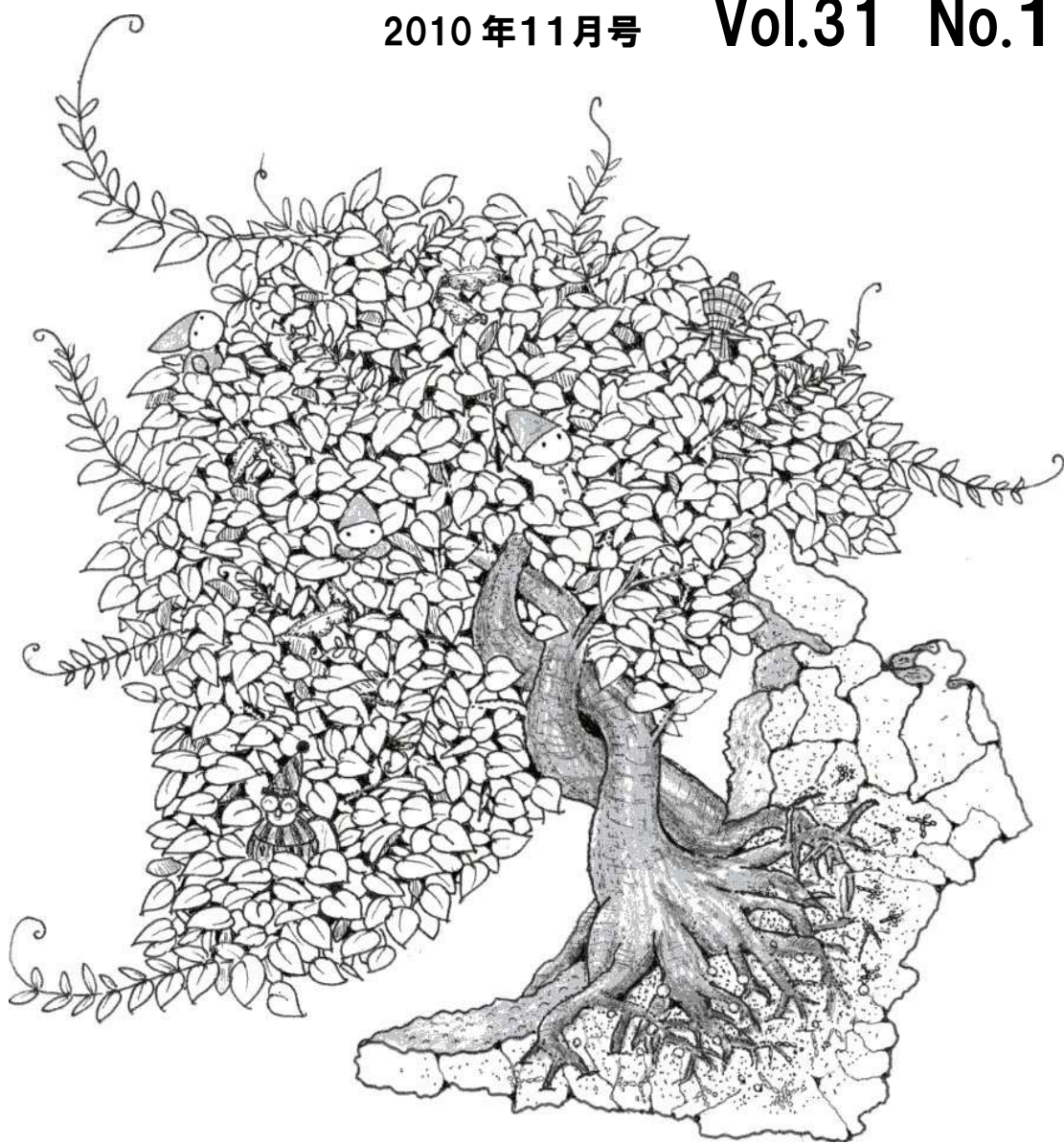


Letters to the Clinical Microbiology Laboratory

白金耳

2010年11月号

Vol.31 No.11



大阪府臨床検査技師会 学術部 微生物検査部門



お知らせ

・ 今月の定期講習会

赤木 征宏

基礎講座報告

・ 『ゼロからの薬剤感受性検査』

宇都宮 孝治

ぼくとおやじの知識箱

・ 『医療関連感染サーベイランスについて
～人工呼吸器関連肺炎サーベイランス編～』

中家 清隆

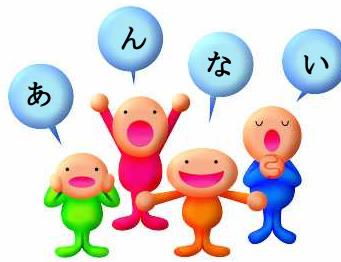
バイキン Quiz

赤木 征宏

(敬称は略させていただきました)

今月の定期講習会は

11月22日(月) 大阪医療技術学園専門学校で開催いたします。



今月の定期講習会

テーマ： 1. 『インフルエンザ関連情報』

－2009年度新型インフルエンザを中心として－』

2. 『肺炎球菌の迅速測定キットの有用性について』

－ラピラン肺炎球菌のご紹介－』

講師： 1. デンカ生研株式会社 竹内紀彦

2. 大塚製薬株式会社 富田賢三

日時：平成22年11月22日（月） 18：30～20：00

場所：大阪医療技術学園専門学校

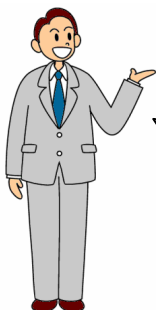
（〒530-0044 大阪市北区東天満 2-1-30）

評価点：専門－20点（会員証をお持ちください）

参加費：会員500円、非会員3000円

連絡先：（財）大阪府警察協会大阪警察病院 赤木 征宏

e-mail：akg@oph.gr.jp



今回は微生物検査トピックスとして2つご講演をいただきます。

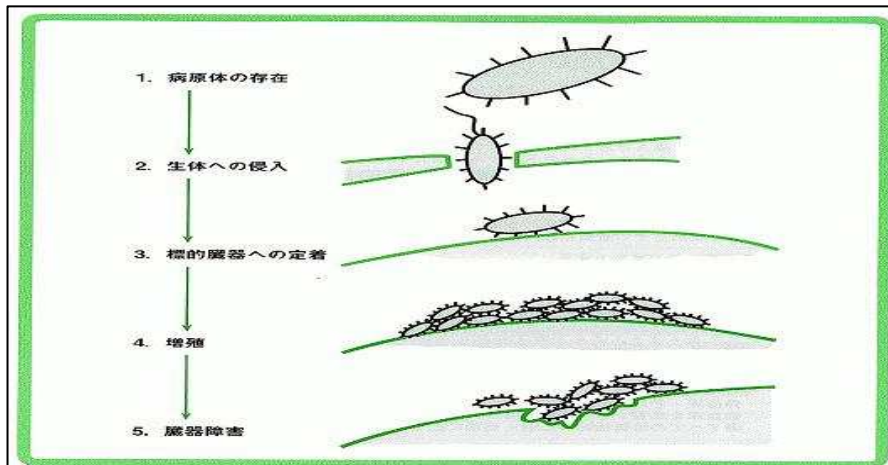
昨年は新型インフルエンザのパンデミックで皆様の施設も大変だったのではないのでしょうか。「今年はいったいどうなるの？」昨年度の検証もふまえて、今年のインフルエンザ情報と最新ワクチン事情についてお話をいただきます。また、ラピラン肺炎球菌は新しく発売される喀痰からの肺炎球菌検出キットです。既存のキットとの違いや有用性も含めてお話をいただきます。皆様奮ってご参加ください。

基礎講座報告

ゼロからの薬剤感受性検査

近畿大学医学部附属病院 中央臨床検査部
宇都宮 孝治

平成 22 年 6 月 17 日の微生物検査～若葉マーク講習会～ゼロからの薬剤感受性検査の内容を報告します。



【病原体の存在＝感染とは限らない】

病原体がいても、菌が定着しているだけで、生体には害を与えることのない状態…

「保菌 (colonization)」⇔「感染 (infection)」とは区別

保菌者に対し、除菌はときに感染対策上必要なこともあるが、原則として保菌だけでは抗菌薬を投与しないのが、感染症診療の基礎。

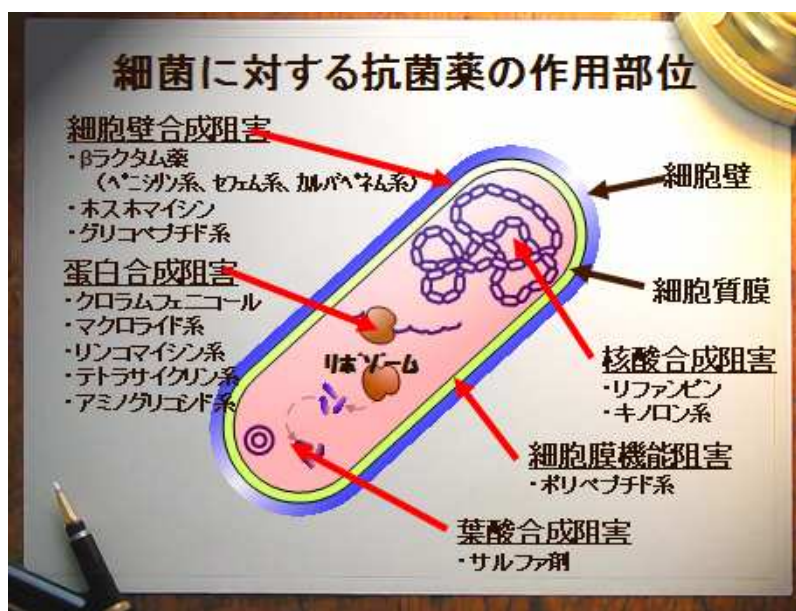
【感染症の治療指針】

- ・原因療法（化学療法） - 感染症を引き起こした病原体の排除
- ・対症療法 - 随伴症状の改善
- ・免疫補助療法 - 宿主の抵抗力の改善

【感染症の化学療法指針】

- ・疾病が感染症であるかどうかの確認
- ・どの臓器の感染症か
- ・原因菌はどれか
- ・投与すべき抗菌薬はどれか
 - （臓器移行性、薬剤感受性）
- ・感染症の重症度はどうか
- ・患者の状態はどうか
 - 基礎疾患の有無、高齢者、妊婦、免疫不全、など
 -

【抗菌薬】



【抗菌薬を選択投与するための原則】

- ・ 原因菌の決定とその薬剤感受性結果を参考とする
 - － 治療を行う前に、原因菌の検査を行い、その薬剤感受性結果に従って抗菌薬を選択していく
 - － 起炎菌が不明の場合、原因菌を推定して、それに合った抗菌薬を選択する
- ・ 感染臓器への移行がよいもの
 - － 肺への移行が高いもの
 - ・ マクロライド、テトラサイクリン、βラクタム、ニューキノロン
 - － 肝・胆汁への移行が高いもの
 - ・ マクロライド、βラクタム、ニューキノロン
 - ・ アミノグリコシドは低い
 - － 腎への移行が高いもの
 - ・ ほとんどの抗菌薬
 - ・ マクロライドは低い
 - － 髄液への移行が高いもの
 - ・ サルファ薬、クロラムフェニコール
 - ・ 炎症があればβラクタム
- ・ 副作用の少ないもの
 - － 薬物アレルギーなどの病歴の聴取は大切
 - － ほかの薬剤との相互作用に注意する
- ・ 経済性
 - － 高価な抗菌薬が必ずしも高い臨床効果が得られるものではない
 - － 廉価の抗菌薬によって十分対応できる感染症は多い
- ・ 患者の状態
 - － 免疫不全患者：殺菌作用の抗菌薬を選ぶ
 - － 肝・腎障害者、高齢者：抗菌薬の排泄特性を知り、投与間隔をあけたり、投与量を調整する

【抗菌薬の投与計画】

- ・ 抗菌薬の投与経路
 - 経口投与は一般に軽症ないし、中等症、注射投与は重症感染症でなされ、局所療法は抗菌薬の移行の低い部位の感染症に局所注入（関節腔内、胸腔内投与など）や吸入療法としてなされる
- ・ 投与量・投与間隔・投与回数
 - 抗菌薬の体内動態、原因菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）、患者の条件（小児、高齢、腎機能低下など）によって異なる
 - 抗菌薬の殺菌作用は、体内での抗菌薬濃度とピーク濃度が重要であるものと、MIC 以上の有効濃度の持続時間（time above MIC）が重要であるものがある
 - 抗菌薬が細菌と短時間接触した後に細菌の増殖を一定時間抑制する効果 post antibiotic effect（PAE）を示すものと、示さないものがある

【臨床効果に及ぼす主な体内動態パラメータ】

- ・ 総投与量、ピーク濃度（C_{max}）が重要なもの
 - アミノグリコシド、ニューキノロン
- ・ MIC 以上の持続時間（time above MIC）が重要なもの
 - β ラクタム、グリコペプチド
- ・ PAE（post antibiotic effect）を示すもの
 - グラム陽性菌に対して： β ラクタム、アミノグリコシド、ニューキノロン、マクロライド、テトラサイクリン
 - グラム陰性菌に対して：アミノグリコシド、ニューキノロン

【抗菌薬の併用療法】

- ・ 併用の目的
 - 抗菌スペクトラムの拡大
 - 相乗効果の期待
 - 薬剤不活化酵素（ β ラクターマーゼなど）の抑制
 - 副作用発現の軽減
 - 耐性菌出現の防止
- ・ 併用療法の実際
 - 複数菌感染症：単剤では抗菌スペクトラムをカバーできない場合
 - 重症感染症：緊急を要する場合、原因菌不明の場合
 - 併用効果が明らかな症例
 - ・ 感染性心内膜炎（緑色連鎖球菌、腸球菌による）
 - ・ ペニシリン+アミノグリコシド
 - ・ 顆粒球減少時のグラム陰性桿菌感染症
 - ・ β ラクタム+アミノグリコシド
 - ・ 緑膿菌敗血症
 - ・ 抗緑膿菌性 β ラクタム+抗緑膿菌性アミノグリコシド

【薬剤感受性検査はなぜ必要か？】

- ・ 抗菌薬の有効性を高める
- ・ 副作用の軽減または防止
- ・ 耐性菌の出現を抑制する
- ・ 抗菌薬の適正使用（費用対効果の優れた投与法の実施）

【薬剤感受性検査の種類】

- ・ ディスク拡散法（disk diffusion method）
 - － Kirby-Bauer 法
 - － 濃度勾配ディスク法（E テスト）
- ・ 希釈法（dilution method）
 - － 微量液体希釈法（broth microdilution method）
 - － 寒天平板希釈法（agar dilution method）

《ディスク拡散法の注意点》

- ・ 抗菌薬ディスクの薬剤含有量のバラツキ（許容範囲 25%）
- ・ 含有薬剤の力価低下
- ・ ディスクの状態
- ・ 使用培地
- ・ 細菌の活性
- ・ ディスクの置き方
- ・ 判定
- ・ ディスクの保存
- ・ 培地組成、成分
- ・ 使用時の培地の状態
- ・ 接種菌量
- ・ 培養条件

ディスク法は、簡便で広く普及しているが、一定のルールを無視して安易に行うと、成績に“バラツキ”が生じ、再現性のない結果を招いてしまうので、よく理解した上で使用することが大切です！

《使用培地》

各々定められた培地を使用する。

CLSI では、日常の感受性検査を実施する際、ミューラー・ヒントン寒天培地が推奨されている。

●ミューラー・ヒントン寒天培地について

⇒ミューラー・ヒントン寒天培地で増殖する好気性菌または通性嫌性菌だけが、本培地を用いて検査するのに適する。

●ミューラー・ヒントン寒天培地では十分増殖が得られない菌株の検査

Haemophilus spp. , *Neisseria gonorrhoeae* ,
Streptococcus pneumoniae , viridans streptococci ,
 β -溶血性 streptococci
⇒CLSI 記載の適切な培地を用いる

《ディスク拡散法の適応菌種》

適応菌種：

Staphylococcus spp. *Enterococcus* spp. 腸内細菌科、*P. aeruginosa*、
Acinetobacter spp. *B. cepacia*、 *S. maltophilia*、*Haemophilus* spp.
N. gonorrhoeae、*Streptococci* など

適応のない菌種： それ以外の菌種

《使用時の培地の状態》

- ・ 培地の厚さ：均等に 4 mm 厚さであることが望まれる。
阻止円は、厚ければ小さく、薄ければ大きく現れる。
- ・ 培地の表面：
過剰の水分は除かれていなければならない。

培地表面、シャーレの蓋の表面に過剰の水分が認められた時は、フラン器内で培地面上側にして少し蓋をずらし、20～30 分程度放置し、水分を蒸発させてから使用する。乾燥しすぎてても不良の結果を招くので注意すること。

《菌液調整》

感受性検査には、正確に菌量濃度を調製することが大切です！！

McFarland 標準液：

McFarland 0.5 は、 1.5×10^8 CFU/ml となる。

- ・ CFU = colony forming units
(コロニーを形成する単位⇒生菌数)

【ディスク拡散法の実施手順】

1. 接種用菌液の調製 新鮮な菌を用いる

①対数期増殖菌を用いる方法：

- ・ 4～5 ml の液体培地（トリプチケース・ソイ・ブロスなど）に被検菌を接種
- ・ McFarland 0.5 以上の濁度になるまで、35℃で2～6 時間程度培養
- ・ この増菌させた菌液を、滅菌 0.9%食塩水またはブロスで、McFarland 0.5 の濁度に調整

②培養コロニーからの直接菌液を調整する方法：

- ・ 血液寒天培地などに 18～24 時間純培養
- ・ 被検菌を、直接滅菌生食水やブロスで、McF. 0.5 の濁度に調製

2. 寒天平板への接種

接種用菌を調整後、15 分以内に以下の操作を行う。

①滅菌綿棒を接種用菌液に浸し、試験管壁に綿棒を押し付けて過剰な菌液を取り除く。

②ミューラーヒントンⅡ寒天培地に、綿棒で全面に画線塗抹して接種する。

2 回以上この動作を繰り返す。その度ごとに平板を約 60 度 ずつ回転させ、接種菌の分布を均一化する。

③塗布後、培地表面が濡れている場合は 3～5 分ほど放置し、水分を吸収させる。

3. ディスクの設置 <ディスクの置き方>

…ディスクの寒天への密着度によって成績は異なる。

- ・菌接種後 15 分以内にディスクを置く。
- ・ディスクは、シャーレの縁から 16～17 mm 以上、各ディスクの間隔は、中心から 24 mm 以上離して並べる。
(ディスクの数は、φ 15 c m の平板では 12 枚まで、φ 10 c m の平板では 5 枚まで)
- ・ディスクをつまむピンセットは、火焰滅菌後冷ますか、消毒綿で消毒後乾燥させ、滅菌状態で使用)
- ・ディスクは寒天培地上に均一に密着させる。
- ・抗菌薬によっては、即座に拡散してしまうので、いったん寒天表面にディスクを置いたら、移動させてはならない。

4. 培養条件

培養温度、培養時間などの条件は阻止円直径に影響を与える。

- ・ディスクの密着を確認するためには、培地は裏返して培養する方が望ましい。
- ・35℃で16～18時間培養する。
- ・培養に炭酸ガスを必要とする細菌、例えば *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* などは、5%CO₂条件下で培養。
Campylobacter spp. *H. pylori* は微好気培養 (ガス発生パックなどを使用する)
- ・*Staphylococcus* spp. や *Enterococcus* spp. の場合は、耐性を見逃さないために、VCM や MPIPC の判定は24時間培養後、判定する。

【濃度勾配法 (concentration gradient) : E-test】

(特徴)

- ・薄い樹脂製のテストストリップに抗菌薬が濃度勾配を持たせてコーティングされている。
- ・操作はディスク法、結果は寒天平板希釈法に準じ、MIC 値を測定できる。
- ・栄養要求の厳しい菌や培養時間の長い菌 (嫌気性菌、酵母様真菌、糸状菌、抗酸菌、*H. pylori* など) の MIC 値を測定できる。
- ・CLSI/NCCLS に判定基準がない抗菌薬の MIC 値を測定できる。
- ・薬剤相乗効果の測定にも使用可能

【希釈法】

《液体培地希釈法》 (微量液体希釈法)

液体培地で薬剤の 2 倍希釈系列を作成、被検菌を接種、培養を行う、菌の発育の濁度から最小発育阻止濃度 (MIC) を判定する。

MIC-最小発育阻止濃度 Minimum inhibitory concentration :

血中あるいは、組織内濃度で菌の発育が阻止される濃度 (免疫低下のない患者)

MBC-最小殺菌濃度 Minimum bactericidal concentration :

血中あるいは、組織内濃度で菌が殺菌される濃度 (免疫力の低下した患者)

MFC-最小殺真菌濃度 Minimum fungicidal concentration :

血中あるいは、組織内濃度で真菌が殺菌される濃度 (免疫力の低下した患者)

《寒天平板希釈法》

2 倍希釈系列の薬剤を含有した寒天培地に被検菌を接種し、培養を行う。
菌の発育の有無より最小発育阻止濃度を判定する。

【ブレイクポイント】

■感受性結果で MIC 値やディスク阻止帯直径で出されても、それがどのような意味を持つものかわからなければ、その成績を治療に反映させることはできない。

“起因菌に対する抗菌剤の MIC がどの程度であれば、治療効果が期待できるのか？”が重要。

■ In vitro における感受性試験の成績は、原則的には治療上の有効を示す「感性」と、無効性を表す「耐性」の 2 カテゴリーに区分される。この分岐点が「ブレイクポイント (BP)」と呼ばれる。

- ・ CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の基準
- ・ 日本化学療法学会の基準
- ・ PK/PD パラメータ
- ・ EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
 - － 英国 (BSAC)、フランス (CA-SFM)、オランダ (CRG)、ドイツ (DIN)、ノルウェー (NWGA)、スウェーデン (SRGA)

臨床検査標準化協会 (CLSI)

Clinical and Laboratory Standards Institute

旧 NCCLS (米国臨床検査標準委員会)

2005 年 1 月より組織名称変更

※ NCCLS : National Committee for Clinical Laboratory Standards

《CLSI 感受性測定法の成績解釈》

- ・ CLSI の菌種別 breakpoint は国際的な標準とされているが、対象疾患が限定されていない。
- ・ 米国で使用可能な抗菌薬の投与量および投与方法を基準とした解釈方法である。
- ・ 菌種別に感受性 (S) ・ 中間 (I) ・ 耐性 (R) がある。
- ・ 感受性 (S)
 - ・ 常用の投与量で、抗菌薬が到達しうる濃度により発育が抑制される濃度
- ・ 中間 (I)
 - ・ 抗菌薬が生理学的に濃縮される部位または薬剤投与量を常用量より多くした場合に臨床的に利用可能な濃度
- ・ 耐性 (R)
 - ・ 常用の投与量および投与スケジュールでは、発育が抑制されない濃度

《日本化学療法学会の成績解釈》

- ・ 原則として菌種が異なっても MIC 値が同じであれば同様の効果が得られると仮定したうえで設定されている。
- ・ 各抗菌薬の常用投与量・組織移行性・作用時間 (半減期) ・ 最高血中濃度などの基礎データを重視し、感染部位および病態による breakpoint MIC (BP-MIC) を計算式により理論値として設定した。
- ・ BP-MIC (breakpoint MIC) は抗菌薬の臨床効果 (80% 以上の有効率) が期待できる値とし、BP-MIC が高い薬剤は有効性を期待できる MIC 幅が広いことを意味する。
- ・ これらは基礎データの蓄積や新規抗菌薬などについて改訂される可能性もある。
- ・ 詳細は日本化学療法学会誌を参照すること

《PK/PD パラメータと感受性検査》

PK(pharmacokinetics):薬物動態

- 薬物投与後の経過時間と血中薬物濃度の関係

PD(pharmacodynamics):薬力学

- 血中薬物濃度と薬物効果の関係
- ・ 体内に投与された薬物は薬物自身がもつ ADME

【吸収 (absorption), 分布 (distribution), 代謝 (metabolism), 排泄 (excretion)】
の性質により、体内に拡散、分布した後に病変部に到達する。

しかし、薬物を投与された患者の基礎疾患や薬物の到達する標的(臓器)、その後の細胞応答に関わる蛋白質などの生体成分が個々に違うため、薬物に対する反応が異なる。

【精度管理】

①目的：精度管理計画の目的

- ・ 感受性検査の正確性のチェック
- ・ 検査に用いる試薬の品質チェック

精度管理標準株：

可能な限り遺伝的に安定で変異し難く、目的に適したもの、適切に管理されたものを使用する

②管理用菌株

数種の菌株を公的機関から入手する

- ・ *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
- ・ *Enterococcus faecalis* ATCC 29212
- ・ *Escherichia coli* ATCC 25922
- ・ *Haemophilus influenzae* ATCC 49247
- ・ *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 など

【耐性菌】

・ 細菌の薬剤に対する耐性メカニズム

- ・ 薬剤不活化酵素の産生
- ・ 薬剤作用点の変化
- ・ 細胞内への透過性の低下
 - 取り込み阻害
 - 排出増大

・ 問題となる主な耐性菌

《グラム陽性菌》

- 1 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
- 2 バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA)
- 3 ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)
- 4 バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)

《グラム陰性菌》

- 5 多剤耐性緑膿菌 (MDRP)
- 6 メタロβ-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌 (MBL)
[緑膿菌、セラチア菌、アシネトバクター等]

- 7 基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌 (ESBL)
〔大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス ミラビリス等〕
- 8 AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌
〔大腸菌、セラチア、エンテロバクター等〕
- 9 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR)
- 10 多剤耐性淋菌(ニューキノロン、ペニシリン、テトラサイクリン、セフェム)

《抗酸菌》

- 11 多剤耐性結核菌 (MDRTB)

【「CLSI M100-S20」2010 年度感受性検査基準改正点

CLSI M100-S20 における主な変更点】

◎腸内細菌科

セファゾリン、セフォタキシム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフトラジジム、アズトレオナムのブレイクポイント(BP)を変更(以前より低く設定)。

新基準を用いた場合には、治療のための ESBL スクリーニング試験および確認試験は実施不要。
エルタペネム、イミペネム、メロペネムの BP を変更(以前より低く設定)、ドリペネムの BP を追加。

新基準を用いた場合には、治療のためのカルバペネマーゼ産生試験は実施不要。

セファロチンは尿検体でのみ報告。

◎その他

腸球菌における β ラクタマーゼ試験は実施についてのコメントを削除。

セフトロリンおよびセフトヒビプロールは抗 MRSA 活性のあるセファロsporin系薬としてセフェム系のサブクラス分類を新設定。

S. bovis は感受性試験においては *Streptococcus* spp. *viridans* Group の基準に従う。

Streptococcus spp. *viridans* Group では「ペニシリン感受性」を他の β -ラクタム系薬剤の結果予測に用いてはならない。

MRSA は *mecA* 遺伝子を保有するか、オキサシリン MIC $\geq 4.0 \mu\text{g/ml}$ の菌株であると定義する。

M100-S20 にて BP が定義されている全菌種群において、CSF の分離株ではセファマイシン系薬剤を報告しない。

◎腸内細菌科における変更点 (Table 2A 関連)

ディスク拡散法、MIC 法でセファゾリン、セフォタキシム、セフトラジジム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、アズトレオナムの BP を変更。

ディスク拡散法、MIC 法でエルタペネム、イミペネム、メロペネムの BP を変更、ドリペネムの BP を追加。

⇒変更理由: これまでは、ESBL やその他の β -ラクタマーゼ耐性菌などが出現していない 20 年以上前に確立された BP を使用。 β -ラクタム系薬に対する耐性メカニズムに関する情報の蓄積。薬力学試験/薬物動態試験(PK/PD)を考慮した新 BP を確立。

【抗酸菌薬剤感受性検査】

- ・ 小川培地：比率法、絶対濃度法、耐性比率法、拡散法
- ・ 寒天・液体培地：最小発育阻止濃度（MIC）測定法、比率法

結核菌検査指針 2007 では比率法が標準法として認定されている

【抗酸菌感受性検査の主な方法】

- ・ マイクロタイター法
 - － ビットスペクトル-SR：極東製薬
- ・ ウェルパック法
 - － ウェルパック培地 S：日本ビーシージーサプライ
- ・ MGIT 法
 - － BACTEC MGIT960 結核菌薬剤感受性検査用システム：日本ベクトンディッキンソン
- ・ MIC 測定用
 - － ブロスミック MTB-1：極東製薬

【真菌薬剤感受性検査】

- ・ 1992 年 CLSI (旧 NCCLS) から macrodilution 法による抗真菌薬の薬剤感受性試験が報告された (M-27P)。しかし、この測定法では試薬や薬剤を多量に必要とし、操作も煩雑なため日常検査には不向きであった。
- ・ 1995 年に CLSI の方法を改善した microdilution 法が日本医真菌学会から提案された。
- ・ CLSI も 1997 年、2002 年と RPMI1640 を基礎培地とする microdilution 法を含めた標準法 (M27-A、M27-2A) へと改訂した。
- ・ 糸状菌に対する薬剤感受性試験の標準法 (M38-A) も CLSI より 2002 年に提案されている。

【測定キット】

- ・ 酵母様真菌 FP 栄研 (フローズンプレート)
- ・ 酵母様真菌 DP 栄研 (ドライプレート)
- ・ ASTY
- ・ E テスト

【CLSI 法による糸状菌の感受性検査 (概略)】

- ・ 対象菌の前培養：ポテトデキストロース培地 (斜面) にて 35℃、7 日間の培養、Fusarium spp. は 48～72 時間後、25～28℃、7 日間の培養
- ・ 接種菌液の準備：分生子の懸濁液を 530nm にて吸光度 0.09～0.17 (透過率 68～82%) に調整する
- ・ 菌接種：調整した接種菌液を RPMI1640 培地にて希釈 (1:50) し、 $0.4\sim5\times10^4$ CFU/ml としたものを各種抗真菌薬と混合する
- ・ 培養時間：35℃ にて Rhizopus spp. は 24 時間、Aspergillus spp., Fusarium spp., Sporothrix schenckii は 48 時間、Pseudallescheria boydii は 72 時間、遅発育菌は 48 時間～96 時間の培養を行う。2 相性菌は 5～7 日間培養を行う
- ・ 結果の判定：発育コントロール (drug free) と発育の程度を比べる AMPH-B：発育が全くみられないポイント (スコア 0)、5-FC, FLCZ, KCZ：発育コントロールの 50%を抑制しているポイント (スコア 2)、ITCZ, new triazoles：発育が全くみられないポイント (スコア 0)

ばくとおやしの知識箱

医療関連感染サーベイランスについて (人工呼吸器関連肺炎サーベイランス編) (Ventilator Associated Pneumonia : VAP)

大阪市立大学医学部附属病院 中央臨床検査部
中家 清隆

(はじめに)

医療関連感染サーベイランスについて、平成 20 年で概要を昨年は BSI について紹介させて頂きました。今回はターゲットサーベイランスの中から、人工呼吸器関連肺炎 (Ventilator Associated Pneumonia : VAP) についてご紹介させて頂きたいと思います。

(目的)

- ・ 人工呼吸器関連肺炎の発生状況を把握する。
- ・ 自施設での日常的な感染の発生率：ベースラインをとらえる。
- ・ ケア改善などを行った場合の効果の判定。

(対象)

対象は概要編でも述べましたが、ハイリスク（感染のリスクが高い）、ハイボリューム（頻回に実施する）、ハイコスト（感染を発症した場合病院経営、法的責任など損失を生じる可能性がある）です。人工呼吸器関連肺炎は気管内チューブや気管切開などを介して持続的に呼吸をコントロールあるいはアシストするためのデバイスを使用後 48 時間以降に発生する肺炎と定義されています。人工呼吸器の装着が一日増えるごとに約 1%の人工呼吸器関連肺炎の発生リスクは高くなると言われています。

対象としましては以下のとおりになると思います。

- ・ 人工呼吸器の使用量の多い病棟（診療科）
- ・ 使用期間の長い病棟（診療科）
など
- ・ 逆にサーベイランス対象として適さない対象としては、肺炎が原因で入院されることが多い病棟（診療科）で人工呼吸器の装着前から肺炎を発症しているケースが多い場合はサーベイランスを行う意義は低くなると考えられます。

(人工呼吸器関連肺炎の原因)

人工呼吸器関連肺炎の原因ですが、人工気道が留置されることにより、私たちが元々持っている気道の生体防御機能がバイパスされ下気道へ細菌が侵入するが原因と考えられます。気道は外部から侵入してくる埃や細菌、ウイルスなどの異物を下気道へ侵入させないためのフィルター機能やクリアランス機能、吸い込む空気に湿度を与える加温加湿機能を持っています。しかし人工呼吸器が装着されるケースは、そこに気管チューブや気管切開チュー

ブ等の人工気道が留置されるため、これらの機能がバイパスされます。その結果、上気道の細菌がカフと気道壁の間からあるいは人工気道から直接下気道へ侵入し、生体の防御機能が低下しているときに VAP を発症すると思われます。

(発症時期による違い)

VAP は発症時期により、大きく 2 つに分類されます。
気管挿管 48～96 時間以内に発症した肺炎を早期 VAP、気管挿管 96 時間以降に発症した肺炎を晩期 VAP と分類します。

早期 VAP は抗生物質感受性菌が起炎菌であることが多いのですが、晩期 VAP は、緑膿菌、アシネトバクター、MRSA など耐性菌が原因菌であることが多いと報告されています。

そのため、晩期 VAP を合併した場合、死亡率や合併症発生率が増加するなどの問題点が発生し、治療や管理を更に難渋させる傾向があると思われます。

(判定基準と判定について)

感染症の判定はサーベイランスの結果を大きく左右します。信頼できるデータを得るためには客観的な判定を行う必要があります。サーベイランス結果は全米医療安全ネットワーク (NHSN) のデータベースと感染率等を比較する場合は NHSN の判定基準 (以下に記載) を使用する必要があります。使用比および感染率を算出して頂き比較します。

器具使用比：のべ人工呼吸器使用日数/のべ入院患者数

リスク調整感染率：VAP 発生件数/のべ人工呼吸器使用日数×1000

肺炎(臨床的に定義される肺炎) PNU1

放射線検査	徴候・症状・検査
連続 2 回以上の胸部 X 線撮影で以下の少なくとも 1 つがある： ・新たな/進行性で一貫した浸潤影 ・硬化像 ・空洞形成 ・気腫 (1 歳以下の乳児) 注：基礎疾患のない患者では、1 回の確定的な胸部 X 線所見でもかまわない。	以下のうち少なくとも 1 つ以上 ・他に認められる原因のない発熱 (38℃以上) ・白血球減少 (4000/mm ³ 未満) ないしは白血球増多 (12, 000/mm ³ 以上) ・70 歳以上の場合、他に認められない原因による精神状態の変化 さらに、以下のうち少なくとも 2 つ以上 ・膿性喀痰の新たな出現、喀痰の性状の変化、気道分泌物の増加、吸引の必要性増加 ・咳、呼吸困難あるいは頻呼吸が新たに出現または増悪 ・ラ音、気管支呼吸音 ・ガス交換の悪化 (例：酸素飽和度低下 [PaO ₂ /FiO ₂ が 240 以下]、酸素要求量増加、換気要求量増加)

肺炎(通常の細菌性あるいは糸状菌による、特異的臨床検査所見のある肺炎)PNU2

放射線検査	徴候・症状	検査
連続2回以上の胸部X線撮影で以下の少なくとも1つがある： ・新たな/進行性で一貫した浸潤影 ・硬化像 ・空洞形成 注：基礎疾患のない患者では、1回の確定的な胸部X線所見でもかまわない。	以下のうち少なくとも<u>1つ</u>以上： ・他に認められる原因のない発熱(38℃以上) ・白血球減少(4000/mm³未満)ないしは白血球増多(12000/mm³以上) ・70歳以上の場合、他に認められない原因による精神状態の変化 以下のうち少なくとも<u>1つ</u>以上 ・膿性喀痰の新たな出現、喀痰の性状の変化、気道分泌物の増加、吸引の必要性増加 ・咳、呼吸困難、頻呼吸が新たに出現または増悪 ・ラ音、気管支呼吸音 ・ガス交換の悪化(例：酸素飽和度低下[PaO₂/FiO₂が240以下]、酸素要求量増加、換気要求量増加)	以下のうち少なくとも1つ以上： ・その他の感染源に関連しない血液培養陽性⁸ ・血液中に同定されたものと同じ病原体が喀痰培養で陽性 ・胸水培養で陽性 ・汚染が最小限のLRT検体(例：BALまたは擦過検体)の定量的培養で陽性 ・35%BALにて得られた細胞が直接鏡検(例：グラム染色)により細胞内細菌を含む ・組織病理的検索により以下の肺炎所見のうち少なくとも1つが示される： (1) 細気管支や肺泡にPMNの強い集積を伴う、膿瘍形成または硬化巣 (2) 肺実質の定量的培養で陽性 (3) 菌糸体や仮性菌糸による肺実質浸潤の証拠

肺炎(ウイルス、レジオネラ、クラミジア、マイコプラズマ、その他の特殊な病原体による、特異的臨床検査所見のある肺炎) PNU2

放射線検査	徴候・症状	検査
連続2回以上の胸部X線撮影で以下の少なくとも1つがある： ・新たな/進行性で一貫した浸潤影 ・硬化像 ・空洞形成 注：基礎疾患のない患者では、1回の確定的な胸部X線所見でもかまわない。	以下のうち少なくとも<u>1つ</u>以上 ・他に認められる原因のない発熱(38℃以上) ・白血球減少(4000/mm³未満)ないしは白血球増多(12,000/mm³以上) ・70歳以上の場合、他に認められない原因による精神状態の変化 さらに、 以下のうち少なくとも<u>1つ</u>以上 ・膿性喀痰の新たな出現、喀痰の性状の変化、気道分泌物の増加、吸引の必要性増加 ・咳、呼吸困難、頻呼吸が新たに出現または増悪 ・ラ音、気管支呼吸音 ・ガス交換の悪化(例：酸素飽和度低下[PaO₂/FiO₂が240以下]、酸素要求量増加、換気要求量増加)	以下のうち少なくとも<u>1つ</u>以上 ・気道分泌物からのウイルスやクラミジアの培養陽性 ・気道分泌物からのウイルス抗原あるいは抗体の検出陽性(例：EIA、FAMA、Shellvialアッセイ、PCR) ・病原体(インフルエンザウイルス、クラミジア)に対するペア血清でIgGが4倍上昇 ・クラミジアやマイコプラズマに対するPCR陽性 ・クラミジアに対するマイクロIF試験陽性 ・気道分泌物ないし組織の、レジオネラ培養陽性またはマイクロIFによる可視化 ・RIAまたはEIAによる尿中レジオネラ血清群1抗原の検出 ・間接的IFAにより、急性期・回復期のペア血清における抗レジオネラ血清群1抗体が4倍上昇しかつ1:128以上

肺炎(免疫不全患者における肺炎) PNU3

放射線検査	徴候・症状	検査
連続 2 回以上の胸部 X 線撮影で以下の少なくとも 1 つがある： ・新たな/進行性で一貫した浸潤影 ・硬化像 ・空洞形成 注：基礎的肺・心疾患のない患者では、1 回の確定的な胸部 X 線所見でもかまわない。	免疫不全患者が以下のうち少なくとも <u>1 つ</u> 以上を満たす： ・他に認められる原因のない発熱 (38℃以上) ・70 歳以上の場合、他に認められない原因による精神状態の変化 ・膿性喀痰の新たな出現、喀痰の性状の変化、気道分泌物の増加、あるいは吸引の必要性の増加 ・咳、呼吸困難あるいは頻呼吸が新たに出現または増悪 ・ラ音あるいは気管支呼吸音 ・ガス交換の悪化（例：酸素飽和度低下 [PaO₂/FiO₂ が 240 以下]、酸素要求量増加、あるいは換気要求量増加) ・喀血 ・胸膜炎性胸痛	以下のうち少なくとも <u>1 つ</u> 以上： ・カンジダ類に関して血液と喀痰の培養で一致して陽性 ・混入が最小限の LRT 検体 (BAL または擦過検体) 中に真菌ないしは <i>Pneumocystis carinii</i> を証明、次のいずれかの方法による：直接的鏡検、真菌培養陽性 PNU2 に規定されている検査的判定基準のいずれか

(人工呼吸器関連肺炎防止対策について)

国立大学医学部附属病院感染対策協議会より人工呼吸器関連肺炎に対する感染対策ガイドラインが出されていますので一部抜粋して記載させていただきます。(原文は HP より参照可能です)

呼吸器の消毒

- ・人工呼吸器本体を滅菌・消毒する必要は無い
- ・ただし、VAP の原因が疑われるときは、直ちに呼吸器内部の回路を含めて、本体表面の細菌検査をし、滅菌・消毒をおこなう。
- ・人工呼吸器回路は再使用しても良いが、その場合は滅菌する。
- ・人工呼吸器回路を同一患者に使用する際は一週間以内であれば定期的に交換しなくてもよい。
- ・人工呼吸器に関連したディスポ製品の再利用は行わない。
- ・回路内の結露は患者側へ流入しないように除去する。
- ・周辺機器の消毒は通常の種類に従って行う。
- ・Semicritical 物品はオートクレーブによる滅菌を施すか、熱水消毒 (75℃、30 分間) を行うほうがよい。

バクテリアフィルター付の人工鼻

- ・成人症例では加温加湿器に比べて、肺炎の合併症が低いため人工鼻を使用する。
- ・人工鼻および周辺機器は 48 時間以内であれば交換しなくてもよい。
- ・小児に対する人工鼻の使用は有効性が不明のため使用しないほうがよい。

周辺機器や手技・操作の衛生管理

- ・ ネブライザーの薬液注入部は次亜塩素酸による消毒を行い、滅菌水で洗浄後に空気乾燥を行う
- ・ 吸入薬剤は無菌的に混合する。
- ・ 加温加湿器には滅菌水を使う。

気管内吸引

- ・ ディスポの吸引チューブは一回ごとに使い捨てにしたほうがよい。
- ・ 閉鎖式吸引システムを使用してもよい。
- ・ 気管内吸引操作は清潔操作とし、必要最小限に留める。
- ・ 吸引チューブの洗浄には滅菌水を使用する。
- ・ 吸引回路および吸引瓶は該当患者専用とする。
- ・ 気管支ファイバーを用いて日常的に吸痰しなくてもよい。
- ・ アンビューバックやジャクソンリースは患者ごとに定期的に交換する。

気管切開

- ・ 最初に気管切開を行い場合は高度バリアプリコーションで行う。
- ・ 気管切開チューブを交換するときは、無菌的に行うほうがよい。

栄養管理

- ・ 可能な限り経静脈栄養より経管栄養を用いる。
- ・ 経管栄養の目的以外の経鼻胃管チューブは出来るだけ早期に抜去する。
- ・ 経管栄養中は消化管運動や、チューブ先端の位置を確認し、注入時には可能であれば上体を 30～40 度挙上させる。
- ・ 患者の快適さのために小さい経口の栄養チューブを使用してもよい。
- ・ 連続的にまたは間欠的に経管栄養を行っても肺炎の合併症に差は無いので、どちらを採用してもよい。
- ・ 十二指腸チューブ先端を幽門部に置いて、経管栄養を開始してもよい。

経口挿管

- ・ VAPを防ぐ観点からは経口挿管と経鼻挿管のどちらを選択してもよい。
- ・ カフ上部の貯留物を吸引するための側孔付の気管内チューブを使用する。
- ・ 気管チューブの抜管時または気管チューブを動かす前にはカフ上部の分泌物を吸引・除去したほうがよい。

Selective Decontamination of the Digestive Tract : SDD

- ・ 人工呼吸器関連肺炎防止の目的で非吸収性抗菌薬の消化管内投与（SDD）はルーチンには行わないほうがよい。

ストレス潰瘍予防薬

- ・ ストレス潰瘍の危険性の少ない患者に対して H₂-Blocker を投与しない。
- ・ ストレス潰瘍の危険性の高い患者には sucralfate など、胃の pH を上げない薬剤を使うほうがよい。
- ・ 明らかな上部消化管出血が存在する患者やストレス潰瘍の危険が極めて高い患者では H₂-Blocker を投与する。
- ・ 院内肺炎を防ぐための経管栄養のルーチンな酸性化は行わないほうがよい。

体位変換

- ・ 院内肺炎の防止目的でカイネティックベット（体位変換ベット）を使用しなくてもよい。
- ・ 上体を 45° 挙上した体位で人工呼吸管理を行う。
- ・ 院内肺炎の防止目的で肺理学療法を行わなくてもよい。

口腔清拭

- ・ 定期的に口腔内清拭を行う。

予防的抗菌薬の投与

- ・ 人工呼吸器装着患者に対する予防的抗菌薬の全身投与は行わないほうがよい。

（おわりに）

人工呼吸器関連肺炎も院内では重要な医療関連感染のひとつです。VAP のサーベイランスは若干複雑な判定基準があり、また判定を実施する難しさもありますが、実施する意義は大きいと思います。各施設によっても電子カルテ導入されている施設やされていない施設、状況は異なりますが人工呼吸器の使用の多い病棟をお持ちの施設では VAP サーベイランス実施はスタッフ間で協力して積極的に実施していきたいものです。

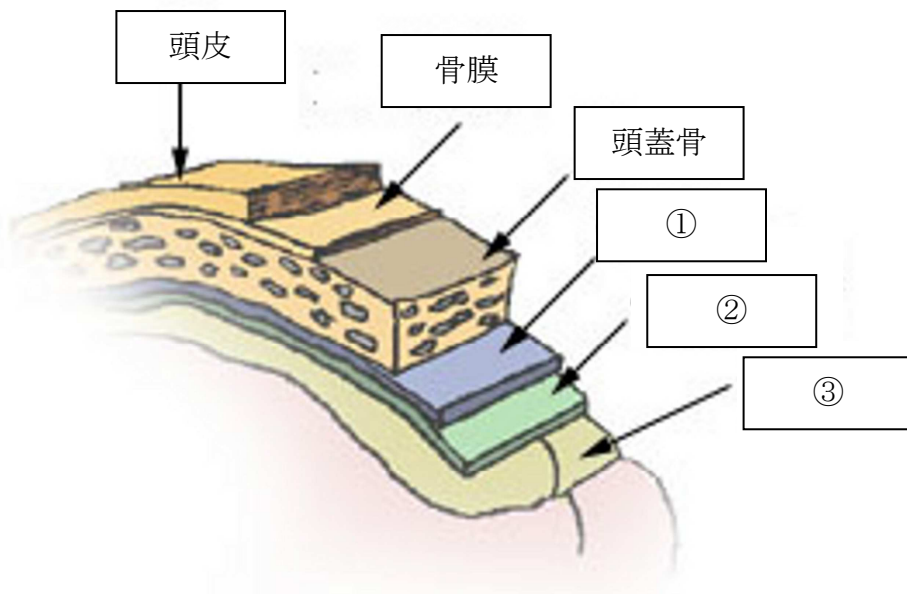


【問題】

10月の定期講習会で第1回目の症例検討会として髄膜炎をピックアップしました。そこで今回は髄膜炎に関する問題です。

下図は人間の頭部の解剖組織図です。①～③には当てはまる『膜』の名前を、④～⑥には当てはまる『腔』の名前を答えて下さい

大阪警察病院
赤木 征宏

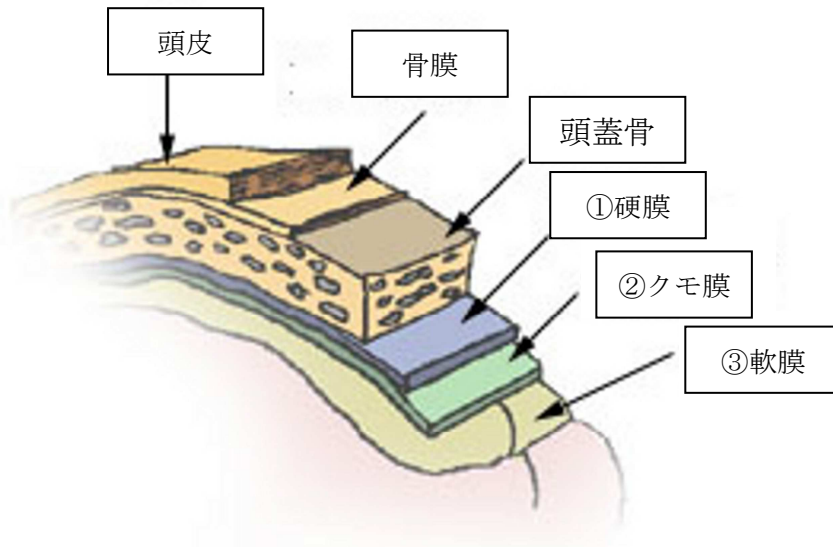


- ④：頭蓋骨と②の間の腔
- ⑤：①と②の間の腔
- ⑥：②と③の間の腔

<画像> ウィキペディアより加工転載させていただきました。



バイキンQuizの解答



- ④：頭蓋骨と硬膜との間：硬膜外腔
- ⑤：硬膜とクモ膜との間：硬膜下腔
- ⑥：クモ膜と軟膜との間：クモ膜下腔（脳脊髄液で満たされています）

硬膜、クモ膜、軟膜を総称して『髄膜』と呼ぶ。種々の原因によりこれらの部位とクモ膜下腔に炎症を起こしたものを『髄膜炎』と呼ぶ

【白金耳】 Vol. 3 1. No. 1 1. 2010. (平成 22 年 1 1 月号)

発行日：平成 2 2 年 1 1 月 1 5 日発行

発行：大阪府臨床検査技師会 学術部 微生物検査部門

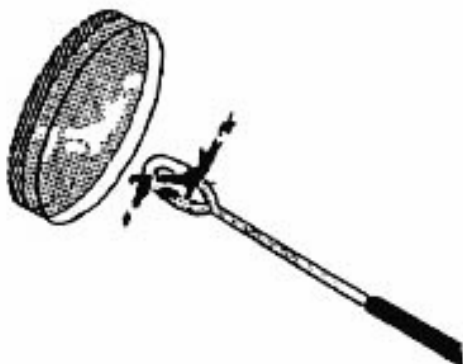
表紙：井邊 幸子

発行者・編集：赤木 征宏（財団法人 大阪警察病院）

〒543-0035 大阪市天王寺区北山町 10-31

TEL: 06 - 6771 - 6051 e-mail: akag@oph.gr.jp

許可なく転載および複写はご遠慮下さい



白金耳

Vol. 31, No. 11 (11月号)

大阪府臨床検査技師会

学術部 微生物検査部門