

グラム陰性桿菌による院内感染症の防止のための留意点 -マニュアル作成の手引き-

各項目の科学的根拠の強さ及び推奨のレベル付けは以下のように行った。

表 1. 臨床研究論文のランク付け

レベル	内容
I	最低 1 つの RCT や Meta-analysis による実証
II	RCT でない比較試験やコホート研究による実証
III	症例集積研究や専門家の意見

RCT (Randomized Controlled Trial) : 無作為化比較対照試験

表 2. 推奨のランク付け

推奨度	内容	表現
A	強く推奨する、または強く推奨しない	～する。～しない。
B	一般的に推奨するまたは一般的に推奨しない	～した方がよい。～しない方がよい。
C	任意でよい	～してもよい。どちらでもよい。

セラチア、エンテロバクター、緑膿菌、アシネトバクターなどのグラム陰性桿菌による院内感染（病院感染）を防止する為に必要となる基本的な留意点について、米国 CDC などの資料および国内外の発生事例や学術論文等を参考にして整理した。各医療施設の特性を考慮しつつ、他のガイドラインなども参考にして、それぞれの施設において、グラム陰性桿菌による院内感染を防止するための対策マニュアルが作成、更新される事を期待したい。

【I】グラム陰性桿菌感染に関する一般的な認識と原則

◆グラム陰性桿菌の特徴と危険性

I-1 院内感染症の原因となるセラチアやエンテロバクター、緑膿菌、アシネトバクターなどのグラム陰性桿菌は、通常、ヒトの消化管内に常在するが、その場合、腹痛や下痢等の感染症状を呈する事はなく無症状である。

I-2 グラム陰性桿菌はエンドトキシンを産生するため、何らかの原因で血流中や腹腔腔内などに侵入すると、発熱などに続いて急激にエンドトキシンショック、多臓器不全を誘発し、患者が死亡する危険性が高い。

I-3 グラム陰性桿菌の感染症により発熱やショックが発生した場合は、早期診断と対症療法の開始、および速やかな原因の究明と対策が必要である。特に高齢者などでは死亡する危険性が高く、緊急の対応が必要である。

I-4 血液の悪性疾患など、好中球機能が低下した患者では、緑膿菌等のグラム陰性桿菌による敗血症に特に警戒が必要である。

I-5 インフルエンザ菌は、高齢者などを収容する療養施設内で集団肺炎などの院内感染症の原因となる。また、緑膿菌は NICU などで警戒する必要がある。

I-6 セラチア、緑膿菌などのグラム陰性桿菌が、血液、腹水、髄液などから分離された場合は、時間外や土日、休日であっても、検査結果を即時に、主治医に直接報告するシステムを構築する必要がある。

I-7 第三世代セファロsporin やセファマイシンに耐性を獲得した大腸菌や肺炎桿菌、さらにカルバペネムやフルオロキノロンなどに多剤耐性を獲得したセラチアや緑膿菌

など、国内で未だ希な耐性株は、通常の感性株と区別して対策を講じる必要がある。

◆感染経路、感染源

I-8 院内感染症の原因となるグラム陰性桿菌の多くは、接触感染により患者間に伝播、拡散する。

I-9 百日咳菌は、接触感染以外に咳などで発生する飛沫により感染が拡大する。

I-10 院内感染の起因菌となるグラム陰性菌の多くは、それらを少量を吸入したり経口的に摂取しても血流感染や髄膜炎、腹膜炎などを引き起こす事は無い。

I-11 ヒトの消化管や病院環境中に生息する感性菌でも、輸液剤の調製、輸液ルートなどの衛生管理が不適切であると、それらの汚染を介して血流感染症が発生する原因となる。

I-12 *Pseudomonas fluorescens*、*P. putida* 等は、冷蔵庫内でも増殖するため、開封した医薬品のバイアルなどの中で増殖し院内感染症の原因となる。

I-13 ガン末期や重症臓器不全の末期などに、感染防御能が著しく低下し、消化管内等に生息する常在菌が血流中に侵入し発生する内因性の敗血症などは、予防や回避が困難な場合も多く、通常の院内感染とは区別して考えられるべきである。

◆消毒薬に対する感受性

I-14 院内感染症の原因となるグラム陰性桿菌は、通常、70%エタノールや50%以上の濃度のイソプロピルアルコール等のアルコール系消毒薬により死滅する。

I-15 *Burkholderia cepacia* はクロルヘキシジンに抵抗性であるが、それ以外にも、添付の解説の表2に示すごとく塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、トリクロサンなど、各種の消毒薬（剤）に抵抗性を獲得した細菌が多数存在する。

【Ⅱ】グラム陰性桿菌による院内感染の予防と対策ガイドライン（案）

◆輸液剤の調製および医薬品などの衛生管理

Ⅱ-1 点滴ボトル等への薬剤の混合は、クリーンベンチ内か、それに準じた無菌的環境下において、薬剤師が実施した方がよい。（B-I）

Ⅱ-2 点滴ボトルや高カロリー輸液用バッグは、調製後、速やかに使用する。保管する場合は、冷蔵または冷凍とする。（A-III）

Ⅱ-3 ヘパリン等のバイアルに何度も針を刺して繰り返し使用しない。また、ヘパリンロックのため、大量のヘパリン生食水をボトル内で調整し、長期間にわたり、頻回に分取し連用しない。（A-III）

Ⅱ-4 血管内に持続的に投与して使用される脂肪薬剤（麻酔剤 propofol など含む）や末梢栄養用アミノ酸製剤の汚染に注意する。（A-II）（注意：バチルスなどグラム陽性の芽胞菌にも警戒する。）

◆輸液ラインの汚染防止

Ⅱ-5 一般病棟では静脈注射用のラインには三方活栓を連結しない方がよい。（B-II）

Ⅱ-6 カテーテルの皮膚刺入部位は透明の固定用あるいは被覆用テープを使用する方がよい。（B-III）

◆標準予防策、接触感染予防策

Ⅱ-7 院内感染症の原因となり得るグラム陰性桿菌の多くは、接触感染により近隣の患者へ伝播、拡散するため、それを防ぐには、標準予防策に加え、感染経路に応じて接触感

染予防策などを講じる。(A-I)

II-8 採血、吸痰、創部消毒処置時などの際には、その前後の手洗いと手指の消毒、手袋の使用など標準予防策、接触感染予防策を徹底する。(A-II)

II-9 耐性菌を保菌したり、耐性菌による感染症を発症している患者の清拭、排便・排尿処理などの際には、手洗いと手指の消毒、手袋の使用など標準予防策、接触感染予防策を行うが、特に処置後の手洗いを徹底化する。(A-II)

II-10 慢性呼吸器疾患に伴う気道感染症患者で喀痰中に耐性緑膿菌や耐性セラチアなどを排出している患者の吸痰、排痰等の処置時には手袋の着用とともに、マスクやガウンなどを着用する方がよい。(B-III)

II-11 普通の腸球菌と VRE、普通の黄色ブドウ球菌と MRSA が、院内感染対策の上で区別して扱われているのと同様に、各種の抗菌薬に感受性を残す普通の緑膿菌と多剤耐性緑膿菌、普通のセラチアと多剤耐性セラチアとは、院内感染対策の視点から、区別して扱い、それらが分離された場合は、医療施設内での伝播、拡散を防ぐ為、MRSA や VRE と同様に標準予防策、接触感染予防策を講じる方がよい。(B-III)

◆医療用具等の衛生管理

II-12 人工呼吸器、麻酔装置などの回路中で緑膿菌やアシネトバクター、インフルエンザ菌などが生息し感染源になる事が報告されているため、特に、ICU、NICU などでは人工呼吸器などの回路の衛生管理を徹底する。(A-II)

II-13 膀胱留置カテーテルが挿入された患者の尿よりセラチアや大腸菌、緑膿菌、アシネトバクターなどが分離され、尿路感染症が疑われる場合は、抜去、入れ替えを行う。(A-II)

II-14 止むを得ず、ガラス製の注射筒などを消毒再利用する際は、滅菌・消毒処理が完了している「滅菌済み」の目印を確認したり、包装を開封しないと使用できないようにする。(A-III)

II-15 超音波検査用ゲルなどが緑膿菌や肺炎桿菌などにより汚染し感染源になる場合があり衛生管理に注意する。(A-II)

◆消毒剤(薬)の管理

II-16 消毒用アルコール綿球は、大量に作り置きせず、有効濃度を維持する為、少量ずつこまめに作成する。(できれば単包にする)(A-II)

II-17 消毒用アルコール綿球などの容器は、定期的に洗浄、消毒し、乾燥したのち再利用する。(A-III)

II-18 部屋に備え付けの手指消毒液のボトルは、注ぎ足し、詰め替えによる連用はしない。(A-II)

II-19 消毒薬は、蒸散、希釈などを考慮しつつ、指定された有効濃度で用いる。(A-II)

◆個別管理、個室管理

II-20 抗菌薬の投与を受けている患者から分離される株は耐性株である場合が多い。特に多剤耐性株や高度耐性株が分離された場合、国内では未だ稀であり、近隣の患者へ伝播、拡散するのを防止するため、標準予防策、接触感染予防策を徹底し、VRE と同様に個室等で個別管理する方がよい。(B-III)

II-21 抗菌薬の投与を受けていない患者や健常者の消化管などに定着している通常の株は、広域β-ラクタム薬、アミノ配糖体、フルオロキノロンなどの多くの薬剤に感受性を

示す場合が多い。そのような感性株の保菌患者や敗血症等の感染症患者は、個室等で個別管理する必要は無い。(B-III)

◆医療環境の衛生保持

Ⅱ-22 流し、シンク、洗面設備などの水回りなどグラム陰性桿菌が生息しやすい箇所は、日常的な清掃によって常時、清潔を保持する方がよい。(B-III)

Ⅱ-23 看護師詰所などでの布製タオル、布巾などの共用は避ける方がよい。(B-III)

Ⅱ-24 病室、病棟の掃除等、病院環境の日常的な衛生管理に留意する方がよい。(B-III)

Ⅱ-25 浴室、水浴治療室などが感染源になることもあり、浴槽等の設備、浴室内の子供向け玩具等の衛生管理を行う方がよい。(B-III)

【Ⅲ】院内感染症の早期検出

◆患者の容態や症状の観察

Ⅲ-1 特定の病室、病棟の複数の患者が同時期に発熱や血圧低下などの症状を呈した場合は、直ちに主治医や院内感染対策の責任者に報告する。(A-II)

Ⅲ-2 カテーテルの刺入部の発赤、腫脹、膿排出は少なくとも1日1回、観察・点検する方がよい。(B-III)

Ⅲ-3 尿路系や呼吸器系などの感染症の発生を早期に発見するため、患者の喀痰や尿、ドレーン廃液等の色調の変化、混濁の有無を常時、観察・点検する方がよい。(B-III)

Ⅲ-4 発熱患者においては、カテーテル関連の血流感染や手術創感染(SSI)などが発熱の原因となっていないか、鑑別の対象に加える方がよい。(B-III)

Ⅲ-5 点滴中あるいは点滴終了後に患者の血圧や体温等容態の変化を十分観察する方がよい。(B-III)

◆分離菌の動向の監視

Ⅲ-6 特定の病室、病棟の複数の患者の血液などから同種の菌が検出された場合は、直ちに主治医や院内感染対策の責任者に報告する。(A-I)

Ⅲ-7 特定の病室、病棟の複数の患者の臨床材料から特定の菌種の分離率が急に増加した場合は、速やかに主治医や院内感染対策の責任者に報告する。(A-II)

Ⅲ-8 多剤耐性株、高度耐性株は尿から分離される事が多く、特定の抗菌薬を長期間継続的に投与されている患者では、耐性菌の出現を早期に検出するため、定期的な尿の監視培養を行う方がよい。(B-III)

【Ⅳ】日常的な活動等

Ⅳ-1 感染症対策チーム(ICT)や院内感染対策委員会が日常的な活動を行う。(A-II)

Ⅳ-2 職員に対する院内感染対策に関する日常的な講習や研修を実施する方がよい。(B-III)

Ⅳ-3 医療従事者は、感染症関連の学会や研究会などに参加し、知識の更新に勉める方がよい。(B-III)

Ⅳ-4 患者家族、介護者、付添い者に対し、院内感染症の予防に関する説明や指導をしてもよい。(C-III)

解 説

はじめに

セラチアや緑膿菌、エンテロバクターなどのグラム陰性桿菌による同時多発的血流感染症が国内の医療施設でしばしば発生し、死亡者も出るなど、医療関係者のみならず国民一般にも大きな関心事となっている。グラム陰性桿菌による院内感染防止対策の基本は、グラム陽性菌である MRSA や VRE に対するものと共通する部分が多いが、本稿では、グラム陰性菌やそれらによる院内感染の特徴を考慮しつつ、その予防策などについて整理し解説する。

1. グラム陰性桿菌の特徴

セラチアや緑膿菌、エンテロバクターなど、院内感染症の原因となるグラム陰性桿菌は、通常、健常者の消化管や環境中に広く存在する「常在菌」であり 1, 2, 3)、それらを腸内に保菌していても下痢、腹痛などの感染症状を示すことはない。また、臨床現場でしばしば遭遇する菌種であるため、臨床材料からそれらの菌種が分離されても、感染症の起因为菌として認識されずに、感染症の発見や、治療、対策が遅れ、死亡患者が発生する場合もある。一方、インフルエンザ菌は、高齢者などを収容する療養型施設内で発生する院内感染としての肺炎の原因菌として警戒と対策が必要である 4)。また、MRSA のみならず緑膿菌などの細菌も、未熟児や新生児を収容、治療する NICU などにおいて院内感染の原因菌となるため、それを予防する上で、国の積極的な関与が必要であるとの認識が強まっている 5)。

これらのグラム陰性桿菌は、一般的にその細胞壁にリポ多糖体 (=内毒素: エンドトキシン) を持っている 6) ため、菌が血流や腹腔腔などの中に侵入しエンドトキシンが菌体外へ放出されると、微量でも、発熱や血圧降下、ショック 7) などが発生する。さらに末梢循環不全や多臓器不全が誘発されると死亡する危険性が高い 8)。したがって、エンドトキシンを産生しない腸球菌な

どのグラム陽性菌と比べグラム陰性菌は一般的に毒性が強いと考えられる。

最近では、グラム陰性桿菌に抗菌活性が期待できる第三世代セファロスポリン、セファマイシン、カルバペネムなどの広域β-ラクタム、レボフロキサシン、シプロフロキサシンなどのフルオロキノロン、アミカシン、トブラマイシンなどのアミノ配糖体などに耐性を獲得した株が分離されている 9, 10, 11, 12, 13)。特に、臨床現場で多用されている広域β-ラクタム薬に耐性を獲得した、肺炎桿菌などグラム陰性桿菌が最近世界各地で増加し問題となりつつある (図)。国内でも、たとえば TEM-、SHV-由来 ESBL (Extended-Spectrum β-Lactamase) 14)、CTX-M-型 β-Lactamase 15)、CMY-型 β-Lactamase 16)、メタロ-β-Lactamase 17) などを産生する広域β-ラクタム薬耐性株が各地の医療施設から多数発見されつつあり、その動向が警戒されている。

2. グラム陰性桿菌の血液材料からの分離状況

表 1 に、厚生労働省による「院内感染対策サーベイランス事業」で得られた、血液から分離されるグラム陰性桿菌の件数を示す。この順序は、文献を検索して得られるグラム陰性桿菌による院内感染症の報告件数 (表 3) の順序を概ね反映しており、国内で最近問題となっている *Serratia* 属菌より大腸菌や肺炎桿菌、緑膿菌などの分離頻度が高くなっている。また、欧米で問題となっている *Acinetobacter* 属菌 18, 19, 20) も上位にランクされており、我が国でも、*Acinetobacter* 属菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌等による潜在的な、血流感染が発生している事が示唆される。しかし、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌等、和名があり漢字で表記される菌種は、カタカナ書きや横文字で表記されるセラチアやエンテロバクターなどより馴染みが深いため、臨床材料からそれらが分離されても問題視されたり、警戒され難いのではないかと考えられる。

表1 血液培養陽性材料における主要グラム陰性桿菌の分離件数
(院内感染対策サーベイランス事業：2001年1～12月)

菌 名	件 数
<i>Escherichia coli</i> (大腸菌)	2,395
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (肺炎桿菌)	1,060
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (緑膿菌)	876
<i>Enterobacter</i> spp.	698
<i>Serratia marcescens</i>	375
<i>Acinetobacter</i> spp.	347
<i>Proteus</i> spp.	206
<i>Klebsiella oxytoca</i>	181
<i>Bacteroides fragilis</i> 以外の <i>Bacteroides</i> spp.	171
<i>Bacteroides fragilis</i>	169
<i>Citrobacter</i> spp.	155
<i>Haemophilus influenzae</i>	136
<i>Burkholderia cepacia</i>	123
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	118
<i>Chryseobacterium</i> spp. 等その他	
	総件数 22,034

3. グラム陰性桿菌の増殖能力および消毒薬への抵抗性

腸内細菌科に属する、肺炎桿菌や大腸菌、セラチア属菌、エンテロバクター属菌などは、体温（37℃）程度で良く増殖するものが多い。分裂に要する時間も栄養状態が良ければ30分程度であり、1つの細菌細胞は8時間で、65,500余個に分裂増殖する能力を有する。したがって、ブドウ糖やアミノ酸、脂肪類が入った高カロリー輸液中に1個でも菌が混入すると、数時間で爆発的に増殖し、血流感染症の原因となる危険性がある。また、緑膿菌やその仲間である、ブドウ糖非発酵菌群の細菌は、もともと植物表面や土壌、水中など環境中に広く分布する菌であり、室温（25℃）程度でもよく生育し、特に、*Pseudomonas fluorescens*（蛍光菌）や*P. putida*は、冷蔵庫（4℃）内でも増殖可能である（21, 22）。そのため、冷蔵保管していた開封後の薬剤のバイアル瓶や輸血用赤血球のバッグ内で増殖し感染事故

の原因となった事例が過去にしばしば報告されている（23, 24, 25, 26）。つまり、冷蔵庫の過信が感染事故に繋がる場合がある事に留意する必要がある。セラチアや緑膿菌など院内感染症の原因となるグラム陰性桿菌は、栄養型細菌であり70%エタノールや50%以上の濃度のイソプロピルアルコールによる通常の消毒で容易に死滅する。しかし、*Burkholderia cepacia*（旧名：*Pseudomonas cepacia*）は、クロルヘキシジンに抵抗性を示す事で有名（27）であり、また *Alcaligenes* 属や *Acinetobacter* 属、*Chryseobacterium* 属などでも、各種の消毒薬に抵抗性を獲得した株が報告されており（28, 29, 30, 31）、注意が必要である。腸内細菌科や緑膿菌、*P. fluorescens*、*S. marcescens* などでは、4級アンモニウム塩系消毒剤などに抵抗性を獲得した株が出現（32, 33, 34）しており、それらは *qacE* や *acrAB* などの消毒剤排出ポンプの遺伝子を獲得している（35, 36, 37, 38）。表2に消

毒薬耐性が報告されている主な菌種を示す。

表 2 代表的な菌種と消毒剤抵抗性

菌 種	抵抗性が報告されている消毒薬
<i>Burkholderia cepacia</i>	クロルヘキシジン 塩化ベンザルコニウム
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	クロルヘキシジン 塩化ベンザルコニウム 塩化セチルピリミジウム 塩化ベンゼトニウム トリクロサン
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	クロルヘキシジン 塩化ベンザルコニウム
<i>Pseudomonas putida</i>	クロルヘキシジン 塩化ベンザルコニウム トリクロサン
<i>Alcaligenes</i> spp.	クロルヘキシジン 塩化ベンザルコニウム トリクロサン
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	クロルヘキシジン 塩化ベンザルコニウム
<i>Serratia</i> spp.	クロルヘキシジン 塩化ベンザルコニウム トリクロサン
<i>Enterobacter cloacae</i>	塩化ベンザルコニウム

4. 院内感染症の原因となるグラム陰性桿菌の病原性と感染力

院内感染症の原因となるグラム陰性桿菌の多くは、健常者の消化管内や皮膚表面などに付着したり、通常量程度増殖しただけでは無害、無症状である。つまり、細胞侵入性や毒素産生性を示すサルモネラ属や赤痢菌、エルシニア属、病原性大腸菌などの食中毒菌と異なり、院内感染症の原因となるセラチアや肺炎桿菌、エンテロバクター等腸内細菌科の細菌、および緑膿菌、アシネトバクターなどのブドウ糖非発酵菌群に属する細菌は、少量を吸入したり経口的に摂取しただけでは敗血症や腸炎などの症状を呈する事は無く、無症状であり何ら感染症の症状を呈することはない。ただし、衛

生管理の悪い加湿器などでセラチアやアシネトバクターが増殖した場合、それから発生する細菌を含む微粒子を慢性呼吸器疾患の患者が吸引し肺炎などの呼吸器感染症を引き起こす事はしばしば報告されている(39, 40, 41)。しかし、ネブラーザーなどの細菌汚染が、同時多発性の血流感染症の直接的な原因となる事は無く、事実そのような報告は見当たらない。なお、加湿器からセラチアや緑膿菌、アシネトバクターなどが分離された場合は、それらの菌種により院内環境が広く汚染されている事や衛生管理の不備を警告する一つの指標にとらえるべきであろう。

5. グラム陰性桿菌による血流感染症の

原因

細胞侵入性や特定の外毒素を産生しない腸内細菌科やブドウ糖非発酵菌群に属する細菌が致命的な感染症を引き起こす主な原因や経路を以下に示す。

A. 内因性の感染症

1) 日和見感染症

健常者や患者の消化管内には、多種多様な菌種が細菌叢を形成している。感染防御能力が正常に機能している場合は、これらの細菌による血流感染症は通常発生しない。自らの消化管内などに保菌する細菌による内因性の血流感染症が問題となるのは、ガン末期やガン治療中の患者、開腹・開胸手術後の患者、臓器移植を受けた患者、人工材料を留置した患者、重症糖尿病患者など細菌感染症に対する防御能力が低下した患者の一部である。そのような患者では、「日和見感染症」や「術後感染症」がしばしば発生する (42, 43, 44) ため、このような患者には MRSA のみならず多剤耐性を獲得したグラム陰性桿菌が伝播するのを未然に防ぐ必要があり、標準予防策や接触感染予防策の徹底が必要である。特に、ガン末期などの患者では、細菌の侵入に対する腸管粘膜面の障壁機能などが低下し、腸内に生息する菌や感染巣の菌が血流中に侵入し菌血症や敗血症を引き起こし (45)、死亡の直接的な原因となる場合も多いため、そのようなハイリスクの患者への耐性菌の感染は可能な限り防止する必要がある。しかし、この種の末期の内因性血流感染症は、患者の消化管内に生息する通常の感性株でも発生し、その場合、不可抗力的で予防や治療が困難な場合も多く、通常の院内感染症とは区別して扱われる必要が有る。

2) 何らかの感染症に続発する血流感染症

感染防御能力がほぼ正常に機能していても、腎盂炎や胆嚢炎、肺炎、術創の感染症などから敗血症に進展し死亡する事がある。このような場合は、原疾患の適切な治療を行う事により、菌血症や敗血症を回避する事は可能であるが、多剤耐性菌による

感染症の場合は、治療に難渋する (46, 47)。したがって、多剤耐性菌が医療環境に蔓延しない為の予防的対策が重要となる。

B. 外因性の感染症

患者の感染防御能力が正常に機能しており、また腎盂炎や肺炎など限局性の感染巣の無い患者の場合、消化管内に生息する大腸菌や肺炎桿菌、セラチア、緑膿菌などが血流中に侵入し菌血症や敗血症を発生させる事は無い。また、仮に加湿器や吸入器内にセラチアや緑膿菌が生育しそれらを含む飛沫を少量吸入しても、それが原因となって菌血症や敗血症を発症する事は無い。つまり、これらの菌が血流中に入るためには、何らかの人為的な原因、たとえば、カテーテルの汚染、輸液路の汚染、点滴や静脈注射剤の汚染などが介在する (48, 49, 50)。また、海外では持続注入して使用する麻酔剤の propofol の汚染による術後などの敗血症が問題となっている (51)。

したがって、セラチアや緑膿菌などによる散発的あるいは同時多発的、集団的な血流感染症が発生した場合は、先ず輸液経路などの汚染を疑い、酒精綿、輸液ボトル、点滴回路、カテーテルの細菌検査を緊急に実施する必要がある。

6. 院内感染症の起因菌としてのグラム陰性桿菌

院内感染症の原因として報告の多いグラム陰性桿菌について、2002 年 2 月時点で論文検索した結果を表 3 に示す。腸内細菌科では、大腸菌 (*Escherichia coli*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、*Serratia* 属菌の順に件数が多く報告されており、ブドウ糖非発酵菌群では緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、*Acinetobacter* 属菌、*Burkholderia cepacia* の順に報告件数が多くなっている。この結果は、表 1 に示す、我が国における血液分離菌の調査結果による順序と大きく矛盾しない。

バンコマイシン等のグリコペプチド系抗生物質は、緑膿菌や大腸菌、セラチアなどのグラム陰性桿菌には無効である為、

MRSA 感染症の治療のためグリコペプチド系抗生物質を連用している患者では、緑膿菌などが増加し、菌交代症としてグラム陰性桿菌による感染症の発生率が上昇する場合もあり、特定の菌種の分離頻度の変動に注意と警戒が必要である。

7. グラム陰性桿菌による院内感染症の予防と対策

グラム陰性桿菌による同時多発的感染症で死亡者が出る場合は、国内のセラチアの集団感染事例で見られたように、輸液ルートの汚染がその原因と考えられる場合が多く、その際は、院内感染症というより「医療事故」的な色彩が強くなる。したがって、そのような同時多発的血流感染症を未然に防ぐには、点滴や高カロリー輸液の衛生的調製と保存、輸液ルートの衛生管理の徹底が最も重要である (52)。海外では透析センターで、エリスロポエチンのバイアルに何度も針を刺して使用した事が原因と考えられるセラチア汚染による敗血症も報告されており、薬剤の衛生的使用と保管の重要性が再認識されている (53)。

また、慢性の呼吸器疾患や尿路疾患に併発する感染症の原因菌として緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌やセラチア、大腸菌などの腸内細菌が問題となる事が多く、同じ病室や病棟で、特定の菌種の分離頻度や分離率が急に増加した場合は、院内感染の発生を疑い、すみやかに調査と対策を講じる必要がある (54)。

緑膿菌やセラチアなどのグラム陰性桿菌の患者間伝播を未然に防止し、院内感染症の発生を防ぐには、標準予防策の実施に加え、病原体の感染経路の特徴を考慮して、接触感染予防策 (55)、飛沫感染予防策などを適宜講じる必要がある。特に慢性の呼吸器疾患に伴う肺炎などで、喀痰中に耐性菌が多量に含まれ、咳などに伴いその微粒子が周囲に飛散している可能性のある場合は、マスクの着用と個室管理を考慮する必要がある。事実、MRSA では医療職員への菌の伝播を防ぐ為、処置や介護の際のマスクやガ

ウンの着用が有用であると報告されている (56)。

ただし、健常者の腸内に常在する、通常の薬剤感受性を示すセラチアや緑膿菌による敗血症患者が発生した場合は、その患者を個室に収容する必要は無い。個室管理を考慮する必要があるのは、国内では未だ分離が稀な、カルバペネムなど特定の抗菌薬に耐性を獲得したり、多剤耐性を獲得したセラチアや緑膿菌などの保菌者や感染患者が発生した場合である。

人工呼吸器や麻酔装置の呼吸器回路中は、温度や湿度も高く、緑膿菌やアシネトバクター、インフルエンザ菌などが生育しやすい環境であるため、肺炎等の感染症の原因となった事例も多く報告されている (57, 58, 59, 60, 61, 62)。また、多剤耐性を獲得したアシネトバクターも散発的ではあるが報告 (63) されており、特に ICU、NICU など重症患者、感染防御能の脆弱な患者を扱うユニットでは、今後警戒が必要である。

膀胱内カテーテルが留置されている患者では、それが原因となって持続性の細菌尿や尿路感染症が発生しやすく (64)、セラチアや大腸菌、緑膿菌などが尿から分離される事が多い。したがって、不要な膀胱カテーテルの留置は慎み、また、留置している患者では、尿の性状を観察し、尿路感染症の発生が疑われる場合は、抜去など適切な対応が必要となる。最近、米国の一医療機関では、院内感染症としての尿路感染症の発生率をユニット単位で集計し、看護師に返したところ、尿路感染症の発生率が低下したとの経験が報告されている (65)。

一方、未熟児、新生児を収容、治療するユニットでは、MRSA に加えて、緑膿菌や大腸菌などの感染症 (66, 67, 68) にも注意する必要がある。

8. グラム陰性桿菌における薬剤耐性の獲得機構

グラム陰性桿菌の治療薬として、広域β-ラクタム薬、アミノ配糖体、フルオロキノロン薬が良く用いられている。

特にカルバペネムは我が国の医療現場で多用される傾向が見られる。しかし、最近の我が国での調査（院内感染対策サーベイランス）では臨床分離される緑膿菌の1〜2割がイミペネムに耐性を獲得していると報告されている。また、2割前後がフルオロキノロンに耐性を獲得しており、アミカシン耐性株も数%分離される状況となっている(69)。

薬剤耐性に関与する遺伝子は、多くの場合、伝達性のプラスミドにより媒介されている事が多い。広域 β -ラクタム薬である第三世代セファロスポリンを分解するESBL（基質拡張型 β -ラクタマーゼ）の産生に関与する遺伝子やアミノ配糖体耐性遺伝子の多くは、伝達性の巨大プラスミド（R-プラスミド、R-因子）により媒介されており、そのプラスミドを接合伝達により獲得することにより、肺炎桿菌や大腸菌は、CTX や CAZ、アミノ配糖体などに耐性を獲得する。

一方、例えば（フルオロ）キノロン耐性は、染色体上の遺伝子の変異による。

緑膿菌のイミペネム耐性には、細胞壁に存在する外膜蛋白(D2ポリン)の減少が関与しており、そのような株では、イミペネムのMIC値が $32\mu\text{g/ml}$ 程度となる(70)。現在、臨床分離されるイミペネム耐性緑膿菌の多くがこれに相当すると考えられている。さらに、IMP-1などのメタロ- β -ラクタマーゼを産生する事により、イミペネムのMIC値が $128\mu\text{g/ml}$ 以上に上昇し、高度耐性株となる(71)場合が多い。

レボフロキサシンなどのフルオロキノロン耐性には、染色体上に存在するDNAジャイレースやトポイソメラーゼIVのキノロン耐性決定領域(QRDR)のアミノ酸配列の変異が関与する(72)。さらに、最近、プラスミドに媒介される*qnr*遺伝子の産物が、DNAジャイレースやトポイソメラーゼIVの安定化に影響し、キノロン耐性に関与している事が報告されている(73)。

アミノ配糖体に対する耐性は、主として伝達性のプラスミドにより媒介されており、アミノ配糖体をアセチル化、リン酸化、ア

デニル化する酵素の産生による。緑膿菌などに奏効するアミカシンに対する耐性は、アセチル化酵素であるAAC(6')-Iなどの産生による場合が多い(74)が、メタロ- β -ラクタマーゼの遺伝子とAAC(6')-Ibの遺伝子は共存する場合が多い(75)。

9. 多剤耐性グラム陰性桿菌の早期検出

カルバペネムやフルオロキノロンなど多剤耐性や高度耐性を獲得した株は、尿から分離されやすい傾向がみられる(76)。これは、抗菌薬が高濃度に排出される尿中で生き延びるには、多剤耐性や高度耐性の獲得が好都合であり、そのような株が尿路系で選択される結果と考えられる。したがって、ICU 収容患者のカテーテル関連尿路感染症などを早期に検出するため、尿の定期的な監視培養は有用と考えられる。多剤耐性を獲得したグラム陰性桿菌が尿や喀痰、胆汁、血液、術創の膿などから分離された場合は、周辺の患者や職員に伝播拡散しないよう標準予防策、接触感染予防策の実施と、状況に応じて、保菌者、感染患者の個別管理が必要となる。

10. 医療職員の教育

院内感染症の起因菌としてグラム陰性桿菌が問題となりつつあるが、その菌種の種類や抗菌薬耐性パターンが多様であり、しかも施設毎に耐性獲得状況が異なり、さらにその状況は抗菌薬の使用状況に伴い刻々と変化している(77)。したがって、その多様性や変動を常時正確に把握し、適切な院内感染対策を講じる事は容易ではない。しかし、個々の医療施設では、院内感染症の発生を極力低いレベルに抑制する為、カテーテルの衛生管理(78)のみならず、消毒薬の適正な使用方法(79, 80)、医薬品の衛生管理の必要性(81)、医療機器、用具の衛生管理(82)、病院環境の衛生的保持(83)など、多方面に関する医療職員の知識の不断の更新が必要(84, 85, 86)となっており、多面的な視点から、院内感染対策、接触感染予防策などの知識や技量を高めるための職員

教育を継続、充実させる必要がある。

まとめ

セラチアや緑膿菌などのグラム陰性桿菌は、エンドトキシンを産生する為、血液、腹水、髄液中に侵入し、感染症を起こした場合、発熱、血圧低下、ショック、多臓器不全を誘発し、患者が死亡する危険性が高い。したがって、その予防には、輸液ルートなどの衛生管理に細心の注意が必要である。また、万一、患者が発生した場合は、早期の発見と治療開始とともにその原因を速やかに特定し、再発や感染の拡大を防ぐ必要がある。

最近、グラム陰性桿菌による感染症の治療に良く用いられている、カルバペネム、アミノ配糖体、フルオロキノロンなどに耐性を獲得した株が増えている。特にそれらの複数の抗菌薬に対し同時に多剤耐性を獲得した株も数%分離されるようになっており、それらの増加を防止する対策が必要となっている。

参考図書

エビデンスに基づいた感染制御、小林寛伊 他編、メヂカルフレンド社
(ISBN4-8392-1100-0 C3047)

平成 11 年度科学技術振興調整費
「院内感染の防止に関する緊急研究」
「高カロリー輸液など静脈点滴注射剤の衛生管理に関する指針」武澤 純 他

起案者

荒川宜親 国立感染症研究所 細菌第二部
武澤 純 名古屋大学医学部
附属病院集中治療部
飯沼由嗣 名古屋大学医学部
附属病院検査部
(現在、京都大学医学部附属病院検査部)
長沢光章 防衛医科大学校附属病院検査部

表3 PubMed(NCBI)による検索結果(2002年2月)

	outbreak 14,332 件	sepsis 64,029 件	nosocomial infection 24,335 件	surgical site infection 2,156 件	catheter related infection 2,084 件	neonatal-inf ection 8,596 件
腸内細菌科						
<i>Escherichia</i>	618	5,032	1,001	68	61	493
<i>Klebsiella</i>	214	1,389	1,057	37	60	268
<i>Serratia</i>	131	442	544	17	15	60
<i>Enterobacter</i>	92	473	487	20	29	114
<i>Citrobacter</i>	36	101	116	3	2	51
<i>Proteus</i>	36	536	412	14	16	40
<i>Morganella</i>	3	23	129	0	0	5
<i>Providencia</i>	6	28	69	1	3	0
ブドウ糖非発酵菌群						
<i>Pseudomonas</i>	240	2,810	2,157	91	115	180
<i>Acinetobacter</i>	129	265	557	11	30	42
<i>Burk. cepacia</i>	42	92	160	1	6	4
<i>Steno. maltophilia</i>	19	84	129	3	14	6
<i>Alcaligenes</i>	15	71	51	0	10	5
<i>P. putida</i>	3	11	9	0	2	1
<i>P. fluorescens</i>	5	23	14	1	1	2
<i>Chryseobacterium</i>	2	8	7	0	3	3
グラム陽性菌						
<i>S. aureus</i>	471	3,049	2,474	202	253	337
<i>Enterococcus</i>	100	521	624	29	58	47
<i>Strep. pneumoniae</i>	51	1,146	258	6	13	75
真 菌						
candida	83	1,370	588	45	127	177

解説:文献数で見ると、*E. coli*による outbreak や sepsis の報告は、*S. aureus* より多くなっており、特に新生児の感染症(neonatal infection)では、*S. aureus* より、報告件数が多くなっている。

また、nosocomial-infection との関係では、*P. aeruginosa* の件数は、*S. aureus* と同等になっており、臨床現場では、*P. aeruginosa* による院内感染が問題となっている事が示唆される。

表4 3キーワードによる検索結果(2002年2月)

<i>Serratia</i> and nosocomial infection	
	544 件
and neonate	91
and intensive care unit	120
and surgical intensive care unit	13
and hemodialysis	9
and transplantation	3
and burn wounds	4
and catheter related infections	6
and surgical site infection	8
<i>Serratia</i> and sepsis	
	442 件
and catheter	32
and burn injury	13
and heparin	2

<i>Acinetobacter</i> and nosocomial infection	
	557 件
and neonate	44
and intensive care unit	194
and surgical intensive care unit	23
and hemodialysis	6
and transplantation	1
and burn wounds	18
and catheter related infections	12
and surgical site infection	8
<i>Acinetobacter</i> and sepsis	
	265 件
and catheter	101
and burn injury	54
and heparin	6

<i>Pseudomonas</i> and nosocomial infection	
	2,157 件
and neonate	209
and intensive care unit	432
and surgical intensive care unit	37
and hemodialysis	20
and transplantation	25
and burn wounds	111
and catheter related infections	30
and surgical site infection	32
<i>Pseudomonas</i> and sepsis	
	2,810 件
and catheter	203
and burn injury	308
and heparin	20

<i>Burkholderia cepacia</i> and nosocomial infection	
	160 件
and neonate	6
and intensive care unit	30
and surgical intensive care unit	1
and hemodialysis	3
and transplantation	4
and burn wounds	1
and catheter related infections	3
and surgical site infection	1
<i>Burkholderia cepacia</i> and sepsis	
	92 件
and catheter	10
and burn injury	1
and heparin	2

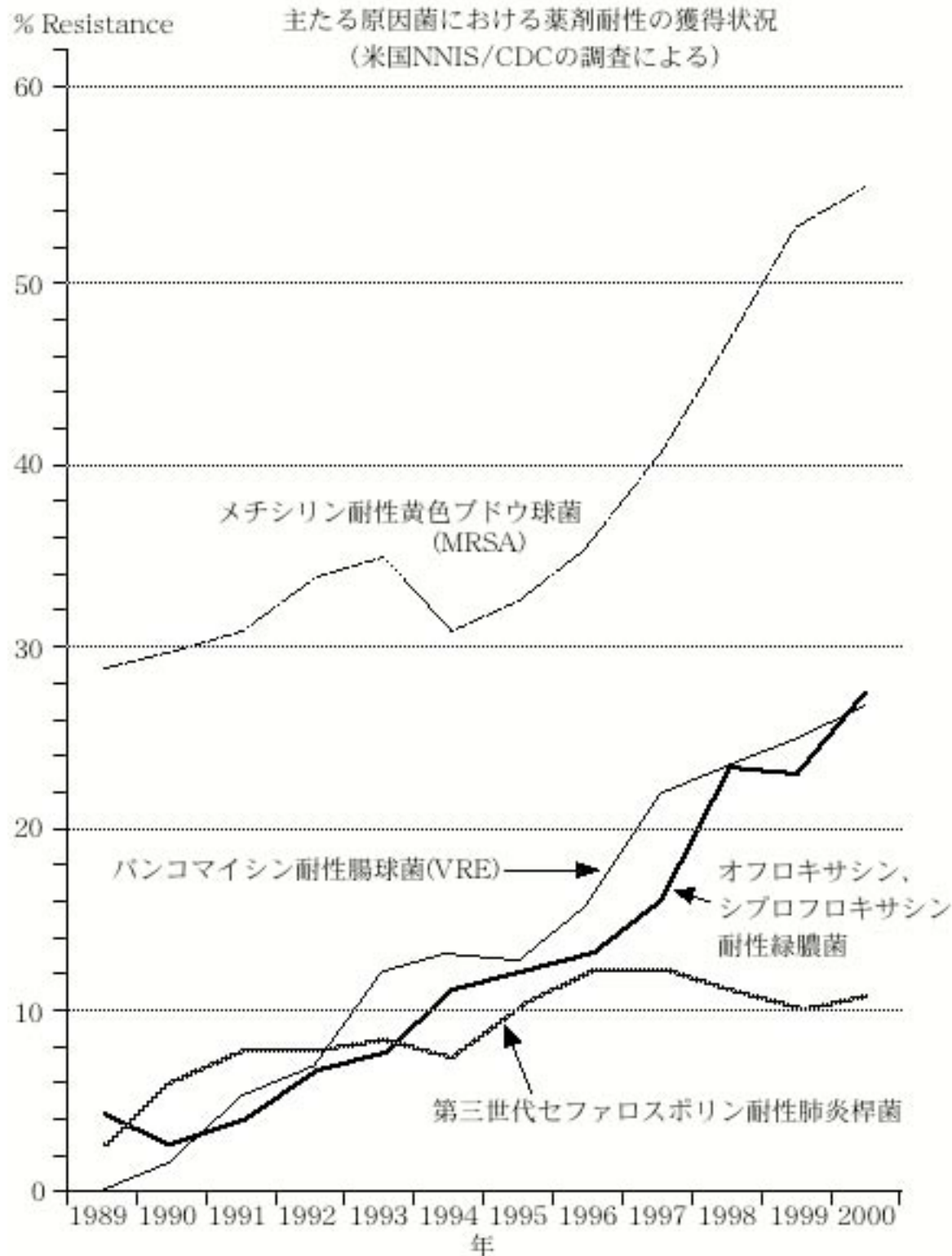
<i>Enterobacter</i> and nosocomial infection	
	487 件
and neonate	93
and intensive care unit	128
and surgical intensive care unit	7
and hemodialysis	6
and transplantation	0
and burn wounds	9
and catheter related infections	10
and surgical site infection	9
<i>Enterobacter</i> and sepsis	
	478 件
and catheter	46
and burn injury	11
and heparin	3

<i>Klebsiella</i> and nosocomial infection	
	1,057 件
and neonate	223
and intensive care unit	251
and surgical intensive care unit	16
and hemodialysis	7
and transplantation	22
and burn wounds	20
and catheter related infections	11
and surgical site infection	
<i>Klebsiella</i> and sepsis	
	1,389 件
and catheter	110
and burn injury	41
and heparin	9

<i>Escherichia</i> and nosocomial infection	
	1,001 件
and neonate	225
and intensive care unit	140
and surgical intensive care unit	10
and hemodialysis	6
and transplantation	5
and burn wounds	18
and catheter related infections	10
and surgical site infection	23
<i>Escherichia</i> and sepsis	
	5,032 件
and catheter	179
and burn injury	87
and heparin	39

<i>Proteus</i> and nosocomial infection	
	412 件
and neonate	31
and intensive care unit	42
and surgical intensive care unit	6
and hemodialysis	4
and transplantation	0
and burn wounds	22
and catheter related infections	5
and surgical site infection	4
<i>Proteus</i> and sepsis	
	536 件
and catheter	32
and burn injury	36
and heparin	5

米国内のICUにおける院内感染症の
主たる原因菌における薬剤耐性の獲得状況
(米国NNIS/CDCの調査による)



CDC:Centers for Disease Control and Prevention

(米国 国立疾病対策センター)

NNIS:National Nosocomial Infections Surveillance

(全米院内感染症サーベイランス)

参考文献

1. Guggenbichler JP, Kofler J., Influence of third-generation cephalosporins on aerobic intestinal flora. *J Antimicrob Chemother.* 1984 Sep;14 Suppl B:67-70.
2. Gorbach SL, Barza M, Giuliano M, Jacobus NV. Colonization resistance of the human intestinal microflora: testing the hypothesis in normal volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1988 Feb;7(1):98-102.
3. Thadepalli H, Lou MA, Bach VT, Matsui TK, Mandal AK. Microflora of the human small intestine. *Am J Surg.* 1979 Dec;138(6):845-50.
4. Hutt E, Kramer AM. Evidence-based guidelines for management of nursing home-acquired pneumonia. *J Fam Pract.* 2002 Aug;51(8):709-16.
5. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, Stover BH, Jarvis WR. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *Pediatr.* 2002 Apr;140(4):432-8.
6. Rietschel ET, Seydel U, Zahringer U, Schade UF, Brade L, Loppnow H, Feist W, Wang MH, Ulmer AJ, Flad HD, et al. Bacterial endotoxin: molecular relationships between structure and activity. *Infect Dis Clin North Am.* 1991 Dec;5(4):753-79.
7. Marsh CB, Wewers MD. The pathogenesis of sepsis. Factors that modulate the response to gram-negative bacterial infection. *Clin Chest Med.* 1996 Jun;17(2):183-97.
8. Periti P. Current treatment of sepsis and endotoxaemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2000 Sep;1(6):1203-17.
9. Perilli M, Dell'Amico E, Segatore B, de Massis MR, Bianchi C, Luzzaro F, Rossolini GM, Toniolo A, Nicoletti G, Amicosante G. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases produced by nosocomial isolates of Enterobacteriaceae from an Italian nationwide survey. *J Clin Microbiol.* 2002 Feb;40(2):611-4.
10. Odeh R, Kelkar S, Hujer AM, Bonomo RA, Schreckenberger PC, Quinn JP. Broad resistance due to plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis.* 2002 Jul 15;35(2):140-5.
11. Richard P, Delangle MH, Merrien D, Barille S, Reynaud A, Minozzi C, Richet H. Fluoroquinolone use and fluoroquinolone resistance: is there an association? *Clin Infect Dis.* 1994 Jul;19(1):54-9.
12. Garcia DC, Woloj GM, Pineiro S, Sordelli DO, Kaufman S. An 8-year study of resistance to amikacin in gram-negative bacilli isolates from patients with nosocomial infection at one hospital in Argentina. *J Med Microbiol.* 1995 Apr;42(4):283-90.
13. Douglas MW, Mulholland K, Denyer V, Gottlieb T. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burns unit--an infection control study. *Burns.* 2001 Mar;27(2):131-5.
14. Kurokawa H, Yagi T, Shibata N, Shibayama K, Kamachi K, Arakawa Y. A new SHV-derived extended-spectrum beta-lactamase (SHV-24) that hydrolyzes ceftazidime through a single-amino-acid substitution (D179G) in the omega-loop. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Jun;44(6):1725-7.
15. Yagi T, Kurokawa H, Senda K, Ichiyama S, Ito H, Ohsuka S, Shibayama K, Shimokata K, Kato N, Ohta M, Arakawa Y. Nosocomial spread of cephem-resistant *Escherichia coli* strains carrying multiple Toho-1-like beta-lactamase genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Dec;41(12):2606-11.
16. Doi Y, Shibata N, Shibayama K, Kamachi K, Kurokawa H, Yokoyama K, Yagi T, Arakawa Y. Characterization of a Novel Plasmid-Mediated Cephalosporinase (CMY-9) and Its Genetic Environment in an *Escherichia coli* Clinical Isolate.

Antimicrob Agents Chemother. 2002 Aug;46(8):2427-34.

17. Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, Ito H, Ichiyama S, Shimokata K, Kato N, Ohta M. Multifocal outbreaks of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactams, including carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Feb;40(2):349-53.
18. Weist K, Pollege K, Schulz I, Ruden H, Gastmeier P. How many nosocomial infections are associated with cross-transmission? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Mar;23(3):127-32.
19. Valero C, Garcia Palomo JD, Matorras P, Fernandez-Mazarrasa C, Gonzalez Fernandez C, Farinas MC. *Acinetobacter* bacteraemia in a teaching hospital, 1989-1998. *Eur J Intern Med*. 2001 Sep;12(5):425-429.
20. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Barrero-Almodovar AE, Gili-Miner M. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 1;33(7):939-46.
21. Whyte A, Lafong C, Malone J, Golda BP. Contaminated lithium heparin bottles as a source of pseudobacteraemia. *J Hosp Infect*. 1999 Aug;42(4):342-3.
22. Toule G, Murphy O. A study of bacteria contaminating refrigerated cooked chicken; their spoilage potential and possible origin. *J Hyg (Lond)*. 1978 Oct;81(2):161-9.
23. Stenhouse MA, Milner LV. A survey of cold-growing gram-negative organisms isolated from the skin of prospective blood donors. *Transfus Med*. 1992 Sep;2(3):235-7.
24. Gottlieb T. Hazards of bacterial contamination of blood products. *Anaesth Intensive Care*. 1993 Feb;21(1):20-3.
25. Collignon P, Dreimanis D, Beckingham W. Pseudobacteraemia due to *Pseudomonas fluorescens*. *J Hosp Infect*. 1999 Dec;43(4):321-2.
26. Gibb AP, Martin KM, Davidson GA, Walker B, Murphy WG. Bacterial growth in blood for transfusion. *Lancet*. 1992 Nov 14;340(8829):1222-3.
27. Sobel JD, Hashman N, Reinherz G, Merzbach D. Nosocomial *Pseudomonas cepacia* infection associated with chlorhexidine contamination. *Am J Med*. 1982 Aug;73(2):183-6.
28. Vu-Thien H, Darbord JC, Moissenet D, Dulot C, Dufourcq JB, Marsol P, Garbarg-Chenon A. Investigation of an outbreak of wound infections due to *Alcaligenes xylosoxidans* transmitted by chlorhexidine in a burns unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998 Oct;17(10):724-6.
29. Shawker TH, Kluge RM, Ayella RJ. Bacteremia associated with angiography. *JAMA*. 1974 Aug 19;229(8):1090-2.
30. Reverdy ME, Freney J, Fleurette J, Coulet M, Surgot M, Marmet D, Ploton C. Nosocomial colonization and infection by *Achromobacter xylosoxidans*. *J Clin Microbiol*. 1984 Feb;19(2):140-3.
31. Higgins CS, Murtough SM, Williamson E, Hiom SJ, Payne DJ, Russell AD, Walsh TR. Resistance to antibiotics and biocides among non-fermenting Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Jun;7(6):308-15.
32. Stickler DJ, Thomas B. Antiseptic and antibiotic resistance in Gram-negative bacteria causing urinary tract infection. *J Clin Pathol*. 1980 Mar;33(3):288-96.
33. Thomas L, Maillard JY, Lambert RJ, Russell AD. Development of resistance to chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a "residual" concentration. *J Hosp Infect*. 2000 Dec;46(4):297-303.
34. Nagai K, Ohta S, Zenda H, Matsumoto H, Makino M. Biochemical

- characterization of a *Pseudomonas fluorescens* strain isolated from a benzalkonium chloride solution. *Biol Pharm Bull.* 1996 Jun;19(6):873-5.
35. Sakagami Y, Yokoyama H, Nishimura H, Ose Y, Tashima T. Mechanism of resistance to benzalkonium chloride by *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol.* 1989 Aug;55(8):2036-40.
36. Kucken D, Feucht H, Kaulfers P. Association of *qacE* and *qacEDelta1* with multiple resistance to antibiotics and antiseptics in clinical isolates of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Lett.* 2000 Feb 1;183(1):95-8.
37. McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. Overexpression of *marA*, *soxS*, or *acrAB* produces resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 1998 Sep 15;166(2):305-9.
38. Levy SB. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. *J Appl Microbiol.* 2002;92 Suppl:65S-71S.
39. Rhame FS, Streifel A, McComb C, Boyle M. Bubbling humidifiers produce microaerosols which can carry bacteria. *Infect Control.* 1986 Aug;7(8):403-7.
40. Koss JA, Conine TA, Eitzen HE, LoSasso AM. Bacterial contamination potential of sterile, prefilled humidifiers and nebulizer reservoirs. *Heart Lung.* 1979 Nov-Dec;8(6):1117-21.
41. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. *Respir Care.* 1994 Dec;39(12):1191-236.
42. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control.* 1992 Oct;20(5):239-47.
43. Patel R. Infections in recipients of kidney transplants. *Infect Dis Clin North Am.* 2001 Sep;15(3):901-52.
44. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med.* 1981 Feb;70(2):405-11.
45. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, Amiot DM 2nd, Buchman TG, Karl IE, Hotchkiss RS. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA.* 2002 Apr 3;287(13):1716-21.
46. Bukholm G, Tannaes T, Kjelsberg AB, Smith-Erichsen N. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 Aug;23(8):441-6.
47. Tacconelli E, Tumbarello M, Bertagnolio S, Citton R, Spanu T, Fadda G, Cauda R. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: analysis of trends in prevalence and epidemiology. *Emerg Infect Dis.* 2002 Feb;8(2):220-1.
48. O'Grady NP. Applying the science to the prevention of catheter-related infections. *J Crit Care.* 2002 Jun;17(2):114-21.
49. Raad II, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections: new horizons and recent advances. *Arch Intern Med.* 2002 Apr 22;162(8):871-8.
50. Ball C. Hospital-acquired bacteraemia--surveillance and guidelines for practice. *Intensive Crit Care Nurs.* 2001 Oct;17(5):249-53.
51. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, Burwen DR, Welbel SF, Pegues DA, Stroud L, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med.* 1995 Jul 20;333(3):147-54.
52. Koerner RJ, Morgan S, Ford M, Orr KE, McComb JM, Gould FK. Outbreak of gram-negative septicaemia caused by contaminated continuous infusions prepared in a non-clinical area. *J Hosp Infect.* 1997 Aug;36(4):285-9.

53. Grohskopf LA, Roth VR, Feikin DR, Arduino MJ, Carson LA, Tokars JJ, Holt SC, Jensen BJ, Hoffman RE, Jarvis WR. *Serratia liquefaciens* bloodstream infections from contamination of epoetin alfa at a hemodialysis center. *N Engl J Med*. 2001 May 17;344(20):1491-7.
54. Talon D. The role of the hospital environment in the epidemiology of multi-resistant bacteria. *J Hosp Infect*. 1999 Sep;43(1):13-7.
55. Weist K, Pollege K, Schulz I, Ruden H, Gastmeier P. How many nosocomial infections are associated with cross-transmission? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Mar;23(3):127-32.
56. Lacey S, Flaxman D, Scales J, Wilson A. The usefulness of masks in preventing transient carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2001 Aug;48(4):308-11.
57. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165(7):867-903.
58. Lorente C, Del Castillo Y, Rello J. Prevention of infection in the intensive care unit: current advances and opportunities for the future. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Oct;8(5):461-4.
59. Heyland DK, Cook DJ, Dodek PM. Prevention of ventilator-associated pneumonia: Current practice in Canadian intensive care units. *J Crit Care*. 2002 Sep;17(3):161-7.
60. Fagon J-Y. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2002 Jul;28(7):822-3.
61. Leone M, Bourgoin A, Giuly E, Antonini F, Dubuc M, Viviani X, Albanese J, Martin C. Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med*. 2002 Aug;30(8):1741-6.
62. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May;163(6):1371-5.
63. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, Luh KT. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2002 Aug;8(8):827-32.
64. Merle V, Germain JM, Bugel H, Nouvellon M, Lemeland JF, Czernichow P, Grise P. Nosocomial urinary tract infections in urologic patients: assessment of a prospective surveillance program including 10,000 patients. *Eur Urol*. 2002 May;41(5):483-9.
65. Goetz AM, Kedzue S, Wagener M, Muder RR. Feedback to nursing staff as an intervention to reduce catheter-associated urinary tract infections. *Am J Infect Control*. 1999 Oct;27(5):402-4.
66. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, Stover BH, Jarvis WR. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*. 2002 Apr;140(4):432-8.
67. Foca M, Jakob K, Whittier S, Della Latta P, Factor S, Rubenstein D, Saiman L. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. *N Engl J Med*. 2000 Sep 7;343(10):695-700.
68. Cordero L, Sananes M, Coley B, Hogan M, Gelman M, Ayers LW. Ventilator-associated pneumonia in very low-birth-weight infants at the time of nosocomial bloodstream infection and during airway colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Infect Control*. 2000 Oct;28(5):333-9.

69. 国立感染症研究所 JANIS ホームページ< <http://idsc.nih.go.jp/index-j.html> >
70. Trias J, Nikaido H. Outer membrane protein D2 catalyzes facilitated diffusion of carbapenems and penems through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 Jan;34(1):52-7.
71. Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, Ito H, Ichiyama S, Shimokata K, Kato N, Ohta M. Multifocal outbreaks of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactams, including carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Feb;40(2):349-53.
72. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis*. 2001 Mar-Apr;7(2):337-41.
73. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 16;99(8):5638-42.
74. Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev*. 1993 Mar;57(1):138-63.
75. Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, Ito H, Wacharotayankun R, Ohsuka S, Kato N, Ohta M. A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Jul;39(7):1612-5.
76. Katsuno S, Takashi M, Ohshima S, Ohta M, Kato N, Kurokawa H, Arakawa Y. Direct screening of the IMP-1 metallo-beta-lactamase gene (blaIMP) from urine samples by polymerase chain reaction. *Int J Urol*. 2001 Mar;8(3):110-7.
77. Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV, Edwards JR, Lawton RM, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2002 Jul;8(7):697-701.
78. Eggimann P, Pittet D. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. *Clin Microbiol Infect*. 2002 May;8(5):295-309.
79. Nakashima AK, Highsmith AK, Martone WJ. Survival of *Serratia marcescens* in benzalkonium chloride and in multiple-dose medication vials: relationship to epidemic septic arthritis. *J Clin Microbiol*. 1987 Jun;25(6):1019-21.
80. Oie S, Kamiya A. Microbial contamination of antiseptics and disinfectants. *Am J Infect Control*. 1996 Oct;24(5):389-95.
81. Namnyak S, Hussain S, Davalle J, Roker K, Strickland M. Contaminated lithium heparin bottles as a source of pseudobacteraemia due to *Pseudomonas fluorescens*. *J Hosp Infect*. 1999 Jan;41(1):23-8.
82. Maslyk PA, Nafziger DA, Burns SM, Bowers PR. Microbial growth on the anesthesia machine. *AANA J*. 2002 Feb;70(1):53-6.
83. Moore JE, Heaney N, Millar BC, Crowe M, Elborn JS. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* in recreational and hydrotherapy pools. *Commun Dis Public Health*. 2002 Mar;5(1):23-6.
84. Fryklund B, Tullus K, Berglund B, Burman LG. Importance of the environment and the faecal flora of infants, nursing staff and parents as sources of gram-negative bacteria colonizing newborns in three neonatal wards. *Infection*. 1992 Sep-Oct;20(5):253-7.
85. Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN, Doebbeling BN. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. *Clin Infect Dis*. 1993 Mar;16(3):372-6.
86. Jenner EA, Mackintosh C, Scott GM. Infection control--evidence into practice. *J Hosp Infect*. 1999 Jun;42(2):91-104.