能低下（ステロイド、免疫抑制剤使用、透析、BMI 17 以下） ⑤ 日常活動力の低下（介護保険該当者）

分担研究者八木らの肺炎の研究では、名古屋大学を中心とする 10 施設が参加した肺炎についての多施設研究において集められた MRSA 肺炎 102 例を対象に、病型別分類、初期治療の適切性などの臨床的側面を解析した。また、検出された MRSA 株については multiplex PCR 法で SCCmec 型を分類し、PVL と TST 保有の有無は PCR 法で解析した。

分担研究者鈴木らの結核に関する研究では、平成 22 年 4 月 1 日から平成 25 年 2 月 28 日に入院し、入院後に肺結核と診断された患者の診療記録、感染対策室業務記録、看護管理日誌、及び職員を対象に行った QFT 検査結果を検討した。QFT 検査結果は、I 群（新採用户）、II 群（ハイリスク職員）、III 群（接触者健診対象者）に分類し結果を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、「疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号、平成 19 年 8 月 16 日通知、平成 19 年 11 月 1 日施行）」などの各指針

(臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ゲノム指針等)を遵守し、研究対象者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報の保護等倫理的観点から十分に配慮して遂行した。倫理審査が必要な研究過程を含む研究については、必要に応じて「倫理・利益相反委員会」へ申請し、承認を受けてから実施した。本研究において、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、同意を得た。とくに、患者及び接触者健診対象者の個人情報は、情報の外部流出に注意するとともに、施錠された棚に保管するなどして、漏洩のないよう管理した。情報の共有化に当たっては、必要な匿名化を施し、プライバシーの流出が生じないよう十分注意し、外部流出を起こさないよう留意した。また、研究成果公表の際は個人が特定できないように配慮し匿名性を守ることにした。

C. 研究結果

2年間全体について

インフルエンザに関する施設アンケート

回答締め切り日までに、429施設(47.7%)から回答があった。指針は241施設で利用されていたが、43施設は必要ないと回答し、42施設は実用的でないと回答した。利用した施設では、自施設の対策策定に利用するほか、自施設の対策と比較したり、学習・啓蒙の素材として利用したりされていた。医療機関の連携は、平常時は324施設で連携がなかったが、蔓延時には277施設で専門家に相談できると回答した。感染対策マニュアルは360施設で整備されており、インフルエンザ対策マニュアルは380施設(88.6%)で整備されていた。職員が罹患した際の対応は290施設で決められていた。ボランティアや出入り業者の罹患時について定めていたのはそれぞれ38施設、21施設であった。面会制限について定めているのは148施設であった。通所利用者の罹患時の対応は135施設で定めていた。通所の代替サービスにつき定めているのは28施設、ケアマネージャーとの連絡体制を定めているのは84施設であった。インフルエンザ対策の負担感については、人的負担になるとの回答が66施設、経済的負担との回答が53施設、両方との回答が68施設であった。

インフルエンザ入院患者の調査

2011-2012年シーズンに、インフルエンザおよびその合併症のために、国立長寿医療研究センター病院に入院した患者は11例で、このうち9例はインフルエンザ急性期の治療のための入院であり、2例はインフルエンザに引き続く肺炎のために入院を要した。インフルエンザ急性期の治療を行った9例は、平均年齢79.1歳で、9例中4例に認知症の併存を認めた。認知症を併存した4例と他の5例を比べても、年齢、性別、治療薬、在院日数には、両群間で差を認めなかった。認知症を併存した症例中の1例では、入院中に持続点滴自己抜去等を生じたが、全体的には、認知症によるインフルエンザ治療の障害は認められなかったが、認知症を有する患者では、マスクの装着が難しい例があることが報告された。また、2012-2013年のインフルエンザおよびインフルエンザ後肺炎患者は13例であった。年

年齢は平均 86.0 歳で、認知症を併存する患者は 6 例であった。10 例は軽快したが、肺炎で 2 例、脱水で 1 例が死亡した。いずれの臨床所見も認知症の有無で有意差は認めなかったが、認知症のある患者では、マスク着用や個室入室に困難を生じる場合が認められた。

高齢者肺炎の研究

平成 25 年 2 月時点で 15 例を登録した、11 例の時点で中間解析をおこなった。プライマリーエンドポイントである 30 日生存率は、82%であった。11 例中 10 例が多剤耐性病原体を保有しており、うち 5 例は MRSA、5 例は ESBL 産生グラム陰性桿菌であった。3 日目の臨床的効果を、11 例中 10 例、7 日目の臨床効果は 11 例中 9 例に認めた。7 日目の細菌学効果は 11 例中 4 例に起炎菌消失を認めた。アルベカシン血中濃度測定において、安全かつ有効な血中濃度を維持できた。ADL の指標として用いた Barthel index は、改善をみとめなかった。

肺炎の研究

CAP、HCAP は症例集積施設が 10 施設、HAP、VAP については 2 施設での集積となった。登録全症例数は 1745 例。うち適格基準を見たさない 155 例を除く 1590 例が解析対象となった。肺炎カテゴリーの内訳は、CAP : 897 例 (56.4%)、NHCAP : 586 例 (36.9%)、HAP : 86 例 (5.4%)、VAP : 21 例 (1.3%) であった。肺炎の重症度は、A-DROP、及び I-POAD いずれでも、CAP は軽症・中等症の率が高く (約 80%)、HAP、VAP は重症の率が高く (それぞれ 36~48%と 50~81%)、NHCAP はその中間に位置づけられた。検出菌の分布としては、喀痰から起炎菌の可能性のある菌が検出された CAP460 例、HCAP342 例、HAP50 例、VAP14 例について解析した。肺炎球菌では CAP>HCAP>>HAP>VAP、インフルエンザ菌、モラキセラ・カタラーリスでは CAP>HCAP≒HAP>VAP の傾向が見られた。一方で、緑膿菌やアシネトバクター属、MRSA などの耐性菌または多剤耐性となりうる菌 (Potentially Drug Resistant (PDR) pathogens) は CAP<HCAP≒HAP<VAP であった。

本研究で集められた MRSA 肺炎例は 105 例で、菌の解析ができなかった 3 例を除いた 102 例を解析した。年齢分布は 65 歳以上が 85 例 (83%) を占めた。肺炎病型分類では CAP 21 例、NHCAP 64 例、HAP-VAP 17 例であった。肺炎の重症度分類別にみると軽症 10 例、中等症 44 例、重症 35 例、超重症 13 例であった。102 例中入院 30 日死亡 18 例 (17.6%)、入院中死亡 27 例 (26.4%) で、死因は肺炎 16 例 (59.3%)、心疾患 3 例 (11.1%)、老衰、悪性腫瘍、脳血管障害各 1 例 (3.7%)、その他が 5 例 (18.5%) であった。死亡率は CAP (14.3%)、NHCAP (23%)、HAP-VAP (35.3%) であった。検出菌は MRSA のみ 43 例 (42.2%)、MRSA 以外に 1 菌種が検出された例 40 例 (39.2%)、2 菌種検出 18 例 (17.6%) であった。MRSA のみが検出された 43 例中、主治医が MRSA 肺炎として抗 MRSA 薬を使用した例及び抗 MRSA 薬非使用の場合早期治療失敗がみられた例を真の MRSA 肺炎と考えると、その条件を満たす例は 13 例 (30.2%) であった。初期抗菌薬として使用された薬剤は、

ABPC/SBT29 例、CTRX26 例、MEPM19 例で抗 MRSA 薬が使用された例は 11 例であった。抗 MRSA 薬が初期抗菌薬で使用された例と、他の例とで 30 日死亡、入院中死亡を比較したが差はなかった。検出された MRSA 菌株の SCCmec 型別は、I 型 5 例、II 型 77 例、III 型 2 例、IV 型 15 例で、型別不明 3 例であった。この結果から、今回の 102 例中 84 例 (82.4%) が院内獲得型 MRSA (HA-MRSA) で、15 例 (14.7%) が市中獲得型 MRSA (CA-MRSA) であった。CA-MRSA は CAP 例、NHCAP 例から検出されており、死亡率は HA-MRSA 検出例よりも高い傾向にあった。MRSA の持つ毒素として TST と PVL の保持率は、TST は 34 株 (33%)、PVL は 1 株 (1%) であった。

侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究

名古屋大学医学部附属病院に入院中に血液培養で肺炎球菌が陽性となった 29 症例の年齢は 1~91 歳で、入院時の血液培養検査で肺炎球菌が検出された例が 21 例 (72%) であった。基礎疾患は、血液悪性腫瘍 8 例、固形悪性腫瘍 6 例、肝移植後 2 例を含めた肝疾患 4 例などであった。菌血症の原因、及び菌血症との合併感染症は肺炎が最も多く、髄膜炎 2 例、感染源不明例 8 例であった。薬剤感受性検査の結果からは髄膜炎症例からの分離菌 2 株は PCG-MIC は 0.06 μ g/ml、非髄膜炎症例からの株は PCG-MIC 2 μ g/ml で、全ての菌株がペニシリン感受性株 (PSSP) であった。初期抗菌薬治療も感受性検査結果からみて、全例で適切な選択がされていた。分離された肺炎球菌の莢膜血清型の分布は、6 型が 8 株と最も多く、次いで 23 型 6 株、19 型 4 株であった。nontypable 株も 4 株認められた。23 価及び小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンにも含まれない 34 型、35 型、nontypable 株は、2008 年を除く年で検出されたが、2011 年には 5 株中 2 株で検出された。29 例中死亡例は 3 例で、いずれも 60 歳以上の高齢者であり、適切な抗菌薬治療開始にもかかわらず、血液培養が採取された当日または翌日に死亡していた。3 例とも 23 価肺炎球菌ワクチン接種歴は不明で、うち 2 例から検出された肺炎球菌株の莢膜血清型は、12 型と 19 型であった。

結核に関する研究

入院後に結核と診断された事例は 44 例であった。平均年齢 78.6 歳であった。排菌が認められたのは 30 例 (平均年齢 77.2 歳)、顕鏡検査陰性で培養検査で結核菌が認められたのは 14 例 (平均年齢 80.4 歳) であった。結核と診断された 44 例の入院期間は平均 19.8 日で、塗沫陽性であった 30 例の入院期間は 13.1 日であった。結核と診断された患者と 8 時間以上同室であった患者は延べ 152 名あった。医療従事者の接触者健診は、接触後 2 ヶ月時点の QFT 検査と年 2 回の胸部 X 線撮影を行った。接触者健診を要した職員は延べ 544 名であった。職種別内訳は、看護師 467 名、医師 42 名、その他 35 名であった。その他の職種は、理学療法士、作業療法士、言語療法士、看護助手等であった。このうち、保健所が接触者健診対象事例として対応に介入した事例は 7 例であった。結核接触者健診に要した費用は検査費用だけで約 540 万円であった。期間中の新採用者 (I 群) で QFT を行った

のは286名で、陽性2%、判定保留10%であった。ハイリスク職員（Ⅱ群）ではのべ344名に行い、陽性7%、判定保留12%であった。感染制御対策チームの検討により接触者健診対象者の約7%に結核の院内感染が発生していた。

平成24年度について

インフルエンザ対策に関するアンケート調査

回答締め切り日までに、429施設（47.7%）から回答があった。回答施設の運営は、入所＋短期入所＋通所158施設、入所のみ132施設、入所＋短期入所＋通所＋訪問56施設、入所＋短期入所43施設、入所＋通所29施設、その他6施設、記載無し5施設で、職員規模では50-74人が140施設と最も多く、次いで10-24人、25-49人の施設であった。利用者数は75-99人が166施設と最も多く、次いで10-24人、50-74人の53施設であった。指針は241施設で利用されていたが、43施設は必要ないと回答し、42施設は実用的でないとして回答した。利用した施設では、自施設の対策策定に利用するほか、自施設の対策と比較したり、学習・啓蒙の素材として利用したりされていた。医療機関の連携では、平常時は324施設で連携がなかったが、蔓延時には277施設で専門家に相談できると回答した。この場合の相談先は、同一法人などの提携医療機関が多かった。感染対策マニュアルは360施設で整備されており、インフルエンザ対策のマニュアルは380施設（88.6%）で整備されていた。職員が罹患した際の対応は290施設で決められていた。ボランティアや出入り業者の罹患時について定めていたのはそれぞれ38施設、21施設であった。面会制限について定めているのは148施設であった。通所利用者の罹患時の対応は135施設で定めていた。通所代替サービスにつき定めているのは28施設であった。ケアマネージャーとの連絡体制を定めているのは84施設であった。インフルエンザ対策の負担感については、人的負担になっているとの回答が66施設、経済的負担になっているとの回答が53施設、両方との回答が68施設であった。

インフルエンザ入院患者の調査

2012-2013年のインフルエンザおよびインフルエンザ後肺炎患者は13例で、A型12例B型1例であった。年齢は平均86.0歳（69～102歳）で、男性7例、女性6例であった。認知症を有する患者は6例であった。入院中発症の3例を除く入院期間：は平均12.2日（1～30日）であった。予後は、10例では軽快したが、肺炎で2例、脱水で1例が死亡した。いずれの臨床所見も認知症の有無で有意差は認めなかったが、認知症のある患者では、入院中に持続点滴自己抜去やマスク装着困難、個室からの勝手な歩行などの問題を生じる場合が認められた。

高齢者肺炎の研究

平成25年2月時点で15例を登録した、11例の時点で中間解析をおこなった。11例中

10 例が多剤耐性病原体を保有しており、うち 5 例は MRSA、5 例は ESBL 産生グラム陰性桿菌であった。プライマリーエンドポイントである 30 日生存率は、82%(9/11)であった。3 日目の臨床的効果を 11 例中 10 例に、7 日目の臨床効果を 11 例中 9 例に認めた。7 日目の細菌学効果は 11 例中 4 例に起炎菌消失を認めた。腎機能障害を含めた重篤な副作用は認めず、アルベカシンの血中濃度はすべて、有効血中濃度（ピーク 9mg 以上）に達していた。ADL の指標として用いた Barthel index は、改善をみとめなかった。

肺炎の研究

名古屋大学医学部附属病院を中心とした肺炎多施設研究で集められた MRSA 肺炎例は 105 例であった。そのうち、菌の解析ができなかった 3 例を除いた 102 例を解析対象とした。年齢分布は 65 歳以上が 85 例（83%）を占めた。肺炎病型分類では CAP 21 例、NHCAP 64 例、HAP-VAP 17 例であった。また、肺炎の重症度分類別にみると軽症 10 例、中等症 44 例、重症 35 例、超重症 13 例であった。NHCAP において重症度が高い傾向にあった。102 例中入院 30 日死亡 18 例（17.6%）、入院中死亡 27 例（26.4%）で、死因は肺炎 16 例（59.3%）、心疾患 3 例（11.1%）、老衰、悪性腫瘍、脳血管障害各 1 例（3.7%）、その他が 5 例（18.5%）であった。死亡率は CAP（14.3%）、NHCAP（23%）、HAP-VAP（35.3%）であった。検出菌は MRSA のみ 43 例（42.2%）、MRSA 以外に 1 菌種が検出された例は 40 例（39.2%）、2 菌種が検出されたのは 18 例（17.6%）であった。MRSA と同時に検出された菌としては、*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* などが多かった。MRSA のみが検出された 43 例中、主治医が MRSA 肺炎として抗 MRSA 薬を使用した例及び抗 MRSA 薬非使用の場合早期治療失敗がみられた例を真の MRSA 肺炎であったと考えると、その条件を満たす例は 13 例（30.2%）のみであった。初期抗菌薬として使用された薬剤は、ABPC/SBT29 例、CTRX26 例、MEPM19 例で抗 MRSA 薬が使用された例は 11 例しかなかった。抗 MRSA 薬が初期抗菌薬で使用された例と、他の例とで 30 日死亡、入院中死亡を比較したが、それぞれ 18.2%と 17.6%、27.2%と 25.3%で差はなかった。検出された MRSA 菌株の SCCmec 型別では、I 型 5 例、II 型 77 例、III 型 2 例、IV 型 15 例で、型別不明 3 例であった。この結果から、今回の 102 例中 84 例（82.4%）が院内獲得型 MRSA（HA-MRSA）、15 例（14.7%）が市中獲得型 MRSA（CA-MRSA）であった。CA-MRSA は CAP 例、NHCAP 例から検出されており、死亡率は HA-MRSA 検出例よりも高い傾向にあった。MRSA の持つ毒素として TST と PVL の保持率を解析したところ、TST は 34 株（33%）で、PVL は 1 株（1%）でみられた。

結核の研究

入院後に結核と診断された事例は 44 例であった。平均年齢 78.6 歳、男性 31 例、女性 13 例であった。このうち、排菌が認められたのは 30 例（平均年齢 77.2 歳）、塗沫顕鏡検査陰性で培養検査で結核菌が認められたのは 14 例（平均年齢 80.4 歳）であった。結核と診断

された 44 例の入院期間は平均 19.8 日で、塗沫陽性であった 30 例の入院期間は 13.1 日であった。結核と診断された患者と 8 時間以上同室であった患者は延べ 152 名であった。同室者への対応は保健所の指導に従い、保健所の介入がなかった事例については主治医による経過観察を行った。医療従事者の接触者健診は、保健所の指導に従ったが、保健所の介入のない事例についても感染制御対策室構成員により事例検討を行い、累積半日以上接触や同室、及び時間に関係なく挿管や吸引などハイリスク処置を行った職員等を接触者健診対象者とし、接触後 2 ヶ月時点の QFT 検査と年 2 回の胸部 X 線撮影を行った。接触者健診を要した職員は延べ 544 名であった。職種別内訳は、看護師 467 名 (86%)、医師 42 名 (8%)、その他 35 名 (6%) であった。その他の職種は、理学療法士、作業療法士、言語療法士、看護助手等であった。このうち、保健所が接触者健診対象事例として対応に介入した事例は 7 例であった。結核接触者健診に要した費用は検査費用だけで約 540 万円であった。期間中の新採用者 (I 群) で QFT を行ったのは 286 名で、陽性 2%、判定保留 10%であった。ハイリスク職員 (II 群) ではのべ 344 名に行い、陽性 7%、判定保留 12%であった。感染制御対策チームの検討により接触者健診対象者の約 7%に結核の院内感染が発生していた。

D. 考察と結論

高齢者施設に対するアンケート調査では、マニュアルの整備は進んできたが、内容には不十分な点も見られ、とくに出入り業者との接触や面会制限などを規定する必要性が感じられた。また施設閉鎖などの際の通所利用者の代替サービスの利用に関し、地域で対応できる仕組みを構築するなどの対応が必要と考えられた。

インフルエンザおよびその合併症による入院患者に認知症の併存症例を認めたが、認知症併存の有無により、年齢、性別、治療薬、在院日数に差を認めなかった。認知症を併存したために、入院中に持続点滴自己抜去やマスク装着困難、個室からの勝手な歩行など若干の問題を生じものの全体的には、認知症によるインフルエンザ治療の障害は認められなかったため、一般の急性期病院、療養型病床であっても対応可能であり、高齢者施設であっても重症化したり、脱水、肺炎などの合併症を生じたりしなければ、対応可能であると考えられた。

中間解析ではあるが、高齢者においても、ピペラシリン/タゾバクタムとアルベカシン併用療法は、高齢者の重症 HCAP 症例に、安全かつ有効に投与できるレジメンとして推奨できる可能性がある。アミノグリコシド系薬剤に関しては、初回投与量をシミュレーションすることにより、安全かつ有効な投与を実施できている。30 日生存は 82%で、研究継続が妥当と考えられる。副次的ではあるが、多剤耐性病原体保有リスクの的中率は 91%であり、今後症例をかさねることにより、多剤耐性菌を保有する患者の予測因子を提案できる可能性がある。しかし、長期的な ADL の改善に関しては、課題が残ると思われた。現時点では、本レジメンが第 III 相試験に進んでよいと判断される可能性が高い。

肺炎に関する多施設研究の結果では、NHCAPはその重症度は、CAPとHAP/VAPの間で、検出菌の分布、特に薬剤耐性菌の検出率からみると、肺炎球菌の検出が多いものの、NHCAPはCAPよりもHAPに近い傾向が見られた。こうした結果は今後NHCAPの治療戦略を考えて行く上で重要なデータになると考えられた。

多施設共同研究にて集められたMRSA肺炎症例102例では、肺炎病型別にはNHCAPで重症度が高い傾向にあった。しかし入院中死亡ではCAP<NHCAP<HAP-VAPの順に高く、病型分類は死亡率をよく反映していた。また、NHCAP例では入院30日以内の死亡率が20.3%と高く、初期の適切な治療が重要と考えられた。肺炎から検出されるMRSAはSCCmec typeでI, II, III型であるHA-MRSAが80%以上であったが、死亡率ではCA-MRSAが検出された例に多い傾向があった。これは海外で報告されているPVL産生によるものではなかったが、死亡例はすべてNHCAP例であった。

肺炎球菌菌血症の感染源は肺炎が最も多く、不明のものも約4分の1を占めた。検出された肺炎球菌のペニシリン感受性は良好で、いずれの例も適切な抗菌薬投与がなされたが、菌血症診断後間もなく死亡した例が3例見られた。莢膜血清型は、多くは23価肺炎球菌ワクチンでカバーされる型であったが、近年カバーされないnontypable型のものが増加傾向にあるようであった。死亡例3例中2例からの肺炎球菌分離株は23価肺炎球菌ワクチンでカバー可能であった型であり、ワクチンの接種のさらなる推進が必要と考えられた。

入院中に結核の診断を受けた患者の診療科は多岐にわたり、救急医療の様々な場面で結核感染のリスクがあることが窺われた。救急搬入される患者の中には意識不明で同居者の付添いがない等、病歴聴取が困難なこともある。そのため救命救急センターへの入室後や緊急手術後に結核既往や発症が判明する場合がある。接触者健診を行った対象者のうち、29名がQFT検査により結核感染を認め、潜在性結核との診断により抗結核薬の予防投与等を開始した。早期に予防投与を開始したことにより、現在までに発病者は観察されていない。結核感染リスクの高い病院においては、全職員を対象とし入職時にQFT検査を行うことが有効で、結核感染の成立をよりの確に判断できると考える。また、結核患者と判明する前に吸引や挿管などのハイリスク処置に関わる可能性の高い職員は、接触時健診とは別に年1回程度の定期的なQFT検査を用いた職員健診を行うことで、結核感染への対応を早期に始めることができると考える。医療従事者の結核感染を早期に発見し対策を講じることは結核の感染拡大を防ぐうえで非常に重要である。また、医療従事者が救命医療を優先する中で常に高齢者の結核発症リスクを意識することのためには、教育や指導が不可欠であるだけでなく、日常の手順に工夫を要すると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成23年度

- 1) Nakamura T, Matsushima M, Hayashi Y, Shibasaki M, Imaizumi K, Hashimoto N, Shimokata K, Hasegawa Y, Kawabe T.: Attenuation of transforming growth factor- β -stimulated collagen production in fibroblasts by quercetin-induced heme oxygenase-1. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 May;44(5):614-20. Epub 2011 Jan 7.
- 2) Yuta Hayashi, Kazuyoshi Imaizumi, Yoshinori Hasegawa, Naozumi Hashimoto, Miyoko Matsushima, Toshinobu Nakamura, Masataka Shibasaki, Kaoru Shimokata, Tsutomu Kawabe.: Quercetin protects against pulmonary oxidant stress via heme oxygenase-1 induction in lung epithelial cells. *Biochemical and biophysical research communications* 2012;417(1):169-74.

平成24年度

- 1) Matsumura Y, Nagao M, Iguchi M, Yagi T, et al. Molecular and clinical characterization of plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia: a comparison with extended-spectrum β -lactamase-producing and non-resistant *E. coli* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. Feb;19(2):161-8, 2013.
- 2) Shindo Y, Ryota I, et al. Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. submitted.
- 3) 鈴木奈緒子：感染管理におけるリスクマネジメント「アウトブレイクへの対応」-診療科体制の統合再編に伴い発生した *C.difficile* 感染集団発生への感染対策介入，臨床と微生物 39 (3), 86-89, 2012.
- 4) 鈴木奈緒子：多剤耐性緑膿菌 (MDRP)対策, *Nursing Mook* 66 感染対策パーフェクトガイド, 170-173, 2011.

2. 学会発表

平成23年度

- 1) 高齢者施設におけるインフルエンザ対策の問題点、北川雄一
第53回日本老年医学会学術集会 平成23年6月16日 東京
- 2) T. Kawabe, T. Nakamura, M. Matsushima, Y. Hayashi, M. Shibasaki, K. Imaizumi, N. Hashimoto, K. Shimokata, Y. Hasegawa:Heme oxygenase-1 induced by

quercetin attenuates TGF- β -stimulated collagen production in fibroblasts,
2011 ERS annual congress

- 3) M. Shibasaki, M. Nishikawa, Y. Kitagawa, K. Senda, K. Nakashima, F. Mizokami :Difference of patient background with pneumonia between monotherapy and combination. 2011 ERS annual congress
- 4) M. Shibasaki, M. Matsushima, Y. Kitagawa, T. Kawabe :New biomarkers for LTBI in IGRAs supernatants. 2011 ERS annual congress
- 5) 富田ゆうか、井口光孝、八木哲也 当院における肺炎球菌菌血症例の臨床的検討、第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 平成 23 年 11 月 24~26 日 奈良

平成 24 年度

- 1) Jun Takeda, Masataka Shibasaki, Fumihiko Mizokami, Mitsuru Ohdate, Yuichi Kitagawa, Mitsunori Nishikawa, Kazuyoshi Senda, Kazumitsu Nakashima. Safety and Efficacy of Piperacillin/Tazobactam and Arbekacin Combination Therapy in Elder Patients with Health-Care-Associated Pneumonia (HCAP). The 8th congress of the European Union Geriatric Medicine Society 2012, Brussels Belgium.
- 2) 市川和哉, 井口光孝, 富田ゆうか, 八木哲也 MRSA 菌血症再発例の検討 第 86 回日本感染症学会総会学術集会 長崎 平成 24 年 4 月
- 3) 鈴木奈緒子 結核病床を有さない救命救急医療を担う地域中核病院における結核院内発症の実態と結核感染対策の課題 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会 2012.4.25 (長崎)
- 4) 鈴木奈緒子 救命救急医療を担う病院における針刺し等血液・粘膜曝露事故発生の関連要因 第 16 回日本看護管理学年次大会 2012.8.24 (札幌)
- 5) 鈴木奈緒子 結核病床を有さない病院における結核発生とクオンティフェロン T ゴールドを用いた結核感染対策 第 43 回日本看護学会-看護管理-学術集会 2012.10.3 (京都)
- 6) 鈴木奈緒子 早川恭江 救命救急センターを有する病院における血液培養採取時の皮膚消毒手順の変更とその効果 第 55 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 2012.11.5 (福岡)
- 7) 鈴木奈緒子 救命救急医療を担う病院における結核院内発生と結核感染対策 第 28 回日本環境感染学会総会 2013.3.1 (福岡)
- 8) 鈴木奈緒子 救命救急センターを有する病院における血管内留置カテーテル関連感染対策に関する検討-ICU と外科病棟で CRBSI サーベイランスを実施して- 第 43 回日本看護学会-成人看護 I-学術集会 2012.9.20 (仙台)
- 9) 鈴木奈緒子 前川裕子 北川雄一 高齢者医療ケア場面における感染防御行動、手

- 指衛生に関連する要因の検討 第 53 回日本老年医学会学術集会 2011.6.17 (東京)
- 1 0) 鈴木奈緒子 前川裕子 介護老人保健施設および介護老人福祉施設の介護職員が行う感染対策に関連する要因
第 42 回日本看護学会-地域看護-学術集会 2011.8.24 (香川)
- 1 1) 鈴木奈緒子 前川裕子 北川雄一 介護老人福祉施設およびグループホームの感染ハイリスク場面における看護介護職員の感染予防対策行動に影響を及ぼす要因
第 85 回日本感染症学会総会・学術講演会 2011.4.22 (東京)
- 1 2) 鈴木奈緒子 医療ケア場面における看護師の手指衛生の遵守率向上を目指した取り組みとしてのリンクナースによる自部署監査の効果
第 42 回日本看護学会-看護教育-学術集会 2011.10.5 (松山)
- 1 3) 鈴木奈緒子 早川恭江 診療科体制の統合再編に伴い発生した C.difficile 感染集団発生と ICT による早期把握と感染対策介入について
第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 2011.11.24 (奈良)
- 1 4) 鈴木奈緒子 加藤千景 外科病棟における中心静脈カテーテル関連感染 (CRBSI) 予防対策への ICT 介入とその効果 第 27 回日本環境感染学会総会 2012.2.4 (福岡)

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