

2013年10月17日
平成25年度感染症
危機管理研修会

集団発生時の疫学調査

国立感染症研究所 感染症疫学センター

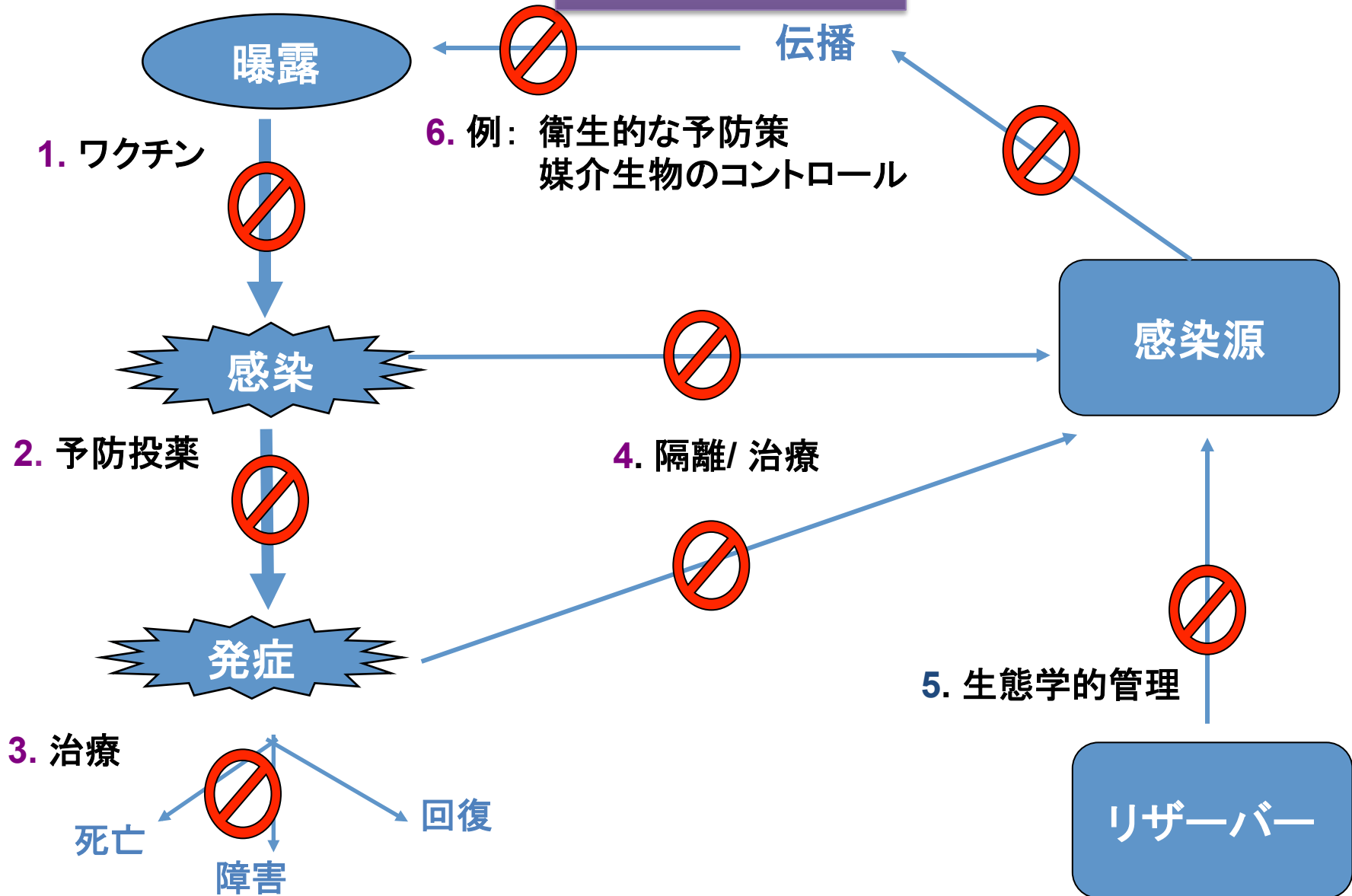
八幡 裕一郎

yahata@nih.go.jp

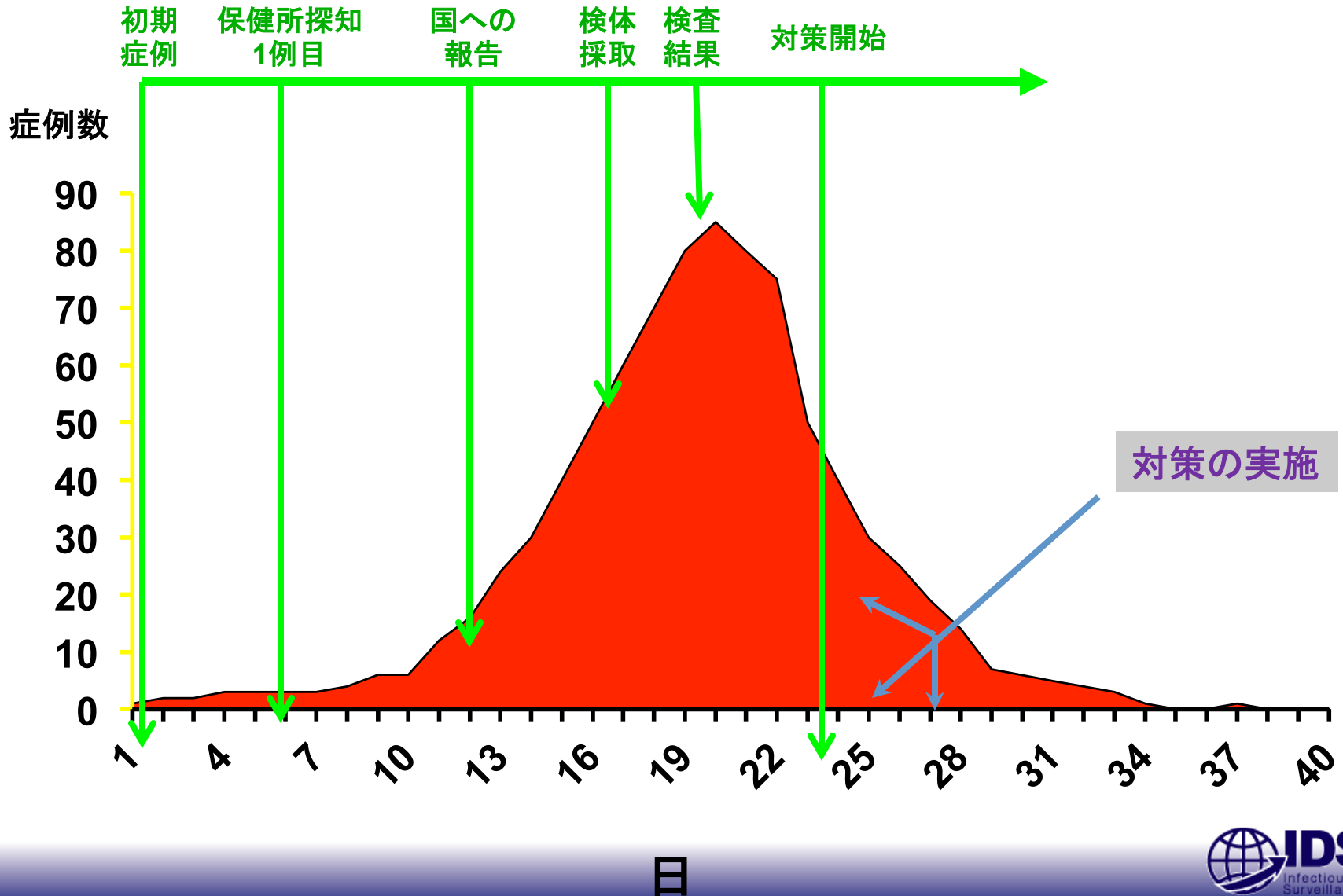
実地疫学調査の目的

1. 集団発生の**原因究明**
2. 集団発生の**コントロール**
3. 将来の集団発生の**予防**

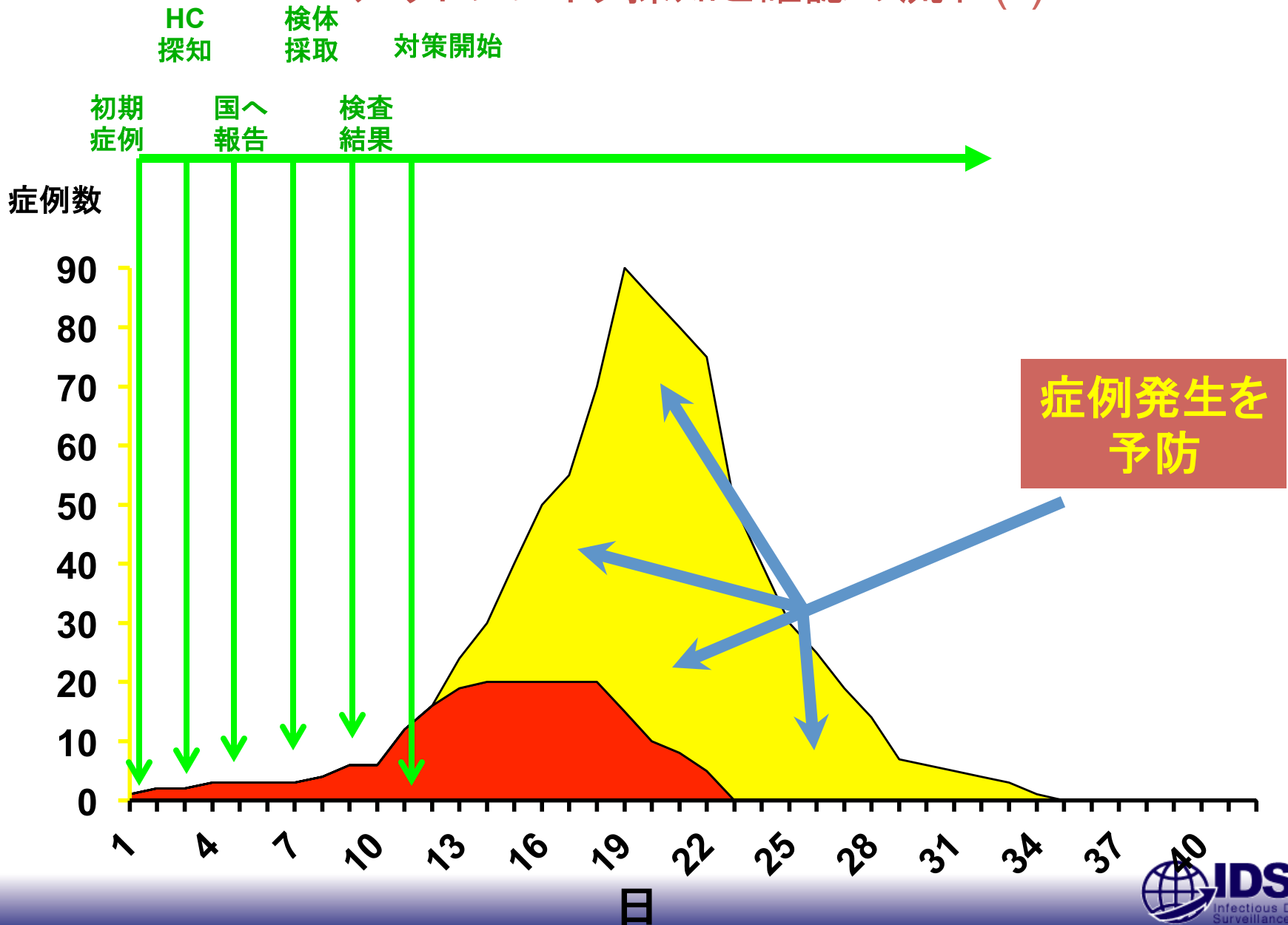
介入の場面



アウトブレイク探知と確認の流れ(i)



アウトブレイク探知と確認の流れ(ii)



疫学調査の基本ステップ

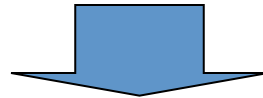
1. 集団発生の確認
2. “症例定義”の作成, 積極的な症例の探索
3. 現場および関連施設などの観察調査
4. 症例群の特徴を把握 : 時・場所・人 記述疫学
 ラインリスティング→図式化
5. 感染源/感染経路やリスクファクターに関する仮説の設定
6. 仮説の検証 解析疫学
7. 感染拡大の防止策の実践、今後の予防策の提案
8. 報告書作成

↑ 対策・コミュニケーション ↓

(※必要な感染対策は適時に行なう)

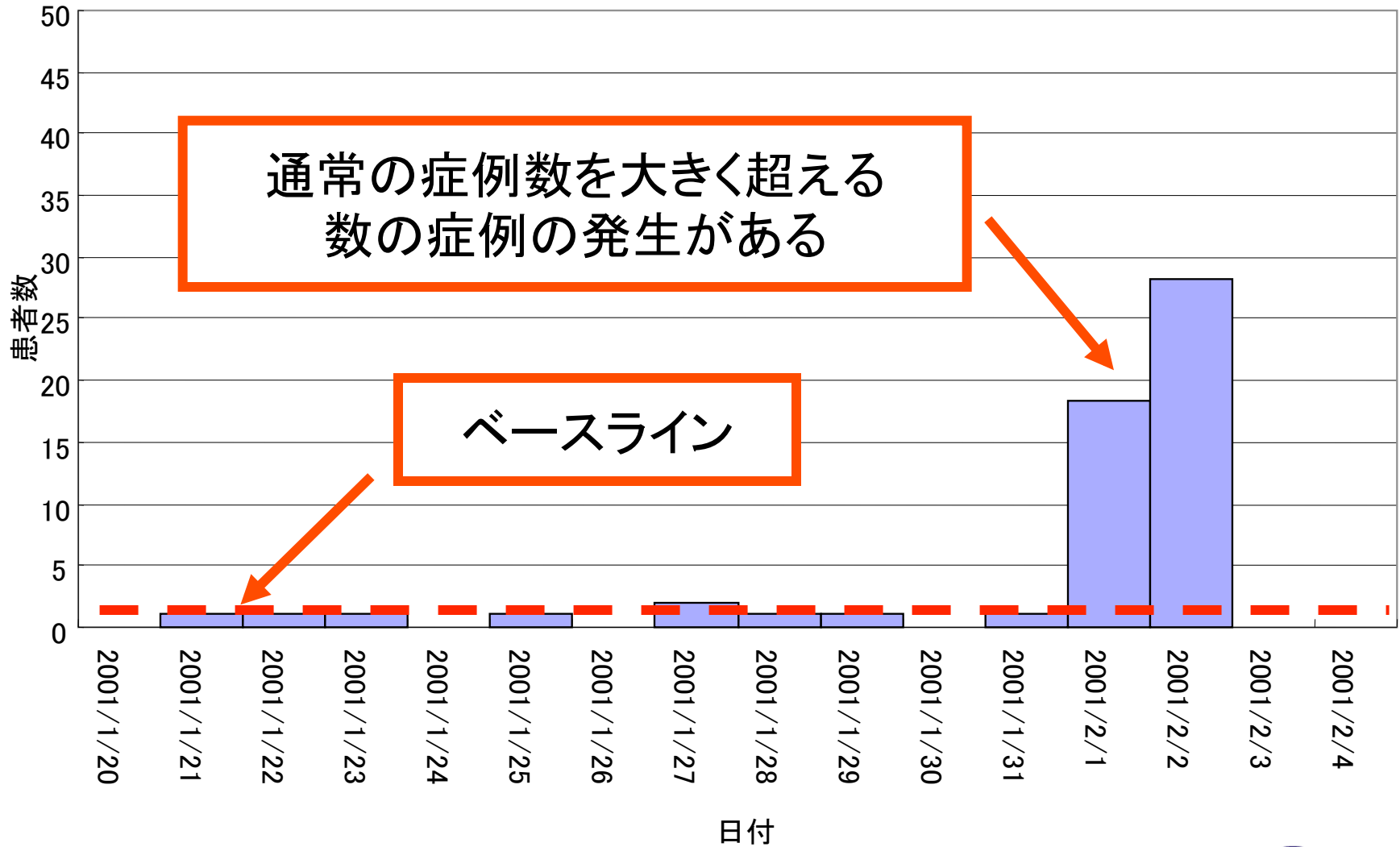
感染症集団発生

特定の地域、グループ、期間に通常の症例数を大きく越える数の症例が発生すること

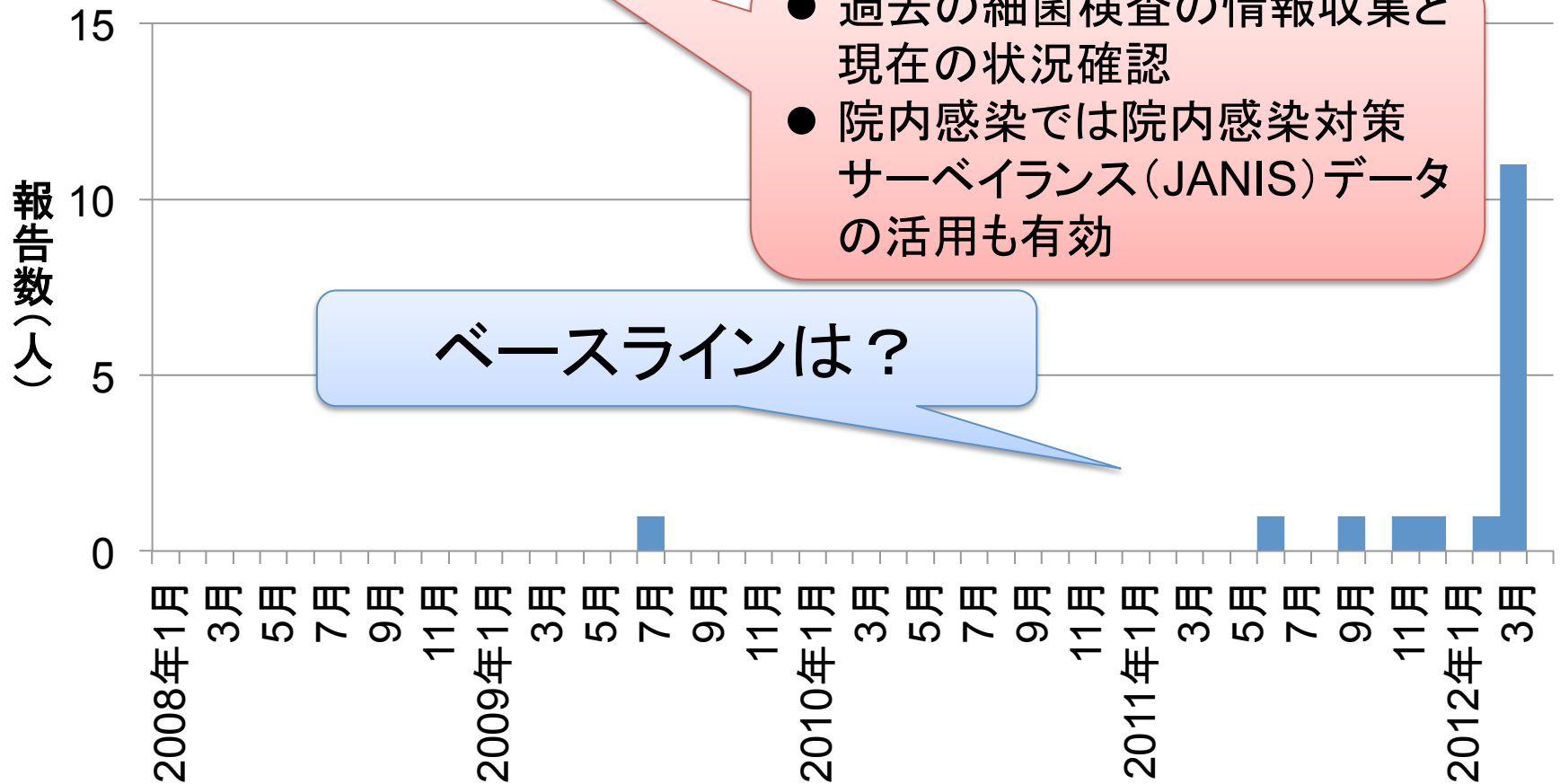


平素からのサーベイランスが重要

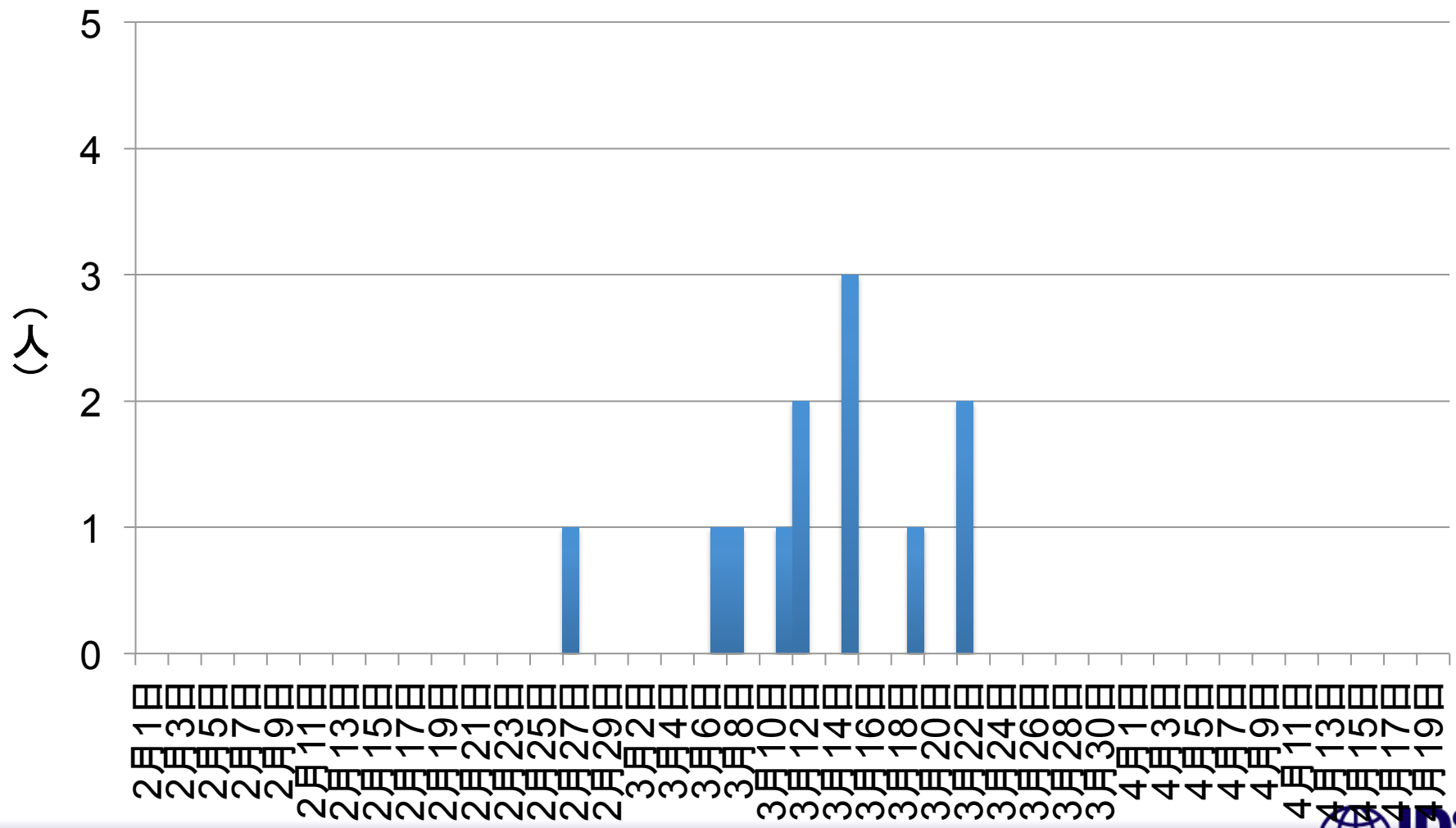
新規発生数 (サーベイランス)



A病院多剤耐性アシネトバクター報告数 (2008年1月—2012年3月; N=17)



A病院多剤耐性アシネトバクター報告数 (2012年2月1日 - 4月20日; N=12)



疫学調査の基本ステップ

1. 集団発生の確認
2. “症例定義”の作成, 積極的な症例の探索
3. 現場および関連施設などの観察調査
4. 症例群の特徴を把握 : 時・場所・人 記述疫学
 ラインリスティング→図式化
5. 感染源/感染経路やリスクファクターに関する仮説の設定
6. 仮説の検証 解析疫学
7. 感染拡大の防止策の実践、今後の予防策の提案
8. 報告書作成

↑ 対策・コミュニケーション ↓

(※必要な感染対策は適時に行なう)

“症例定義”の作成と症例探索

- ・ 症例定義の目的

調査の対象/範囲を定める

- ・ 症例定義に含める3要素

時 ……………H21年7月1日から10月31日の期間に、

場所 ……………〇〇病院に入院している患者で、

人 ……………発熱(38°C以上)・黄疸・腎機能障害の
(症状、属性) 症状があった者

症例定義の例

- 時：2011年5月1日から
- 場所：A病院救命救急センターに入院歴がある者で
- 人：第3入院病日以降の入院中の培養検体から、薬剤感受性試験においてフルオロキノロン、カルバペネム、アミノグリコシドの三系統の抗菌薬に耐性アシネトバクター（Multi-drug Resistant Acinetobacter: MDRA）が初めて分離・同定された者

積極的症例探索の例

- 監視培養
 - 対象：
 - 救命救急センター入院患者
 - 救命救急センターから他病棟へ転棟した患者
 - 他病棟の陽性患者周囲のハイリスク患者
 - 検体：喀痰、気管吸引痰、咽頭ぬぐい液、尿
- 環境検査：
 - 対象：救命救急センター、転棟先病棟
 - 検体：高頻度接触面（流し台等の水回り、包交車、血液ガス）、測定器タッチパネル、陽性症例居室、処置台...

疫学調査の基本ステップ

1. 集団発生の確認
2. “症例定義”の作成, 積極的な症例の探索
3. 現場および関連施設などの観察調査
4. 症例群の特徴を把握 : 時・場所・人 記述疫学
 ラインリスティング→図式化
5. 感染源/感染経路やリスクファクターに関する仮説の設定
6. 仮説の検証 解析疫学
7. 感染拡大の防止策の実践、今後の予防策の提案
8. 報告書作成

↑ 対策・コミュニケーション ↓

(※必要な感染対策は適時に行なう)

現場および関係施設における 聞き取りと観察調査

1. 観察と聞き取り

- 院内スタッフ(医療職・事務職等)への聞き取り
- 病棟ラウンド(染制御チームによって医療機関内全体をくまなく、あるいは、必要な部署を巡回し、必要に応じてそれぞれの部署に対して指導などを行うこと)

2. 関連する検体の採取と検査情報の収集

- 人及び環境からの検体採取、検査結果

3. 症例情報の収集

- 臨床経過(診療録)、検査・治療(診療録、オーダーリングシステム)、培養検査結果(細菌検査室)

疫学調査の基本ステップ

1. 集団発生の確認
2. “症例定義”の作成, 積極的な症例の探索
3. 現場および関連施設などの観察調査
4. 症例群の特徴を把握 : 時・場所・人 記述疫学
 ラインリスティング→図式化
5. 感染源/感染経路やリスクファクターに関する仮説の設定
6. 仮説の検証 解析疫学
7. 感染拡大の防止策の実践、今後の予防策の提案
8. 報告書作成

↑ 対策・コミュニケーション ↓

(※必要な感染対策は適時に行なう)

ラインリステイング

| 名前 | 性 男性 ;1 女性 ;2 | 年齢 | 部屋番号 | 症例定義 該当 ;1 非該当 ;2 | Lab Test | 消化器 症状の 有無 | 発症日 | 発熱 | 腹痛 | 嘔吐 | 下痢 | 血便 | 入院日 | 転帰 |
|----|---------------------|----|------|-------------------------|-------------|------------------|-------|----|----|----|----|----|-------|-----------|
| | 2 | 78 | 226 | 1 | 1 | 1 | 10/16 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 10/17 | 10月22日退院 |
| | 1 | 23 | 353 | 1 | 1 | 1 | 10/18 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 10/20 | 10月25日退院 |
| | 1 | 88 | 371 | 2 | 2 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | |
| | 1 | 52 | 271 | 2 | 2 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | |
| | 2 | 74 | 321 | 1 | 1 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | 無症状 持続 |

症例群の特徴を図式化

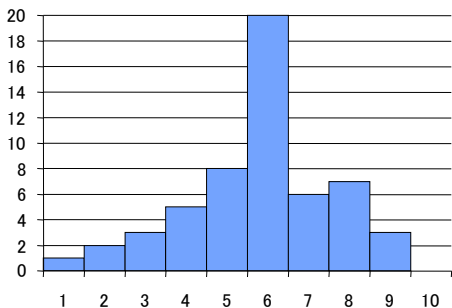
特徴を見出す

症例群

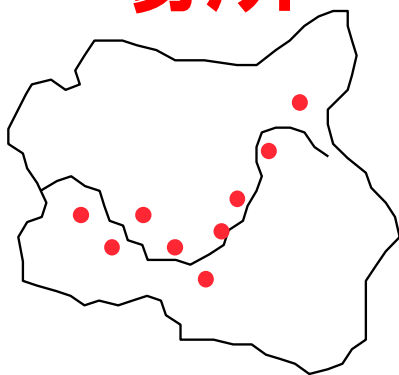
時

人

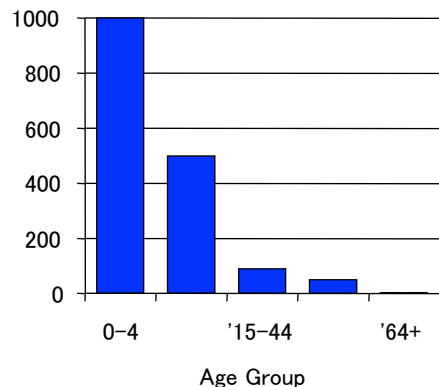
場所



流行曲線
(エピカーブ)



地図
場所別の発症率

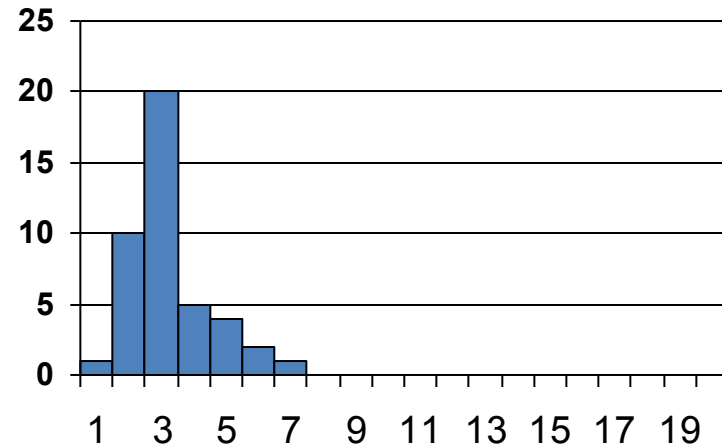


年齢、性別
症状

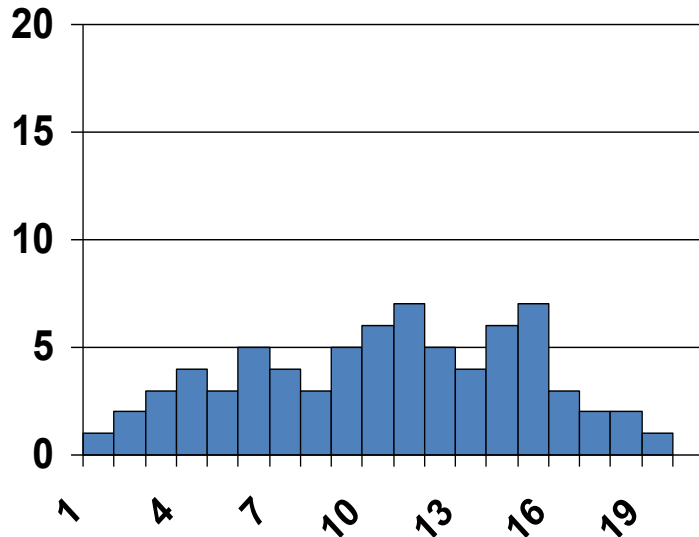
-時間- 流行曲線 (エピカーブ)

- 横軸は**発症日時**
- 縦軸は**新規患者発生数**
- 潜伏期間の検討
- 二次感染例の検討

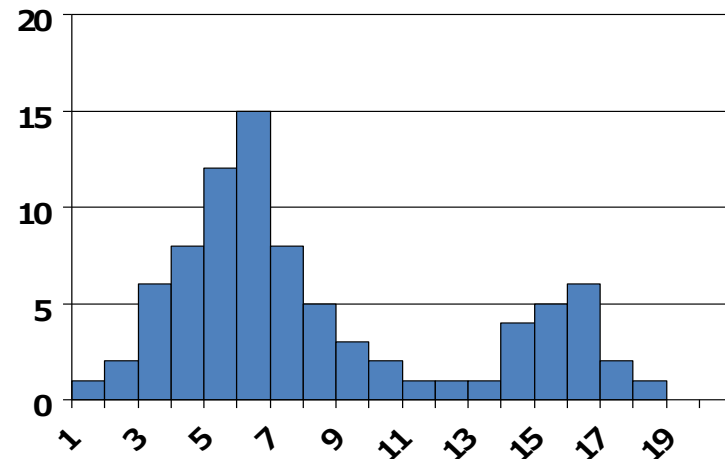
単一曝露



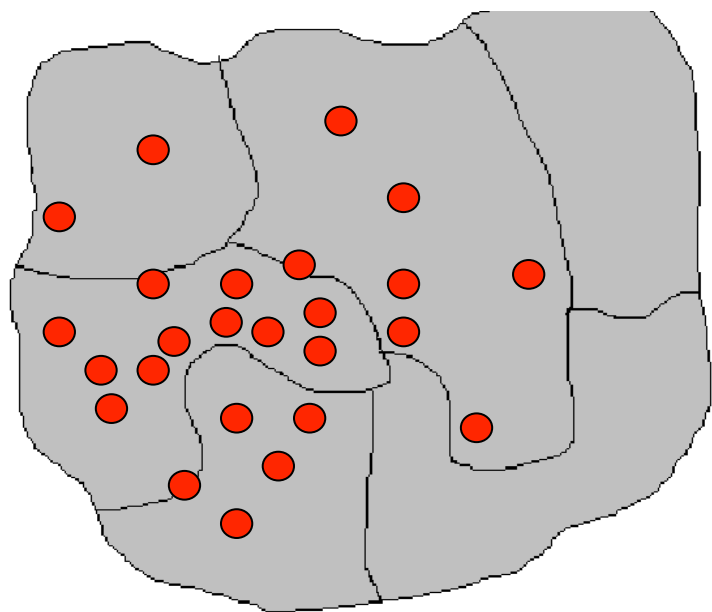
感染源が持続



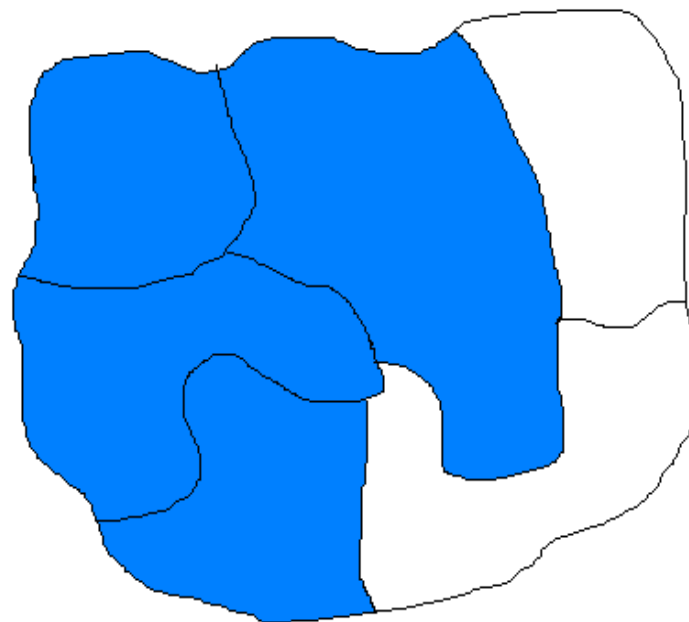
二次感染、複数回の曝露



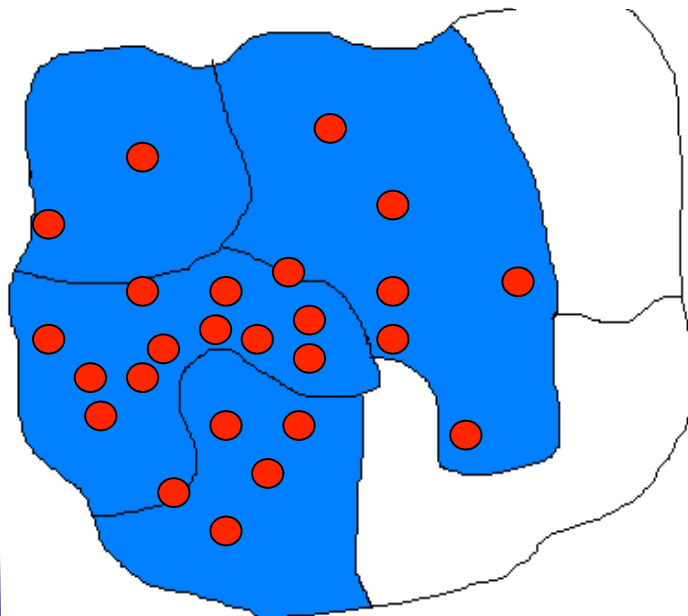
-場所-



+



=

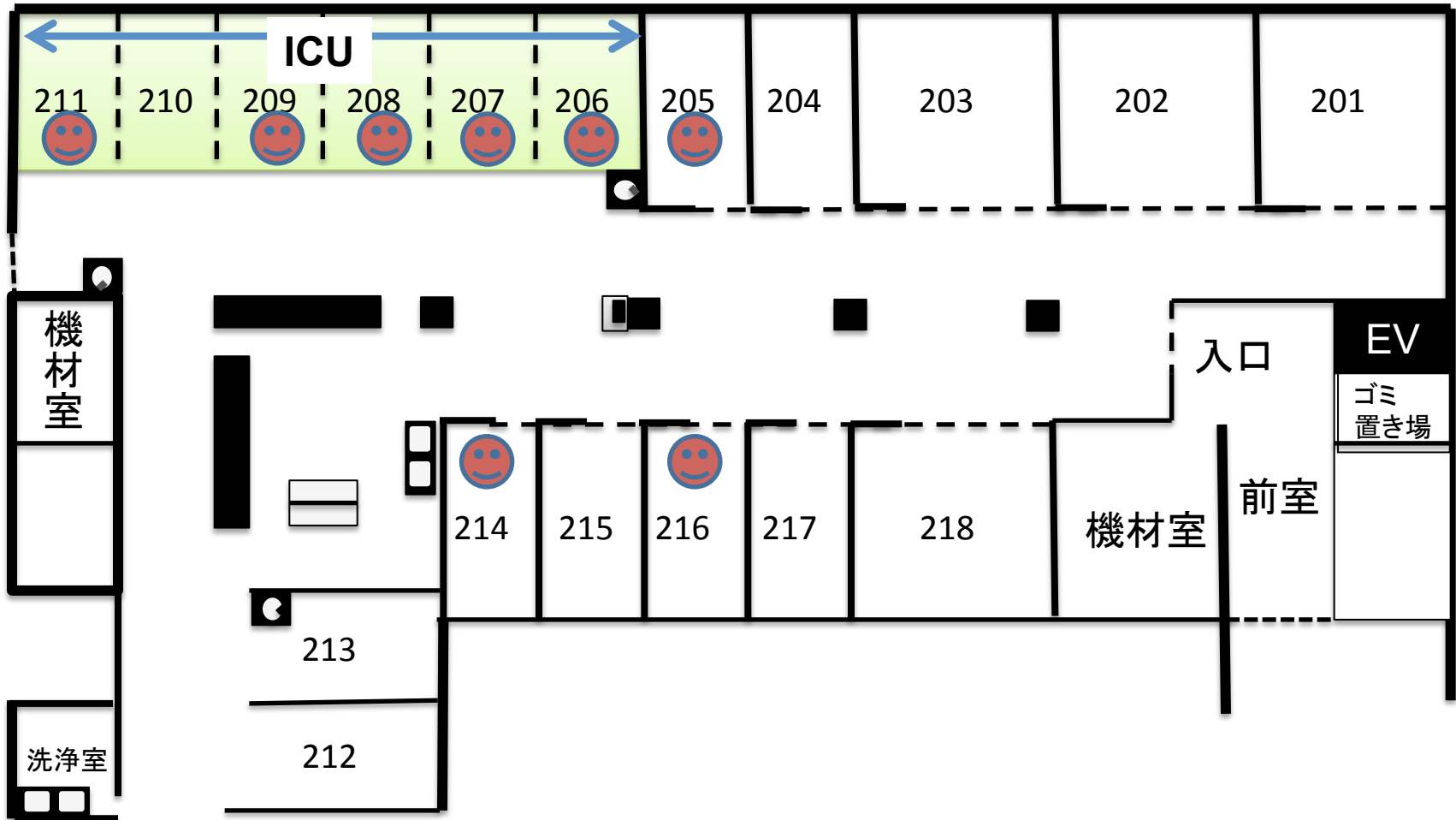


● 下痢症患者

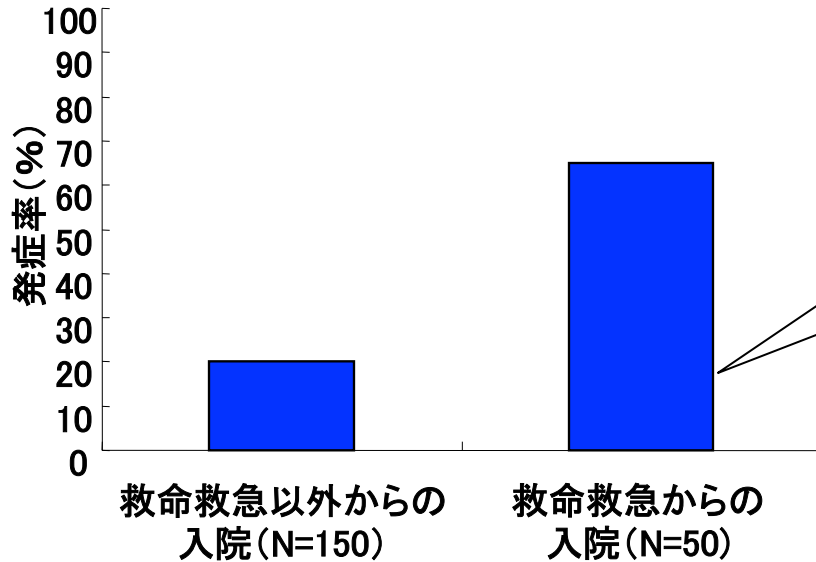
■ A上水道

□ B上水道

場所の例: A病院救命救急センターでのMDRA保菌者の分布



—人— 性・年齢・行動等で分類

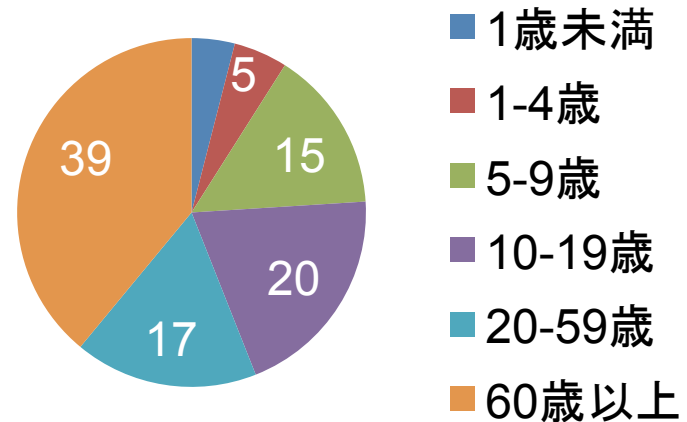


救命救急センターからの入院に関連？

行動分類

60歳以上に
関連？

年齢分布



パルスフィールド・ゲル電気泳動 (PFGE: Pulsed-Field Gel Electrophoresis)

- 菌の遺伝的背景が同一ならバンドはほぼ同一になる
- 利用例：
 - 救命救急センター入院患者A, B, C, Eから分離・同定された菌株は同一パターンを示し、Dのみ3バンドの違いがみられた
 - PFGEを実施した5株の菌株は同一起源由来の株であると考えられた

ここでも大切なのは

時・場所・人

疫学調査の基本ステップ

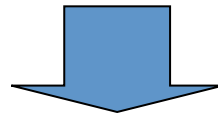
1. 集団発生の確認
2. “症例定義”の作成, 積極的な症例の探索
3. 現場および関連施設などの観察調査
4. 症例群の特徴を把握 : 時・場所・人 記述疫学
 ラインリスティング→図式化
5. 感染源/感染経路やリスクファクターに関する仮説の設定
6. 仮説の検証 解析疫学
7. 感染拡大の防止策の実践、今後の予防策の提案
8. 報告書作成

↑ 対策・コミュニケーション ↓

(※必要な感染対策は適時に行なう)

仮説の設定

- 記述疫学のまとめ
- 観察調査
- 環境検査結果
- 過去の事例などからの既知情報



感染源・感染経路・リスクファクターは？

例 2011年5月1日からA病院の救命救急センターに入院した者で発熱患者の集積は、ふれあい動物イベントへの参加によって起こった。」

疫学調査の基本ステップ

1. 集団発生の確認
2. “症例定義”の作成, 積極的な症例の探索
3. 現場および関連施設などの観察調査
4. 症例群の特徴を把握 : 時・場所・人 記述疫学
 ラインリスティング→図式化
5. 感染源/感染経路やリスクファクターに関する仮説の設定
6. 仮説の検証 解析疫学
7. 感染拡大の防止策の実践、今後の予防策の提案
8. 報告書作成

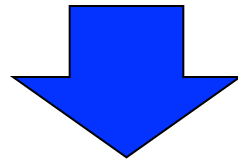
↑ 対策・コミュニケーション ↓

(※必要な感染対策は適時に行なう)

解析疫学

～仮説を検証する方法～

- ・ 後ろ向きコホート研究 (集団が定義できる場合に利用)
 - 曝露群と非曝露群の発症率を比較検討する
 - 相対危険度
- ・ 症例対照研究 (集団が定義できない場合に利用)
 - 症例群と対照群における、曝露群/非曝露群を比較検討する
 - オッズ比



関連の強さを定量化する

調査のデザイン

— 後ろ向きコホート研究 —

後ろ向きコホート研究の時間的経過

前提：集団が把握できる

曝露あり

発症

非発症

曝露なし

発症

非発症

曝露開始時点(過去)

現在の健康状態

コホート研究の場合

相対危険度 Relative Risk

MDRA
陽性/陰性

| | | MDRA | | |
|----|---|------|----|-----|
| | | 陽性 | 陰性 | 計 |
| 曝露 | 有 | a | b | a+b |
| | 無 | c | d | c+d |

医療用具・
抗菌薬など

相対危険度RR =
(リスク比)

$$\frac{\text{曝露ありで発症}}{\text{曝露あり}} = \frac{a}{a+b}$$

$$\frac{\text{曝露なしで発症}}{\text{曝露なし}} = \frac{c}{c+d}$$

| 気管挿管 | MDRA 陽性 | MDRA 陰性 | 合計 |
|------|------------|------------|----|
| あり | 7 | 10 | 17 |
| なし | 1 | 16 | 17 |
| 合計 | 8 | 26 | 34 |

気管挿管ありのMDRA陽性のリスク **7/17 (41%)**
気管挿管なしのMDRA陽性のリスク **1/17 (6%)**

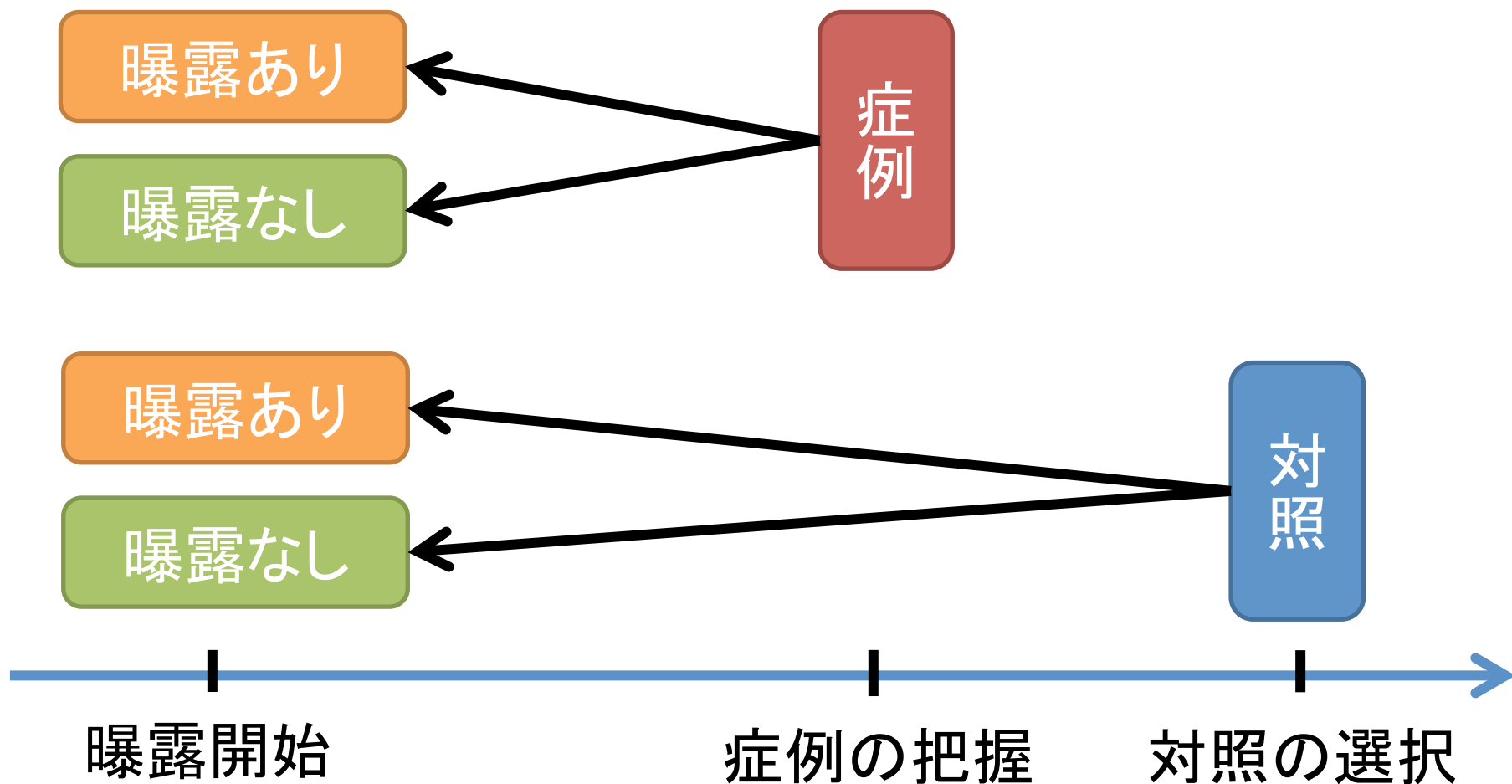
$$\text{気管挿管ありのMDRA陽性リスク} = \frac{7/17}{1/17} = 7.0$$

(相対危険度、リスク比、Relative Risk (RR))

調査のデザイン

—症例対照研究—

症例対照研究の時間的経過



症例対照研究の場合

医療用具・
抗菌薬など

効果指標：**オッズ比**

MDRA
陽性/陰性

| | 症例 | 対照 |
|------|-----|-----|
| 曝露あり | a | b |
| 曝露なし | c | d |
| 合計 | a+c | b+d |

症例において曝露した確率 = $a/a+c$... ①

症例において曝露しなかった確率 = $c/a+c$... ②

症例における曝露オッズ = ①/② = a/c

対照において曝露した確率 = $b/b+d$... ③

対照において曝露しなかった確率 = $d/b+d$... ④

対照における曝露オッズ = ③/④ = b/d

オッズ比 = 症例における曝露オッズ / 対照における曝露オッズ = ad/bc

| カルバペネム系 抗菌薬 | 症例 (MDRA陽性) | 対照 (MDRA陰性) |
|----------------|----------------|----------------|
| 処方あり | 3 | 1 |
| 処方なし | 1 | 5 |

症例がカルバペネム系抗菌薬を処方されたオッズ $3/1 = 3$
 対照がカルバペネム系抗菌薬を処方されたオッズ $1/5 = 0.2$

$$\text{オッズ比} = \frac{3/1}{1/5} = 15$$

関連が強いほどオッズ比は
 高くなる / 低くなる

後ろ向きコホート研究と症例対照研究

| | 後ろ向きコホート研究 | 症例対照研究 |
|---------|--|-------------------|
| 比較検討の起点 | 曝露の有無 | 疾病の有無 |
| リスクの指標 | 相対危険度 | オッズ比 |
| リスク | 算出可 | 算出不可 |
| 曝露の頻度 | 稀な曝露では効果的 | 稀な曝露では不適 |
| 疾病の頻度 | 稀な疾病では不適 | 稀な疾病では効果的 |
| 適した状況 | 例) 比較的小さな集団で起きた事例で、全ての曝露・疾病の情報が入手可能である場合 | 例) 市中での感染症の集団発生など |

解析結果の解釈について

- 真の関連
- 偽の関連
 - 偶然
 - バイアス
 - 交絡



疫学調査の基本ステップ

1. 集団発生の確認
2. “症例定義”の作成, 積極的な症例の探索
3. 現場および関連施設などの観察調査
4. 症例群の特徴を把握 : 時・場所・人 記述疫学
ラインリスティング→図式化
5. 感染源/感染経路やリスクファクターに関する仮説の設定
6. 仮説の検証 解析疫学
7. 感染拡大の防止策の実践、今後の予防策の提案
8. 報告書作成

↑ 対策・コミュニケーション ↓

(※必要な感染対策は適時に行なう)

多剤耐性アシネトバクター に関する参考資料

アシネトバクター *Acinetobacter*

1911年 *Micrococcus calco-aceticus*として報告された

1950年代 *Acinetobacter*と命名された

名の由来は“motionless 動きが無い“

運動性含め特徴に乏しい

もともと温暖な地域に生息していた細菌だが、ここ数十年の戦争や自然災害を通じ、世界中の医療機関、特にICUで広がってきています

アシネトバクターはどんな菌？

グラム陰性桿菌

少なくとも21種に分けられるが、
しばしば分類が困難

→ *A. baumannii* complex

環境に一般に認められ、乾燥した環境でも数か月生き続ける

→ *S. aureus*との違い

日和見感染（呼吸器、皮膚軟部組織など）で、しばしば薬剤耐性

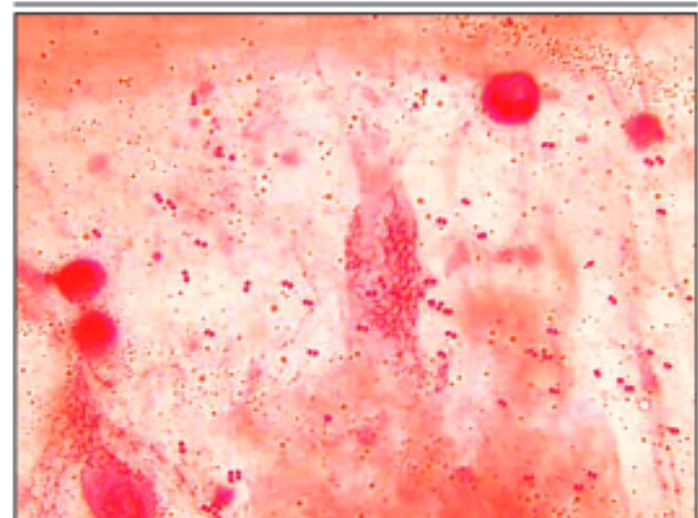


Figure 1. Gram's Staining of Sputum Specimen from a Patient with Suspected Ventilator-Associated Pneumonia. *Acinetobacter baumannii* was recovered from this specimen, which shows gram-negative coccobacilli¹; the diplococcal features help explain one of the early designations of acinetobacter as neisseria.² Bacilli may predominate, depending on the culture medium.¹ Photomicrograph courtesy of Kathleen G. Beavis, M.D.

多剤耐性アシネトバクター属の定義

Multidrug-Resistant *Acinetobacter* spp. : MDRA

| 概要* | 微量液体希釈法* ($\mu\text{g/ml}$) | ディスク拡散法 (mm) |
|--|---|--|
| 下記のすべての条件を満たす <i>Acinetobacter</i> spp. | | |
| ・カルバペネム系が“R” (IPM/CS、MEPMのいずれか) | IPM \geq 16 MEPM \geq 16 | IPM \leq 13 MEPM \leq 13 |
| ・アミノグリコシド系はAMKが微量液体希釈法 で耐性†、又はディスク拡散法で“R” | AMK \geq 32† | AMK \leq 14 |
| ・フルオロキノロン系が“R” (LVFX、CPFX、GFLXのいずれか) | LVFX \geq 8 GFLX \geq 8 CPFX \geq 4 | LVFX \leq 13 GFLX \leq 14 CPFX \leq 15 |

* 原則S,I,Rの判定はCLSI2007(M100-S17)に準拠

†感染症法の基準に準拠

★感染症法ではカルバペネム系はどのカルペネムも該当し、フルオロキノロン系はどのフルオロキノロンも該当

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業検査部門資料より

MDRA治療の選択肢

| | | |
|-----------------------------------|------------------|--|
| Ampicillin-suslbactam ユナシン | 12-24/6-12 g/day | iv |
| Colistin コリスチン | 2.5-5.0 mg/day | iv、又は1.0-6.0×10 ⁶ IU /day 吸 |
| Polmyxin B ポリミキシンB | 2.5-3.0 mg/day | iv、又は2.5mg/kg/day 吸 |
| Doxycycline ビブラマイシン | 100 mg | q12hr iv |
| Minocycline ミノマイシン | 100 mg | q12hr iv |
| Tigecycline タイガシル | 100 mg→50mg | q12hr iv |

★スペインでコリスチン耐性株

[López-Rojas R, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2013](#)

★中国でチゲサイクリンへの感受性低下株の検出

[Chen Q, et al. J Antimicrob Chemother. 2013](#)

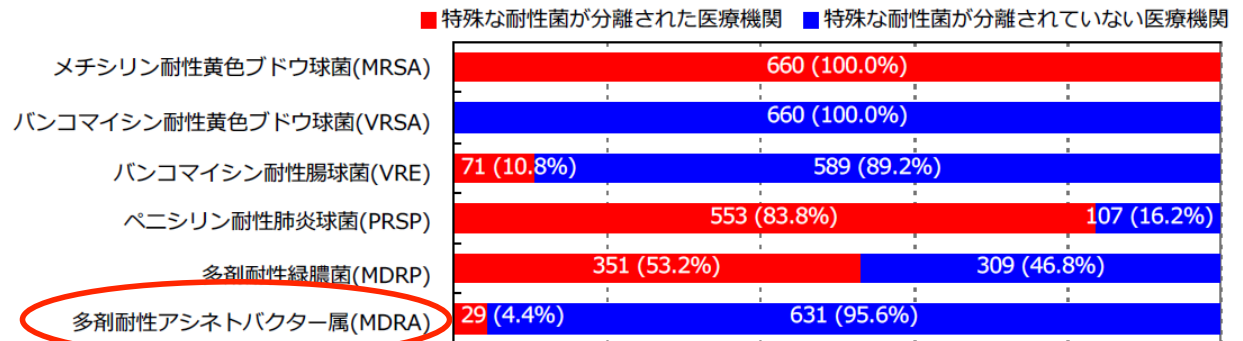
★コリスチン+リファンピシンはコリスチン単独と比べ、30日死亡率は変わらず、副反応が多かった

[Durante-Mangoni E, et al. Clin Infect Dis. 2013](#)

日本におけるMDRAの分離頻度、2012

集計対象医療機関の
4.4% (29/660)
で検出

2012年 特定の耐性菌が分離された医療機関の割合 (N=660)



入院患者で検体提出患者の
0.01% (163/1,453,969) から検
出

入院患者でアシネトバクター属
の0.8% (163/20,977) から検出

| | 2008年 患者数 (分離率±) | 2009年 患者数 (分離率±) | 2010年 患者数 (分離率±) | 2011年 患者数 (分離率±) | 2012年 患者数 (分離率±) |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 検体提出患者数 | 930,861人 | 1,056,555人 | 1,069,216人 | 1,309,993人 | 1,453,969人 |
| メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA) | 97,384人 (10.46%) | 105,722人 (10.01%) | 100,845人 (9.43%) | 114,933人 (8.77%) | 117,209人 (8.06%) |
| バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA) | 0人 (0.00%) | 0人 (0.00%) | 0人 (0.00%) | 0人 (0.00%) | 0人 (0.00%) |
| バンコマイシン耐性腸球菌(VRE) | 306人 (0.03%) | 540人 (0.05%) | 520人 (0.05%) | 407人 (0.03%) | 236人 (0.02%) |
| ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP) | 12,234人 (1.31%) | 13,662人 (1.29%) | 14,769人 (1.38%) | 15,062人 (1.15%) | 12,874人 (0.89%) |
| 多剤耐性緑膿菌(MDRP) | 2,109人 (0.23%) | 1,928人 (0.18%) | 1,872人 (0.18%) | 2,388人 (0.18%) | 2,059人 (0.14%) |
| 多剤耐性アシネトバクター属(MDRA) | 35人 (0.00%) | 32人 (0.00%) | 55人 (0.01%) | 115人 (0.01%) | 163人 (0.01%) |

MDRAの感染症法上の位置づけと報告数

2011年2月から5類定点把握疾患

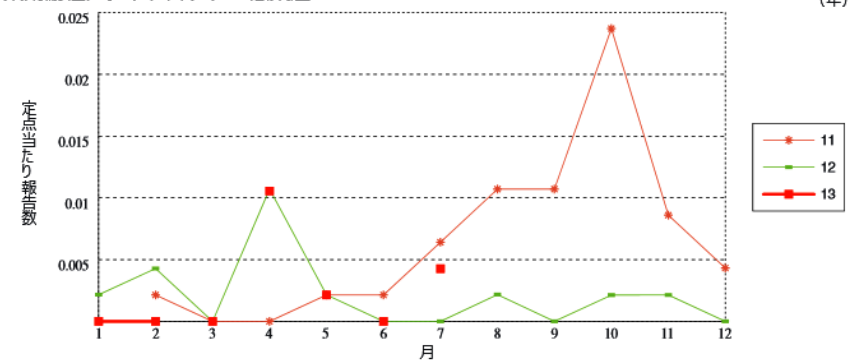
300床以上の医療機関の中から都道府県知事が基幹定点医療機関を定め、毎月の報告を求めている

基幹定点は全国に約500

感染症発症者のみ報告

IDWR Infectious Diseases Weekly Report Japan 2013年 第33週 (8月12日～8月18日) : 通巻第15巻 第33号

薬剤耐性アシネトバクター感染症



CDC予防策ガイドライン2007（一部改編）

疫学的に重要な薬剤耐性菌は以下のいくつかの性質を持つ；

- 医療機関内での感染伝播が報告されている菌で、医療機関内で3例以上の集積を認めた場合（ある種の微生物では一例でも該当）
- - 第一選択の抗菌薬に耐性の菌（MRSA、VRSA、VREなど）
- - 施設内で一般的でない薬剤感受性パターン
- - 多剤耐性で治療が難しい菌（*Stenotrophomonas maltophilia*、*Acinetobacter* spp.など）
- 重篤な疾患と関連している（MRSA、A群溶連菌感染症など）
- 新しく発見された病原体"

→ **MDRAは疫学的に重要な薬剤耐性菌**