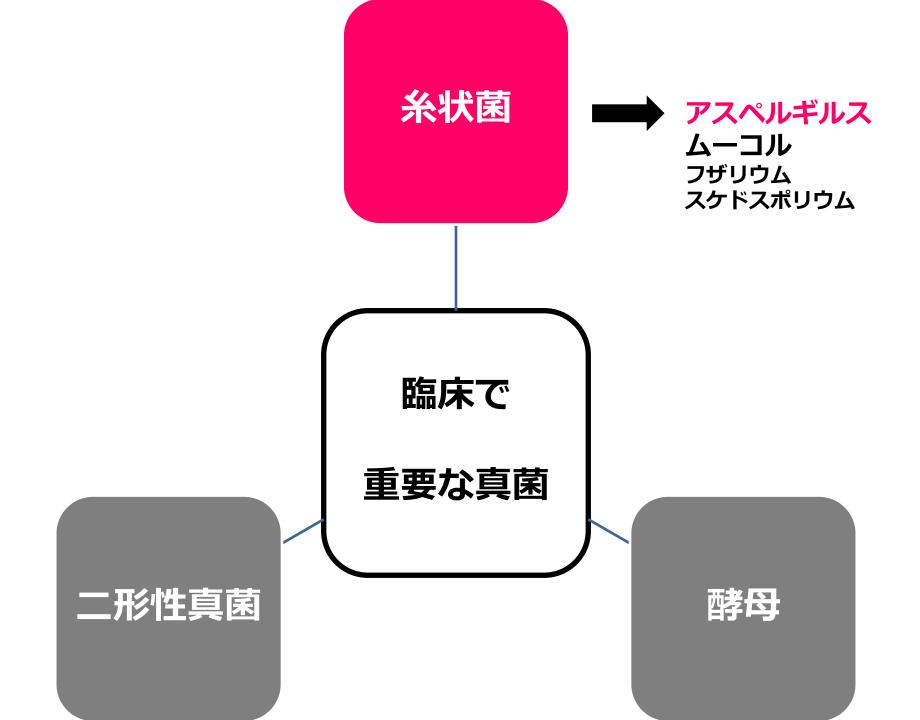
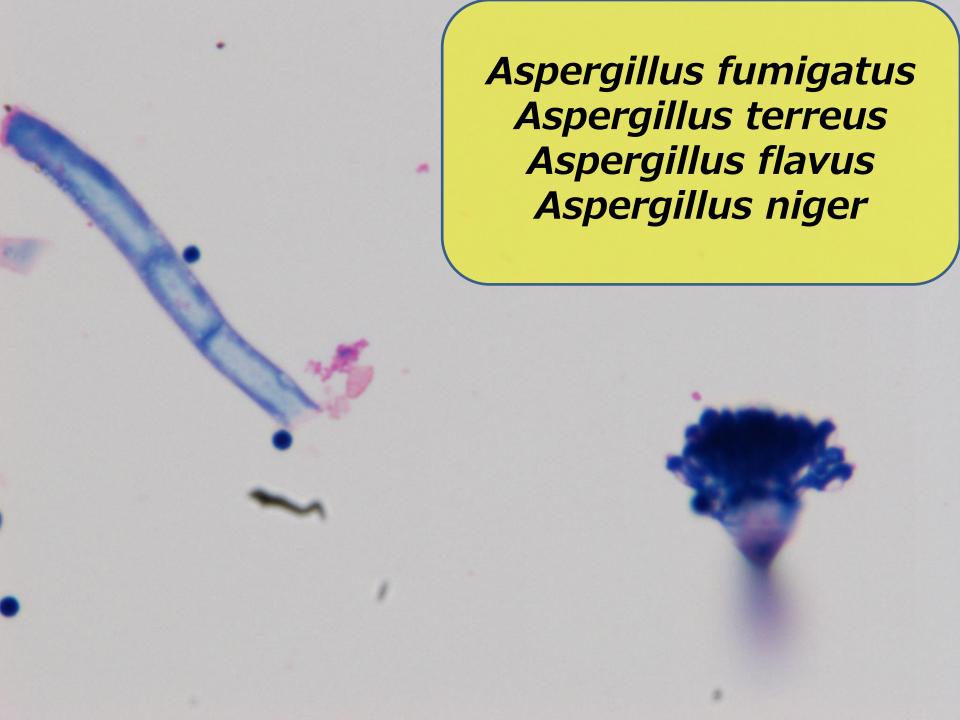
「工事における医療関連感染リスクと対策の実際」

# 工事期間のサーベイランス – アスペルギルス –

がん・感染症センター都立駒込病院 感染制御科・臨床検査科 関谷紀貴

> 2019年11月15日 第2回医療環境委員会主催セミナー





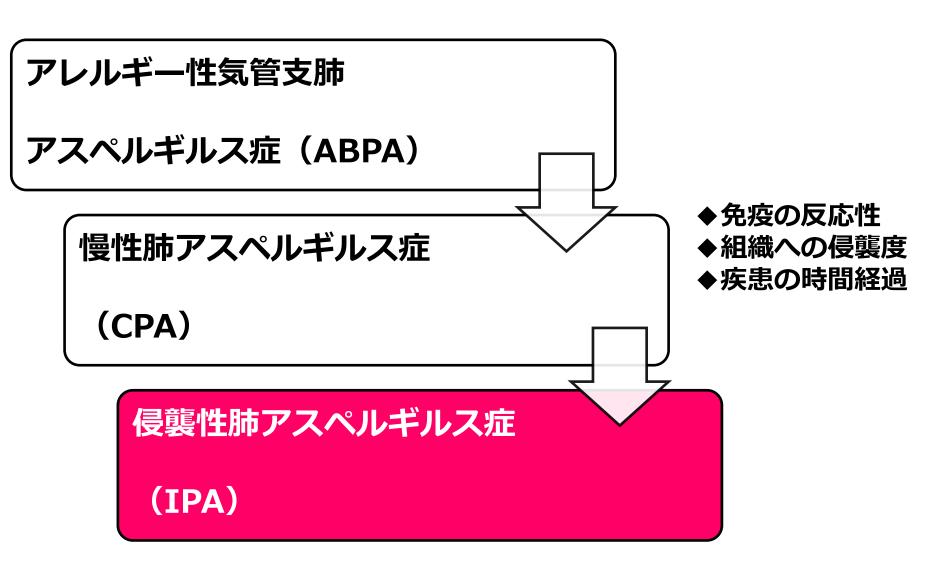
## 本日のお話

◆侵襲性アスペルギルス症の基礎知識

◆サーベイランスに必要な基礎知識

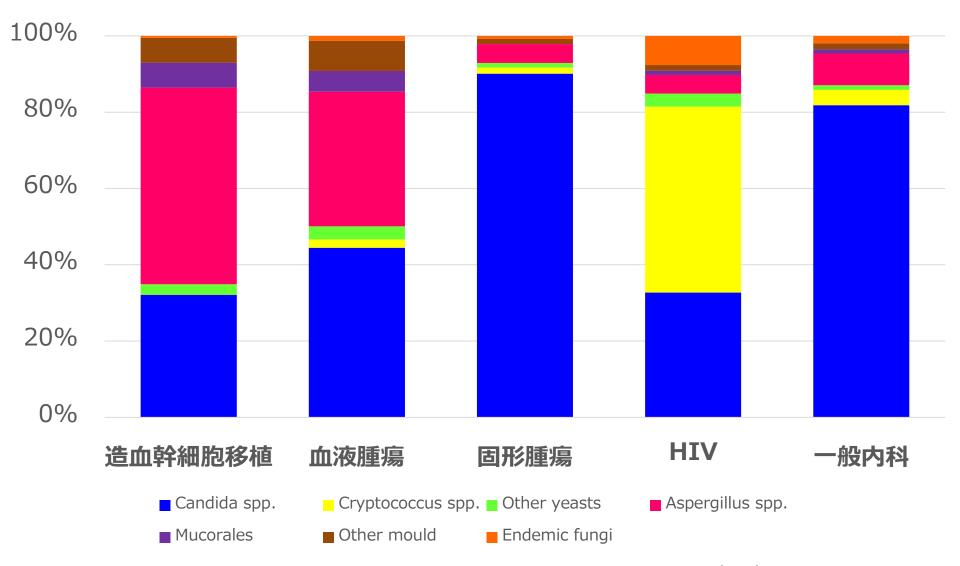
◆サーベイランスの具体例

## 肺アスペルギルス症の分類



Thorax. 2015;70:270-277.

## 患者背景と侵襲性真菌症



Crit Rev Microbiol. 2010;36:1-53.

## 侵襲性アスペルギルス症ー罹患と死亡ー

- 非常に背景のバラつきが大きい
  - 時期: 寬解導入期 vs 移植後
  - 予防: あり vs なし

- 血液悪性腫瘍患者におけるレビュー
  - 対象: 1285→49文献
  - -罹患率:6.3%(1056/16815)
  - -全死亡率:29% (95% CI:20-38%)

## 糸状菌による アウトブレイク報告

血液悪性腫瘍 or 造血幹細胞移植(53%)

リウマチ・膠原病 外科手術後 早産 腎疾患・透析

Clin Infect Dis. 2015;61:433-44.

## 真菌感染症 - アウトブレイク関連死亡-

Underlying Diseases	No. of Articles Published	No. of Patients Infected	No. of Patients Died	Mortality, No. <sup>a</sup> (%)
Hematologic malignancies or bone marrow transplant	26	414	148	131/288 (45.5)
Other malignancies, transplant, and/or immunosuppressed patients	13	105	38	38/60 (63.3)
Patients in intensive care unit	3	8	2	2/4 (50)
Rheumatology patients	2	6	4	4/6 (66.7)
After surgery	2	8	1	1/8 (12.5)
Premature infant	2	3	2	2/3 (66.7)
Nephrology and dialysis patients	1	3	2	2/3 (66.7)
Total	49	547	197	180/372 (48.4)

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Articles in which the number of patients infected or died was unknown were excluded for mortality calculation.

**48.4%** (12.5-66.7%)

Clin Infect Dis. 2015;61:433-44.

## サーベイランスの対象患者は どうするか?

## リスクグループの分類

### グループ1:リスクなし

1. 医療施設のスタッフ、施行業者 2. グループ2-4に属さない全ての患者

#### グループ2:リスク増加

- 1. 長期の高用量ステロイド/TNF-a阻害薬使用(特に長期入院) 2. AIDS
- 3. 人工呼吸器使用中 4. 好中球減少のない化学療法中 5. 透析

#### グループ3:高リスク

- 1. 14日未満の好中球減少のある化学療法中 2. 高用量ステロイド治療中の成人ALL
- 3. 固形臓器移植 4. 慢性肉芽腫症 5. NICU入室中
- 6. GOLD分類III期/IV期でICU/HCU入室中のCOPD 7. 広範囲熱傷

#### グループ4:非常に高リスク

- 1. 同種造血幹細胞移植: a. 好中球減少期 b. ステロイドを要するGVHD±免疫抑制剤
- 2. 自家造血幹細胞移植:好中球減少期 3. 非骨髓破壊的移植 4. 重症複合免疫不全症
- 5. 14日間以上の好中球減少のある化学療法/免疫抑制療法中(AML含む)
- 6. 再生不良性貧血

HPSC. National Guidelines for the Prevention of Nosocomial Aspergillosis.

## サーベイランスに必要な確認事項

- 1. 対象患者 基本的にグループ 2 ~ 4
- 2.診断方法と分類標準的なサーベイランス用の定義はない 侵襲性アスペルギルス症の診断は難しい →EORTC/MSGによる診断基準の理解
- 3. 発症場所による分類 標準的なサーベイランス用の定義はない 市中感染と医療関連感染の区別は難しい

# サーベイランスの対象患者をどのように診断するか?

## 診断に関わる検査

検査分類	項目
従来の微生物学的検査(感度が悪い)	直接検鏡 組織学的同定 培養
画像検査	胸部単純X線写真 胸部CT(高分解能CT)
非培養検査	ガラクトマンナン抗原 1,3-β-Dグルカン Lateral flow device (LFD) test
分子生物学的検査	PCR

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37:1393-1403.

## 国際的な診断基準

- EORTC/MSGという研究グループが提唱した基準
- 3つのカテゴリーに分類
  - proven(確定診断例)
  - probable (臨床診断例)
  - -possible (可能性例)
- 宿主因子、臨床的基準、微生物学的基準の3つを併せて 判断する
- 元々は研究目的の診断基準であったが、臨床的な診断確 度を評価する上で有用
- サーベイランスにおける使用も推奨されている

Clin Infect Dis. 2008;46:1813-21.

## EORTC/MSG - 診断カテゴリーと判断基準 -

カテゴリー	判断基準
Proven:確定診断例	- 無菌検体の病理・細胞組織学的検査で、組織 障害と共にAspergillusを疑う菌糸を認める - 無菌検体からAspergillusが発育する
Probable: 臨床診断例 →3つの基準を全て満たす	<ol> <li>1. 宿主因子: 少なくとも1つの背景リスク</li> <li>2. 臨床的基準: 少なくとも1つの特徴的なCT所見気管支鏡所見、副鼻腔所見</li> <li>3. 微生物学的基準: 以下のいずれかを満たすー直接検査…喀痰またはBAL検体の染色・培養でAspergillusに矛盾ない所見ー間接検査…血症・血清・BAL検体でガラクトマンナン抗原陽性</li> </ol>
Possible:可能性例	宿主因子と臨床的基準を満たし、微生物学的証拠 がない

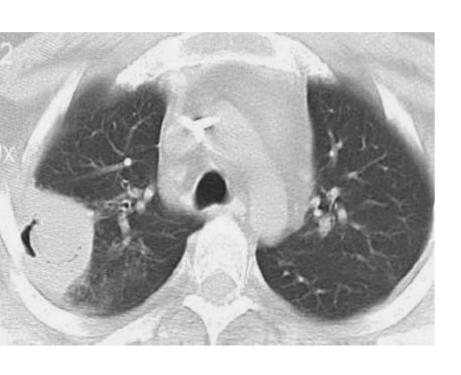
Clin Infect Dis. 2008;46:1813-21.

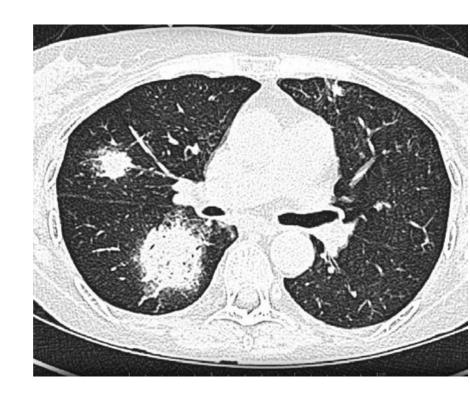
## 宿主因子

- 1. 遷延する好中球減少: <500/µL 10日間以上
- 2. 同種造血幹細胞移植
- 3. プレドニゾロン換算で0.3mg/kg/日×3週間以上
- 4. 過去90日以内の細胞性免疫抑制薬の投与歴
  - -シクロスポリン、TNF-a阻害薬、 特異的なモノクローナル抗体、プリンアナログなど
- 5. 先天性重症免疫不全:慢性肉芽腫症

重症複合型免疫不全症など

## 特徴的なCT所見





air crescent sign

halo sign

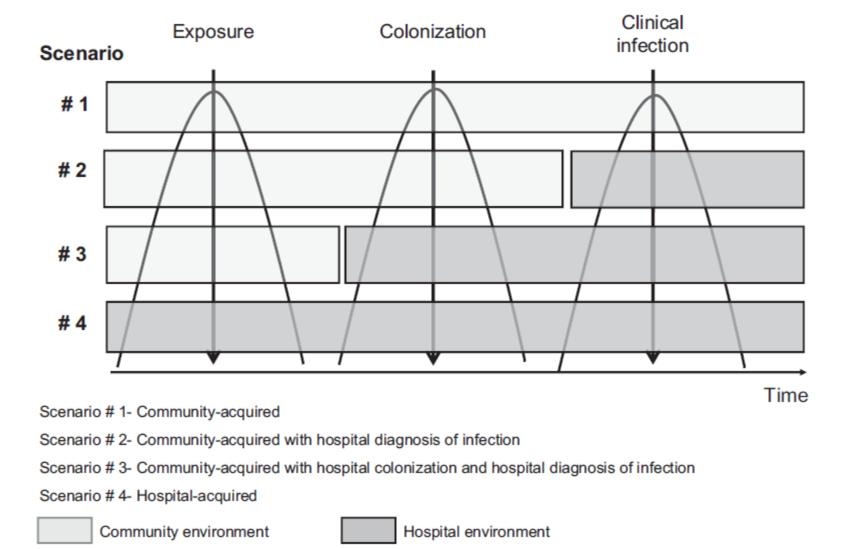
CHEST. 2017;151:1356-1374.

## 症例:60代男性

- 急性リンパ芽球性白血病の初回寛解導入療法中
- -FN、好中球減少(<500/µL)20日間
- 予防内服薬はフルコナゾール
- 左肺S6に空洞を伴う結節
- 血清ガラクトマンナン抗原: ≥5.0
- 喀痰培養: Aspergillus fumigatus

### 診断は?

## それは医療関連感染症か?



### 医療関連感染症であると判断することは難しい 7日間以上の入院歴という専門家意見も

Med Mycol. 2011;49 Suppl 1:S24-9. Bone Marrow Transplant. 2009;44:495-507.

## サーベイランスはいつ行うか?

## 専門家の推奨

- ◆侵襲性アスペルギルス症発生のベースラインを把握する ため、高リスク患者(グループ2~4)に対するアク ティブサーベイランスの実施を推奨する
- ◆建築・改築工事期間中を通じて、侵襲性アスペルギルス 症を示唆する臨床、画像、微生物学的な側面からの患者 情報を監視すべきである
- ◆ベースラインから外れた場合、速やかに調査を開始すべ きである

HPSC. National Guidelines for the Prevention of Nosocomial Aspergillosis.

## サーベイランスの具体例

## 患者と情報収集

- 場所:フランス、ルーエンにあるがんセンター
- 期間:2003年6月~2008年9月の改築工事期間中に実施
- 方法:前向きサーベイランス
- 対象:好中球数<500/µLが7日間以上継続した全患者
- 収集項目:基礎疾患、年齢、性別、治療内容、

好中球減少期間、入院場所

臨床症状…咳嗽、発熱、胸痛、血痰

画像検査結果、BALの微生物学的検査結果

血清ガラクトマンナン抗原

入院7日目以降のIPAのみ集計(市中感染を除外)

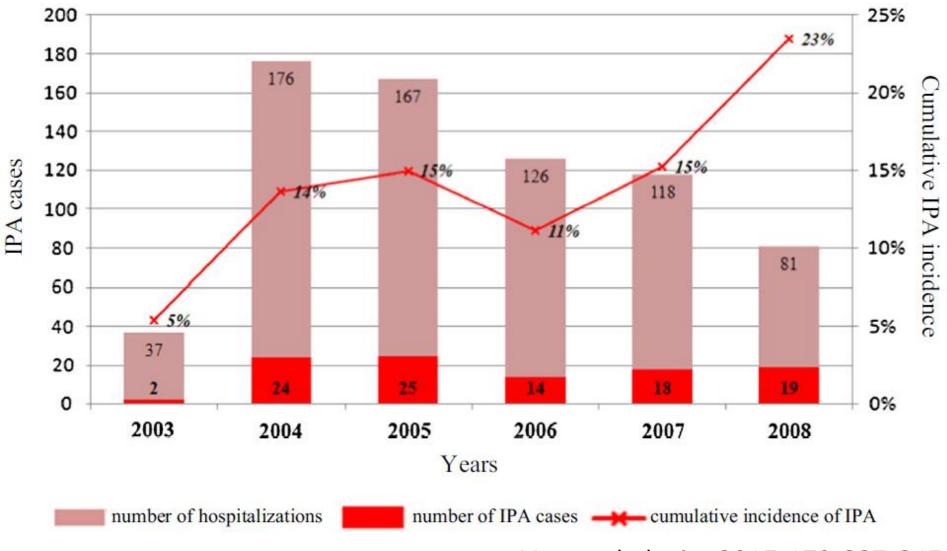
## 方法

- ガラクトマンナン抗原:週2回測定
- CT検査:以下の所見があれば2日以内に実施
  - 発熱または呼吸器症状
  - +胸部単純写真で早期IPAを示唆する所見
- 全ての症例は多職種で構成された委員会によるレビュー に基づき、possible/probable/provenに分類
- 一度診断された患者は以後の新規症例検討から除外
- エアサンプリング
  - 各部署で週1回(病室、廊下、ナースステーション) 他の高リスクエリア
  - -20 CFU/m³以下は許容範囲(ICUのみ0 CFU/m³)

## 結果

- 入院数:705、患者数:438
  - 入院期間:23日間(範囲:7-174)
  - -好中球減少期間:13日間(範囲:7-140)
- IPA患者数:102
  - -possible: 84 (82.3%)
  - -probable: 17 (16.7%)
  - -proven: 1 (1.0%)
  - →IPA累積罹患率(probable/proven): 4.1%

## サーベイランス結果



Mycopathologia. 2015;179:337-345.

## 各職種とサーベイランス

#### 情報収集と判断にあたりチーム編成が重要

◆看護師:サーベイランス実施と調整

◆医師:診断

(呼吸器内科、血液内科、感染症科、放射線科)

◆臨床検査技師:病理・培養・真菌マーカー

エアサンプリング

(病理、微生物、検体検査)

◆薬剤師:抗真菌薬使用

## 本日は触れていない話題

- ◆抗真菌薬予防
  - ガイドラインに基づいた高リスク患者への使用
  - 建築・改築工事における曝露リスクに基づいた 低~中リスク患者への使用
- ◆エアサンプリング
  - 実施方法
  - -結果の解釈
  - -制限

## 参考ガイドライン・総説



**Health Protection Surveillance Centre** 

#### NATIONAL GUIDELINES FOR THE PREVENTION OF NOSOCOMIAL ASPERGILLOSIS

A Report of the Aspergillosis Subcommittee of the Health Protection Surveillance Centre Scientific Advisory Committee

January 2018

ISBN: 978-0-9565622-6-5





Available online at www.sciencedirect.com

#### Journal of Hospital Infection



journal homepage: www.elsevier.com/locate/jhin

#### Review

# Prevention of healthcare-associated invasive aspergillosis during hospital construction/renovation works

A.F. Talento a, b, c, \*, M. Fitzgerald d, B. Redington e, N. O'Sullivan f, L. Fenelon g, T.R. Rogers c, h

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Department of Microbiology, Our Lady of Lourdes Hospital, Drogheda, Ireland

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>Department of Microbiology, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Department of Clinical Microbiology, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Health Service Executive, Health Protection Surveillance Centre, Dublin, Ireland

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Health Service Executive, National Directorate of Estates, Dublin, Ireland

<sup>&</sup>lt;sup>f</sup> Department of Microbiology, Our Lady's Children's Hospital, Dublin, Ireland

<sup>&</sup>lt;sup>g</sup> Department of Microbiology, St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> Department of Microbiology, St James's Hospital, Dublin, Ireland

## まとめ

- 工事期間のサーベイランスでは、アスペルギル スを調べるのではなく、侵襲性アスペルギルス 症の新規罹患を調べることを目的としたサーベ イランスを考える
- 対象とするリスク患者、侵襲性アスペルギルス 症の症例定義を確認のうえ、多職種で構成され たサーベイランスチームによる情報収集、評価 方法を施設毎に検討する