

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 1 月 10 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390163

研究課題名（和文）救命センターにおける「先制攻撃的感染予防策」の効果に関する研究

研究課題名（英文）The effects of "Preemptive Infection Control" in critical care center

研究代表者

田崎 修 (TASAKI OSAMU)

長崎大学・病院・教授

研究者番号：90346221

研究成果の概要（和文）：救命救急センターにおいて、挿管患者に集中して「先制攻撃的接触予防策」を導入したところ、挿管患者だけでなく病棟全体の MRSA 院内感染が減少した。救命センター入院早期(24 時間以内)における MRSA 院内感染のリスクファクターは、挿管、開放創の存在、抗生剤投与、およびステロイド投与であった。Neutrophil extracellular traps(NETs)は喀痰中において、呼吸器感染症に対して速やかに発現し、感染症が軽快すると減少した。NETs は感染症のみならず非感染性の高度侵襲にも反応して血中に発現した。今後、NETs の臨床的意義の解明が必要である。

研究成果の概要（英文）：After introduction of preemptive contact precautions for intubated patients in critical care center, incidence of healthcare-associated MRSA infection (HA-MRSA infection) significantly decreased in not only intubated patients, but also all the patients. Risk factors for HA-MRSA infection in critical care center were intubation, open wound, antibiotic treatments, and use of steroids, all within 24hrs of admission. Neutrophil extracellular traps(NETs) were promptly expressed in sputum after respiratory infection, and decreased as infection subsided. NETs were expressed in blood in response to not only infection but also noninfectious severe insults. It is necessary to clarify clinical significance of NETs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2010 年度	6,800,000	2,040,000	8,840,000
2011 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：感染制御学

## 1. 研究開始当初の背景

救急・集中治療領域において、院内感染は今や、原疾患とならんで予後を左右する最重要因子となった。高齢化が進む中、救命センタ

ー搬入例の疾患は多様化、複雑化の様相を呈し、一旦重症化した病態が順調に治癒に向かうケースはむしろ少ない。瀬戸際の状態から回復に向かうどうかは、合併症を起こさずに

危機的状況を乗り越えられるか否かにかかっている。その分岐点となるのがまさに院内感染発生の有無である。

これまで院内感染に対しては、欧米をはじめとして多くの国々で様々な対策がたてられてきた。その指標の一つとなるのが、MRSA に対する感染対策である。しかし、CDC (Centers for disease control and prevention) を中心にその先頭を走ってきた米国においても、検出される Staphylococcus の 60% が MRSA という異常事態に陥っている。これは、院内感染がコントロール不能となり市中にまで MRSA が蔓延しはじめていることを示唆するものである。このように、院内感染は待たなしの状況におかれながら、未だにほとんど解決されていない現状である。

これまでの感染対策がうまくいかなかった背景には、第 1 に、感染対策が後手にまわっていた点が挙げられる。例えば、MRSA の院内伝播を防ぐために、耐性菌が検出された時点ではじめて患者を隔離する、といった具合である。しかしこれでは、対策を始めた時にはすでに院内伝播は起こってしまっていることが多い。そして院内伝播した症例の一部が重症感染に陥り予後不良となる。第 2 は、感染対策の非効率性が挙げられる。救命センターや ICU に入院する患者は重症患者が多い、という理由で感染対策を強化する。しかし、感染対策を全ての患者に対して強化すればするほど業務が増加して逆に感染対策が徹底されない、という悪循環に陥ってしまう。救命センターや ICU のように重症患者を対象とする領域においては、感染予防策を必須かつ有効なものに絞り込むことが重要である。そのためには、院内感染のリスクファクターを明確にし、必須の予防策を鮮明にすることが不可欠である。院内感染のデータベースに基づきリスクの高いグループに対して集中的に先手の院内感染対策を行うことを、我々は「先制攻撃的接触予防策 (Preemptive contact precaution: PCP)」と名づけた。

## 2. 研究の目的

本研究においては、「先制攻撃的接触予防策 (PCP)」が救命救急センターの院内感染の制御に有効かを明らかにすること、を目的とした。

## 3. 研究の方法

我々は、2004 年より救命センターにおける院内感染のデータベースを作成していた。

そして、MRSA の院内伝播が、非挿管患者に比べて挿管患者においてはるかに高率であることを明らかにした (挿管患者: 23.7% vs 非挿管患者: 3.0%)。これは、挿管患者に重症者が多く医療従事者との接触が多いためと考えた。そこで 2005 年より、挿管患者に対しては、MRSA の保菌の有無にかかわらず、入院当初から接触予防策 (患者と接触する時は、ビニールエプロンおよび手袋を着用する) を行う対策を立てた。本研究では、PCP 導入前 (2004 年) と導入後 (2005~2007 年) の MRSA の院内伝播率および院内感染率を後方視的に解析した。また、関連施設 (大阪府立急性期・総合医療センター 高度救命救急センター) において、同様に MRSA 院内感染のリスクファクターを明らかにし、PCP を導入した。また、研究の後半においては、喀痰、尿、膿、および血液中の NETs (Neutrophil Extracellular traps) に着目し、感染症における NETs の動的变化、および NETs の役割について研究を進めた。

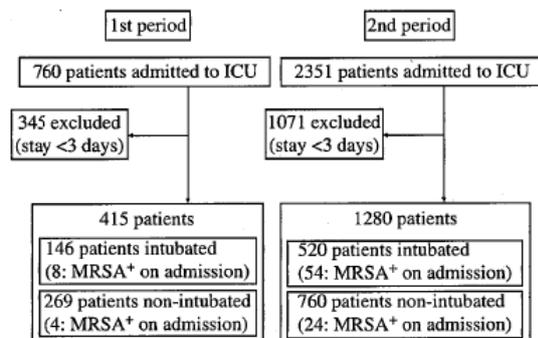
## 4. 研究成果

PCP 導入前 (1<sup>st</sup> period) および PCP 導入後 (2<sup>nd</sup> period) の感染対策を以下の表に示した。1<sup>st</sup> period では、多剤耐性菌 (MDRO) が検出された場合のみ標準予防策に加えて接触予防策を導入したが、2<sup>nd</sup> period では多剤耐性菌が検出された症例のみでなく、挿管患者すべてに接触予防策を導入した。

Patients	Precautions	
	1st period (2004)	2nd period (2005-2007)
Intubated	Standard	Standard + contact
Non-intubated	Standard	Standard
MDRO <sup>+</sup>	Standard + contact	Standard + contact

MDRO<sup>+</sup>, positive for multidrug-resistant organisms.

1<sup>st</sup> period は 3 日以上救命センターに滞在した症例は 415 例、2<sup>nd</sup> period では 3 年間で 1280 例であった。このうち 24 時間以内に挿管した症例、および来院時に MRSA を保菌していた症例は下図の通りであった。



MRSA 保菌とは、来院後 48 時間以内の鼻腔、喀痰、尿等の培養検査で MRSA が検出され

たものとした。

下図に 1st period と 2nd period との患者背景を示す。1<sup>st</sup> period に比較して 2nd period では、年齢が有意に高くなり、24 時間以内に挿管した症例の頻度は上昇し、

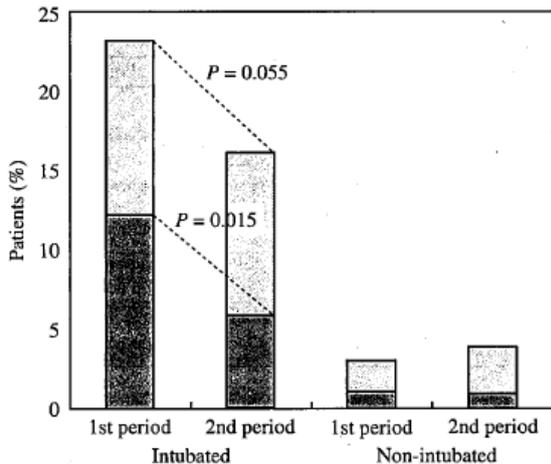
Patient characteristics

	1st period	2nd period	P-value
Age (years)	50 ± 22	55 ± 22	<0.05
Sex (% male)	68.4	63.1	NS
No. of patients	415	1280	-
Patient-days	5457	16 381	-
Mean ICU stay (days)	13 + 21	13 + 20	NS
No. of intubated patients	146 (35.2%)	520 (40.6%)	<0.05
No. of patients MRSA <sup>+</sup> on admission	12 (2.9%)	78 (6.1%)	<0.05

NS, non-significant; ICU, intensive care unit; MRSA<sup>+</sup>, positive for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

MRSA の保菌率は上昇していた。挿管患者の率が上昇し、MRSA 保菌者の数が上昇した事は感染対策上不利になると考えられた。

下図に両期間の挿管患者(24 時間以内)、および非挿管患者における院内伝播率と院内感染率を示した。挿管患者の MRSA 院内伝播率は 23.7% から 16.1% にまで減少し、挿管患者の院内感染率は 12.2% から 5.6% にまで減少した (p<0.01)。一方、非挿管患者の院内感染は増加しなかった。その結果、



全体の院内感染率は 5.0% から 2.8% に低下した (p=0.04)。このことは、挿管患者に対して、先制攻撃的に接触予防策を導入したことにより、挿管患者に対する院内感染率を有意に抑制し、その結果、病棟全体の院内感染率を減少させることができたことを示唆している。入院患者すべてに感染対策を行うのではスタッフの負担も増え感染対策の遵守率も低下することから、本研究結果は効率的な感染対策を立案し確実に実施することが極めて重要であることを示している。

接触予防策および MRSA 院内感染の治療に要した費用を以下に示した。1 ドルを 100 円で

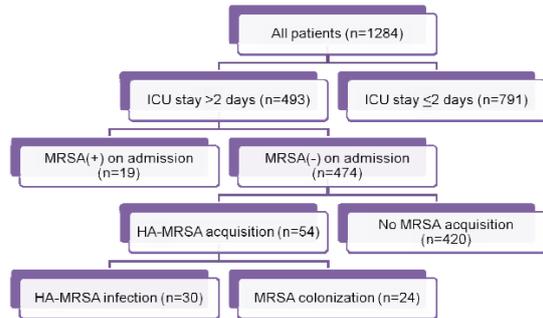
	1st period	2nd period	Change in cost
Gloves + aprons	49,242	71,493	+22,251
Antibiotics (IV + PO)	40,628	28,932	-11,696
Total	89,870	100,425	+10,555

IV, intravenous; PO, per oral.

換算すると、2<sup>nd</sup> period では手袋とエプロンに要した費用は 22251 ドル/年増加した一方、院内感染の治療に要した費用は 11696 ドル/年減少した。この結果、10555 ドル/年の増加となった。これは 1 日一人当たり 3.9 ドルのコスト増加となる。しかし、MRSA 感染症による入院日数や検査費の増加は考慮に入れていないため、これらを考慮すると、PCP は、経済的にみても合理的な感染対策であることがわかる。

上記の結果から、先制攻撃的接触予防策は、救命救急センターの院内感染の制御に有効であることが明らかとなった (J Hosp Infect 2011;78(2):97-101.)。

次に、他施設での PCP 導入を見据えて、大阪府立急性期・総合医療センター高度救命救急センターでのリスクファクターの抽出を行った。下図に患者数と MRSA 院内感染(ここでは医療関連感染: healthcare associated MRSA infection (HA-MRSA infection という言葉を使用している)の発生頻度を示した。救命センターに 3 日以上滞在した症例の内、来院時に MRSA を保菌していなかった 474 例中 30 例で HA-MRSA 感染が発生した。



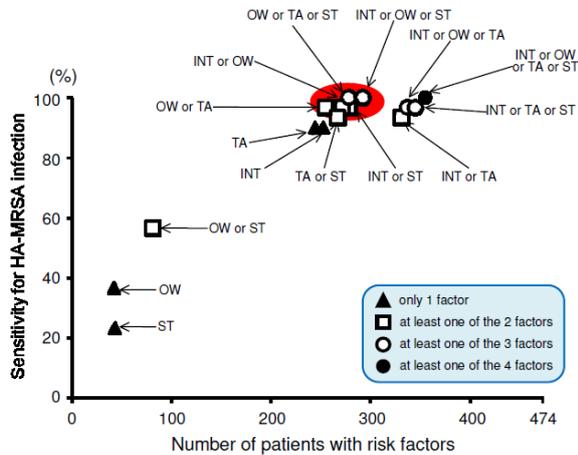
下の表は HA-MRSA 感染のリスクファクターを多変量解析で抽出したものである。24 時間以内の挿管、来院時開放創の存在、来院から 24 時間以内の抗生剤投与、およびステロイドの常用または来院時 24 時間以内のステロイドの投与がリスクファクターとして検出された。

Covariate	Coeff(β)	SE(β)	OR	95% CI	P-value
Intubation (1 or 0)	1.961	0.651	7.109	1.983 - 25.485	0.002
Open wound (1 or 0)	1.944	0.483	6.985	2.710 - 18.005	< 0.001
Antibiotics (1 or 0)	1.625	0.646	5.078	1.433 - 17.999	0.012
Steroid (1 or 0)	1.537	0.551	4.652	1.579 - 13.709	0.005

Coeff(β): coefficient; SE(β): standard error of coefficient; OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidential interval.

次ページの図は、これらのリスクファクターを組み合わせた場合のリスクファクターを有する症例数と、HA-MRSA 感染に対する感度を示したものである。リスクファクターが一つであれば感度は低い、2つ以上になると感度が高くなるのがわかる。また、リスクファクターを 3つ以上組み合わせても感度の上昇はあまりみられず、むしろリスクファクターを有する症例が増加することがわかる。

このことは、感染対策を導入する場合に、リスクファクターを2つもしくは3つに絞り込む方が効率的であることを示している。すなわち、楕円で囲まれた領域が効率的な感染対策が行える範囲だということになる(BMC Infect Dis, 2011;11:303.)。



(INT: intubation; OW: open wound; TA: treatment with antibiotics; ST: steroid administration)

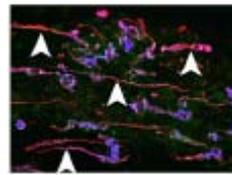
抗生剤の投与方法やステロイドの投与方法については施設間に差異が認められる。そこで、当救命センターでは、挿管例と開放創の症例にPCPを導入してHA-MRSA感染が減少するか検証した。その結果、残念ながら統計学的に有意なHA-MRSA感染の減少は認められなかった。この原因としては、リスクファクター以外の感染経路が加わった可能性があることや、感染対策が遵守されているかの監視が十分ではなかった可能性等が挙げられる。院内感染の制御には、同時進行で患者分析を行うことや感染対策の遵守が必要であることが示唆された。

研究の後半においては、感染症の第一線で機能する好中球の新規感染制御システムであるNETsに着目した。NETsとは、感染により活性化された好中球が自らのDNAやgranule proteinを含む網目状の構造物を能動的に放出するという現象であり、Brinkmannらにより初めて報告された(Science 2004)。NETsの放出により細菌を捕獲しながら能動的に細胞死を起こす現象は、apoptosisやnecrosisとは異なる細胞死の機序としてNETosisと呼ばれ、またこの反応はtissue damageに寄与するとも考えられている。しかし、NETsの臨床病態との関連は、全く明らかにされていなかった。我々は予備的検討において、呼吸器感染を起こした患者の喀痰中のNETsを経時的に追跡し、感染の顕在化とともにNETsの発現量が増加し、感染の鎮静化とともにNETsが減少する、ということを示した(Am J Respir Crit Care Med 185:1130-1131,

2012)。NETsは4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)、histone-H1 mouse monoclonal antibody、およびneutrophil elastase rabbit polyclonal antibodyによる免疫染色で検出した。



a:感染症発症時



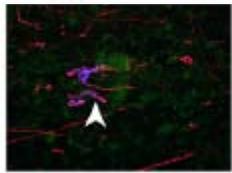
b:抗生剤投与開始後



c:感染症軽快時

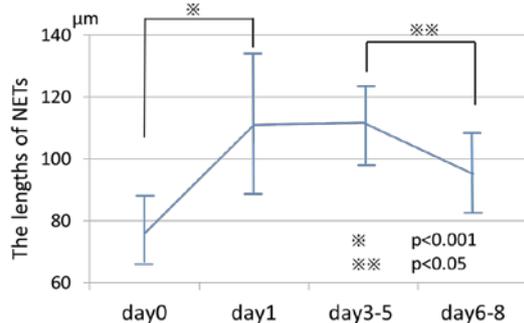


d:感染症再発時



e:感染症再軽快時

上図の左行矢頭はNETsを示している。症例は88歳の男性で脳出血のため救命センター入院となった。入室後呼吸器感染症を繰り返した。この間、採取された吸引痰では、グラム染色で細菌の食食像が認められた。免疫染色では感染症発症時にNETsが検出された。抗生剤投与後、グラム染色ではすぐに細菌は減少したが、NETsはむしろ増加した。その後感染症の軽快とともに短小化し減少した。この現象は、呼吸器感染症の再発時にも再現された。次ページの図は、呼吸器感染症を起こした挿管患者10症例におけるNETs長の変化を示したものである。横軸に呼吸器感染症



発症からの病日、縦軸に NETs の長さを示した。発症 0 病日に比較して NETs は有意に増長し、6-8 病日、すなわち感染が軽快するころには、短小化することがわかった(2012 年米国外傷学会で発表済)。さらに、NETs は感染症だけでなく、高度の侵襲に際しても血中に発現することを明らかにした。

(The Journal of International Medical Research, in press)

下図は、SIRS(systemic inflammatory response syndrome)の患者 21 例(Study group)と健康成人(Control group)において、血中の NETs 発現率を比較したものである。

	Study group (n = 21)	Control group (n = 8)	p
Age, years	52.2 ± 23.0	52.9 ± 23.7	NS
Sex, males/females	15/6	6/2	NS
NETs(+) in blood	10 (47.6)	0 (0)	0.03
NETs(+) in blood based on diagnosis			
Sepsis (n=12)	5	NA	
Trauma (n=2)	1	NA	
Burn (n=1)	1	NA	
Cardiopulmonary arrest (n=4)	2	NA	
Drug overdose (n=1)	0	NA	
Gastric ulcer-related haemorrhagic shock (n=1)	1	NA	

Control group では 1 例も NETs が認められなかったのに対し、Study group では 47.6%で NETs が認められた。また、感染症だけでなく、外傷や熱傷、心停止等でも検出されることが明らかとなった。このことは、NETs が感染制御だけでなく、高度侵襲時に一定の役割を果たしていることを示唆するものであり、今後のさらなる研究が必要と考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

① S HAMAGUCHI, T HIROSE, Y AKEDA, N MATSUMOTO, T IRISAWA, M SEKI, H HOSOTSUBO, O TASAKI, K OISHI, T SHIMAZU, K TOMONO. Identification of Neutrophil Extracellular Traps in the Blood of Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. The Journal of International Medical Research

査読有, in press.

② Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tasaki O, Hosotsubo H, Tomono K, Shimazu T. Dynamic changes in the expression of neutrophil extracellular traps in acute respiratory infections Am J Respir Crit Care Med 査読有, 2012, 15:185(10):1130-1.

③ Yamakawa K, Tasaki O, Fukuyama M, Kitayama J, Matsuda H, Nakamori Y, Fujimi S, Ogura H, Kuwagata Y, Hamasaki T, Shimazu T. Assessment of risk factors related to healthcare-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection at patient admission to an intensive care unit in Japan, BMC Infect Dis, 査読有 2011;11:303. doi: 10.1186/1471-2334-11-303.

④ Matsushima A, Tasaki O, Tomono K, Ogura H, Kuwagata Y, Sugimoto H, Hamasaki T. Pre-emptive contact precautions for intubated patients reduced healthcare-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission and infection in an intensive care unit. 査読有, J Hosp Infect 2011;78(2):97-101. doi: 10.1016/j.jhin.2011.02.010.

⑤ 山野修平、田崎修、感染症におけるチーム医療、救急医学、査読無、36 巻、2012、677-680。

⑥ 山野修平、松本直也、田崎修、ウイルス感染症(サイトメガロウイルス・単純ヘルペス)、救急医学、査読無、35 巻、2011、1444-1448。

〔学会発表〕(計 7 件)

① 廣瀬智也、濱口重人、入澤太郎、松本直也、関雅文、田崎修、山本紘司、朝野和典、嶋津岳士、侵襲に対する生体反応としての NETs(Neutrophil Extracellular Traps)、日本救急医学会総会、2012 年 11 月 13 日、京都。

② Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tasaki O, Hosotsubo H, Tomono K, Shimazu T. Quantitative analysis of dynamic changes in the expression of neutrophil extracellular traps in acute respiratory infections, 71<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Association for the Surgery of Trauma and Clinical Congress of Acute Care Surgery, 2012 年 9 月 12 日, Hawaii.

③ 入澤太郎、濱口重人、廣瀬智也、松本直也、田崎修、小倉裕司、鉦方安行、朝野和典、嶋津岳士、軟部組織感染症の膿瘍腔ドレナージによる膿中 NETs(Neutrophil Extracellular Traps)の動的変化、日本救急医学総会、2011 年 11 月 20 日、東京。

④ 廣瀬智也、濱口重人、入澤太郎、松本直也、田崎修、細坪秀夫、小倉裕司、朝野和典、嶋津岳士、急性呼吸器感染症における喀痰中 NETs (Neutrophil Extracellular Traps) の動的变化、2011年11月20日、東京。

⑤ Yamakawa K, Tasaki O, Kitayama J, Nakamori Y, Fujimi S, Ogura H, Kuwagata Y, Hamasaki T, Risk factors and prediction model for MRSA nosocomial infection in intensive care unit, 69<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Surgery of Trauma, 2010年9月22日, Boston, MA.

⑥ Muroya T, Tasaki O, Irisawa T, Shiozaki T, Ogura H, Kuwagata Y, Tomono K, Hamasaki T, The effect of preemptive contact precaution for intubated patients on the nosocomial infection of MRSA in the intensive care unit, Society of Critical Care Medicine 39<sup>th</sup> Critical Care Congress, 2010年1月9日, Miami, Florida.

⑦ 室谷卓、田崎修、朝野和典、MRSA に対するフイトンチッド (F118) の効果に関する検討、第83回日本感染症学会総会、2009年4月24日、東京。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田崎 修 (TASAKI OSAMU)

長崎大学・大学病院・教授

研究者番号：90346221

### (2) 研究分担者

杉本壽 (SUGIMOTO HISASHI)

大阪大学・名誉教授

研究者番号：90127241

嶋津岳士 (SHIMAZU TAKESHI)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50196474

朝野和典 (TOMONO KAZUNORI)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40202204

鍬方安行 (KUWAGATA YASUYUKI)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50273678

小倉裕司 (OGURA HIROSHI)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：70301265

塩崎忠彦 (SHIOZAKI TADAHIKO)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：60278687

松本直也 (MATSUMOTO NAOYA)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50359808

入澤太郎 (IRISAWA TARO)

大阪大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：50379202

室谷卓 (MUROYA TAKASHI)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：20528434

廣瀬智也 (HIROSE TOMOYA)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：70597509