

アウトブレイク時に求められる検査室対応

Clinical microbiological laboratory management in the setting of outbreaks

よし だ あつし おく ずみ かつ こ
 吉 田 敦^{1,2)} : 奥 住 捷 子³⁾
 Atsushi YOSHIDA Katsuko OKUZUMI

はじめに

医療機関内での感染症の集団発生（アウトブレイク）時に求められるのは、何よりもまず発生事例に関する正確な情報である。もちろん発生当初は個々の事例において確定に至らず、「可能性がある」「可能性が高い」といった情報が発せられることがある。しかしながらやがてそれは確実な情報となっていく。

この情報を発信するのは、多くの場合検査室・検査部である。特に微生物検査室であり、検査室に届いた検体が迅速に処理され、塗抹・抗原検査の結果、培養の途中経過、遺伝子検査の結果、薬剤感受性の結果など、報告のポイントとなる段階がいくつも存在する。これらの情報を早期に把握し、集団発生の徴候を少しでも早く知ること、さらに情報の確実性を考慮しながら適切なタイミングで介入することが、集団発生のマネジメントの根幹であるといえよう。

本稿では、集団発生への対応に関して、検査室を主体に望まれる対応や、発症前の備えについて述べる。

I. 医療機関内で集団発生し 問題になる微生物と検査 (表 1)

医療機関内で集団発生を生じうる微生物は、発症様式を基にすると 2 つに大別できる：①市中感染が主体で、発症するも診断がつかない、または発症直

前の状態で院内に持ち込まれ、続いて医療機関内で伝播する（しうる）もの、②感染症以外の理由で入院した際、既に微生物の保有状態・保菌状態にあり、その微生物が伝播する、あるいは入院中に別患者・スタッフ・環境などから微生物を獲得するような、医療関連感染が主体のものである。もちろん同じ微生物が①、②のどちらも取ることはありうる。ただし①は外来受診時に迅速・的確に診断に至ることが主眼となり、その意味では臨床診断の精度向上と、POCT (Point of care testing) のような迅速検査をいかに適切に使用し、結果を解釈するかが重要になる。検査前確率を考慮した施行、偽陰性になった場合の解釈も含まれるが、ここでの主体は、検査側というよりも臨床医側にある。なお迅速検査が存在しない、あるいは開発中であつたり、専門機関でないことと実施できないものもある。この場合には、疑い診断の蓋然性と、伝播経路および推測される伝播の可能性を重視しながら、具体的な感染対策の内容を決め、実行していくことになる。

一方、②の場合は、保菌・保有を把握できるかが重要になる。感染症発症時に適切なタイミングで検査を提出することがまず第一のステップであるが、見過ごされやすいのは、ある患者から既に検出されている微生物が、アウトブレイクと関連しているかどうか感知することである。つまり気づかれないうまま感染拡大につながっている時期があり、この時期をできるだけ短くすることが求められる。この点において、診療部門や病棟にかかわらず横断的なデー

1) 東京女子医科大学 感染症科
 ☎162-8666 東京都新宿区河田町8-1
 2) 東京都健康長寿医療センター 感染症科
 ☎173-0015 東京都板橋区栄町35番2号
 3) 獨協医科大学 感染制御センター
 ☎321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

1) Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University
 (8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo)
 2) Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
 (35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo)
 3) Division of Infection Control, Dokkyo Medical University Hospital
 (880 Kitakobayashi, Mibu, Shimotsuga-gun, Tochigi)

表1 医療機関内で集団発生の原因となり、保険診療上の検査での検出が主体となる微生物

・薬剤耐性菌	MRSA <i>Clostridium difficile</i> ESBL産生菌 緑膿菌 (multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : MDRPを含む) アシネトバクター (multidrug-resistant <i>Acinetobacter</i> : MDRAを含む) カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> : CRE) vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> : VRE <i>Serratia</i> 属, <i>Enterobacter</i> (<i>Klebsiella</i>) 属, <i>Citrobacter</i> 属, <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Achromobacter</i> 属
・その他細菌	結核菌 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (complex) 迅速発育抗酸菌 <i>Bacillus</i> 属
・ウイルス	インフルエンザウイルス RSウイルス アデノウイルス ノロウイルス ロタウイルス 水痘帯状疱疹ウイルス 麻疹ウイルス
・真菌	<i>Candida</i> 属が主体の酵母様真菌 (<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. auris</i> など) <i>Pneumocystis jirovecii</i>

タを経時的に手に入れている検査部が、事象を捕捉しやすいのはうなずける¹⁾。

II. アウトブレイク時の検査対応

集団発生時の検査室の対応は、いくつかのステップに分けられる：①通常の「感染症診断のための」検査において、集団発生をうかがわせる事象を把握し、その評価に役立つ付加的な試験を決めること、②付加的な試験の実行と、その結果に応じた集団発生の評価、③さらなる追加検査の必要性の判断、④③までの段階を総合した、感染対策の実効性の評価、である。また具体的な検査内容としては、表2に示すような段階的なレベルが考えられるであろう。多剤耐性菌であれば、精確な同定の後、薬剤耐性機序やその種別を主体とする解析と、微生物株間の異同を明らかにする解析に分けられる。

例えばカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* : CRE) であれば、カルバペネマーゼ検出のための検査は前者に、株の異同を調べる Multilocus Sequence Typing (MLST) は後者に属する (表3)。これらは検査室内で行えるものと、専門機関に依頼が必要なものとに分けられるが、感染症法で届け出る疾患については、保健所に相談の上、衛生研究所で解析が可能なものもある。一方、分子疫学検査については、国立感染症研究所薬剤耐性研究センターによる薬剤耐性菌のナショナルサーベイランス研究²⁾のように、株を全国

から収集し、全ゲノム解析を含む詳細な解析を行うプロジェクトが開始されており、また海外からはCPE以外のCREであっても全ゲノムを比較したという報告が認められるようになってきている³⁾。なお感染防止対策加算の中には、ある程度の耐性菌検査はその医療機関が対応するという含みがあるので、その医療機関独自で、あるいは地域・地域連携の中で解析を進めることが前提として存在している。

III. 有事の前の平時の備え

微生物の検査体制は、「感染症の診断」を裏付けるものとして組織化されているので、アウトブレイクを念頭に置いて構築されていることはあまりない。したがって“平時の”検査体制を“有事の”アウトブレイクにも対応できるものにするには、どのようにすればよいか。当然ながら、有事になってから微生物検査体制を整備する、有事の状況に追いついたものにするのは容易ではなく、時間もかかってしまう。しかしながら、“有事”がどのようなものであるかあらかじめ推定するのも限りがある。このため有事の体制を構築するにも具体的な描像がはっきりせず、「限られた予算の中で、発生がそれほど多く予想されない事象にどれだけ人的・物的資源を割くか」という課題ばかりがクローズアップされてしまう。

個々の医療機関において事情が異なるのも事実であり、微生物検査を院内でどの程度行っているかによっても対応は異なる。しかしまず日常の“平時の”

表2 アウトブレイクに関する微生物検査・解析の段階

レベル1	質量分析による菌種同定、薬剤耐性機序に関する解析 (ESBL確認試験、CRE確認試験)、真菌の薬剤感受性試験
レベル2	ハウスキーピング遺伝子を用いた菌種同定、抗酸菌薬剤感受性検査、 <i>C. difficile</i> toxin 遺伝子検出 (binary toxin 含む)、VREの <i>van</i> 遺伝子解析、各種ウイルスの遺伝子検出、POT法による疫学解析
レベル3	シーケンス決定を用いた分子疫学解析 (MLSTなど)、パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE)、 <i>C. difficile</i> のリボタイピング
レベル4	全ゲノム解析

解析が容易で、装置・マンパワーの準備が少ないもの、安価なものをレベル1とし、解析に最も技術とコストを要するものをレベル4とした。

表3 CRE 関連検査の特徴と現実的な導入の可能性

方法	概要	簡便性	検出能力と範囲、コストを加味した場合の現実的な導入の可能性
SMAテスト	SMAディスクによる阻止帯の拡大を観察	◎	○(検出が難しいCPEもある)
Modified ホッジテスト	カルバペネム感性菌が、カルバペネムディスク近傍で発育が促進される現象を観察	◎	○(全般的な特異度が低いことによる)
抗原検査	IMP型に加え、他の型の検出系も登場	◎	◎(ただしややコストがかかる)
選択培地	臨床検体を直接塗抹、発色を観察	◎	◎(菌種をまたいだ汎用性)
mCIMテスト	カルバペネムディスクを使用	◎	◎(コストが低い)
カルバNP	pH指示薬による発色を確認	○	○(試薬の準備が必要)
遺伝子検査	CPEの各種の遺伝子を個別に検出	△	△(ゴールドスタンダードである。検出された場合は最終的な判断に結びつくが、陰性の解釈が難しい。シーケンスまで行う場合も増えている)
全ゲノム解析	CPE関連の遺伝子を種類によらず複数同時に検出	×	△(既知のみならず、未知の耐性関連遺伝子も検出できる可能性があるが、バイオインフォマティクスによるデータ解釈にスキルを要する)

検査において、向上や改善を行っておけば、“有事の”対応がより円滑・迅速になることがあるのではないだろうか。例えば、血液培養など緊急に陽性を報告すべき項目について、パニック値として確実な連絡・伝達体制を構築しておくことが挙げられ、検査部が中心となって組織的に取り組み、改善に成功した報告もある⁴⁾。そしてこのような一刻も早く緊急に報告すべき検査は、多くの施設で日中の対応となっていることから、365日、24時間対応できるよう—それも微生物検査室のみならず、検査部全体の力を合わせるかたちで—目指していけないのではないだろうか。このような努力が、“平時の”向上のみならず、“有事”の際の迅速かつ適切な対応も可能にし、アウトブレイク自体の影響を最小限に食い止めることにつながるであろう。

一方アウトブレイクに結びつきやすい微生物について、その医療機関ごとにリスクの程度を評価するのは有用であり、かつ実際にもそう難しいことではない。例えば、①市中感染例を主に扱う小規模な医療機関では、インフルエンザ・ノロウイルス・MRSAを重点的に、②療養型の医療施設では、インフルエンザ・ノロウイルスに加えて薬剤耐性菌や *C. difficile* を、③大規模かつ手術件数が多く、免疫不全者

も多い医療機関では、薬剤耐性菌、*C. difficile*、インフルエンザ・ノロウイルス、次いで真菌、抗酸菌というようにである。つまりあらかじめリスクの層別化を行って、優先的に対応すべき微生物を想定し、それに対して微生物検査として対応するプランを立案しておき、一部については実際の準備・導入を進めておくことが現実的であろう。それでは個々の検査室におけるアウトブレイク対応を想定したリスクの層別化と、優先的な対応について、具体的にはどのようにすればよいのか。

IV. 感染症の危機管理体制とシステム構築を牽引する微生物検査室

有事と平時の両方について、体制を構築しておく—この考えは、危機管理としてのリスクマネジメントでも、感染対策全般でも共通している⁵⁾。微生物検査は、感染症の危機管理体制の中心的な部分を担う訳であるので^{6,7)}、感染症の危機管理を「主導」する部門という発想で、微生物検査を構築・リモデリングすることはできないであろうか。

表4にはリモデリングの例を示したが、強調したいことは、微生物検査部門のみをリモデリングす

表4 アウトブレイク対応を念頭においた微生物検査室のリモデリング例

-
- 1) 医療機関の受診患者層・医療介入の状況、微生物分離状況、感染症発生状況をもとに、集団発生が生じたときのインパクトについて、リスク評価を行う。
 - 2) 世界あるいは国内における現時点での疫学、および検査法について現在得られている科学的知見を確認する。
 - 3) 1)2)のリスク評価に基づいて、改善、導入すべき微生物検査について、リストアップを行う。その検査の導入を検討するにあたり、必要なコスト・人員、他部署との折衝を予想する。
 - 4) 導入したことによる、感染対策上・感染症診療上のメリット・波及効果を明らかにする。
 - 5) ICTがより効果的に活動でき、その質的向上にも役立つこと、ひいては今後のアウトブレイク発生予防にも貢献することを確認する。
 - 6) ICTの体制自体を調整あるいは改善する。
 - 7) 上記のステップを経て改善・導入した微生物検査が、その後も適切・妥当なものであるか、評価を続ける。微生物の発生・流行状況、検査法自体の改良や新規導入に伴って、1)から6)を繰り返す。
-

るという発想から離れてみた方がよいということである。感染症の危機管理に関わる微生物検査以外の部門のリモデリングについても、検査部・微生物検査室の視点から考えることはできないであろうか。これまでは感染制御部門や感染対策担当者が率先し、あるいはリーダーシップを取ってアウトブレイク対応や危機管理体制を構築するというものであったが、検査部・微生物検査室がその医療機関の感染対策のシステムについて、アウトブレイク時も含み、リモデリングを提案していく、もちろん検査部門自体の体制のリモデリングも実行していくことは可能ではなかろうか。

リモデリングを提案していくにあたり、微生物検査室は従来よりも積極的な役割を果たすようになるといえる。このためには、感染対策部門・担当者・ICTのメンバーとの密接な連携、コミュニケーション、さらには情報提供は欠かせないが、このような積極的な役割が期待されるにあたっては、感染対策や感染症診療を専門的に担うべき他職種の人材が十分確保されていない、あるいは欠乏している事情も背景にある。例えば医師であれば、感染症専門医・ICDは業務上、外来・入院診療、教育のみならず、抗菌薬適正使用活動や院内コンサルテーションにも時間を割かねばならないが、高齢化・合併症の増加、医療の高度化によって、個々の症例のマネジメントは難しくなっており、また医療安全的側面からも、要求される仕事量は増大する一方である。しかしながら次世代の人材確保は期待されるほどは進んでおらず、絶対的なマンパワー不足とノウハウの偏在が著しい状況にある。一方で微生物検査室は、感染対策、診療、微生物検査の3分野にまたがる業務を行うとともに、ノウハウを蓄積し、施設内・国内・世

界での感染症発生・流行状況を客観的に観察、把握できる位置にある。したがって医療機関での平時、有事の体制のリモデリングを提案・実行していくのに、最適な部署の一つであろう。他にも全ゲノム解析のように、検査部門が他疾患で関与している技術があり、これを感染症領域に応用する場合も想定できる。専門領域や部門の垣根を越えた体制作りに貢献しやすいともいえる。

V. 微生物検査室が提案する危機管理体制

それではどのようなことを微生物検査室は提案できるのであろうか。まず、①個々の医療機関の事情を鑑みた、感染症発生のリスクの高低と発生時の重要性・重大性について、現場の医療従事者のみならず、病院管理者に向けて生きた情報を発信できること、があろう。次いで、②発生時を考慮した微生物検査体制のうち、優先度と現実的な導入の価値を鑑みた重みづけを行うこと、そしてこの重みづけに従って、検査法導入に関してICTのみならず、管理者や事務担当者にプレゼンテーションができること、さらには、③導入後に予想されるリスク回避や低減についても、説明可能であろうし、導入に関して調整が必要な関係部署との折衝にも参加できよう。加えて、④保健所や衛生研究所との間で、技術的な調整とすり合わせを平時より行い、有事において医療機関内で対応することと外部に依頼することの区別を明確にしておくことも含まれると考える。

おわりに

以上、アウトブレイク発生を考慮した微生物検査

体制の構築と展望について述べた。労働人口の減少、国家財政の逼迫と医療費確保の困難、医療従事者の過重労働など医療体制全体に厳しさが増す中、感染症診療、感染対策、微生物検査、研究体制、予防および公衆衛生それぞれを増進していくのは容易ではない。限られた資源・人材を集中的に振り向け、持続可能な体制を維持するうえで、蓄積されたノウハウはこれまで以上に活用されなければならない、またさらに効率的な組織構築・運営が求められる。

一方、2020年の東京オリンピック・パラリンピックに備え、厚生労働省は、①病原体等の適正管理の徹底（病原微生物等の適正な管理体制の確立）、②感染症発生動向調査及び疑似症の届出の徹底（生物剤テロを考慮した、発生動向調査や疑似症届出の徹底）、③検疫体制の整備（常在しない感染症が国内に侵入することを防止）の3点をかかげ、推進しつつある。微生物の持ち込みと拡散、交差、持ち出しによる事象の複雑化は避けられない。アウトブレイクに関するリスク評価はさらに難しくなるが、このような時こそ、危機管理における微生物検査室の役割と重要性はますます大きくなるといえる。国家がかかげる目標の基礎に、確固とした微生物検査が存在し、機能していることが欠かせないことが、もっと認識されるべきではなかろうか。

文 献

- 1) 西 功, 日高 洋. 微生物検査室が行う院内感染対策. 臨床病理 2016 ; 64 (3): 338-344.
- 2) 薬剤耐性菌のナショナルサーベイランス研究 (JARBS) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-amrc.html> (2019年8月30日閲覧)
- 3) Malek A, McGlynn K, Taffner S, Fine L, Tesini B, Wang J, Mostafa H, Petry S, Perkins A, Graman P, Hardy D, Pecora N. Next-Generation-Sequencing-Based Hospital Outbreak Investigation Yields Insight into *Klebsiella aerogenes* Population Structure and Determinants of Carbapenem Resistance and Pathogenicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 May 24;63(6). pii: e02577-18. doi: 10.1128/AAC.02577-18. Print 2019 Jun.
- 4) 上菟義典, 柴田綾子, 村田 満. 慶應義塾大学病院におけるパニック値報告制度改善の取り組み. 臨床病理 2018 ; 66 : 777-782.
- 5) 厚生労働省健康局. 感染症健康危機管理実施要領. 平成25年10月一部改正. <https://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/kenkou/kansen/index.html> (2019年8月30日閲覧)
- 6) Rebmann T. Assessing hospital emergency management plans : A guide for infection preventionists. *Am J Infect Control* 2009 ; 37 : 708-714.
- 7) Burnham CD, Kwon JH, Burd EM, Campbell S, Iwen PC, Miller MB. Are We There Yet? Laboratory Preparedness for Emerging Infectious Diseases. *Clin Chem* 2017 ; 63 : 807-811.