

The Journal of Healthcare-Associated Infection

医療関連感染

2024 Volume 17 Number 2 <http://www.thcu.ac.jp/research/journal/> (ISSN 2187-9028)

■ 総説

- 硬質表面の拭き取り洗浄の理論と実際
福崎智司
- 薬剤耐性 (AMR) 対策のための抗菌薬適正使用支援プログラム
山口 諒

■ 原著論文

- AI活用を指向した細胞形態変化による
*Chlamydia trachomatis*感染の判定に関する検討
小武海麻衣、他

■ 実践報告

- 感染制御実践看護師2人体制導入による対応力強化の報告
甲谷千恵子、他

THCUPGS



THE OFFICIAL JOURNAL OF
TOKYO HEALTHCARE UNIVERSITY POSTGRADUATE SCHOOL
AND THE CENTER FOR EDUCATION
AND RESEARCH OF INFECTION PREVENTION
AND CONTROL TOKYO HEALTHCARE UNIVERSITY

医療関連感染

The Journal of
Healthcare-Associated Infection

東京医療保健大学大学院
東京医療保健大学 感染制御学教育研究センター

The Official Journal of
Tokyo Healthcare University Postgraduate School
and The Center for Education
and Research of Infection Prevention
and Control Tokyo Healthcare University

Contents

Review article

Theory and practice of wipe cleaning of hard surfaces

Satoshi Fukuzaki (1) 15

Antimicrobial Stewardship Programs for Combating Antimicrobial
Resistance (AMR)

Ryo Yamaguchi (10) 24

Original article

Study on Identification of Chlamydia Infection by Cell Morphological
Change for AI Application

Mai Kobuka, Yuriko Matsumura, Kyoji Moriya (17) 31

Practice report

Report on strengthening response capabilities by having two
Professional Nurse for Infection Prevention and Control

Chieko Koutani, Tatsuya Niki, Yukihisa Hatakeyama (27) 41

目次

総説

硬質表面の拭き取り洗浄の理論と実際

福崎智司

(1) 15

薬剤耐性（AMR）対策のための抗菌薬適正使用支援

プログラム

山口 諒

(10) 24

原著論文

AI 活用を指向した細胞形態変化による *Chlamydia trachomatis*

感染の判定に関する検討

小武海麻衣、松村有里子、森屋恭爾

(17) 31

実践報告

感染制御実践看護師 2 人体制導入による対応力強化の報告

甲谷千恵子、仁木達也、畠山由記久

(27) 41

■ Review article

硬質表面の拭き取り洗浄の理論と実際

福崎智司

三重大学大学院生物資源学研究科

Theory and practice of wipe cleaning of hard surfaces

Satoshi Fukuzaki

Graduate School of Bioresources, Mie University

Key word : 拭き取り洗浄、硬質表面、不織布、片道拭き、微生物制御

1. はじめに

食品産業では、設備・機器や調理台、食卓等を対象に不織布を用いた拭き取り操作が頻繁に行われている。拭き取りは、汚れを簡便かつ迅速に除去することができる操作であるが、付着汚れを効果的に拭き取るためには不織布への吸水量や拭き取り方向など、適切に定めた操作方法が必要となる。特に、水はタンパク質や微生物菌体等の親水性汚れを溶解・分散させる性質があり、洗浄媒体としての役割を不織布に付与することで拭き取り効率を高めている。一方、水は油や皮脂などの疎水性物質に対して溶解力を持たない。疎水性汚れの拭き取り除去における水の役割については十分に理解されていないことから、水拭きが良いのか乾拭きが良いのか、明確な操作マニュアルが設定されていない現場も少なくない。また、対象物に食中毒や腐敗・変敗を起こす細菌やウイルスが付着している可能性がある場合は、殺菌効果のある液体を不織布に含浸させて拭き取り消毒をしている場合が多い。

筆者は、長年にわたり食品産業における洗浄・殺菌技術の学術的研究と現場の衛生管理指導を行ってきた。食品の衛生管理における清掃は、5S活動（整理、整頓、清掃、躰、清潔）の1つに分類され、作業者の目でキレイな状態を得る操作である。さらに微生物の制御対策では、肉

眼では見ることのできない微視的な汚れや微生物を対象とした清潔が求められている。その意味で、高い清浄度を得る拭き取り操作は洗浄技術の単位操作の1つと云えることから、筆者は「拭き取り洗浄」の用語を用いている。

本稿では、硬質表面に付着した各種の有機物汚れや微生物を効果的に除去するための不織布を用いた拭き取り洗浄の操作条件について、著者らの研究事例を中心に解説する。

2. 拭き取り洗浄の基礎

洗浄系は、汚れ、被洗浄体、媒体、洗浄力から構成される。洗浄は、系を構成する各種界面の状態を制御する技術であり、濡れ、浸透、拡散、化学反応が時々刻々と進行する速度過程である。この考え方は、拭き取り洗浄においても適用できる。

2.1 汚 れ

種々の産業において、汚れは日常的に発生している。食品産業では、汚れは広義に“Matter out of place（場違いな箇所に存在する物質）”と解釈されている¹⁾。すなわち、その物質が汚れであるか否かは、化学的な性状や衛生的な清浄度によるのではなく、どの場所に存在するかによって判断される。医療関連施設では、汚れとして血液、粘液、分泌液、排泄物、皮脂等に由来する有機物（タ

ンパク質、多糖類、油、微生物) や、機械油、環境からの塵埃、残留薬剤などが挙げられる。

2.2 被洗浄体

被洗浄体は、洗浄対象物のことであり、医療・療養環境にあるものすべてが被洗浄体に該当する。被洗浄体の材質、物理的構造、表面構造、強度、吸湿性等の特性によって拭き取り洗浄の操作条件は異なる。筆者らの研究では、被洗浄体にはステンレス鋼板、タッチパネルの材質に使用されるポリエチレンテレフタレート (PET) 板、ポリエチレン板、フッ素樹脂板を用いている。

2.3 媒体

媒体は、汚れ-被洗浄体の界面に洗浄力を伝達する働きと、離脱した汚れを安定に分散保持 (再汚染を抑制) して系外への移動を仲介する働きをする。気体と固体を媒体とする洗浄を乾式洗浄、液体を媒体とする洗浄を湿式洗浄と呼ぶ。食品産業ではほとんどの場合、液体の媒体として水が用いられている。不織布やクロスのみで拭き取る場合は乾式洗浄に属し、水を吸水させて拭き取る場合は湿式洗浄となる。

乾拭き (乾式) は、清掃と類似した清浄度レベルの操作であり、液状汚れの吸収や目視で確認できる塵埃の除去を目的とする場合が多い。水は、その極性構造に基づいて多くの親水性汚れを溶解・分散するため、水拭き (湿式) における基盤的洗浄力でもある。一般に、不織布に一定量の水を吸水させた水拭きの方が、乾拭き (乾式) よりも得られる清浄度は高い^{2,4)}。

2.4 洗浄力

洗浄力は、物理的作用力と化学的作用力に大別される。

不織布を用いた拭き取り洗浄における主な物理的作用力は、不織布と被洗浄体の間に生じる動摩擦力 (F_k) と不織布による汚れの吸着・吸収の作用に起因する。 F_k は、(1) 式で表される。

$$F_k = \mu' N \quad (1)$$

ここで、 μ' は動摩擦係数、 N は垂直抗力である。被洗浄体が水平 ($\cos \theta = 1$) に設置されている時、垂直抗力は拭き取り時に不織布にかけた荷重に等しい。 F_k は、付着汚れを掻き取る作用力となる。

拭き取りにおける化学的洗浄力は、不織布に吸水させる水溶液の持つ作用力に依存することになる。特に、汚

れに対する溶解力や汚れの保持力、水による硬質表面の濡れ性を改善する作用力が有効となる。

3. 拭き取り洗浄実験

筆者らの研究室では、拭き取り洗浄実験に一定の荷重と拭き取り速度が与えられる表面性測定機 (トライボギア) を用いている²⁾。図 1 に、拭き取り洗浄実験の概略図を示す。最初に油付着ステンレス鋼板 1 枚 (C) と清浄なステンレス鋼板 3 枚 (A, B, D) を移動テーブルに固定する。次に、平面圧子 (清拭面: 30 mm × 30 mm; 900 mm²) にレーヨン不織布 1 枚を取り付け、一定量 (0 ~ 400 μ L) の吸水液を不織布に吸水させる (飽和吸水量: 405 μ L/900 mm²)。この平面圧子を表面性測定機に設置した後、分銅を載せて荷重 50 ~ 500 gf をかける。平面圧子の位置を固定したまま、直ちに移動テーブルを 600 mm/min の速度で 100 mm 移動させ (図中右方向)、平板 B から平板 D の位置まで拭き取り洗浄 (片道拭き) を行う (n=3)。往復拭きの時は、平板 D から平板 B の位置まで直ちに移動させる。洗浄後、平板 C と D の表面上に残存する油の量をスワブ棒を用いたふき取り法で回収し、油分濃度計を用いて測定する。油の残存率は、油の初期付着量と残存量 (平板 C と D の合計量) から算出する。

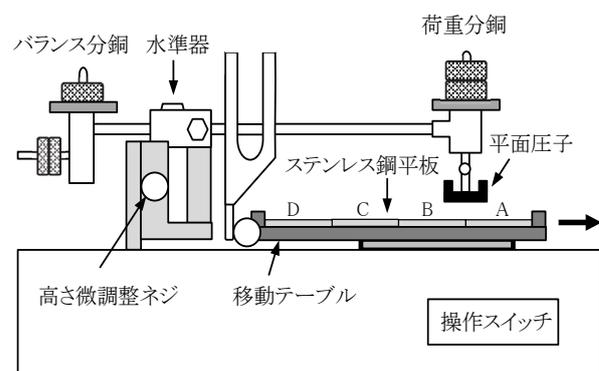


図 1 拭き取り洗浄実験に使用した表面性測定機の概略図⁶⁾

(移動テーブルは 600 mm/min で右方向に移動: 不織布を装着した平面圧子は平板 B から D まで移動)

4. タンパク質の拭き取り除去

ここでは、タンパク質 (牛血清アルブミン: BSA) を塗布したステンレス鋼板 (25°C で 2 時間乾燥) を対象に、純水を吸水させたレーヨン不織布を用いて拭き取り洗浄

を行った結果を紹介する²⁾。

4.1 吸水量と荷重

図2に、不織布への純水の吸水量を変えて、荷重を50, 150, 350 gfで拭き取り洗浄（片道1回）した時の吸水量と除去率の関係を示す。いずれの荷重においても、吸水していない乾拭きでは乾燥BSAはほとんど除去されていない。すなわち、乾燥BSAの除去には媒体としての水が必須であることがわかる。

荷重50 gfの場合、吸水量の増加とともに除去率は上昇し、80 μ L以上の吸水では除去率は最大値（93.3%）に達している。荷重を150 gfに高めると、除去率の最大値（93.7%）に達する吸水量は約40 μ Lに低下する。さらに350 gfの荷重では、20 μ Lの吸水量で最大除去率（95.8%）に達する。また、拭き取り後の残存BSA量（平板CとDの合計量）のうち、拭き取り終了点（平板D）の占める割合は相対的に多い傾向がある（60～80%）。このように、最大除去率を与える最小吸水量は飽和吸水量の4～20%程度であり、荷重に依存して大きく減少する。

本実験系において、荷重350 gfの拭き取り洗浄での乾拭きおよび湿式拭き（吸水量:100 μ L）の F_k は、各々約40 gfおよび100 gfであり、明らかに湿式拭きの値が大きい。これは、繊維と硬質表面間の極小隙間にできる水のメニスカス（液体架橋）が大きな吸着力を与えるため、せん断抵抗が増加することに起因している。

以上の結果から、乾燥BSA付着ステンレス鋼表面を対象とした不織布を用いた拭き取り洗浄では、吸水量と荷重の組み合わせが重要な因子であることがわかる。適切な吸水量は、不織布を湿らせるレベルの量で十分であ

り、荷重は動摩擦力を増加させ、ステンレス鋼と不織布の界面に水を移動させる働きをする。

4.2 片道拭きと往復拭き

図3に、1つの不織布を用いて片道拭き1回、片道拭き2回、往復拭き1回したときの残存率を示す。残存率は、往復1回>片道2回>片道1回の順に高い。片道1回よりも片道2回において残存率が高いのは、1回目の操作で拭き取ったBSAが2回目の操作で再付着したことを意味している。さらに、往復拭きをすることにより残存率は片道拭き2回よりもさらに増加している。これは、往路から復路への拭き取り方向の変化が再付着を誘発したと考えられる³⁾。不織布に拭き取ったBSAの再付着を抑制するためには、拭き取り方向を一定にした片道拭きが望ましいと言える。

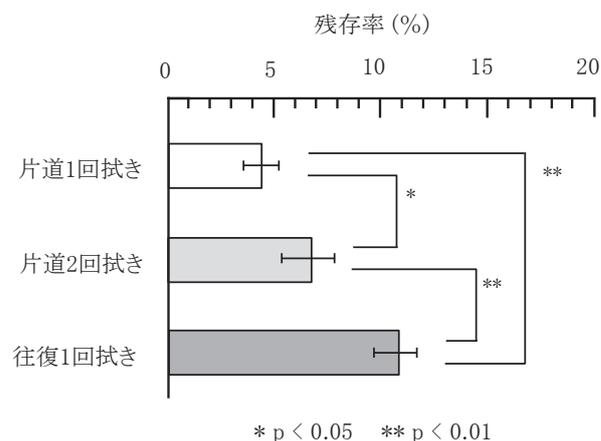


図3 レーヨン不織布を用いて種々の操作で乾燥BSA質が付着したステンレス鋼板を拭き取り洗浄したときの残存量の比較²⁾

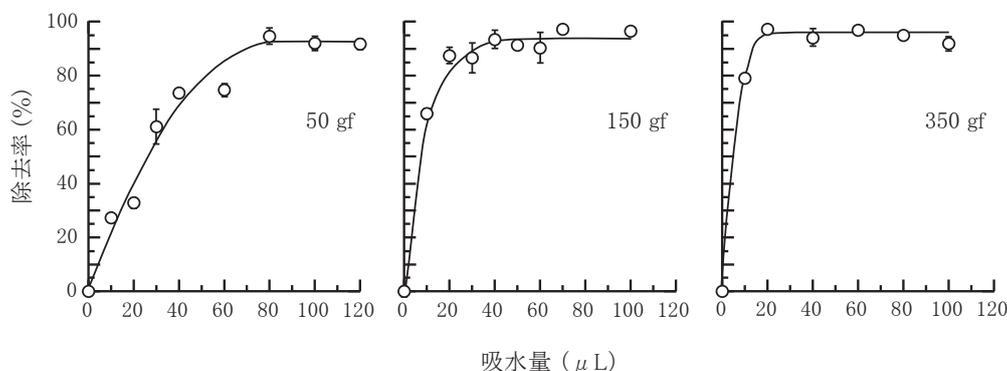


図2 種々の吸水量のレーヨン不織布を用いて異なる荷重で乾燥BSAが付着したステンレス鋼板を拭き取り洗浄したときの除去率²⁾

5. 植物油の拭き取り除去

前項では、乾燥したタンパク質汚れの拭き取りにおいて、不織布への水の吸水が必須であることを述べた。

ここでは、植物油（菜種油）を塗布したステンレス鋼板を対象に、純水および界面活性剤水溶液を吸水させたレーヨン不織布を用いて拭き取り洗浄（荷重：350 gf）を行った結果を紹介する⁶⁾。

5.1 純水の吸水量の影響

図4に、純水を吸水させた不織布を用いて油付着ステンレス鋼板を拭き取り洗浄したときの、吸水量に対する F_k および残存率の関係を示す。残存率が低いほど、良好な洗浄を意味する。

F_k は、吸水量に依存して増加する傾向が見られ、乾拭きで41 gf、200～250 μ Lの吸水で105 gfまで増加する。残存率は、乾拭きで最も高く（40.9%）、吸水量の増加とともに減少し、吸水量200 μ L（飽和吸水量の約50%）のときに約19%で最小値に達している。 F_k 値の増加と残存率の減少には相関性が見られる。 F_k は、ステンレス鋼平板上の膜状の油に直接的に作用する機械的な掻き取り力となったと考えられる。

拭き取り後の油の全残存量（平板C + D）に占める平板Cの残存量の割合は、吸水量200 μ Lのときに平均22%、平板Dが78%であり、拭き取り終了点の方が高い傾向となる。これは、水を吸水させた不織布では拭き取り終了点で油を不織布内に保持できないことを示唆し

ており、タンパク質の拭き取りと傾向は一致している。

5.2 界面活性剤水溶液の吸水

本実験では、界面活性剤として陰イオン界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム（SLS）を用いている。SLSは、アルキル基を親油基とする親水性の高い界面活性剤であり（Davies法で求めたHLB値：40）、強い乳化力（O/W型）を持つことが特徴である。

5.2.1 濃度の影響

図5Aに、純水にSLSを添加したときのSLS濃度（対数値）と γ_{ow} の変化を示す。SLS無添加時の油-純水の γ_{ow} 値（25.0 mN/m）は、SLS濃度の増加とともに低下し、SLSの臨界ミセル濃度（cmc）である0.3%（横軸：-1.98）で3.0 mN/mまで低下する。湿式洗浄における固体表面上の油滴や油膜の除去の初期段階では、 γ_{ow} の低下が重要な因子であり^{7,8)}、これは拭き取り洗浄においても同様である。

図5Bに、SLS水溶液中におけるステンレス鋼に対する油の接触角（ θ_s ）を示す。純水中における θ_s （74.1°）は、SLS濃度の上昇とともに大きくなり、0.3%では145°に達する。 θ_s の増加は、 γ_{ow} の低下に加えて、ステンレス鋼-水の界面張力（ γ_{sw} ）の低下を意味している⁹⁾。0.4～1.0% SLS水溶液中では、 θ_s は180°となっているが、これは本実験系ではステンレス鋼への油滴の付着は起こらなかったことを意味している。

ここで、油滴の除去に必要な仕事量（ ΔG_{des} ）は、Young-Dupréの式が成立すると仮定すると次式で表され

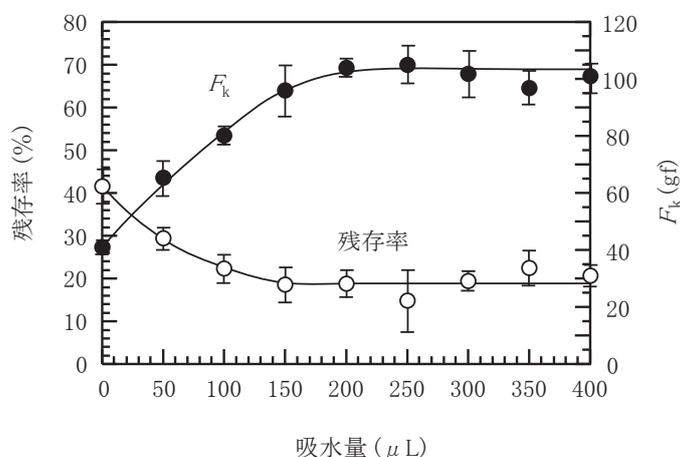


図4 レーヨン不織布を用いた拭き取り洗浄における油汚れの残存率と F_k に及ぼす吸水量の影響⁶⁾
(荷重：350 gf)

る。

$$\Delta G_{\text{des}} = \gamma_{\text{ow}} (\cos \theta_s + 1) \quad (2)$$

すなわち、 ΔG_{des} を小さくするためには、 γ_{ow} 値を小さくし、 θ_s を 90° 以上に大きくする溶液を不織布に吸水させれば良いことになる。

図 5C に、種々の濃度の SLS 水溶液を $200 \mu\text{L}$ 吸水させたレーヨン不織布を用いて 350 gf の荷重で油付着ステンレス鋼板を拭き取り洗浄したときの、 F_k および残存率を示す。 F_k は、SLS の添加によって 103 gf (SLS: 0.005%) から約 82.2 gf (SLS: $0.05 \sim 0.3\%$) まで約 20% 減少するが、高い水準を維持している。残存率は、SLS 濃度の増加とともに減少し、SLS の cmc である 0.3% 付近ではほぼ一定値 ($5 \sim 6\%$) に収束している。残存率の減少は、SLS の添加による γ_{ow} 値の低下および θ_s の増加

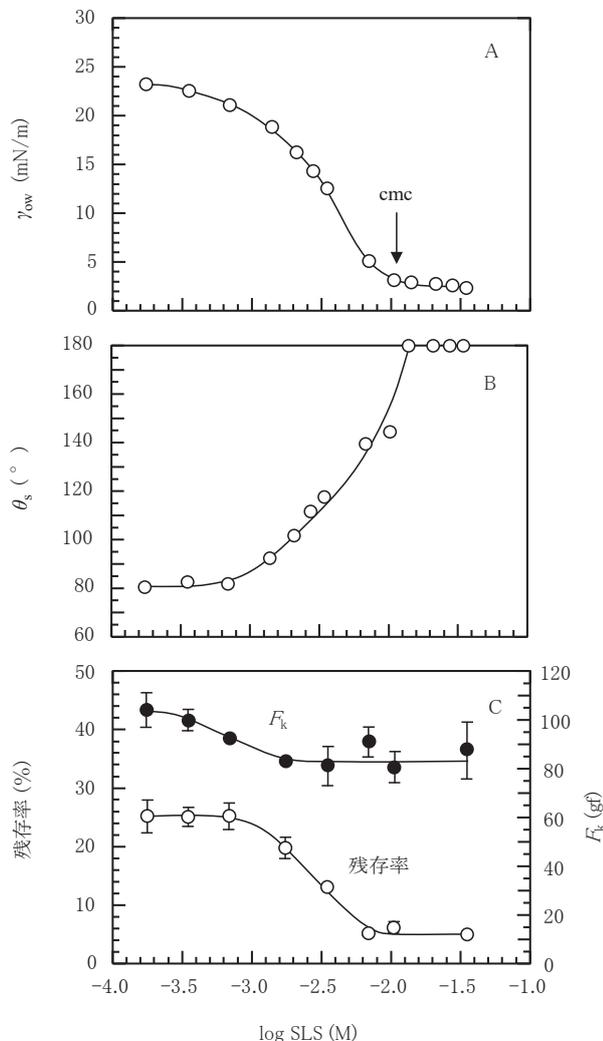


図 5 レーヨン不織布を用いた拭き取り洗浄における SLS 濃度 (対数値) に対する (A) γ_{ow} 値、(B) θ_s 値、(C) F_k および残存率の関係⁶⁾
(荷重: 350 gf ; 吸水量: $200 \mu\text{L}$)

と相関していることがわかる。

純水および 0.3% SLS 水溶液を用いた実験で得られた γ_{ow} 値と θ_s 値 (図 5A, B) を (2) 式に代入すると、純水での ΔG_{des} は 31.8 kJ/mol , 0.3% SLS での ΔG_{des} は 0.543 kJ/mol と算出される。これらの数値を比較しても、 0.3% SLS 水溶液の吸水による拭き取り除去率が高くなることは明らかである。

0.3% SLS を $200 \mu\text{L}$ 吸水させた拭き取り洗浄後の油の残存量の割合は、平板 C が約 23% (平板 D: 約 77%) であり、純水と同等の割合であるが、絶対量は純水よりもはるかに少ない。なお、 $0.2 \sim 0.3\%$ SLS を吸水させた拭き取り洗浄では、拭き取り終了位置の平板 D に SLS の泡沫作用に起因すると考えられる泡沫や乳化された小油滴が目視されるようになる (図 7F 参照)。

5.2.2 吸水量の影響

図 6 に、 0.3% SLS 水溶液の吸水量を変えてレーヨン不織布を用いて拭き取り洗浄したときの F_k と残存率を示す。 F_k は、乾拭きと比較すると SLS 水溶液の吸水量を高めるとともに増加し、 $200 \mu\text{L}$ ではほぼ一定値 (79 gf) に達する。残存率は、SLS 水溶液の吸水量を $50 \mu\text{L}$ から $400 \mu\text{L}$ まで増やすと 23.7% から 1.4% にまで大きく減少している。油の拭き取り性は、SLS 水溶液の濃度のみならず、吸水量にも依存することがわかる。

5.3 不織布に拭き取られた油の存在位置

拭き取り操作後、不織布に拭き取られた油の存在場所を観察するために、筆者らは樹脂用蛍光増白剤を油に配合して、ブラックライト照射 (365 nm) により存在位置を確認している。

図 7 に、種々の拭き取り洗浄後の不織布の蛍光写真を示す。乾拭きの場合、蛍光強度が相対的に小さく、不織布全体に油が薄く広がって分布していることがわかる。純水 $200 \mu\text{L}$ の場合、不織布の前方部分に油が集中的に観察されており、吸水量が $400 \mu\text{L}$ に増えるとその傾向は顕著になる。 0.3% SLS 水溶液 $200 \mu\text{L}$ の場合、不織布の前方部分の油の濃縮度が純水よりも高まっており、さらに $400 \mu\text{L}$ の吸水では局所的な濃縮がより明確に観察されている

水は、油を溶解することはできない。ゆえに図 7 の観察結果は、不織布に保持された水が油をはじき、拭き取り方向に油を移動させる役割をし、 F_k が不織布前方部

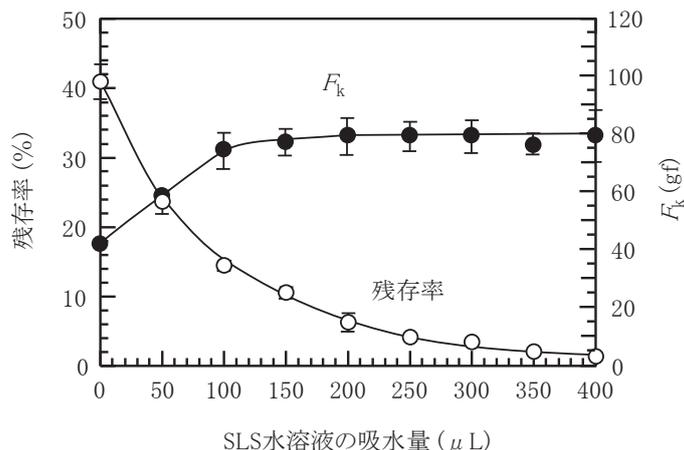


図6 レーヨン不織布を用いた拭き取り洗浄における油污れの残存率に及ぼす0.3% SLS水溶液の吸水量の影響⁶⁾
(荷重: 350 gf)

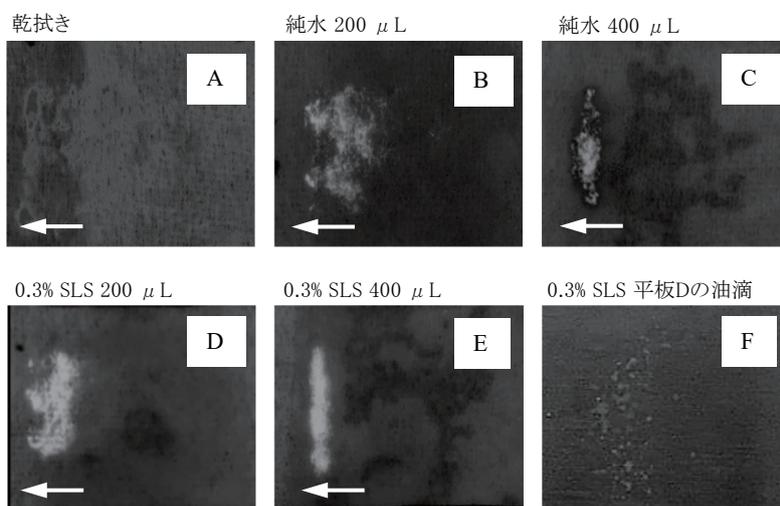


図7 レーヨン不織布に拭き取られた油污れと拭き取り終了位置に見られた油滴の蛍光写真 (矢印は拭き取り方向を示す)⁶⁾

に油を取り込む働きをしたものと推測される。SLSは、不織布内に掻き取った油に対する乳化作用を発揮する。界面活性剤は不織布繊維にも自発的に吸着する傾向があるため^{10,11)}、不織布内に拭き取られたエマルションの粒子が不織布繊維に吸着して、不織布内に油を安定に保持したと考えられる。

図7Fは、0.3% SLS水溶液200 μLを吸水させて拭き取り洗浄したときの、拭き取り終了位置(平板D)の蛍光写真である。終了位置に移動して残存した油は、皮膜状ではなく、SLSによってローリングアップされて油滴状になり平板上に分散していることがわかる。

5.4 拭き取り終了位置での2回目の垂直方向の拭

き取り洗浄

上述の通り、拭き取り終了位置の平板Dでは、不織布に拭き取られなかった油が平板Cから移動して残存する現象が見られる。そこで、1回目の拭き取り洗浄を行った後、平板Dを右側に90°回転させて図1の平板Cの位置に置き、2回目の拭き取り洗浄(乾拭き)を行って移動残存油を拭き取ることを試みた。この時、拭き取り終了位置には清浄なステンレス鋼平板Eを設置した。すなわち、平板Dに対しては、1回目の拭き取り方向に対して垂直方向の乾拭き洗浄を行ったことになる。

表1に、純水および0.3% SLS水溶液(200 μL)を吸水させた不織布を用いて1回目の拭き取り洗浄を行った後の平板Cの油の残存率と、2回目の垂直方向の乾拭き洗浄を行った後の平板Dおよび平板Eの残存率を示す。

表1 1回目の拭き取り洗浄終了位置において2回目の垂直方向の乾式拭き取りを行った時の油の残存量⁶⁾

吸収溶液	油の残存率 (%)		
	1回目湿式拭き取り	2回目乾式拭き取り	
1回目の拭き取り	平板C	平板D	平板E
純水	5.2 ± 0.6	5.4 ± 0.7	2.4 ± 1.0
0.3% SLS	1.2 ± 0.6	0.3 ± 0.3	N.D.

荷重：350 gf; 吸水量：200 μL

1回目の拭き取り洗浄が純水を吸水させたレーヨン不織布の場合、2回目の乾拭きにより平板Dの残存率は5.4%に減少し、平板Eでは2.4%の移動残存率が検出されている。

一方、1回目の拭き取り洗浄が0.3% SLS 吸水レーヨン不織布の場合、平板Dの残存率は0.3%に減少し、平板Eでは残存油は検出されていない。このように、SLSの作用により油滴状に分散した残存油に対しては、乾燥レーヨン不織布による掻き取りおよび吸着・吸収作用により、拭き取り終了位置（平板E）に移動残存油を伴うことなく、容易かつ効果的に拭き取ることが期待できる。

以上の結果から、付着油の効果的な操作条件の一つとして以下の手順が示唆された。

不織布に γ_{ow} 値を最小とする界面活性剤水溶液の適量を吸水させる（過剰な吸水は避ける）。油が付着した拭き取り対象面に対して、片道拭き（例えば、右から左に一方向拭き）を拭き取り面をずらしながら繰り返す。各拭き取り操作の終点には、移動した油滴状の油が残存するため、拭き取り終了位置を乾拭きで上から下方向に拭き取り操作を行う。

6. 殺菌剤含侵不織布の使用

食品製造現場では、食中毒を起こす細菌やウイルス、

腐敗・変敗微生物が付着している場合も多く、殺菌効果のある薬剤を使用する拭き取り洗浄の方が望ましい対象物もある。

拭き取り洗浄の場合、不織布はあくまで菌体を拭き取る媒体である。殺菌剤を含浸させた不織布を用いた場合も、微生物菌体をしっかり拭き取り、不織布上で殺菌作用を示すことを期待しており、殺菌剤を洗浄対象物に塗り付ける媒体ではない。そのため、殺菌剤含浸不織布の場合は洗浄作用と殺菌作用を同時に評価する必要がある。したがって、殺菌剤含浸不織布の有効性は、拭き取り操作後の菌体の初期付着箇所と拭き取り終了箇所での生残菌数と総菌体量（生菌+死菌）の残存率、そして不織布における生残菌数を測定して評価することが合理的である。

ここでは、海洋性食中毒細菌（*Vibrio parahaemolyticus*）を塗布（風乾）したステンレス鋼板を対象に、純水、200 mg/Lの弱酸性およびアルカリ性次亜塩素酸水溶液（以下、次亜水と略記）、70%エタノール水溶液を吸水させたレーヨン不織布を用いて拭き取り洗浄（荷重：50 gf）を行ったときの殺菌および除去効果を紹介する¹²⁾。

表2に、純水（pH 5.0）および殺菌剤を含浸させたレーヨン不織布を用いて菌体付着ステンレス鋼平板を拭き取り洗浄（片道1回）したときの生残菌数と総菌体残存率を示す。

純水を含浸させた場合、生残菌数は平板CとDでは $5.0 \sim 5.9 \times 10^3$ CFU、不織布では 1.0×10^6 CFUが検出され、ほとんどの生残菌数は不織布上で検出されている。ステンレス鋼平板と不織布の生残菌数の合計は、有効数字2桁で表すと 1.0×10^6 CFUとなる。純水系の拭き取り洗浄では殺菌作用はないと見なし、操作中の自然減衰も含めて、この数値を初発菌数のコントロール値とする。

次亜水の場合、平板CとDの生残菌数は弱酸性（pH 5.0）次亜水で $1.5 \sim 2.4 \times 10^3$ CFU、アルカリ性（pH

表2 殺菌剤含侵不織布を用いた拭き取り洗浄後の *V. parahaemolyticus* の生残菌数と総菌体量¹⁰⁾

含侵液	生残菌数 (CFU)				対数減少値 (-)	総菌体残存率 (%)
	平板C	平板D	不織布	合計		
純水 (pH 5.0)	5.9×10^3	5.0×10^3	1.0×10^6	1.0×10^6	—	13.7 ± 0.3
次亜塩素酸水溶液						
pH 5.0, 200 mg/L	2.4×10^3	1.5×10^3	< 40	3.9×10^3	2.4	11.7 ± 1.1
pH 11.0, 200 mg/L	2.2×10^3	3.0×10^3	< 40	5.2×10^3	2.3	5.8 ± 0.9
エタノール水溶液 (70%)	1.1×10^3	1.2×10^3	6.1×10^2	2.9×10^3	2.5	70.0 ± 3.0

荷重：50 gf; 吸水量：100 μL

11.0) 次亜水で $2.2 \sim 3.0 \times 10^3$ CFU が検出されている。これは、純水含浸不織布と同オーダーの生菌数である。拭き取った不織布上では、弱酸性および弱アルカリ性次亜水とも生残菌数は検出限界以下 (< 40 CFU) となっており、水のコントロール値と比較した対数減少値は各々 2.4 および 2.3 となる。70% エタノール水溶液の場合、生残菌数は平板 C と D で $1.1 \sim 1.2 \times 10^3$ CFU であり、純水および次亜水と同オーダーである。不織布上では、生残菌数は 6.1×10^2 CFU である。総生残菌数は 2.9×10^3 CFU であり、純水のコントロール値に対する対数減少値は 2.5 となる。いずれの殺菌剤水溶液とも、殺菌を目的とした含浸液としては優れた効果を示している。

一方、次亜水とエタノールでは拭き取り洗浄後の総菌体の残存率に大きな差異が認められる。次亜水の場合、総菌体残存率は 5.8 ~ 11.7% の範囲にあり、高い割合で菌体を不織布内に拭き取ることができている。すなわち、次亜水含浸不織布の拭き取り洗浄では、ほとんどの菌体は拭き取られた不織布上で殺菌されていたことになる。ところが、70% エタノール含浸不織布では、ステンレス鋼平板の総菌体の残存率は 70.0% と極めて高く (除去率は 30%)、多くの菌体はステンレス鋼板上に残留していることになる。それでも、平板上の生残菌数は次亜水と同じ 10^3 オーダーであったことから、70% エタノールの殺菌作用はステンレス鋼板上で発揮されたことになる。

7. エタノール含浸不織布の使用における考慮点

従来、環境クロス用の殺菌剤としては消毒用アルコールが一般に用いられてきた。厚生労働省は、昨今のウイルス感染症対策として、モノの消毒にエタノールを 70 ~ 95% 含む消毒用アルコールを用いて拭き取ることを推奨している¹³⁾。ところが、表 2 でも明らかなように、エタノール含浸不織布は細菌菌体の拭き取り除去率が低いという結果も示されている。また、高濃度のエタノール水溶液は油に対する溶解力や水-油の界面張力を低下させる作用を持つことから^{14, 15)}、油汚れの拭き取り除去の際にも有効と考えられているが、その効果については十分に理解されていない。

ここでは、乾燥タンパク質 (BSA)、風乾した細菌菌体 (*V. parahaemolyticus*)、植物油を塗布したステンレス鋼板を対象に、種々の濃度のエタノール水溶液を含浸させたレーヨン不織布を用いて拭き取り洗浄 (荷重: 350

gf) を行ったときの殺菌および除去効果を紹介する¹⁶⁾。

図 8 に、拭き取り洗浄 (片道 1 回) におけるエタノール水溶液の濃度と各モデル汚れの除去率の関係を示す。

乾燥 BSA の場合、純水 (0% エタノール) 含浸不織布での除去率は 95.8% であり、1 回の片道拭きでも高い除去率が得られている。図 2 の結果と同様に、水は乾燥 BSA の溶解と不織布への取り込みに寄与したと考えられる。エタノール水溶液含浸不織布では、エタノール濃度の増加とともに除去率は徐々に減少し、70% および 99.5% エタノールでの除去率は各々 59.6% および 35.1% である。風乾 *V. parahaemolyticus* 菌体に対しても、純水含浸不織布の除去率 (86.3%) が最も高く、エタノール濃度が高いほど除去率は低下している。70% および 99.5% エタノールでの除去率は、各々 52.7% および 16.0% である。一般に、エタノールなどの極性溶媒は、

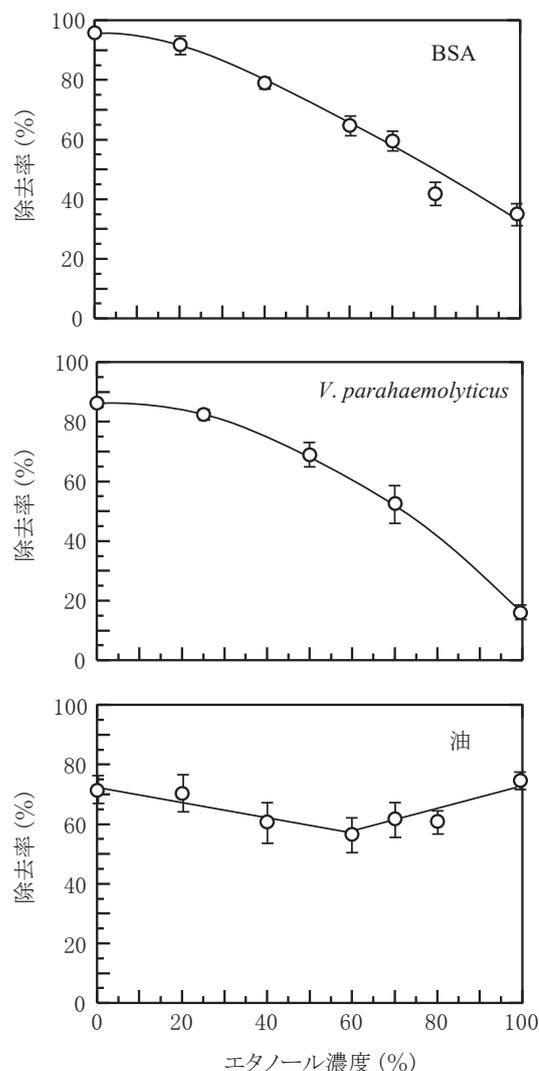


図 8 エタノール水溶液含浸レーヨン不織布を用いた拭き取り洗浄における各モデル汚れの除去率¹⁶⁾
(荷重: 350 gf, 吸水量: 100 μ L; n = 3)

タンパク質の構造の不安定化や変性、荷電アミノ酸残基と水との親和性の低下をもたらし、その結果タンパク質の溶解度を減少させることが知られている¹⁷⁻¹⁹⁾。おそらく、高濃度のエタノールの存在によって水溶液の疎水性が増すため、BSA や *V. parahaemolyticus* の細胞表面の親水基と水との相互作用が減少し、結果として菌体の溶解・分散性が減少した結果ではないかと考えられる。

油の場合、純水を用いたときの除去率 (71.4%) と比較して、エタノール濃度の増加とともに除去率は徐々に減少する傾向が見られ、60% エタノールでは 56.6% まで減少している。エタノール濃度が 70% 以上になると除去率は増加傾向に転じ、99.5% エタノールで 74.7% となり、純水とほぼ同等となる。70 ~ 99.5% エタノール水溶液を用いたときの拭き取り後の油のステンレス鋼板上の残存量の割合は、平板 C は 10 ~ 12% であり、純粋の場合よりも拭き取り効果は高い。一方、平板 D が 88 ~ 90% と高い。すなわち、高濃度のエタノール水溶液は油を溶解しながら拭き取り方向に油を移動させるが、拭き取り終了時点で油を不織布内に取り込めていないことを示している。

8. おわりに

ステンレス鋼に付着した乾燥状態の親水性汚れおよび油膜に対しては、不織布による乾拭きよりも水を吸水させた湿式拭きの方が効果的であることを述べた。これは、拭き取り洗浄において水が媒体としての重要な役割を果たしていることに他ならない。水と荷重は、親水性汚れの溶解や F_k の増加に寄与し、油に対しては拭き取り方向への移動と不織布前方部に汚れを取り込む作用力として働く。殺菌剤含浸不織布においても、次亜水の「水」としての性質は、高い拭き取り除去効果の要因となっていた。この点において、環境消毒としてエタノール含浸クロスを使用する場合は、生菌数の減少効果とは別に、汚れが残留する操作になっていないかを十分に考慮する必要がある。また、拭き取り洗浄では、汚れが付着していた位置よりも拭き取り終了位置での残存率が相対的に高いこと、そして拭き取り方向を一定にした片道拭きは、拭き取った汚れの再付着を抑制することにも留意する必要がある。本稿が、医療関連施設での拭き取り操作の改善にお役に立てれば幸いである。

■参考文献

- 1) Jennings WG. *Advances in Food Research*, vol. 14 (Chichester, C. O. and Mark, E. M. eds.), Academic Press, Inc., New York 1965; 325.
- 2) 田中恵祐, 長谷諒佑, 成松絢葉, 落合 徹, 新井田康朗, 高橋和宏, 福崎智司. 不織布を用いた乾燥タンパク質付着ステンレス鋼表面の拭き取り洗浄における水の界面での役割. 防菌防黴 2020; 48: 629-634.
- 3) 田中恵祐, 長谷諒佑, 成松絢葉, 落合 徹, 新井田康朗, 高橋和宏, 福崎智司. 不織布に吸水させた水と荷重が拭き取り洗浄性に及ぼす影響. 食品加工技術 202; 140: 79-84.
- 4) 松本侑子, 高橋和宏, 浦野博水. 拭き取りクロスによる付着微生物の除去挙動. 防菌防黴, 2015 43: 3-7.
- 5) 松本侑子, 高橋和宏, 浦野博水. 往復拭き取り操作における拭き取り速度とクロスの含水量がポリエチレンテレフタレート表面からの微生物細胞の除去におよぼす影響. 防菌防黴 2018; 46: 181-186.
- 6) 渡邊大貴, 辻本 彩, 林 沙英, 落合 徹, 新井田康朗, 高橋和宏, 福崎智司. 拭き取り洗浄によるステンレス鋼表面からの植物油の除去における動摩擦力と界面活性剤の役割. 防菌防黴 2023; 51: 147-153.
- 7) Koopal LK. Physico-chemical aspects of hard-surface cleaning. 1. Soil removal mechanisms. *Neth. Milk Dairy J.* 1985; 39: 127-154.
- 8) Twomey A. The physics and chemistry of cleaning. *New Zealand J. Dairy Technol.* 1968; 3: 150-159.
- 9) Kling K. Lange H. Zur energetik des waschvorganges bei öligen anschmutzungen, *Kolloid Z.* 1955; 142: 1-5.
- 10) Lange H. General remarks on soiling and cleaning. In *Detergency: Theory and Test Methods*. Part-1 (Cutler WG. Devis RC. eds.). Marcel Dekker, Inc., New York. 1972; 66-103.
- 11) Paria S, Manohar C. Khilar KC. Experimental studies on adsorption of surfactants onto cellulosic surface and its relevance to detergency. *J. Inst. Eng. Sgp.* 2003; 43: 34-44.
- 12) 田中恵祐, 渡邊大貴, 成松絢葉, 落合 徹, 新井田康朗, 高橋和宏, 福崎智司. 次亜塩素酸水溶液含浸不織布の殺菌作用と拭き取り洗浄性. 食品加工技術 2022; 42: 8-14.
- 13) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/syoudoku_00001.html (2022年4月1日閲覧).
- 14) Johnson LA. Lusas EW. Comparison of alternative solvents for oil extraction. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1983; 60: 229-242.
- 15) 浦野博水, 福崎智司. エタノール水溶液中における硬質表面からのトリオレインの除去に及ぼす界面張力と溶解度の寄与. *J. Environ. Control Technique.* 2013; 31: 147-154.
- 16) 渡邊大貴, 田中 恵祐, 高橋和宏, 福崎智司. 拭き取り洗浄におけるエタノール水溶液含浸不織布の使用上の考慮点. 調理食品と技術 2022; 28: 1-7.
- 17) Pace CN. Treviño S. Prabhakaran E. Scholtz JM. Protein structure, stability and solubility in water and other solvents. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 2004; 359: 1225-1235.
- 18) Yoshizawa H. Hirano A. Arakawa T. Shiraki K. Effects of alcohol on the solubility and structure of native and disulfide-modified bovine serum albumin. *Int. J. Biol. Macromol.* 2012; 50: 1286-1291.
- 19) Yoshizawa H. Hirano A. Arakawa T. Shiraki K. Mechanistic insights into protein precipitation by alcohol. *Int. J. Biol. Macromol.* 2012; 50: 865-871.

■ Review article

薬剤耐性 (AMR) 対策のための抗菌薬適正使用支援プログラム

山口 諒

東京大学医学部附属病院 薬剤部

Antimicrobial Stewardship Programs for Combating Antimicrobial Resistance (AMR)

Ryo Yamaguchi

Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital.

Key word : 薬剤耐性 (AMR)、抗菌薬適正使用支援プログラム (ASP)、早期モニタリングとフィードバック (prospective audit and feedback : PAF)、Handshake Stewardship

1. はじめに

薬剤耐性 (AMR) は、世界的な公衆衛生上の危機的課題として認識され、その影響は経年的に深刻化している。2013 年の AMR による死亡者数は、控えめに見積もっても 70 万人とされており、効果的な対策が講じられない場合、2050 年には世界で年間約 1,000 万人が AMR によって死亡すると予測されている¹⁾。これはがんによる死亡者数を上回る数値である。さらに、近年報告された AMR に関するグローバルプロジェクトの研究結果によると、2050 年までに AMR を直接原因とする死亡者数は年間 191 万人に達すると予測されている。加えて、今後 25 年の間に AMR に起因する世界の死亡者数が 3900 万人に上り、関連死を含めると 1 億 6900 万人に達すると推計している²⁾。

AMR の主な要因の一つは、不適切な抗菌薬使用である。米国では、急性期医療施設における抗菌薬処方約 30% が不要または不適切であるとの報告があり³⁾、抗菌薬適正使用推進に向けた体制の確立が喫緊の課題となっている。このような状況下において、AMR の拡大を防ぐためには、抗菌薬の適正使用推進が不可欠であり、これを実現するための仕組みとして「抗菌薬適正使用支

援プログラム (Antimicrobial Stewardship Program: ASP)」が注目されている⁴⁾。ASP は、抗菌薬使用の適正化を通じて耐性菌の出現を抑制し、患者の安全を守るための多職種協働の取り組みである。本稿では、ASP の概要と目的、具体的な実施体制や介入方法、効果測定の方法、さらには持続的な発展に向けた課題と展望について解説する。

2. ASP の概要と目的

ASP は、抗菌薬の適正使用を推進し、AMR の出現と蔓延を抑制することを目的とした多職種協働による組織的なプログラムである⁴⁾。本プログラムは、抗菌薬の使用制限ではなく、患者にとって最適な抗菌薬を適切な投与量・投与期間・投与経路で用いることで、治療効果を最大化しつつ耐性菌発生リスクを最小限に抑えることを目指している。特に、抗菌薬の過剰使用や不適切使用がもたらす耐性菌の増加を防ぎつつ、感染症治療において高い水準の医療提供を可能にすることが期待されている。

ASP の基本的な目標には、個々の患者における予後の改善が含まれる。これは、適切な抗菌薬治療によって感染症を迅速かつ確実に治癒へ導くことである。また、

適正な抗菌薬使用は、広域抗菌薬や不要な抗菌薬の使用を減らし、薬剤関連の副作用や *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) といった治療関連の問題を防ぐことができるため、医療資源の効率的な利用が可能となる。

さらに、ASP の実践は、病院や地域社会全体の耐性菌の拡大を予防することも目的としている。具体的には、抗菌薬の使用をモニタリングし、治療において過剰な使用や誤った選択が行われていないかを評価する。そして、適切なフィードバックを行い、医師や他の医療従事者に対して抗菌薬の最適な使用法に関する指導や助言を行うことで、より安全で効果的な抗菌薬使用を促進する。これにより、長期的には耐性菌の発生と蔓延の抑制が期待され、抗菌薬の有効性を将来世代に引き継ぐことが可能となる。

ASP は、感染症治療の質を向上させるだけでなく、医療全体の安全性と持続可能性を支える取り組みである。本プログラムを通じた感染症治療の適正化は、現場における医療従事者の知識や意識を向上させ、医療システム全体での感染対策強化にもつながる。

3. ASP の実施体制

効果的な ASP の実施には、病院全体を巻き込んだ組織的な体制構築が必須である。米国疾病予防管理センター (CDC) による「病院における抗菌薬適正使用支援プログラムのコア・エレメント」でも、多職種によるチームの結成、責任者の設置、活動内容の明確化、教育・研修の実施、継続的な評価と改善などが ASP の基本的な構成要素として提示されており、これらの取り組みが成功の鍵を握っている⁵⁾。プログラムの効果を最大化するためには、病院執行部や各診療科との緊密な連携が不可欠であり、明確な責任分担と役割設定、適切な資源配分による継続的な活動支援も重要である。

ASP の運営においては、明確なリーダーシップを発揮する責任者の存在が求められる。感染症専門医や臨床薬剤師がその中心的な役割を果たし、専門知識に基づく指導や助言を提供する。臨床現場での抗菌薬使用の介入を担う看護師や薬剤師も、日常的な診療のなかで重要な役割を果たすことができる。さらに、データの収集と分析を担当する専門職も必要であり、これにより抗菌薬の使用状況や治療の成果が数値として可視化され、フィードバックを通じて医療従事者に適切な指導が可能とな

る。加えて、情報システム担当者が参画することで、電子カルテや IT ツールを活用したリアルタイムのデータ収集やモニタリング、介入支援が実現し、ASP の効率が向上する。

ASP の実施には、PDCA サイクル (Plan-Do-Check-Act cycle) に基づく継続的な評価と改善も不可欠である。定期的なデータ収集と分析、活動内容の見直し、それらに基づく改善策の実施を通じて、ASP の更なる発展が期待される。抗菌薬使用状況や感染症の発生状況をモニタリングし、適時適切な改善策を導入することで、感染症治療の質の向上と耐性菌の抑制に貢献する。また、教育・研修も ASP の中核的な要素であり、医師や看護師をはじめとする全ての医療従事者に対し、定期的に抗菌薬適正使用に関する最新の知識を提供することが求められる。

米国感染症学会 / 米国医療疫学学会 (IDSA/SHEA) のガイドラインにおいて、ASP のコアメンバーとして感染症専門医と臨床薬剤師の役割が強調されており、その他の医療従事者も積極的な関与が求められている⁴⁾。特に感染症専門医が不在である小規模病院においては、薬剤師が ASP の中心的な役割を担い、院内感染対策チーム (ICT) と連携して抗菌薬適正使用を推進することが必要である。このような施設においては、地域医療機関との連携も重要であり、地域内の耐性菌発生動向や抗菌薬使用状況に関する情報を共有し、効果的な感染対策を地域全体で実施することが望ましい。適切な資源配分は、ASP の持続的な実施を支える要素である。専任のスタッフや時間の確保、データ収集・管理のためのシステム整備、そして必要に応じた教育や外部からの支援の導入は、ASP が効果的かつ持続的に機能するために不可欠である。

4. 介入方法：エビデンスに基づいた最適な戦略

介入は、ASP 活動の中核を成す重要な戦略である。効果的な介入手法として広く推奨されているのが、感染症治療の早期モニタリングとフィードバック (prospective audit and feedback : PAF) と抗菌薬使用の事前許可制 (preauthorization) である⁴⁾。PAF と事前許可制は病院における ASP の介入のなかで最も効果的な介入として位置づけられており、ガイドラインで強く推奨されている。事前許可制は日本においては届出制という形で応用され

ている施設が多い。本章では、PAF と事前許可制の方法や効果、エビデンスについて解説する。

4.1 前向き監査とフィードバック (Prospective Audit and Feedback : PAF)

PAF は、ASP の中心的な介入方法であり、抗菌薬適正使用の推進において大きな役割を果たす。PAF は、抗菌薬使用の適正化を目指し、専門チームが医師の抗菌薬処方モニタリングし、必要に応じて適切な薬剤変更や投与方法の助言を行う手法である⁹⁾。PAF は処方後レビューとも呼ばれ、抗菌薬が処方された一定期間後に実施されるため、経験的治療の段階ではなく、主に治療中の de-

escalation、経口薬への切り替え、治療終了の適正化に焦点を当てる戦略である。これまでの研究により、PAF は抗菌薬の適切な選択を促進し、広域抗菌薬の消費量を減少させると同時に、耐性菌の抑制や抗菌薬治療期間の短縮に寄与することが示されている⁷⁻¹⁰⁾。東京大学医学部附属病院 (以下、当院) においても、抗 MRSA 薬使用患者を対象に PAF を実施し、de-escalation までの期間が短縮され、抗 MRSA 薬の使用量が減少するという成果を得ている¹¹⁾。具体的には、PAF 導入後、抗 MRSA 薬の de-escalation に要する期間が7日から6日に短縮された (図 1)。また、PAF 導入後、抗 MRSA 薬の使用量が減少し、副作用である腎障害の頻度が有意に減少した (図 2)。

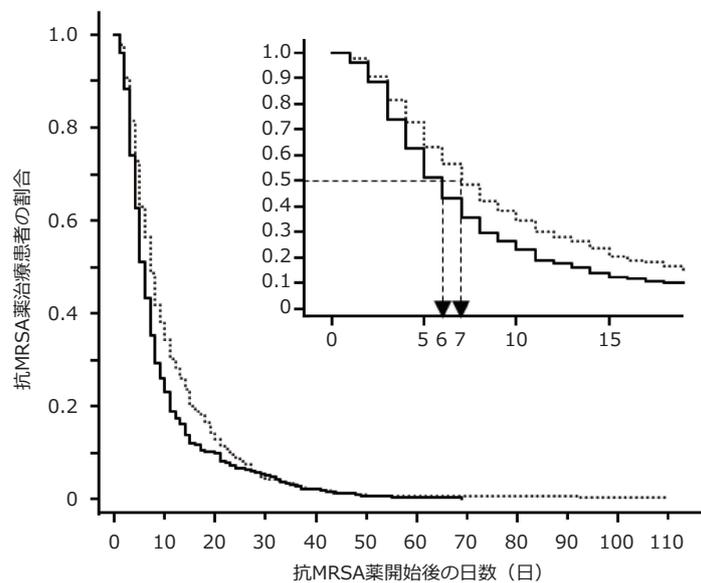


図 1 抗 MRSA 薬の de-escalation までの時間における PAF の影響を示した Kaplan-Meier 曲線。点線は Pre-PAF (n=407)、実線は Post-PAF (n=437) を示す。De-escalation までの期間は、Pre-PAF と比較して Post-PAF で有意に短かった (中央値 7 日 vs 6 日、 $P < 0.001$ 、一般化ウィルコクソン検定)。グラフの挿入図は、同じデータの横軸を拡大したものである。挿入図の破線は中央値を示す。

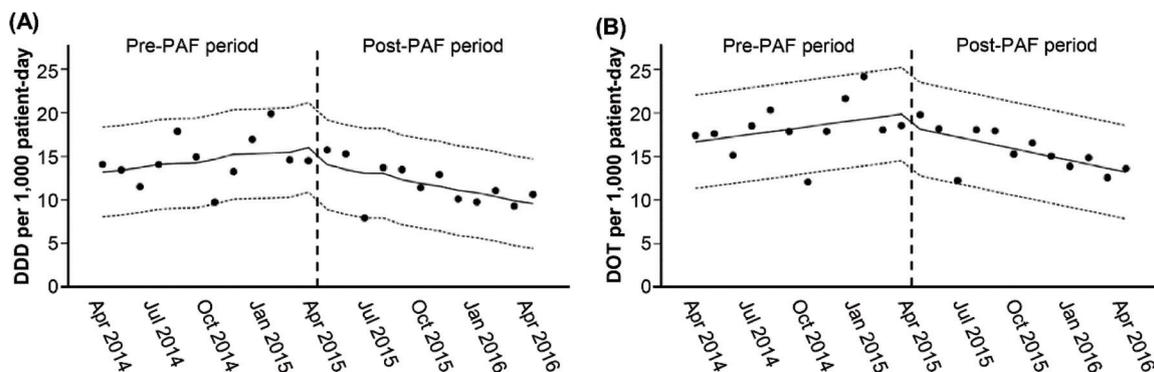


図 2 PAF の導入が抗 MRSA 薬の使用量に及ぼす影響

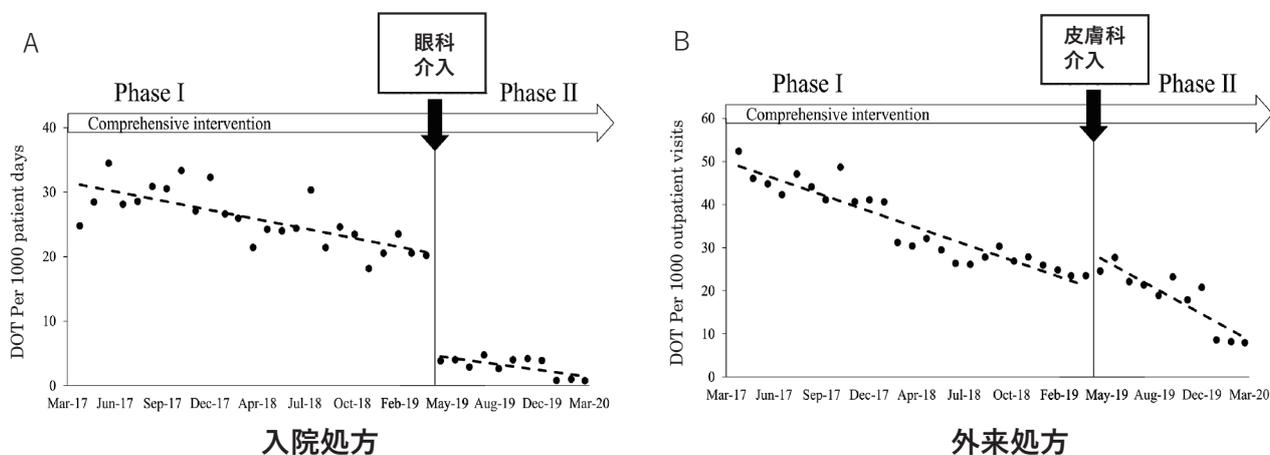
2014 年 4 月から 2016 年 3 月までの抗 MRSA 薬の 1,000PD 当たりの月毎の DDD (A) と DOT (B) の変化を時間に対してプロットした。各パネルの縦破線は、PAF 実施開始時点を示す。黒丸は個々の月ごとの DDD と DOT を示している。実線は分割時系列分析による推定トレンドを示し、点線は 95% CI の上限と下限である。PAF を実施することで、抗 MRSA 薬の DDD (-0.65 、95% CI : $-1.20 - -0.11$ 、 $P = 0.029$) および DOT (-0.74 、95% CI : $-1.33 - -0.15$ 、 $P = 0.024$) の両方のトレンドが有意に減少した。

de-escalation の迅速化は、耐性菌の抑制に繋がるとともに、患者への副作用リスクの低減にも寄与している。

近年では、PAF に「Handshake stewardship」と呼ばれる対面式フィードバックを組み合わせる手法が目ざされている。Handshake stewardship は、処方医に対する対面式フィードバックを重視し、質の高いコミュニケーションを通じて医師との信頼関係を築く方法である¹²⁾。この手法を用いることにより抗菌薬の使用を制限することなく、不要な抗菌薬の使用が改善されたことが報告されている。例えば、造血幹細胞移植を受けた小児患者に対する AS 活動において、Handshake stewardship を取り入れて実践した結果、血流感染症や CDI を増加させることなくカルバペネム系抗菌薬の使用量の減少が報告されている¹³⁾。また、Handshake stewardship を PAF に組み込むことで、ASP の効果が強化され、持続的な効果が得られることが複数の報告で示されている¹²⁻¹⁴⁾。

当院においても、この Handshake stewardship の考え方を応用し、経口第 3 世代セフェム系抗菌薬 (oral-3GC) の使用削減を目指して眼科と皮膚科への支援を実施した¹⁵⁾。まず、oral-3GC の使用量を診療科別に集計し、使用量の多い眼科と皮膚科を支援対象として設定した。入院診療において、眼科で白内障術後の予防抗菌薬としてセフカペンピボキシル (CFPN-PI) の 3 日間投与が常態化していたことから、眼科医と対面ディスカッションを行い、CFPN-PI の眼房水への移行性について検討した¹⁶⁾。その結果、CFPN-PI の眼房水移行性は乏しく、白内障術後の感染予防には効果が低い可能性が示され、周術期の CFPN-PI 投与は中止となり、病院全体の oral-3GC 使用量は大幅に減少した (図 3 A)。一方、外来診

療においては、皮膚科が oral-3GC を多く使用していたことから、皮膚科への介入を実施した。皮膚科指導医とディスカッションを重ね、抗菌薬使用に関する疑問点を抽出するため、臨床医や研修医を対象としたアンケートを実施し、その後抗菌薬適正使用支援チーム (AST) による対面式講義を実施した。講義では、AMR に関する背景や AS 戦略、皮膚科領域における抗菌薬使用の考え方などを中心に解説を行い、診療における疑問点について各医師からの質問に対応した。これらの支援により、外来での oral-3GC 使用量は直ちには減少しなかったものの、徐々に傾向が変化し、最終的には oral-3GC の採用削減に至った (図 3 B)。Handshake stewardship は、抗菌薬適正使用を単に押し付けるのではなく、各診療科の価値観や理解度を把握し、問題点を共有することにより、処方行動の変化を促す手法である。個別症例への介入に対面フィードバックを加えることは効果的であるが、人的負荷も大きいと、事前の抗菌薬使用量サーベイランス結果に基づき、診療科ごとにテラーメードで支援を行うことが重要である。対面でのコミュニケーションにより AST と診療科の信頼関係が構築され、処方行動の変容につながったと考えられる。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行により、対面でのコミュニケーション機会は減少したものの、デジタルツールを活用した業務効率化が進展した。AS 活動において、デジタルツールを用いて情報収集や抗菌薬使用量の集計を効率化しつつ、対面での信頼関係構築を重視する Handshake stewardship の考え方を取り入れることが、持続可能な抗菌薬適正使用支援を進めるための鍵となる。



DOT (Days of Therapy) : 入院患者延べ数を分母にして比較可能にした使用日数の指標

図 3 病院全体の経口第 3 世代セフェム系抗菌薬の使用日数 (DOT) 推移

4.2 抗菌薬の事前許可制と届出制

抗菌薬の事前許可制は、特定の抗菌薬を処方する前に承認を必要とする制度であり、経験的治療の適正化に寄与する。PAFが処方後の介入であるのに対し、事前許可制は処方前に介入することから、抗菌薬の使用量削減や耐性菌の減少に効果があることが示されている^{17,18)}。また、感染症専門医との事前のディスカッションを通して、処方医への教育効果も期待できる。しかし、日本の医療施設では感染症専門の医師や薬剤師が不足していることから、すべての抗菌薬に事前許可制を導入することは困難であり、限られた薬剤に適用されているのが現状である。

一方、届出制は特定の抗菌薬を処方した際に、処方医が所定の様式に記入して提出することでASTが使用状況を把握できる仕組みである。届出書の内容を基に、初期治療の妥当性評価や効率的なPAFの実施が可能となり、その有用性は複数の報告で示されている^{19,20)}。日本では、感染対策に関する加算の要件に届出制が含まれていることから、多くの施設で導入され、近年では電子カルテシステムと連携し、処方と同時に使用届出が完了するシステムが普及しつつある。

しかし、届出制の普及に伴い、形骸化のリスクも指摘されている。特に電子カルテで監視対象抗菌薬をリアルタイムにモニタリングできる施設では、届出書を確認しなくても早期把握が可能であるため、届出の意義が低下する傾向にある。また、届出書は医師が抗菌薬使用の妥当性を再確認する機会として設計されているが、記載項目が多岐にわたる場合には記載漏れや不正確な記載が生じやすく、制度の効果が減弱する可能性がある。

当院でも届出書の記載状況が抗菌薬適正使用のプロセス指標に与える影響を評価したところ、届出書を丁寧に埋めることそのものの効果は限定的であることが示された²¹⁾。届出制は日本独自の抗菌薬適正使用推進ツールであるが、今後は施設の規模やASTの体制に応じて届出制のあり方を再検討する必要があると考えられる。

5. 効果測定：データに基づく評価と改善

ASPの効果を正確に把握し、効果的な改善を図るためには、客観的かつ信頼性のある指標を用いた定量的な評価が不可欠である。ASPの指標には、抗菌薬使用量(DDD: Defined Daily Dose)、治療日数(DOT: Days Of Therapy)、

抗菌薬のスペクトラムスコア(DASC: Days of Antibiotic Spectrum Coverage)、入院期間、医療費、さらには患者の予後に関わる死亡率や合併症発生率といった幅広い項目が含まれる。これらの指標を活用することで、ASPの効果を数値で具体的に可視化し、プログラムの進捗や効果を評価することが可能となる。

わが国のガイダンスやIDSA/SHEAのガイドラインなどでは、こうした評価に用いる指標の選定や測定方法について詳細な指針が示しており、医療機関はこれらを参考にすることでASPの客観的な効果を適切に評価できる^{4,22,23)}。定期的にこれらの指標をモニタリングすることで、ASPの目標達成状況を把握し、必要に応じて改善策を講じることができる。ASPの効果測定は、単にプログラムの成果を確認するだけでなく、医療従事者に対するフィードバックとしても役立つ。ASTからの定期的なフィードバックにより、医療従事者は日々の実践がどのように成果を生んでいるかを確認でき、ASP活動の重要性や具体的な効果を実感することができる。さらに、フィードバックを通じて気づきを得ることで、各部門において自発的な改善や意識の向上が促されるため、ASPの普及と持続可能な発展にもつながる。加えて、効果測定の結果は病院経営層や関係機関に対する説明責任の根拠ともなる。ASPに伴う経済的なインパクトや、耐性菌抑制効果といった成果は、病院経営層がその活動の重要性を理解し、さらに支援するための強力なデータとなる。経営層にとっても、ASPが病院全体の医療の質や安全性を向上させるものであることがデータで証明されることは、予算やリソースの確保にも直結する。近年では、抗菌薬の使用による直接的な臨床効果のみならず、薬剤耐性菌の出現リスクや抗菌薬による副作用発現のリスクを含めた費用対効果の評価も求められている。例えば、抗菌薬による治療コストに加え、耐性菌の増加やその対策に要する費用、副作用治療の費用などを総合的に考慮することで、より現実的なコストベネフィット分析が可能となる。こうした多角的な評価により、ASP活動が単なるコスト削減や耐性菌抑制だけでなく、患者の安全性や長期的な医療経済の改善にも貢献していることが示される。

このように、ASPの効果測定には、さまざまな指標を駆使したデータに基づく評価と改善が求められている。ASPの目標を達成し、その成果を継続的に向上させるためには、指標のモニタリングとフィードバックを

通じた PDCA サイクルを実践し続けることが重要であり、これこそが持続可能な抗菌薬適正使用支援の基盤となる。

6. 課題と今後の展望：持続可能な ASP を目指して

ASP の普及と定着には、人材不足、医療従事者の多忙さ、医療機関による体制のばらつきなど、多くの課題が残されている。特に日本では、感染症専門医や感染症に精通した臨床薬剤師は限られており、ASP の専門家を配置している医療機関は未だ一部に限られている²⁴⁾。そのため、多くの施設では、ICT 担当者や薬剤師が他業務と兼任して ASP 活動を行っており、人的リソースの不足は顕著である。加えて、ASP の活動がもたらす費用対効果が明確に示されていないことも、活動の浸透を阻害する要因となっている。

こうした課題を解消し、ASP 活動を効果的に推進するためには、国レベルでの財政支援が必要不可欠である。特に、小規模医療機関やリソースが限られた地域医療機関において、持続可能な ASP を実施できるように、資金面での支援が重要となる。同時に、ASP に携わる専門人材の育成も喫緊の課題である。専門教育プログラムの整備や研修の充実を通じて、感染管理に関する知識や実践力を備えた医療従事者を育成する必要がある。さらに、標準化されたガイドラインを策定することで、全国の医療機関で一貫した ASP 実施が可能となり、医療従事者の認識向上と活動の安定化に繋がることが期待される。診療報酬においても ASP の活動に対する評価が反映されることで、活動推進へのインセンティブを高め、更なる普及が期待される。

IT および AI の活用は、ASP の効率化と質の向上に大きく貢献する可能性を秘めている。電子カルテデータを活用したリアルタイムでの抗菌薬使用状況のモニタリングや、AI による抗菌薬選択支援システムの開発は、担当者の業務負担軽減と迅速かつ正確なフィードバックを可能にする。例えば、電子カルテと連携し、特定の抗菌薬使用時に自動的に警告を発するシステムや、患者の臨床データに基づいて最適な抗菌薬を提案する AI ツールが開発されれば、医療従事者の適正使用に関する意思決定をリアルタイムで支援することができるかもしれない。また、抗菌薬使用状況のデータ蓄積により、地域や

病院単位での AMR に関する分析精度の向上と、さらなる対策強化も期待できる。

地域連携の強化も重要な課題である。AMR 対策は個別の医療機関だけでなく、地域全体で取り組むべき課題であり、地域の医療機関、行政、薬局、介護施設などとの連携が不可欠である。地域医療機関間での情報共有を通じて、各医療機関の耐性菌状況や抗菌薬使用状況を把握し、地域全体で統一した AMR 対策を推進することが重要である。このような連携体制は、特に地域内での耐性菌の拡散抑制に極めて有効であると考えられる。同時に、地域住民に対する抗菌薬の適正使用に関する啓発活動を行い、AMR 問題への理解を深めてもらうことで、地域全体で適正使用を推進することができる。今後、ASP を持続的に展開し、地域全体での AMR 対策を実現するためには、医療機関だけでなく、地域社会全体の協力が不可欠である。ASP の成功は、医療従事者や行政の取り組みだけでなく、患者やその家族を含めた幅広い社会の協力と理解によって支えられている。

7. おわりに

AMR は現代医療における深刻な脅威であるが、適切な対策を講じることでその進行を抑え、管理することが可能である。ASP は AMR 対策の要となる多職種連携による活動であり、抗菌薬の適正使用を推進し、薬剤耐性菌の出現・蔓延を抑制するために不可欠な取り組みである。エビデンスに基づいた介入方法の導入、効果測定に基づく PDCA サイクルの実践、そして継続的な質の向上を通じて、抗菌薬の有効性を将来に継承していく責務が我々にはある。医療関係者のみならず、行政、製薬企業、そして患者を含む社会全体が協力し、AMR 対策に積極的に取り組むことが、持続可能な医療の実現に不可欠である。今後の ASP 活動の発展には、医療現場からの積極的な情報発信と、エビデンスに基づいた介入方法の開発・普及が必要である。特に、リアルワールドデータを用いた研究や、AI を活用した新たな介入方法の開発は、今後の AMR 対策を大きく前進させる可能性を秘めている。また、国際的な連携強化も重要であり、各国の AMR 対策の現状や課題を共有し、より効果的な対策を世界規模で展開していく必要がある。抗菌薬は、人類にとって貴重な財産である。その有効性を未来へ繋ぐため、我々は AMR との戦いを諦めることなく、ASP 活動

の更なる発展に尽力しなければならない。

■利益相反：申告すべきものなし

■引用文献

- 1) O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance 2014. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. [accessed: November 6, 2024]
- 2) Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024; 404(10459): 1199-226.
- 3) Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, *et al*. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR*. 2014; 63(9): 194-200.
- 4) Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, *et al*. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases*. 2016; 62(10): e51-77.
- 5) CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf> [accessed: November 6, 2024]
- 6) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, *et al*. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007; 44(2): 159-77.
- 7) Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, *et al*. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infection control and hospital epidemiology*. 2012; 33(4): 354-61.
- 8) DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *American journal of infection control*. 2012; 40(6): 526-9.
- 9) Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efrid LE, Bartlett JG, *et al*. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases*. 2012; 54(11): 1581-7.
- 10) Jenkins TC, Knepper BC, Sabel AL, Sarcone EE, Long JA, Haukoos JS, *et al*. Decreased antibiotic utilization after implementation of a guideline for inpatient cellulitis and cutaneous abscess. *Archives of internal medicine*. 2011; 171(12): 1072-9.
- 11) Yamaguchi R, Yamamoto T, Okamoto K, Tatsuno K, Ikeda M, Tanaka T, *et al*. Prospective audit and feedback implementation by a multidisciplinary antimicrobial stewardship team shortens the time to de-escalation of anti-MRSA agents. *PloS one*. 2022; 17(7): e0271812.
- 12) Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016; 35(10): 1104-10.
- 13) Brothers AW, Pak DJ, Poole NM, Kronman MP, Bettinger B, Wilkes JJ, *et al*. Individualized Antibiotic Plans as a Quality Improvement Initiative to Reduce Carbapenem Use for Hematopoietic Cell Transplant Patients at a Freestanding Pediatric Hospital. *Clinical infectious diseases*. 2024; 78(1): 15-23.
- 14) MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, *et al*. Sustainability of Handshake Stewardship: Extending a Hand Is Effective Years Later. *Clinical infectious diseases*. 2020; 70(11): 2325-32.
- 15) Yamaguchi R, Okamoto K, Yamamoto T, Harada S, Tanaka T, Suzuki H, *et al*. Impact of targeted intervention using a collaborative approach for oral third-generation cephalosporins: An interrupted time-series analysis. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2022; 2(1): e115.
- 16) Okamoto K, Asano S, Yamamoto T, Toyono T, Yamaguchi R, Okada Y, *et al*. Poor penetration of cefcapene into aqueous humor after oral administration of cefcapene pivoxil to patients undergoing cataract surgery. *Journal of infection and chemotherapy*. 2020; 26(2): 312-5.
- 17) White AC, Jr., Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clinical infectious diseases*. 1997; 25(2): 230-9.
- 18) Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, *et al*. Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008; 62(3): 608-16.
- 19) 村木優一, 田辺正樹, 中村明子, 松島佳子, 妹尾昌幸, 福田みどり, 他. 病院情報管理システムと連動した広域抗菌薬の使用届出制の構築と有用性の評価. *医療薬学*. 2010; 36(5): 316-22.
- 20) 山田武宏, 宮本剛典, 川岸亨, 今井俊吾, 沖洋充, 秋沢宏次, 他. オーダリングシステムと連動した特定抗菌薬使用届出システムの導入とその有用性. *日本病院薬剤師会雑誌*. 2014; 50(3): 293-7.
- 21) 田中雄大, 山口諒, 山本武人, 龍野桂太, 岡本耕, 原田壮平, 他. AST 支援下における電子カルテシステムを利用した抗菌薬使用届出書の記載状況と抗菌薬適正使用のプロセス指標の適切な実行率との関連性の検証. *日本環境感染学会誌*. 2023; 38(4): 181-91.
- 22) 二木芳人, 賀来満夫, 青木洋介, 小阪直史, 雅文 関, 田邊嘉也, 他. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス. *日本化学療法学会雑誌*. 2017; 65(5): 650-87.
- 23) Kakiuchi S, Livorsi DJ, Perencevich EN, Diekema DJ, Ince D, Prasadhrathsint K, *et al*. Days of Antibiotic Spectrum Coverage: A Novel Metric for Inpatient Antibiotic Consumption. *Clinical infectious diseases*. 2022; 75(4): 567-76.
- 24) Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, Yamada T, Aoki Y, Kaku M, *et al*. The first nationwide survey of antimicrobial stewardship programs conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *Journal of infection and chemotherapy*. 2019; 25(2): 83-8.

■ Original article

AI 活用を指向した細胞形態変化による *Chlamydia trachomatis* 感染の判定に関する検討

小武海麻衣^{1,2}、松村有里子¹、森屋恭爾¹¹ 東京医療保健大学大学院 医療保健学研究科² 聖路加国際病院

Study on Identification of Chlamydia Infection by Cell Morphological Change for AI Application

Mai Kobukai^{1,2}, Yuriko Matsumura¹, Kyoji Moriya¹¹ Division of Infection Prevention and Control, Tokyo Healthcare University Postgraduate School.² St. Luke's International Hospital.

要旨

背景: 性器クラミジア感染症は、*Chlamydia trachomatis* による感染症である。実験的研究における感染の判定は蛍光抗体染色で行われているが、視覚的同定に依存しており煩雑な方法である。

目的: クラミジア感染した宿主細胞の判定に AI を活用するための基盤研究として、蛍光抗体染色を行うことなく宿主細胞の形態変化からクラミジア感染の有無を検討した。

方法: 常法に従って培養した McCoy 細胞または HeLa229 細胞に *C. trachomatis* Serovar E VR-238BTM を感作して CO₂ インキュベーター内で培養した。24 時間毎にギムザ染色した観察標本を作製し、顕微鏡画像を取得した。細胞のサイズは、画像解析ソフト Image J[®] を使用して、細胞の面積、長辺、および短辺をピクセル値として計測した。

結果: 非感染細胞では、培養 24 時間後に細胞質がわずかに繊維状に伸びた細胞が観察された。その長さは培養時間依存的に伸長し、培養 72 時間以降ではほとんどの細胞で繊維状に伸びた細胞質が観察された。一方、感染細胞では、培養 24 時間後に細胞質内顆粒を有する細胞が観察され、その細胞数は培養時間依存的に増加した。培養 96 時間後では細胞外にも顆粒が多数観察された。細胞の長辺と短辺の比は、非感染細胞は培養時間によらず 5.2 ± 0.8 であったが、感染細胞は培養 24 時間で 7.2 ± 3.2 で最大となり、48 時間以上の培養で小さくなった。その比は、培養 72 時間以上で感染細胞の方が非感染細胞より有意に小さかった。

結論: 細胞形態変化からクラミジア感染を判定できる可能性が示唆された。

Key word : 性感染症 (Sexual Transmitted Infections)、クラミジア トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、ギムザ染色 (Giemza Stain)、AI 画像解析 (Artificial Intelligence Image Analysis)

1. はじめに

性感染症の中で最も患者数が多い性器クラミジア感染症は、*Chlamydia trachomatis* (以下、クラミジア) による感染症である。我が国での感染症発生動向調査における定点当たりの報告数は、男女ともに 2002 年をピーク

に減少傾向にあったが、2016 年には増加に転じ、それ以降ゆるやかな増加傾向が続いている¹⁾。クラミジアに感染して 1～3 週間経過すると、男性では尿道炎と精巣上体炎を、女性では子宮頸管炎と骨盤内炎症性疾患を発症するが、男女ともに無症状または無症候の保菌者が多数存在する。さらに女性への重大な後遺症として、骨盤内炎症性疾患により不妊症になることや、妊娠中に感染

することで流産および早産のリスクがあることが知られている²⁾。こうした影響は現代の少子化の進行を助長する深刻な社会問題となりうることから、クラミジア感染を拡大させないためにも、医療機関において無症候感染者を発見することが重要である。

性器クラミジア感染症の診断方法には、分離培養法、遺伝子検査法（核酸増幅法）、抗原検出法、血清診断法などがある³⁾。日本性感染症学会の性感染症診断・治療ガイドライン（2016）⁴⁾では、男性のクラミジア検出法には検体として初尿を用い、女性のクラミジア検査法には子宮頸部の分泌液または擦過検体を用いて、感度と特異度が高い核酸増幅法（Polymerase Chain Reaction：PCR）により検査することが記載されている。この方法は2010年に発行された米国のCenters for Disease Control and Prevention（CDC）のガイドライン⁵⁾でも推奨されている信頼性の高い検出法である。現在、妊娠30週までに実施される性器クラミジアスクリーニング検査⁸⁾ではPCR法が用いられていることが多い。女性の検査法には、感度は劣るが、短時間で結果が出るといった利点があることから酵素抗体法なども用いられている。治療には、マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシン（Azithromycin: AZM）1,000 mgの1回経口投与、または妊婦には投与しないのが原則とされるがニューキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン（Levofloxacin: LVFX）500 mgの経口投与を1日1回7日間行うことが推奨され、治療の判定には、投薬開始2週間後の病原体の陰転化の確認により行われる⁴⁾。しかし、近年、クラミジア性尿道炎に対するAZMの臨床効果が低下しているとの報告が散見される^{8,9)}。Manhartらの報告⁸⁾では治療効果の判定が2～5週間であり、PCRを用いた2週間での判定では偽陽性の症例が含まれる可能性があること、Kissingerらの報告⁹⁾でも再感染の可能性があると示唆されており、AZMの臨床効果の低下がマクロライド耐性菌によるものかどうか不明である。実際、AZMによる投薬治療後の検査における陽性者は、マクロライド耐性菌によるものかパートナーからの再感染か判別することは困難である。これまでにマクロライド耐性*C. trachomatis*は、他の細菌と同様にマクロライド耐性を示す23S rRNA遺伝子の変異を有することが示されていることから¹⁰⁾、遺伝子変異の有無により耐性菌であるかどうかを判定することが可能である。しかし、遺伝子変異の有無による耐性化の判定は現実的ではなく、簡便に

薬剤感受性試験が行える新たな検査方法が望まれる。

クラミジアは真核生物の円柱上皮細胞内でのみ増殖可能である偏性細胞内寄生性細菌であることから、実験的研究における感染の判定には、宿主細胞を蛍光抗体染色（Direct Fluorescent Antibody：DFA）して封入体数を計測する方法が採用されている⁶⁾。しかし、DFAによる判定には蛍光顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡が必要であり、高価な研究設備の整備が求められることに加えて、染色した標本の保存期間が限られている欠点を有する。さらに、DFAによる判定は視覚的同定に依存しており、菌体の非特異的な発色を区別して個々の粒子の確認を行うため熟練が必要となる。技術者に依存する判定誤差は、近年、多くの分野において活発に研究が進められている人工知能（Artificial Intelligence: AI）の活用により低減させることが可能であると考えられる。我が国では2017年に厚生労働省が設置した「保健医療分野におけるAI活用推進懇談会」において、開発を進めるべき領域に「画像診断支援」が選定されたことから¹¹⁾、クラミジア感染した宿主細胞の判別にも活用することが期待される。AIを用いて画像判定するためには、膨大な画像データの中から特定のルールを学ぶ深層学習¹²⁾を行うことが必要である。そこで本研究では、クラミジア感染した宿主細胞の判別にAIを活用するための基盤研究として、DFAを行うことなく宿主細胞の形態変化からクラミジア感染の有無を検討することとした。

2. 方 法

2.1 供試菌株と宿主細胞

供試菌株には*C. trachomatis* Serovar E VR-348BTMを用いた。宿主細胞にはMcCoy細胞 ATCC CRL-1696TMまたはHeLa229細胞 ATCC CCL-2.1TMを用いた。細胞培養の培地には、10% Fetal Bovine Serum（FBS、ニチレイバイオサイエンス株式会社）を添加したイーグルMEM培地「ニッスイ」（E-MEM、日水製薬株式会社）を使用した。*C. trachomatis*をMcCoy細胞にて培養・増殖を行い、培養上清を4℃、3000 rpmで10分間遠心分離した上清を-80℃で保存されクラミジア保存液を実験前に解凍して供試した。

2.2 実験方法

CO₂ インキュベーター（37℃、5% CO₂）内で3～5日

間培養した細胞から 10^4 cells/mL の細胞懸濁液を調整した後、12 穴組織培養用マイクロプレート（付着性細胞用、IWAKI）の各穴に 1 mL 入れ、CO₂ インキュベーター（37°C、5% CO₂）で 3-5 日間培養した。30~40% コンフルエント状態であることを確認後、培養上清を除去して E-MEM 培地 1 mL とクラミジア保存液 100 μ L を接種し、CO₂ インキュベーター（37°C、5% CO₂）で培養した。陰性対照には何も添加せず、クラミジア保存液添加群と同時間培養した細胞を用いた。各培養時間においてギムザ染色した観察標本を、200 倍または 630 倍の倒立顕微鏡（DMIL LED Fluoro、Leica 社製）下で観察し、顕微鏡画像を取得した。

ギムザ染色は、well 内の培地を除去して冷風で乾燥した後、メタノール（LC/MS 用、富士フィルム和光純薬株式会社）で固定し冷風で乾燥した試料に、ギムザ染色液（顕微鏡用、メルク株式会社）を添加して 2 分間染色した。染色液を除去して水道水中で優しく振盪洗浄した後、冷風で乾燥して観察標本を作製した。

細胞のサイズ計測には、画像解析ソフト Image J[®]（アメリカ国立衛生研究所）を使用し、倍率 630 倍で観察した顕微鏡画像の中から全容が確認できる細胞を無作為に 10 サンプル選択し、細胞の面積および細胞の長辺と短辺をピクセル値として計測した（図 1）。有意差検定は、Student t 検定にて行った。

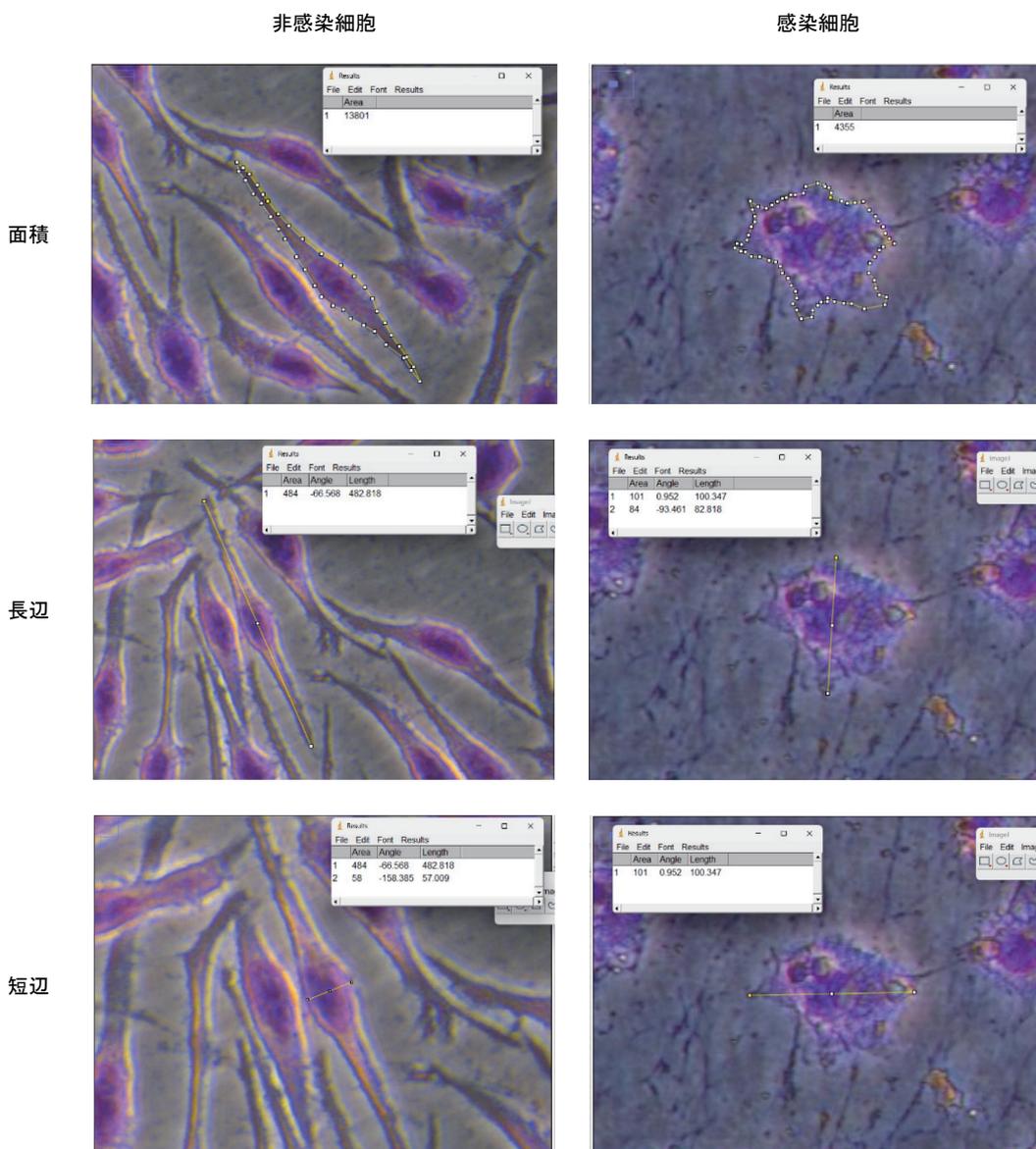


図 1 細胞の面積、長辺、および短辺の計測

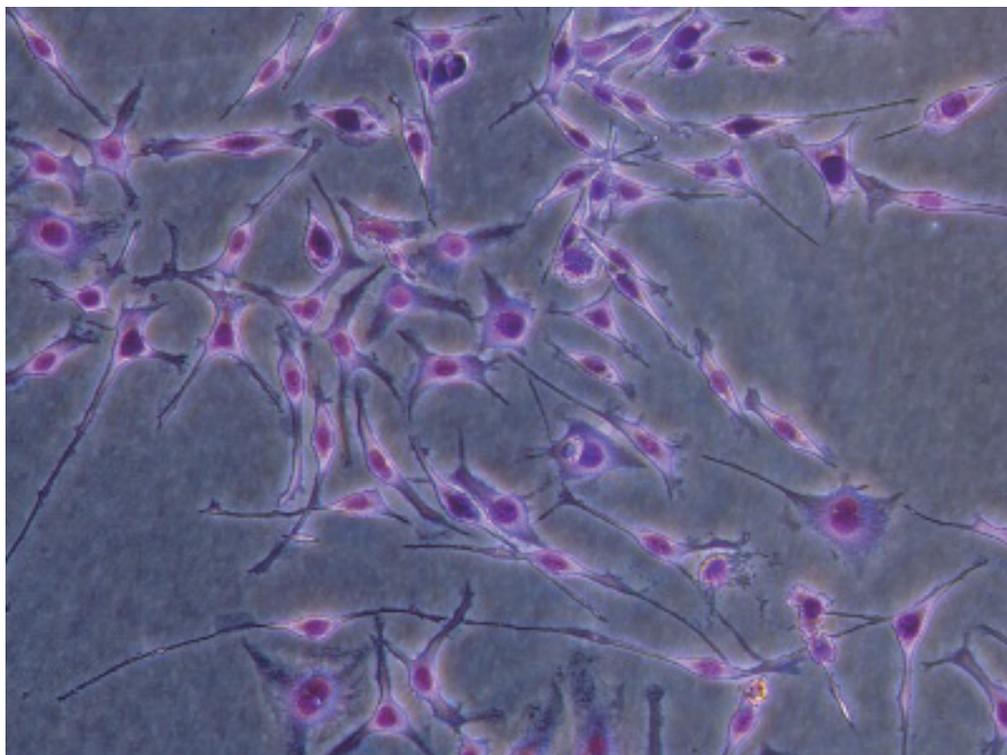
培養 72 時間後にギムザ染色を行ったときの顕微鏡画像（観察倍率 630 倍）を用い、ImageJ[®] 画像解析ソフトで細胞の面積、長辺および短辺の長さをピクセル値にて計測した。

3. 結 果

3.1 各培養時間における顕微鏡画像

クラミジア存在の有無で McCoy 細胞を 72 時間培養してギムザ染色後、倍率 200 倍で観察した時の顕微鏡画像を図 2 に示す。クラミジア非共存下で培養した非感染細胞は、核が濃紫色に染色され、細胞質が繊維状に伸び

(a) 非感染細胞



(b) 感染細胞

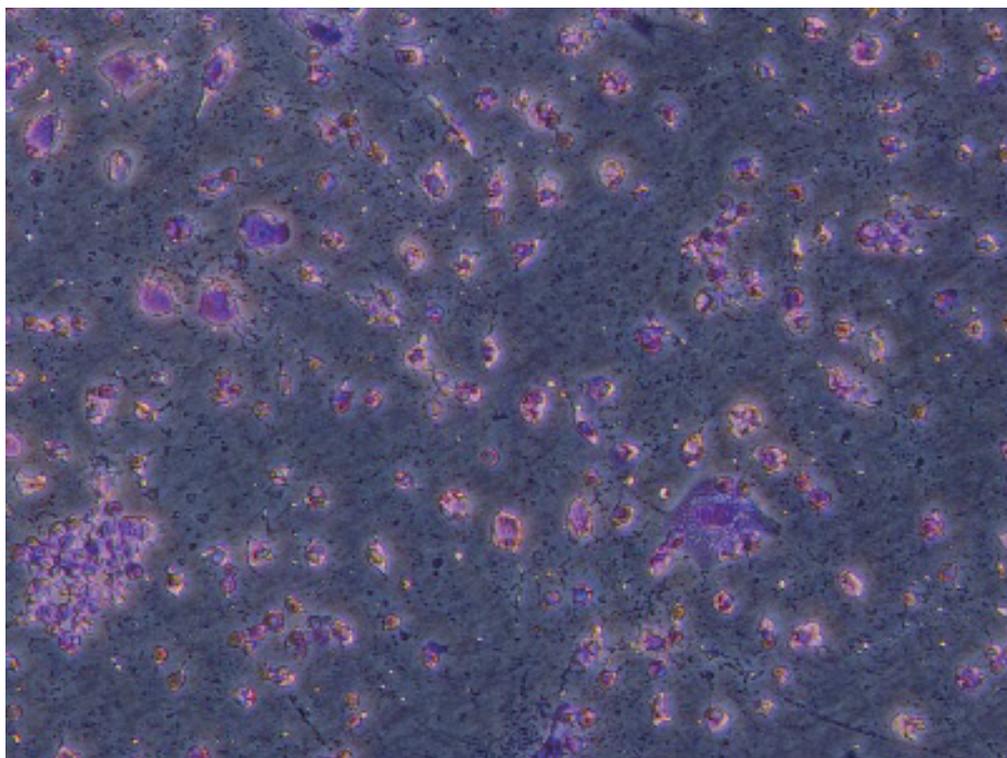


図 2 培養 72 時間後にギムザ染色を行ったときの顕微鏡像 (観察倍率 200 倍)

ているのが観察された (図 2(a))。一方、クラミジア共存下で培養した感染細胞は、核は濃紫色に染色されるものの、繊維状に伸びた細胞質を持つ細胞はほとんど認められず、染色されないまたは薄紫色に染色される小さな粒子が多数観察された (図 2(b))。HeLa229 細胞を用い

た場合は、ギムザ染色後の染色液を洗浄除去しきれず、解析可能な観察標本が得られなかったため、以降の実験では宿主細胞として McCoy 細胞を用いることとした。

培養時間を变化した時の、倍率 630 倍で観察した顕微鏡画像を 図 3 に示す。非感染細胞では、培養時間によら

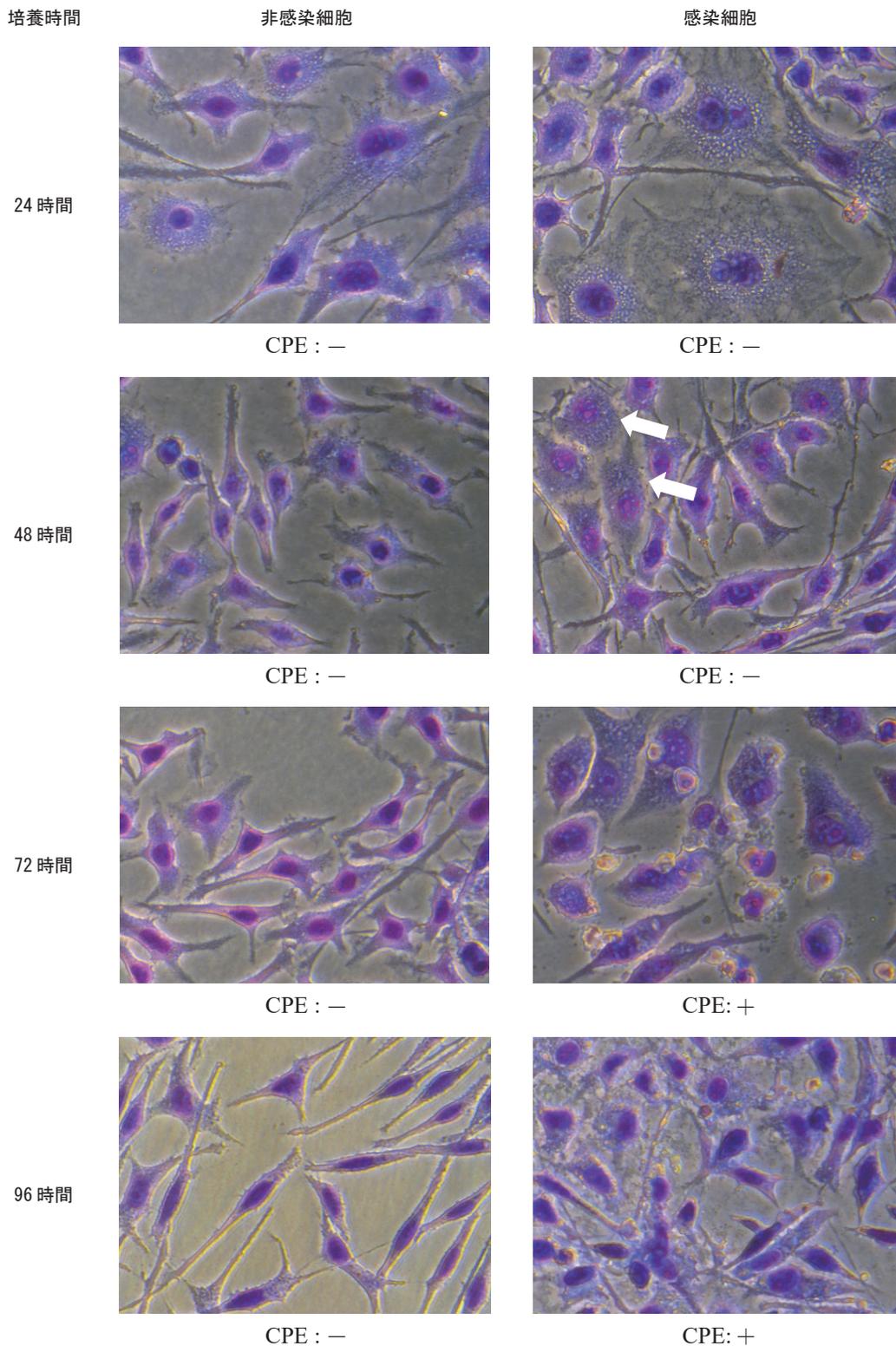


図 3 ギムザ染色後の細胞の顕微鏡像 (観察倍率 630 倍)

矢印は細胞質内顆粒を示す。

CPE: Cytopathic effect、CPE が認められない場合：-、CPE が認められた場合：+

ず濃紫色に染色された核が観察された。また、培養 24 時間後では細胞質がわずかに繊維状に伸びた状態の細胞が観察され、その長さは培養時間が長くなるとともに伸長し、培養 72 時間後ではほとんどの細胞で長く繊維状に伸びた細胞質が観察された。一方、感染細胞では、いずれの培養時間でも濃紫色に染色された核が観察されたものの、培養 24 時間後には核と細胞質の間に薄紫色に染色される細胞質内顆粒を有する細胞が観察された。さらに培養時間が長くなると、細胞質内顆粒を有する細胞数が増えるのに対し、繊維状に伸びた細胞質をもつ細胞はほとんど観察されず、肥大した細胞も認められた。培養 96 時間後では、融合した細胞や細胞質内顆粒を有する細胞に加えて、細胞外にも顆粒が多数観察された。

非感染細胞では観察した全ての培養時間で細胞変性効果 (Cytopathic effect: CPE) は認められなかったのに対し、感染細胞では培養 24 時間と 48 時間で CPE が認められなかったものの、培養 72 時間以上で CPE が認められた。

3.2 各培養時間における細胞の面積

ImageJ 画像解析ソフトで計測した細胞の面積を図 4 に示す。非感染細胞は培養時間によらず、 17729 ± 3648 (平均値 \pm SD) ピクセルであったが、感染細胞は培養 24 時間後が 45180 ± 52412 (平均値 \pm SD) ピクセルで最大であった。この時、2 個の細胞が 100,000 ピクセル以上で、その平均値は 146202 ピクセルであったのに対し、それ以外の 8 個の細胞の面積は、 19924 ± 3807 (平均値 \pm SD) ピクセルであり、細胞の面積は 2 群存在した。培養時間が長くなると、培養時間依存的に面積は小さくなるものの、培養 72 時間を境に再度大きくなった。

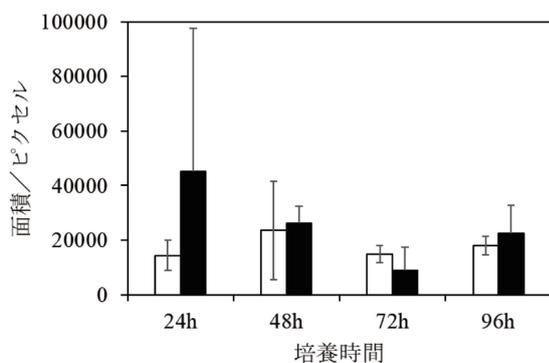


図 4 各培養時間における細胞面積 (n=10)
□：非感染細胞、■：感染細胞

3.3 各培養時間における細胞の長辺と短辺

ImageJ 画像解析ソフトで計測した細胞の長辺と短辺の長さを図 5 に示す。観察した全細胞の長辺の平均値は、非感染細胞では 432 ± 105 (平均値 \pm SD) ピクセル、感染細胞では 392 ± 337 (平均値 \pm SD) ピクセルとなり、感染細胞にばらつきを認めた。全細胞の短辺の平均値は、非感染細胞で 104 ± 61 (平均値 \pm SD) ピクセル、感染細胞で 125 ± 68 (平均値 \pm SD) ピクセルとなり、それぞれ培養時間によらず同程度の値を示した。感染細胞の長辺に着目すると、培養時間 24 時間で 744 ± 468 (平均値 \pm SD) ピクセルで最長となるものの細胞によるばらつきがあり、1500 ピクセル以上を示す細胞が 2 個、500 ピクセル以下を示す細胞が 3 個あった。培養時間が長くなると、培養 48 時間で 387 ± 103 (平均値 \pm SD) ピクセル、培養 72 時間で 135 ± 90 ピクセルと短くなったが、培養 96 時間では 301 ± 134 (平均値 \pm SD) ピクセルとなり、培養 72 時間を境に再度長くなった。

長辺と短辺の比をとると、図 6 に示すように、非感染細胞は培養時間によらず 5.2 ± 0.8 (平均値 \pm SD) となる一方、感染細胞は培養 24 時間では 7.5 ± 3.2 (平均値 \pm SD) で最大となったが、48 時間以上の培養では 2.2 ± 0.5 (平均値 \pm SD) と小さくなった。また、培養 48 時間以上でその比は感染細胞の方が非感染細胞より小さ

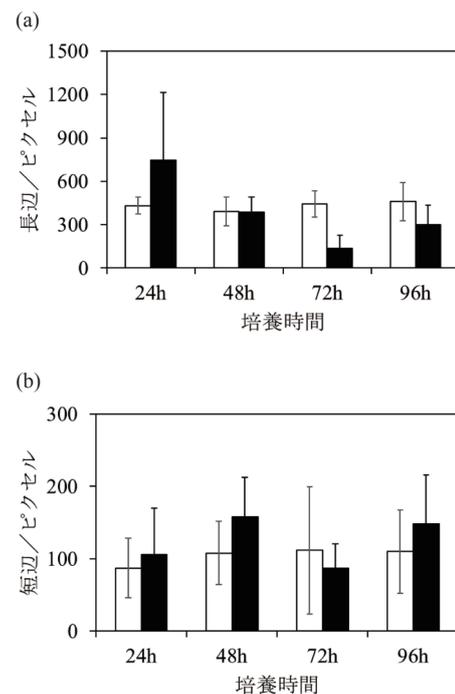


図 5 各培養時間における細胞の長辺 (a) と短辺 (b) (n=10)
□：非感染細胞、■：感染細胞

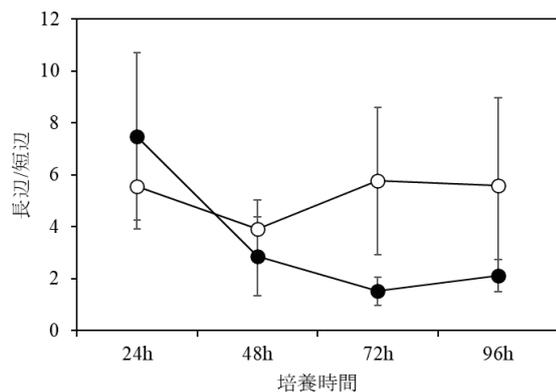


図6 各培養時間における McCoy 細胞の長辺と短辺の比 (n=10)
○：非感染細胞、●：感染細胞

くなり、培養 72 時間および 96 時間で有意差を認めた ($p < 0.01$)。

4. 考 察

研究において、クラミジア感染した宿主細胞の判別には、一般的に DFA により封入体数を計測する方法が用いられている⁶⁾。しかし、判定には菌体の非特異的な発色を区別して個々の粒子の確認を行うことから技術者の熟練が必要である。この問題を解決する方法として、AI を用いた画像判断が挙げられる。特に AI による深層学習により感染の有無の判別が可能となるが、深層学習には膨大な画像データが必要となる¹²⁾。DFA による画像データを採用するには蛍光顕微鏡や共焦点顕微鏡など高価な装置が必要であるため、膨大な画像データを収集することは困難である。そこで、通常の光学顕微鏡より感染細胞の有無を判定できれば、深層学習に用いる画像データの取得段階のハードルが下がるものと考えられる。クラミジアの増殖過程は、(1) Elementary Body (EB) 期に宿主細胞に吸着・侵入して宿主細胞の細胞質内に封入体を形成する、(2) その封入体内で Intermediate Form (IF) 期を経て Reticulate Body (RB) 期となり、分裂・増殖を繰り返す、(3) 再び IF 期から EB 期にもどり、宿主細胞を破壊して放出され新たな感染が起こり (1) から (3) の過程を繰り返す増殖環である¹³⁾。この増殖環においてクラミジアは宿主細胞内に封入体を形成することから、細胞の形態変化からクラミジア感染の有無を判別できるものと予想される。

クラミジア感染後 24 時間では、宿主細胞内で基本小体が二分分裂を繰り返し、封入体は宿主細胞の半ばを占める状態である¹³⁾。本研究においてギムザ染色した感染

細胞の顕微鏡画像には、核と細胞質の間に薄紫色に染色される細胞質内顆粒を有する細胞や細胞の辺縁が不均一になっている細胞が観察された。辺縁の不均一性は非感染細胞でも観察されたことから、細胞質内顆粒の存在はクラミジア感染によるものと推定されるが、辺縁の不均一性は感染細胞に特異的に見られる現象ではないと考える。感染細胞の細胞面積は、観察した培養時間中で最大値を示し (図 4)、感染細胞の長辺が非感染細胞より長く、短辺は非感染細胞と同程度の長さであることから (図 5)、細胞面積の増大は長辺の伸長によるものである。これまでに、クラミジアが EB 期で宿主細胞に侵入後、12 時間後に RB の増殖が始まり、24 時間以降に RB は封入体囊胞の限界膜に近接することが報告¹³⁾ されていることを勘案すると、細胞面積の増大は RB の増殖によるものと考えられた。

感染後 48 時間は、宿主細胞内で基本小体が網様体へと変化し、再び基本小体に戻り、細胞内でクラミジアが増殖を繰り返す状態である¹³⁾。感染 48 時間後の感染細胞の顕微鏡画像には、細胞質内顆粒を有する細胞が感染 24 時間後より多く確認された (図 3)。これまでに McCoy 細胞に *C. trachomatis* を感染させて 48 時間後の位相差顕微鏡観察において、McCoy 細胞の細胞質内に封入体が多数形成されていることが報告されている¹⁴⁾ ことから、感染 24 時間後と同様に細胞質内顆粒はクラミジアの封入体であるものと推定された。細胞面積は感染 24 時間後より小さくなった (図 4)。これは細胞の長辺が短くなったこと (図 5) に由来し、長辺と短辺の比が培養 48 時間で急激に減少して 2.8 ± 1.5 となることから、増殖環の完成に向けて細胞の形態が円形に近づいていることが示唆された。

感染後 48 ~ 72 時間後には細胞破壊と共にクラミジアの細胞外への放出が起こり増殖環が完了する状態である¹³⁾。感染 72 時間後の感染細胞の顕微鏡画像では、24 時間および 48 時間後には観察されなかった細胞の球状化や縮小、宿主細胞に吸着する構造物の出現が観察された (図 2, 3)。また、細胞面積と細胞の長辺が観察した培養時間の中で最小値を示した (図 4, 5)。クラミジアの増殖過程で発生する基本小体は $0.36 \pm 0.02 \mu\text{m}$ であり、その後成熟した基本小体は封入体へと変化するとともに約 $10 - 15 \mu\text{m}$ と大なる¹⁵⁾。クラミジア自体を光学顕微鏡で観察することは出来ないが、成熟した基本小体は観察可能であることから、宿主細胞に吸着する構造物

は、増殖した基本小体が再構成した封入体、または細胞外に放出された基本小体が凝集したものであると推測される。

感染 96 時間後は増殖環が完了していることから、多数のクラミジアが細胞外に存在する状態である。感染 96 時間後の感染細胞で観察された細胞外に存在する多数の顆粒は、感染 72 時間後と同様の細胞外に放出された基本小体の凝集体であると推測される。以上より、細胞の形態変化の中でも、長辺と短辺の比がクラミジアの増殖環と関係していることから、AI の深層学習に用いるデータとして DFA を行わない顕微鏡画像が有用であることが示唆された。

クラミジアはウイルスと同様に生きた細胞内でしか増殖することが出来ないことから、ウイルス感染の判定と同様の方法で感染の有無を判定できるものと考えられる。ウイルス感染により細胞に生じる変化には、球状化 (rounding)、収縮 (shrinkage)、屈折性の増加 (increased refractility)、融合 (fusion)、凝集 (aggregation)、接着性の喪失 (loss of adherence)、溶解 (lysis) が挙げられ¹⁶⁾、これらの現象が様々に組み合わさることでクラミジア感染を視覚的に判定するために、同条件にて培養した非感染細胞と比較して CPE で評価した。

この方法でクラミジアによる感染を判定すると、感染 72 時間後に CPE が認められたことから、目視にて判別可能な細胞の形態学的変化は 72 時間後に起こることが示唆された。これは、長辺と短辺の比において感染細胞と非感染細胞を $p < 0.01$ で有意差が認められ始めた培養時間と同じであることから、顕微鏡画像で感染の判定に長辺と短辺の比を活用可能であることが示唆された。深層学習データとして、クラミジア感染 72 時間後で感染の有無が判別可能であるが、有意差は認められないものの、感染後 48 時間に短辺が長くなる現象が認められていることから (図 5(b))、感染後 48 時間の画像でも判別可能である可能性が考えられる。今回採用した細胞はそれぞれ 10 細胞であるため、判別の精度は高いとは言えない。さらに感染力価が不明なクラミジア保存液を使用していること、感染後の細胞の DFA による観察を行っていないため感染細胞内の封入体の有無が不明なこと、および観察画像における感染率が不明な点が本研究の限界としてあげられる。

これまでに、クラミジア性尿道炎に対する AZM の臨床効果の低下が報告されており^{8,9)}、AZM の臨床効果の

低下がマクロライド耐性菌によるものかどうか不明であることが問題点として挙げられている。本研究では、クラミジア感染の有無を宿主細胞である McCoy 細胞の形態変化から判別しており、培養系内に抗菌薬を共存することで薬剤感受性試験を行うことが可能であると考えられる。これまでに日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会の四学会合同で行われた抗菌薬感受性サーベイランスにおいて *C. trachomatis* に対して Hela 細胞を用いた 9 薬剤の薬剤感受性試験が実施されている¹⁸⁾。このサーベイランス結果と本研究で提案する形態変化からの判定結果を比較することで、本法の薬剤感受性試験への適用の可能性が示されることが期待される。

これまでに、培養細胞を用いた点眼薬に含まれる抗菌薬の細胞毒性試験において、LVFX を含む Cravit[®] が、眼由来培養細胞に対して 0.05% 濃度において 60 分間の接触で毒性を認めず、0.25% 濃度において細胞生存率が 60 ~ 80% となり、0.5% 濃度において 20% 以下の細胞生存率で細胞毒性を呈することが報告されている¹⁷⁾。LVFX の最高血中濃度 (C_{max}) は 5.73 ± 1.20 mg/mL、血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) は 44.96 ± 6.10 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であることから¹⁹⁾、血液 1 mL を 1 g と仮定すると、LVFX の C_{max} は 0.0006%、 AUC_{0-t} は 0.004% となり、いずれも細胞毒性を呈する濃度より極めて低い濃度である。クラミジアの薬剤感受性を評価する際には、 C_{max} または AUC_{0-t} に薬剤濃度を設定することから、細胞に影響を与えることなくクラミジアの薬剤感受性を評価できる。以上より、本研究における細胞形態変化からクラミジア感染を判定する画像判別は、クラミジアの薬剤感受性評価試験への応用の可能性が示唆された。

本研究で宿主細胞の形態変化からクラミジア感染の有無の判別の可能性を示したことは、AI を用いたクラミジア感染の判別方法を構築するための礎となり、今後、感染率と宿主細胞の形態との関係を検討し、AI による深層学習に耐えうる画像取得のための条件設定を行うことで、AI 画像判別によるクラミジア感染の判定に必要な深層学習データの取得が可能となる。培養ではわずかな微生物でも増幅されるため、無症候性感染などの検出に適している²⁰⁾ ことから、将来的には、従来、技術者の経験値で行われていたタスクを自動化し AI による画像判別が、臨床における診断の一助となることが期待される。

5. 結 論

クラミジア接種 72 時間以降に宿主細胞の長辺と短辺の比がクラミジアの増殖環と関係していることから、DFA を行わずに細胞の形態学的変化から感染を判定できることが示唆された。また、クラミジア感染による細胞の形態学的変化は、クラミジアの薬剤感受性試験系に適用可能であることが示唆された。

■謝辞

本研究を行うにあたり、技術的な御指導を頂いた東京医療保健大学大学院 医療保健学研究科 感染制御学領域の岩澤篤郎教授に感謝いたします。

■利益相反

利益相反はない。

■引用文献

- 国立感染症研究所, 「性器クラミジア感染症の発生動向」 2023 年 6 月 19 日 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/chlamydia-std-m/chlamydia-std-idwrs/12086-chlamydia-16jun.html> (閲覧日 2024 年 1 月 20 日)
- World Health Organization, 「Treatment of Chlamydia trachomatis」 2016. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/246165/9789241549714-eng.pdf?sequence=1> (閲覧日 2024 年 1 月 10 日)
- 岩破一博. 性器クラミジア感染症. 京府医大誌 2013; 122; 433-446.
- CDC, 「Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines」 *MMWR* 2010. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm> (閲覧日 2024 年 1 月 31 日)
- 「性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016」日本性感染症学会誌 2016;27. Supplement. <https://jssti.jp/pdf/guideline-2016.pdf> (閲覧日 2024 年 1 月 31 日)
- 高橋 聡. *Chlamydia trachomatis* とその診断法. 日臨微生物誌. 2018; 28:77-82.
- 厚生労働省. 第 1 回 保健医療分野における A I 活用推進懇談会資料 <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000148680.html> (閲覧日 2024 年 1 月 31 日)
- 妊婦に対する健康診査についての望ましい基準 (◆平成 27 年 03 月 31 日厚生労働省告示第 226 号 https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=82ab4662&dataType=0&pageNo=1 (閲覧日 2024 年 9 月 27 日))
- Manhart L E, Gillespie C W, Lowens M S, Khosropour C M, Colombara D V, Golden M R, *et al*: Standard treatment regimens for non-gonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 934-42.
- Kissinger P J, White S, Manhart L E, Schwebke J, Taylor S N, Mena L, *et al*. Azithromycin Treatment Failure for Chlamydia trachomatis Among Heterosexual Men with Nongonococcal Urethritis. *Sex Transm Dis* 2016; 43: 599-602.
- Misyurina O Y, Chipitsyna E V, Finashutina Y P, Lazarev V N, Akopian T A, Savicheva A M, *et al*. Mutations in a 23S rRNA gene of Chlamydia trachomatis associated with resistance to macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1347-49.
- Amitojdeep Singh, Sourya Sengupta, Vasudevan Lakshminarayanan. Explainable Deep Learning Models in Medical Image Analysis. *J. Imaging* 2020; 6: 52; doi:10.3390/jimaging6060052.
- 石井英昭. McCoy 細胞における生殖器由来 *Chlamydia trachomatis* 増殖環の超微形態学的研究. 感染症誌 1988;62: 85-96.
- 細村泰夫. McCoy 細胞における生殖器由来 *Chlamydia trachomatis* 増殖環に対する Minocycline の阻害効果に関する研究. 感染症誌 1990;64: 310-320.
- 計良恵治, 堀内文男, 武田 敏, 椎名義雄, 橋爪 壮, 吉沢花子. Chlamydia 感染症の形態的研究— Chlamydia 感染培養細胞の超微形態—. 日臨細胞誌. 1987; 26(1): 49-56.
- Pfeiffer JK, Condit RC, Schoggins JW, Howley PM, Knipes DM, Enquist MW, *et al*. Fields virology, 7th ed. vol 4, fundamentals, Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, PA; 2024; 21-49.
- Ayaki M, Iwasawa A, Niwano Y. In vitro assessment of the cytotoxicity of six topical antibiotics to four cultured ocular surface cell line. *Biocontrol Sci* 2012; 17: 93-9.
- Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, *et al*. Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Chlamydia trachomatis* from male urethritis in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2016; 22: 581-586.
- 医薬品インタビューフォーム. 「広範囲経口抗菌剤 日本薬局方 レボフロキサシン錠 日本薬局方 レボフロキサシン錠」 <https://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=6241013F2063> (閲覧日 2024 年 9 月 30 日)
- CDC, 「Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections」 1993. https://www.cdc.gov.translate.google/mmwr/preview/mmwrhtml/00021622.htm?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ja&_x_tr_hl=ja&_x_tr_pto=wapp (閲覧日 2024 年 1 月 31 日)

Study on Identification of Chlamydia Infection by Cell Morphological Change for AI Application

Mai Kobukai^{1,2}, Yuriko Matsumura¹, Kyoji Moriya¹

¹ Division of Infection Prevention and Control, Tokyo Healthcare University Postgraduate School.

² St. Luke's International Hospital.

Background

Genital chlamydia infection is caused by *Chlamydia trachomatis*. A fluorescent antibody staining, which is a cumbersome method that relies on visual identification, is commonly used to determine cellular infection in research.

Objective

As a fundamental study for utilizing AI to determine chlamydia-infected host cells, the presence or absence of chlamydia infection was examined from morphological changes in host cells without fluorescent antibody staining.

Methods

McCoy cells or HeLa229 cells cultured according to normal methods were sensitized with *C. trachomatis* Serovar E VR-238B™ and cultured in a CO₂ incubator. Every 24 hours, Giemsa-stained observation specimens were prepared, and microscopic images were acquired. Cell size was measured as pixel values of cell area, long and short sides using Image J® image analysis software.

Results

In uninfected cells, slightly fibrous elongated cytoplasm was

observed after 24 hours of culture. The length of the elongated cytoplasm was time-dependent, and after 72 hours of culture, fibrous elongated cytoplasm was observed in most of the cells. In contrast, cells with intracytoplasmic granules were observed in infected cells after 24 hours of culture, and the number of such cells increased in a time-dependent manner. After 96 hours of culture, many granules were also observed outside the cells. The ratio of long to short sides of cells was 5.2 ± 0.8 for uninfected cells regardless of incubation time, while the ratio for infected cells reached a maximum of 7.2 ± 3.2 at 24 hours of incubation and became smaller after 48 hours or more of incubation. The ratio was significantly smaller for infected cells than for uninfected cells at 72 hours or more of culture.

Conclusions

It was suggested that chlamydial infection could be determined from cell morphology changes.

Keywords: Sexual Transmitted Infections; *Chlamydia trachomatis*; Giemza Stain; Artificial Intelligence Image Analysis

■ Practice report

感染制御実践看護師 2 人体制導入による対応力強化の報告

甲谷千恵子¹, 仁木達也¹, 畠山由記久^{1,2}¹ 社会医療法人 愛仁会 明石医療センター 感染管理室² 社会医療法人 愛仁会 明石医療センター 診療部 呼吸器内科

Report on strengthening response capabilities by having two Professional Nurse for Infection Prevention and Control

Chieko Koutani¹, Tatsuya Niki¹, Yukihisa Hatakeyama^{1,2}¹ Infection Control Office, Akashi Medical Center² Department of Respiratory Medicine, Akashi Medical Center

Key word : 感染制御実践看護師、感染管理看護師、感染制御チーム
医療関連感染、チームビルディング

1. はじめに

医療関連感染 (HAI : Healthcare-Associated Infection) は患者と医療機関で働く職員の命や健康に影響を与えるため非常に重要な問題である。2019年に発生した新型コロナウイルス感染症 (以下 COVID-19) は2023年5月8日から「感染症法に基づく5類感染症」に移行した。法的な規制が緩和されても感染力は変わらず、医療機関は依然として感染対策を講じる必要がある。また、2024年度の診療報酬改定では感染対策向上加算の中で薬剤耐性菌対策や自施設だけでなく地域で感染対策を講じる必要性が増している。そのような時代背景の中、感染管理看護師 ICN (Infection Control Nurse) は時代に即した感染対策をアップデートしながら、日々感染制御を実践していく役割が求められている。しかし、ICN 単独の活動では限界がある。様々な職種で ICT (Infection Control Team) を作り上げ、組織的な活動を行うことが求められている。WHO も “Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected.” の中で医療現場における効果的な感染予防と管理について、専任の訓練を受けたチームによる感染予防と管理の必要性を述

べている¹⁾。それは固定した方法ではなく病院の実態に合った感染予防と管理を ICT が生み出していく必要があると考える。

今回、この数年で組織体制が大きく変わった当院の ICT 活動、主に感染制御実践看護師 PNIPC (Professional Nurse for Infection Prevention and Control) による感染管理室の活動とチームが成熟していく過程を振り返る。また、業務内容の変化からチームとしての強みを分析し、感染制御実践看護師 2 人体制による利点を明らかにする。(明石医療センター倫理審査委員会にて承認 承認番号 -2024-4)

2. 当院の概要

明石医療センター (Akashi Medical Center : AMC) は、兵庫県明石市に位置する社会医療法人愛仁会が運営する感染対策向上加算 1 を取得している病院であり、明石市の中核病院の役割が求められ、地域の急性期医療を支えている。院内での感染対策は ICT を中心とし、現在、感染症専門医 1 人、インフェクションコントロールドクター (ICD) 1 人、感染制御実践看護師 2 人、薬剤師 1 人、臨床検査技師 1 人で活動している。医師 2 人の診療科は

呼吸器内科と総合内科であり、結核などの呼吸器感染症や抗菌薬適正使用など様々な感染対策に有利な知識を有し、的確に判断できる体制にある。また、感染管理室は、看護師1人体制から、2023年度からは医師1人（専任）、感染制御実践看護師が1名増え2人（専従）の3人体制となった。

3. 新体制による COVID-19 対応

2023年初めより COVID-19 の5類移行に向け感染管理室で院内感染対策の検討をはじめた。COVID-19 に関する AMC の基本方針として、「院外からの侵入を阻止しつつ感染対策を優先しながらも病院経営を勘案した対策を継続する」というものから「院内へ侵入するウイルスを完全に阻止することを目的とせず、病院運営を優先し新しい基盤に持続可能な感染対策を実施する」にビジョンを変更した。その統一を図り、ビジョン変更に伴い感染対策における具体的な部分の変更案を作成、全職員を対象にどのように伝えていくかを検討した。5月の対応開始に間に合うように逆算し、COVID-19 対策本部会議での組織幹部への承認や職員全体に向けての研修会を計画し実行した。結果、大きな問題はなく移行できた。事前に COVID-19 対応時の個人防護具（PPE）を職員への感染伝播を考慮しつつ、業務の過度な負担を軽減する

ために簡略化したことが上手く移行できたポイントであるといえる。

感染管理室ではこのようなタイムリーな情報共有や検討、判断を繰り返すために Microsoft Teams[®] を利用している。Microsoft Teams[®] のグループメンバーには、感染管理室の3名に加え、ベッドコントロールや看護部全体に関わることができる看護副部長が参加している。例として、入院中の患者や職員が COVID-19 陽性になった場合、感染管理室に電話連絡が入り、すぐに Microsoft Teams[®] で共有し、その後の情報収集と共有、接触者リストの作成と検討、個室隔離等のベッドコントロールと業務応援など、医師と看護師それぞれが専門性を発揮している。このように状況に沿った現実的な対策で、伝播を広げないことを目標に活動できている。

当院の2021年4月から2024年8月までの COVID-19 入院患者数とそのうちの病棟発生数、発熱外来の SARS-CoV2 検査陽性率を示す（図1）。入院患者数は、COVID-19 と診断され紹介された患者や外来で診断された患者を示し、病棟発生数は入院後に抗原検査陽性となった患者を示している。発熱外来の SARS-CoV2 検査陽性率はおおよそ、明石地区の流行状況を反映していると予想される。COVID-19 入院患者数と病棟発生数も流行に沿った増減となっている。特に流行に反して、病棟発生数が増加しているところはなく、適切な

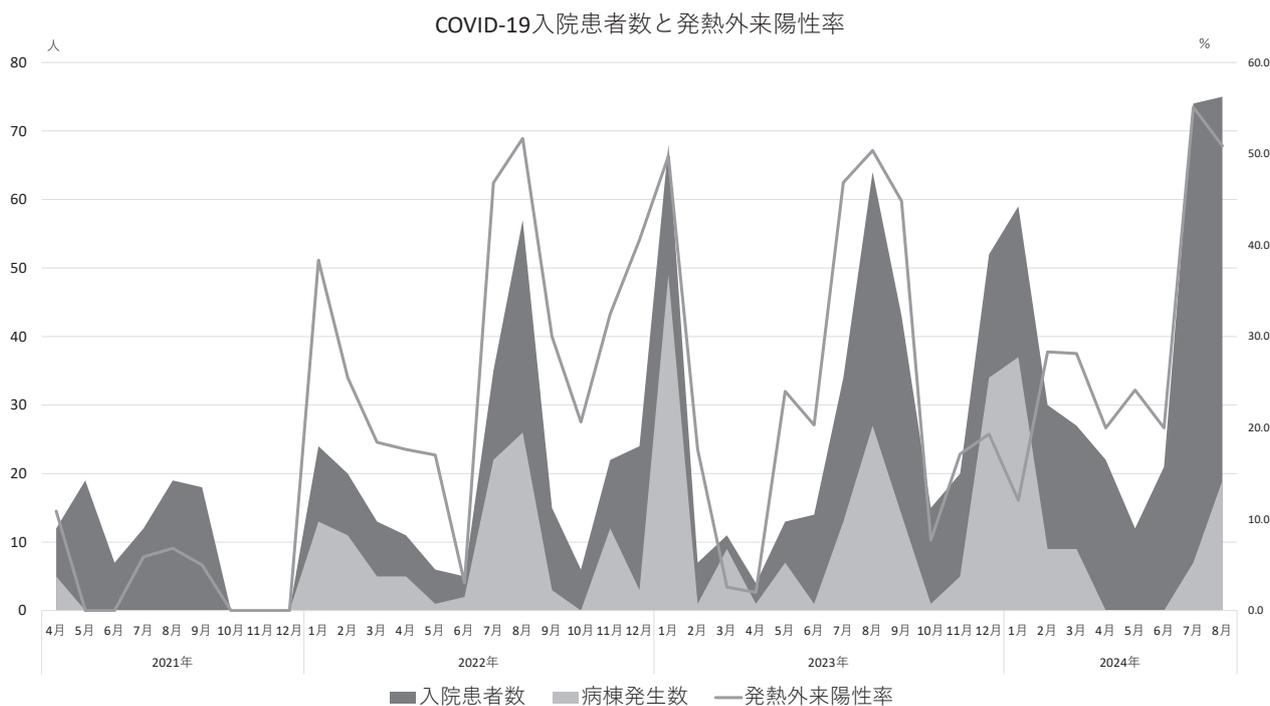


図1 COVID-19 入院患者数と発熱外来陽性率

感染制御が行えていることが考えられる。

ICN が2人体制であると情報の共有が鍵となる。1人が情報を得てから留まってしまうと次の対策に繋がらない。Microsoft Teams[®] は常に携帯している iPhone[®] と連動されているため、電子カルテをみながら情報収集を行い、接触者リストを作成する PNIPC と病棟に赴き確認・指導する PNIPC に分担することで、カルテや現場から得られる情報を共有し、タイムリーな判断と対策を実施できている。また、COVID-19 対策以外でも、すぐに情報共有や相談できる体制が PNIPC にとってお互いの業務補完に役立っている。

4. 手指衛生向上への取り組み

COVID-19 対応について5類移行となり、対応は慣れてきているものの、感染力は変わらないため、継続した感染対策が必要である。持続可能な感染対策として、標準予防策をどの職員もどの場面でも適切に実施できるようにすることが院内感染対策を進める上で求められていると考えられたため、一つの対策として「手指衛生を広めようプロジェクト」を立ち上げ活動を行った。プロジェクトの概要としては、①前部署による手指消毒の歌の動画撮影と手指消毒剤使用量を加味した表彰、②直接観察法の実施とフィードバック、③技術部に対する手指消毒剤携帯開始とサーベイランスの開始、④出前研修が挙げられる。①は童謡の替え歌で手指消毒を実際に行う「AMC 手指消毒の歌」(図2)を作成した。まず PNIPC 2人と ICT/AST によるサンプル動画を作成し、サンプル動画を周知の上、院内の全部署(32部署)の動画を撮影した。院長をはじめ組織幹部も協力し、バイオリンや仮装など様々な工夫をして多職種共に取り組むことができた。動画を編集し、感染防止全体研修会の中に組み込

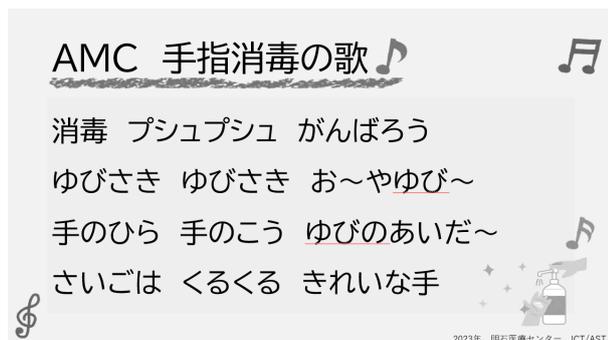


図2 「手指消毒の歌」

むことで、全職員が視聴し、視聴後の QR コード読み込みによるアンケートで上位を決めた。また、手指消毒剤使用量の増加率と合わせ審査をして上位を表彰することができた。②はハイリスク部署の手指衛生直接観察法の実施や手指衛生のタイミング動画作成と啓発を実施した。タイミング動画では実際に ICU のベッドが空いた時間で ICU 職員が出演者となり撮影をした。職員は動画であるため、空き時間に視聴することができた。④は感染出前研修と称して、全部署対象に、どのような内容が良いか、研修対象者、希望日時や希望の研修時間を注文してもらい、その部署の要望に沿った丁寧な研修を実施した。例えば、薬剤科から手指消毒のタイミングについて薬剤師全員を対象に実施してほしいという注文を受け、事前のアンケートやラウンドを通し現状を把握し、薬剤師が調剤、病棟の指導、手術室、化学療法室、入退院支援の場でどのように実施すれば良いかについて研修を行った。結果、薬剤師の手指消毒使用量が前年度より大幅な増加をはじめ、どの部署も増加することができた。

この活動のきっかけは、2人目の PNIPC が東京医療保健大学感染制御学教育センター感染制御看護学講座の受講し自施設実習が行われることだった。現任の PNIPC が自施設実習の学習目的とプログラム内容に理解があり、自施設の感染制御上の課題を共有し、課題改善に向けた取り組むことができた。社会人の教育研修において、研修生は一般的にその仕事場を離れてしまい、離れたその期間は欠員として捉えられることが多い。当大学の教育プログラムは知識を身につけることだけでなく、実際に自分の働いている場で感染制御に取り組めるように実践に重きを置いている。このプログラムを上手く取り組むことで、実習生が所属する医療機関にとって感染制御活動の大きな利点となる。実習生は医療機関側の理解がなければ課題を見出すことも、課題を見つけても改善に向けて取り組むことは難しかった。また、単に課題に取り組むといっても、未熟な知識で、組織の中でのポジションや周りからの信頼を築いていないまま、何かを動かすことは困難になる。特に今回の手指消毒プロジェクトでは、院内の様々な部署との調整や必要な企画のため、難しかったと考えられる。組織が PNIPC の役割を理解し、新たな実習生を感染管理室に配属したこと、現任の PNIPC がサポートしつつ、病院の取り組みとして活動できたことが成果につながった。

5. 感染管理室の業務量の変化

2022年度と2023年度以降、感染管理室で実施することができた業務内容を項目毎に比較した(表1)。病院によって感染管理室の業務内容に違いがあると考えられるが、当院は感染対策向上加算1を取得している病院であり、加算要件を満たすだけでも業務は多岐に渡る。

2022年度の診療報酬改定により感染防止対策加算から感染対策向上加算へ大幅な変更があり、加算2、3保険医療機関だけではなく、診療所との連携が求められるようになった。また指導強化加算として連携先医療機関に赴き、院内感染対策等の助言を行うことも新設された。そこで連携先全ての6医療機関と調整を行い、環境ラウンドを開始した。院内のICTメンバーをはじめ組織幹部、そして他院の了承を得て新たな取り組みをすることには大変な苦労があった。しかし、単に加算要件を満たすためではなく、感染制御の連携を深めたいという思いを伝え、様々な協力を得ることができ実現に至った。実施後、地域連携カンファレンスの場で検討をしても見えていなかった部分が明らかになり、各医療機関の感染対策事情を理解した上で介入することが可能となった。また、コンサルテーション件数も増え、より密な地域連携を構築することができている。一例として連携病院先で、疥癬のアウトブレイクのコンサルテーションを受け、ICTメンバーが状況を検討し、PNIPCが赴き介入することもできた。疥癬の場合、早く投薬し治療をすることがアウトブレイク終息の鍵になる。投薬がされない状況にICTの医師からの助言を伝えることができたことが効果的であった。院外に赴き活動するという事は、その時間は院内のことが疎かになってしまう。PNIPC2人体制により院内と院外の活動を業務分担したことで、どちらの活動も中途半端にならず、充実することができた。また、ICTメンバーが協力し分担することで、1人あたりの負担は軽減された。そして、訪問を受ける側の医療機関は多職種からの助言を得ることができたため、高評価につながったと考える。

その他、2023年度以降の新たな取り組みとして表1右に示した内容に院内外ともに新たなチャレンジができた。忙しい状況でなかなか取り組めない研究や学会発表も取り組むことができたことも大きな成果であった。

前向きな取り組みに挑戦する中、感染管理室の業務量

は増加している。ICNが2人体制になったが、ICNだけで業務をこなしていくことは不可能である。ICTと院内職員と共に取り組むことが必要だと考える。また、院内だけでなく、院外の感染制御チームを巻き込み、地域の感染対策に取り組むことが時代に求められている役割だと考える。

6. チームで取り組む感染制御の要因分析

病院の構造や人員、コストには限りがあり、ベストな対策を実行することは現実的に難しいことに日々直面する。また、人のために感染対策はあり、個々の患者背景を加味して丁寧に考えていかなければ害を及ぼす危険もある。ICTにはそれらの状況を踏まえ、最新の知識をアップデートし、取るべき感染対策や治療方法についてベストな選択肢を提示する役割がある。

当院の感染管理室が上手く機能し、院内感染制御に取り組んでいる要因を分析し、チームとしての強みを明らかにしたいと考え、当院感染管理室の強みを分析した(表2)。結果、①業務分担と効率化、②常時・緊急事態迅速かつ柔軟な対応力の向上、③問題解決力の向上、④教育・指導の質の向上、⑤ヘルスケアの充実、⑥モチベーション維持向上の6つのカテゴリーに分けられた。また、13のサブカテゴリーに分類した。

感染管理室の業務は増加していく中で、PNIPC2人体制となり、多大な業務を共有し、効率よく分担して進められたことが大きな利点と言える。また、分担することで身体的精神的な負担の軽減につながり、新たな取り組みに挑戦しようという意識を持つことがモチベーションの維持向上へつながったと考える。

また、良いチームを作るためにチームビルディングという取り組みがある。チームビルディングとは組織を開発するための手法のひとつで、チームの目標や理想を達成するため、チームにおいて個々の能力や個性を最大限に発揮できる環境作りや取り組み全般のことを言う。チームビルディングではチームの発展を5段階に分類できるとき「タックマンモデル」の組織形成プロセスと呼ばれている。「形成期(Forming)」「混乱期(Storming)」「統一期(Norming)」「機能期(Performing)」「散会期(Adjourning)」を経るとある²⁾。この手法を用いてICT活動を分析した。感染管理室が新しい体制となり、最初は不安要素が多く、お互いのことがよくわからないまま、

表 1 AMC 感染管理室業務

項目	業務	2023年度以降新たな取り組み
サーベイランス	<ul style="list-style-type: none"> 中心ライン関連血流感染 (CLABSI) 手術部位感染 (SSI) 人工呼吸器関連肺炎 (VAP) JANISデータ報告、還元情報確認、委員会の土俵作成 手指衛生サーベイランス 	<ul style="list-style-type: none"> J-SIPHE、OASCISの加入 J-SIPHEのデータ報告、還元情報確認、委員会の資料作成 SSIサーベイランスの管理方法変更
菌の検出と抗菌薬適性使用	<ul style="list-style-type: none"> 毎日のASTカンファレンス 耐性菌検出者、血液培養陽性患者の把握 (伝播の有無や適正治療) 抗菌薬適正使用の是非判断と介入、長期使用者の介入 菌の伝播時の原因検索と介入 抗菌薬適正使用状況の確認 (使用量、AUD) 血液培養採取状況の確認 (2セット採取率とコンタミ率) NICU、ICU監視培養の把握と介入 抗菌薬使用についてのコンサルテーション対応 	<ul style="list-style-type: none"> Access抗菌薬の使用状況把握 耐性菌検出状況の把握分担
感染症発生時の対応	<ul style="list-style-type: none"> 感染症流行状況の把握 届出感染症の把握と発生時の厚労省サーベイランスシステムへの入力と保健所連絡 (結核、レジオネラ、梅毒、百日咳、HIV等) 各種感染症発生時の対応と介入 (結核、インフルエンザ、CDI、感染性胃腸炎、疥癬、麻疹等) SFTS、リケッチア疑い患者発生時の保健所との連絡、検体採取 アウトブレイク監視の対応と介入 	<ul style="list-style-type: none"> 電子カルテ上の梅毒、レジオネラ発生時のポップアップ化
	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19の時代にあった対応の検討 (COVID-19対策本部会議の運営、フェーズに合わせた対策切り替え) COVID-19感染者の院内把握と介入 COVID-19クラスター発生時の接触者リスト作成と介入 HEPAフィルターの使用と使用方法の管理 	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19の時代にあった対応の検討 (5類感染症に向けて、発熱外来の運用、面会、救急外来の運用) COVID-19ワクチン接種履歴の把握方法の改善 電子カルテ上のCOVID-19把握のためのシステム改善
感染防止対策	<ul style="list-style-type: none"> 標準予防策 手指消毒使用量調査 (手指消毒使用量・払出量) 手指衛生のポスター作成と掲示 PPE着脱訓練 N95マスクのフィットテスト ICTラウンドの実施、フィードバックの作成 	<ul style="list-style-type: none"> 「手指衛生を広めようプロジェクト」を立ち上げと活動 ICTラウンド場所の拡大 陰部清拭導入 直接観察法の実施 N95マスクの適切な着用に向けた取り組み N95マスクフィットテストの対象者拡大
職業感染管理	<ul style="list-style-type: none"> 職員の感染症発生状況の把握と対策 針刺し血液粘膜曝露発生時の対応 発生後のポスター作成、周知 曝露後のフォローアップ 労災処理の調整 ワクチンプログラム ワクチンの年間スケジュールの作成 (職員、留学生) ワクチン接種状況の把握 (職員、学生) ワクチン接種の準備・調整 	<ul style="list-style-type: none"> 剖検時の結核曝露事例に対し剖検設備の改善 針刺し切創粘膜曝露に関する研修医へ実技研修 針刺し粘膜曝露防止キャンペーンの実施 (ポスター作成と各部署事例検討) 学生のワクチン接種状況申請書の変更 抗体値カードの運用
指導、教育、啓発	<ul style="list-style-type: none"> 職員への教育、指導 入職時研修 感染制御コンサルテーション対応 ICTレターの発行 附属看護学校への感染症授業 	<ul style="list-style-type: none"> 出前研修の実施 (各部署での感染に関する疑問や問題を解決) 委託業者への研修実施 対象空調・換気・水質・廃棄管理、リネン、清掃 タスクシェアの推進 (看護補助者が尿道留置カテーテルの排液の回収や破棄に関する適切な管理に向けた研修と指導)
委員会活動	<ul style="list-style-type: none"> 看護感染防止委員会の実施 リンクナース教育 感染諮問委員会の運営、準備と実施 感染防止全体研修会 (年2回以上) 抗菌薬適性使用に関する職員への研修 (年2回) 	<ul style="list-style-type: none"> リンクナースへ各部署の感染上の問題点に沿った支援
マニュアルの整備と改定	<ul style="list-style-type: none"> 感染防止マニュアルの整備と改定と周知 院内抗菌薬使用ガイドラインの改定と周知 COVID-19マニュアルの整備と改定と周知 	<ul style="list-style-type: none"> 針刺し発生時のマニュアル変更 日本消化器内視鏡技師会「内視鏡の洗浄・消毒に関するガイドライン」における内視鏡に対して培養検査のマニュアル作成と実施
地域連携	<ul style="list-style-type: none"> 感染対策向上加算1-1連携 相互評価の実施 II・III病院、外来加算クリニックとの連携 地域連携病院へのラウンドとフィードバック 地域連携病院からのコンサルテーション対応 地域カンファレンスの準備、実施、記録 (年4回) 連携先の抗菌薬、耐性菌、手指衛生のデータ把握と検討 保健所、医師会との連携 明石感染対策ネットワーク看護連絡会の参加 管内病院感染症業務担当者研修会の実施 高齢者施設へのラウンドと研修会実施 法人内連携 法人会議出席と活動 法人内介護施設へのラウンドと相談会開催と支援 	<ul style="list-style-type: none"> 疥癬発生病院への介入指導 加算1病院参入病院への支援と調整 地域の新たな感染管理認定看護師資格習得者への支援 AICNN (明石ICNネットワーク) の立ち上げと会議、活動 明石感染制御薬剤師会の立ち上げと共同活動 すこやか広場 (地域住民向け研修会) の実施
その他	<ul style="list-style-type: none"> 院内保育園の感染症発生状況の把握と介入 附属看護学生の感染症発生状況の把握と介入 PPEの在庫数把握と変更や追加検討 通達の確認と内容による対応 診療報酬改定の内容把握と対応 保健所立ち入り検査対応 近畿厚生局適時調査対応 病院機能評価対応 	<ul style="list-style-type: none"> 針刺し切創粘膜曝露に関する研究 陰部清拭導入について研究 学会発表

表 2 AMC 感染管理室の強み

AMC感染管理室の強み		
カテゴリー	サブカテゴリー	AMC感染管理室の強みと考えられること
1) 業務の分担と効率化	役割分担	日常業務、緊急時対応、地域対応、会議参加など役割が分担し遂行できる出張中の院内業務が滞らない
		サーベイランスの情報収集・分析・判断力の向上・効率化
		抗菌薬適正使用支援の取り組みの充実
		役割に応じて、業務を遂行できる
		地域連携の充実
	補完	体調不良時の役割補完
		院内外活動の役割補完
2) 常時・緊急事態迅速かつ柔軟な対応力の向上	常時	感染症発生時の分析と対応
	迅速かつ柔軟な対応力	COVID-19の接触者の分析と対応
	緊急事態	細かな現状調査、適切な判断、迅速な対応
3) 問題解決力の向上	目的、役割の共有と整合性	目的や役割を共有し、取り組みの進捗確認、推進、補完、サポートがしやすい
	情報、活動状況の共有と整合性	お互いの得た情報を共有し、判断につなぐ
		コミュニケーション、Microsoft Teams [®] を通じて情報の共有、活動状況の確認ができ、取り組みの把握と推進ができる
		Microsoft Teams [®] 活用による動きの見える化
	感染専門的知識と経験の共有	感染制御知識の共有
		感染制御の経験の共有
4) 教育・指導の質の向上	院内教育の充実	各領域の角度から丁寧な指導に取り組める
		現場の教育機会の増加
		現場への時間の確保
		現場の報告連絡相談の窓口拡大
	院外教育の充実	ICNの院外研修への参加機会の増加 教育内容の充実
		院外のコンサルテーションと対応と充実
5) ヘルスケアの充実	安全な労働環境	身体的精神的負担感が軽減する
		自分の体調が悪いとき、休める安心感
		時間外の短縮
		ライフワークバランスが取れる
		休憩が確保できやすい
	心理的安全性	チーム同士で相談できる安心感
	孤独な戦いではない安心感	
6)モチベーションの維持と向上	マインドセット	役割に応じて、目標を決めマインドセットできる
		お互いの立場からディスカッションできる
	自己研鑽	新たなステップアップの挑戦や時間確保
		専門職者同士の対話の中から自己成長につながる 研究・論文を協力して作成に取り組める

ただ目の前にある業務をこなすだけだった。情報通信技術を活用しながら、1日に1回はカンファレンスを通して対面で話すことで「形成期」を超え、意見の食い違いや対立が起きる「混乱期」も対話を繰り返すことで乗り越えた。そして「統一期」と言える数々の目標を達成することで4つ目のプロセスであるチームに結束力が生まれ相互にサポートし合う関係である「機能期」へチームビルディングをすることができた。

さらに、PNIPCに視点を置いて考えると、チーム形成期、混乱期は互いの業務範囲の仕分けが難しく、2人になったとはいえ業務負担が増えていた。現任のPNIPCにとっては、通常業務に加えて、教育と指導する時間が増えてしまう。そこで自分本位な考え方をせず、組織として必要な人材を増やすこと、職員や患者を感染から守

ることに重きを置き、長期的な視点で関わることで新任のPNIPCができる業務範囲が増えたと考える。そして1人では現状維持に甘んじてしまう場合がある。新たなPNIPCの存在が刺激となり、多大な労力を背負っても正しい方向へ挑戦しようという意欲を持てたと考える。チーム形成をしていく上で、対話することを心がけた。対話とは一人一人の価値観が違うこと的前提に立って、互いが自分自身の価値観を相手に発信して意味を共有したり互いの価値観を共有したりすることをいう。新任のPNIPCがいつでも相談ができる心理的安全性を保ち、未熟な部分を補完することができるチームであることが強みである。互いの立場と考え方を理解して、新しい知識や理解を積み上げ、建設的な方法で問題解決に向けて取り組む能力を高めることが、適格な院内感染制御につ

ながると考える。

7. おわりに

ICN は専門的知識とともに多様な時代変化に応じた実践力や即戦力が求められる。また、ICN だけが院内の感染制御に取り組んでも問題解決が難しい。多職種が連携し専門性を発揮できるようにマネージャーとしての役割やコミュニケーション能力が求められると考える。

感染管理に関する資格を有してすぐにこれらの役割を果たし、感染制御を実践することは難しい。その理由として、一般的な看護師では、関わらなかった部分が多数あるためである。そのため、資格習得後の経験や自己研鑽、周囲の援助により成長することが必要だと考える。当院は PNIPC が 2 人体制を取れたこと、感染管理

室 ICD はじめ ICT・AST、組織幹部の支援があり恵まれた環境である。今後も再興新興感染症の脅威や薬剤耐性菌の脅威など医療関連感染対策が過酷になることも予想されるが、患者や職員、そして地域の人々を感染から守れるよう、日々の感染対策を持続し、前向きに取り組んでいきたい。

■利益相反

報告すべき利益相反は無い

■引用文献

- 1) World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. WHO/2019-nCoV/IPC/2020.3.2020.
- 2) 李 超, 勝俣正雄. 働きがいのある最高の組織とチームビルディング. 商経学叢 2017 ; 64(2).

医療関連感染編集委員

委員長 森屋恭爾

委員 岩澤篤郎

遠藤博久

大久保憲

梶浦 工

木村 哲

菅原えりさ

松村有里子

吉田理香

医療関連感染

The Journal of Healthcare-Associated Infection

2025年1月20日 発行 (Vol.17 No.2)

●発行 東京医療保健大学大学院

東京医療保健大学 感染制御学教育研究センター

〒141-8648 品川区東五反田4-1-17

Tel : 03-5421-7655 Fax : 03-5420-3133

URL : <http://www.thcu.ac.jp>

制作：幸書房

