〈報 告〉

病院大規模再整備に伴うアスペルギルス感染予防対策

岡山 昭彦・福田 真弓・佐伯 裕二
高城 一郎・平原 康寿*Infection Control Measures for Pulmonary Aspergillosis During Hospital Construction*Akihiko OKAYAMA, Mayumi FUKUDA, Yuji SAEKI,
Ichiro TAKAJO and Yasutoshi HIRABARA

Center for Infection Control, Miyazaki University Hospital

(2017 年 9 月 20 日受付・2018 年 5 月 11 日受理)

要 旨

好中球減少症など肺アスペルギルス症ハイリスク患者の診療を行う医療施設で工事を行う際は、infection control risk assessment (ICRA) により工事の内容と患者への危険度を検討し、これに基づいて対策を行うことが推奨されている。しかし本邦における実際の経験例の報告は少ない。本院では建築約 30 年後の 2006 年 11 月から 2013 年 6 月まで、診療を継続し既存施設を利用しながら、大規模再整備を行った。病棟工事が開始された 2010 年度における臨床検体よりアスペルギルス属菌の分離頻度が増加していることが判明した。検出された患者の臨床的検討からは院内発症例の増加は認められなかったため、検体の汚染による pseudo-outbreak と判断した。しかし病院と工事全体に及ぶ感染対策強化が必要と考え、ICRA 高リスクプロジェクトに準じた対策の強化を行い、その後のアスペルギルス属菌分離頻度の減少がみられた。ハイリスク患者の診療に当たる施設での病院工事においては、計画段階からの ICRA、対策立案、事前のサーベイランスを行い、工事中はアスペルギルス検出数などのモニタリング、工事現場の巡回を行い、評価・適切なフィードバックを行うことが有効な対策を行う上で重要であることを再度認識させられた。

Key words : アスペルギルス症, 病院再整備, pseudo-outbreak, infection control risk assessment (ICRA)

序 文

肺アスペルギルス症は空気中の胞子を吸入することによって感染する疾患であり、侵襲性アスペルギルス症はコンプロマイズドホスト、特に白血球減少をきたす血液疾患、造血幹細胞移植患者、がん化学療法患者の日和見感染として見られることが多く、発症した場合死亡率は 40-50% と高い^{1,2)}。塵埃の多い環境では空気中のアスペルギルスの胞子数の増加がみられ、とくに病院内での工事ではハイリスク入院患者のアウトブレイクが起こることが報告されている^{2,3)}。米国ではこのような病院内工事関連真菌感染症死亡が推定年間 5,000 人と報告されている²⁾。

このため、病院で塵埃が生じる作業を行う際には、その内容と患者のアスペルギルス症への罹患危険度の両者を事前に評価(infection control risk assessment, ICRA)し、評価の程度に応じて対策を行うことが米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 等により勧告されている^{4,5)}。また本邦においてもこの内容は紹介されており⁶⁾、国公立大学附属病院感染対策協議会の病院感染対策ガイドラインにも取り入れられている⁷⁾。ICRA は工事内容の評価をタイプ A-D に分類、患者の曝露の危険性を低リスクから高リスクまで評価し、これに基づいてリスクをクラス I から IV に分けて、マトリックスに従って対策を行うこととなっている^{5,6)}。リスクが最も高いクラス IV ではアスペルギルスを含む塵埃から患者を保護するための対策を厳しく行い、またそれが適切に

図1 病棟フロアにおける工事エリアと入院区域の経時的変化（代表例の概要）

行われていることを感染対策担当者が確認するとされている。さらにハイリスク患者については大がかりな工事期間中は受け入れを避ける、可能な限り工事区域から離れた病棟へ移動させるなどの措置が望ましいとされている³⁾。これらの対策は短期間、限定された病棟等の改修では比較的行いやすいと思われる。しかし数年以上の長期間にわたる大規模工事を病院全体で行う場合には大きな困難を伴う。

本院では2006年から2013年にかけて7年間にわたる病院全体の大規模再整備を行った。工事開始前よりアスペルギルス症の危険性については認識し、対策を行いつつ工事を進めていたが、2010年度において臨床検体よりアスペルギルス属菌の分離頻度の増加を認めた。これを受けて病院と工事全体に及ぶ感染対策の見直しを行い、その後のアスペルギルス属菌分離頻度の減少がみられた。大規模病院再整備における感染対策の重要性を再度強く認識させられた事例であり報告する。

対象と方法

1. 再整備の概要

1977年に建築された宮崎大学医学部附属病院（再整備開始時612ベッド、終了時632ベッド、7階建て）では2006年11月から2013年6月にかけて大規模再整備を行った。工事過程は大きく①中央診療棟新築（2006年11月～2007年9月）、②外来棟新築（2008年12月～2010年12月）、③病棟改修（2010年12月～2013年5

月）に分けられ、この間、外来・入院診療は継続して行われた。

再整備前の病院では、1階、2階に主に事務部門や中央診療施設と一部の診療科があり、3階以上のフロアでは診療科の外来と東西病棟が有る構造であった。工事工程は各階フロアで少しずつ異なっていたが、代表的なフロア例での病棟改修工事の経時的変化を示した（図1）。まず外来棟新築後に外来機能は新棟に移行され、2010年12月よりそれまで使用していた各フロアの旧外来部分を物理的バリアで遮断密閉し、その内部を仮病棟へ改修した。その後各フロアの西病棟入院患者を仮病棟へ移動、西病棟を密閉して内部の改修、西病棟の改修終了後に仮病棟の入院患者を西病棟へ移動、仮病棟へ東病棟入院患者を移動、東病棟を密閉して改修を行うという手順で玉突き的工事が行われた。最後に入院患者を東西の病棟へ移動後、仮病棟を密閉して多目的室とする工事を行い、最終的にすべての物理的バリアを取り除き、病棟部分の改修を終了した。上記の工事は病棟を有する各階フロアではほぼ同時進行された。

2. アスペルギルス検出数増加以前の再整備関連感染対策（2011年5月以前）

アスペルギルス対策の必要性については工事開始前よりInfection control team (ICT) から関連事務部門に提言し、塵埃飛散予防のための物理的バリアで遮断することをはじめとした対策が行われた。しかし開始後の工事区域外側の見回りでは、密閉が不完全で、工事区域外

図2 培養検体におけるアスペルギルス属菌の陽性患者数、院内発症者（推測数）の割合、アスペルギルス抗原陽性率の年度推移

アスペルギルス属菌の分離件数については2005年度—2013年度において一部後方視的に調査を行った。アスペルギルス検出患者については2007年度以降において臨床的解析が可能であり、分離された患者のうち院内発症と推定された患者の割合を示した。アスペルギルス抗原検査（ELISA法、外注検査）陽性率については後方視的に調査可能であった2010年度—2013年度について検討した。

に埃が見られる部署があったため、その都度修繕などをICT・事務部門より工事業者に依頼した。また業務日は毎日、各階の遮断された工事区域の外側の非作業区域における塵埃量の測定を行った（デジタル粉塵計 柴田科学株式会社）。

3. アスペルギルス検出数増加以後の工事関連感染対策の強化（2011年5月以降）

結果で述べるように、2010年度における臨床検体細菌学的検査でのアスペルギルス検出数増加が認識されたため（図2）、2011年5月に感染対策委員会を開催し、以下の様にICRAの危険度高レベルを前提とし、それまで行っていたことの強化も含めて対策を行うこととした。

①工事業者への教育：塵埃飛散によるアスペルギルス症の危険性についての情報提供を行い、現場での工事作業員への注意点の揭示が行われた。

②工事区域外への塵埃漏れ出しの防止：物理的バリアの密封強化（図3）を行った。また工事作業員や物品、廃材の工事区域への出入りを原則建物外からとし、院内からの出入りが必要な際には前室を設置、作業員の靴の

履き換えやシューカバー着用をより厳密に行うこととした。さらに工事区域内の塵埃減少のための負圧化装置（図4a）とミスト発生装置（図4b）を導入した。工事区域の院内出入り口付近を中心に湿式清掃を行った。

③工事区域内外の巡回ラウンド：上記の対策が実際に行われているか否かを確かめる目的の巡回回数を増やし、2011年5月よりICTメンバー及び担当事務職員により毎週3回の工事区域の巡視を行った。チェック項目に従って、工事区域内にも立ち入り、内部からの観察も行い、対策が適切になされていないと判断した場合は指導を行った。

④病院職員への教育：塵埃によるアスペルギルス症発症の危険性やアスペルギルス高リスク患者の院内での行動の注意点（工事区域付近を可能な限り避ける、病室のドアの常時閉鎖など）について、文書並びにミーティングによる情報提供、意見交換を行った。

⑤アスペルギルス高リスク患者の保護：白血球減少をきたす血液疾患やがん化学療法中の患者について、High efficiency particulate air (HEPA) フィルターつき層流装置の積極的使用を関連病棟へ呼び掛け、必要な機器の

図3 工事区域密閉のための物理的バリア例

対策強化前は一部ビニール部分があり、ほころびがみられたが、対策強化後はすべてボード化され、密閉度が高まっている。

図4 工事区域内の対策

a：負圧化のための排気ファン（ナカトミ工業）

b：塵埃飛散を押さえるためのミスト発生装置（ECHO Rain bow Mist[®]，エコーレンテックス）

新規購入も行った。また患者の院内移動時には外科マスクの着用，工事区域付近で長時間待ち時間がないようにすること等を依頼した。

4. 年度別のアスペルギルス検出患者数，その臨床的評価およびアスペルギルス抗原陽性率の検討

①アスペルギルス検出患者数については検査部細菌室において報告される検出数を ICT において（2005 年度から 2010 年度については後方視的に，それ以降は新規検出時に）評価した。②アスペルギルス検出患者については 2007 年度以降の症例について臨床的検討が可能で

あった。また検出された検体の種類，入院時に既にアスペルギルス症と診断されていたかどうか，さらに検体の性質，基礎疾患，画像，治療の有無などについて調査し，当該患者が院内発症と考えられるかどうかについて検討した。③アスペルギルス抗原検査のために提出された臨床検体での陽性率（ELISA 法，外注検査）については，データが入手可能であった期間（2010 年度—2013 年度）を後方視的に検討した。

倫理的配慮：本研究は宮崎大学医学部医の倫理委員会の承認（609 号）のもと行われた。

結 果

1. 2010 年度までのアスペルギルス検出数

アスペルギルス分離頻度が把握できた 2005 年度から 2009 年度までの各年度の検出数（患者数）を後方視的に確認した（図 2）。2006 年 11 月の工事開始後も 2009 年度までは年間 8-10 例程度で増加は見られなかった。しかし病棟本体の再整備が開始された 2010 年度においては 15 件と増加していることが判明した。この間、各階フロアの密閉区域の外側においての塵埃量の測定では、塵埃量の異常高値は認められなかった（0.01-0.05 mg/m³）。

2. 2010 年度までのアスペルギルス検出患者の臨床的評価

臨床的検討が可能であった 2007 年度—2009 年度の 3 年間におけるアスペルギルスが検出された患者は 24 名（年間平均 8 例）であった。検出検体の多くは呼吸器検体（75%）であった。入院時にアスペルギルス感染が既に診断されていた症例は 9 例（38%）、入院中に新たに治療が開始された症例は 9 例（38%）であった。院内発症と考えられた症例は 3 例（13%）であった。

アスペルギルス検出患者数が 15 例と増加した 2010 年度における同様の解析では、検体は呼吸器由来が 13 例（87%）とやはり多かったが、膿など通常は検出されにくい検体からも分離が見られた。入院時に既にアスペルギルス症が診断されていた例は 4 例（27%）、入院中に新たに治療が開始された症例は 3 例（20%）であった。院内発症と考えられた症例は 2 例（13%）であり、2009 年度以前の比率と変わらなかった。基礎疾患としては呼吸器疾患が 6 例（40%）、悪性腫瘍が 2 例（13%）、自己免疫疾患・免疫不全が 3 例（20%）、その他 4 例（27%）であり、病院工事に伴うアウトブレイクで問題となりやすい血液疾患患者は 1 例も見られなかった。これらのことから 2010 年度のアスペルギルス分離頻度が高かったことの解釈として、アスペルギルス症患者のアウトブレイクが生じたというよりは、検体のアスペルギルスによる汚染があり、pseudo-outbreak が生じたことが疑われた。

3. 2011 年 5 月の対策強化後の臨床検体からのアスペルギルス検出状況

上記の様に 2010 年度の検出数増加については pseudo-outbreak が疑われたが、その状態が持続すれば真のアウトブレイク発生のおそれが強と考えられたため、対象と方法に述べた対策の強化を行った。

対策強化後の 2011 年度—2013 年度のアスペルギルス検出患者は 3 年間で 21 例（年平均 7 例）であり、2010 年度以前と同等のレベルまで減少した。呼吸器検体陽性例は 17 例（81%）、入院時に既に診断されていた症例は 8 例（38%）入院中に新たに治療が開始された症例は

6 例（29%）、院内発症と考えられた症例は 3 例（14%）であった。

また病院全体でアスペルギルス抗原検査のために提出された検体での陽性率を、データが入手可能であった期間（2010 年度—2013 年度）について後方視的に検討したが、2012 年度以降低下傾向を示した（図 2）。

考 察

Kanamori らのレビューにおいて 1985 年から 2009 年までは病院工事に伴うアスペルギルス症のアウトブレイク報告が 5 年ごとの集計で 7-10 件あったとされている²⁾。原因となった工事としては、建築が 78% と最も多いとされており、改装、解体工事、掘削等も挙げられている。特に壁などを壊す際に塵埃が大量に発生し危険性が高まる⁸⁾。また空気中の胞子の量はアウトブレイクに関連することが報告されている⁹⁾。しかしながら十分な対策を行うことによりこれを減少させることが可能とされている¹⁰⁾。Kanamori らのレビューにおいて 2010 年以降はアウトブレイク報告数が減少しており、適切な感染管理が行われるようになったことが寄与しているのではないかと推測されている²⁾。

我々が経験した長期にわたる大規模再整備においては、工事計画段階からアスペルギルス症防止のための対策が必要であるという認識はあったものの、担当事務職員、工事業者、感染対策担当者に実際の大規模再整備の対策経験者はいなかった。病棟本体の工事が開始された 2010 年度においてアスペルギルス分離頻度の増加がみられた。前述したように院内発症例の明らかな増加はなく、また工事関連感染の主な標的となる血液疾患患者での発症例も認めなかった。しかし 2011 年 5 月以前の巡回では、密閉の不十分な箇所が見られた。このため工事区域から漏れ出た空気中の塵埃に含まれていたアスペルギルスによる pseudo-outbreak が生じたと判断した。

pseudo-outbreak の要因としては、塵埃に含まれていたアスペルギルス胞子を患者が吸入し、喀痰等の検体から検出された可能性、患者由来臨床検体が病棟等で汚染された可能性、検査室で汚染が起こった可能性等が考えられた。これまでの報告でも免疫不全のない患者検体からのアスペルギルス検出はコロナイゼーションであり、病的意義のないことが多いとされている¹⁾。また Doll らは病院工事中の臨床検体からのアスペルギルス検出増加が検査室の空気汚染により起こった例を pseudo-outbreak として報告している。この報告では工事区域と検査室の間に通路があり、汚染が起こったことを原因として推測している¹¹⁾。Laurel らは病院工事に関連した *Aspergillus niger* による pseudo-outbreak 事例を報告し、やはり検体が塵埃に含まれる真菌によって汚染されたことを原因として推測している¹²⁾。今回の事例におい

図5 病院再整備時のアスペルギルス感染予防のために必要な対策の流れ (案)
ICT : infection control team, ICRA : infection control risk assessment

ては、作業区域外での塵埃量の調査で異常高値はみられなかったが、工事開始前の値を調べていなかったため、塵埃量が工事開始前に比較して上昇していたかどうかは判断できなかった。またアスペルギルス胞子は比較的少量であっても感染に関与することが報告されている¹³⁾。本事例ではエアースンプラーをもちいた空気中のアスペルギルス胞子濃度の直接測定等を行っていなかったため、この点についても明らかにすることができなかった。このため、pseudo-outbreakが生じた明確な機序については不明であった。

2010年度のアスペルギルス陽性検体の増加については pseudo-outbreak と判断したが、その状態が続けば真のアウトブレイクのリスクが高まると考え、感染対策の強化を行った。その結果、アスペルギルス検出患者数は2010年度の15例から2011年度には5例と減少した。その後2012年度9例、2013年度7例とやや増加し、この変動の原因は明らかでなかったが、2011年度—2013年度の年間検出例数は平均7例であり、2007年度—2009年度の年間平均8例と同等レベルまで減少した。さらにアスペルギルス抗原陽性率の低下もみられたため、強化した対策には一定の効果があったものと思われた。しかしアスペルギルス症の診断はしばしば困難であり、培養検査陰性のみでは肺アスペルギルス症を否定できない¹⁴⁾。胸部CTを併用した画像検査は肺アスペルギルス症の診断に有用であるが^{1, 15)}、今回の検討は培養陽性症例に限って行ったため、培養で検出できなかった症例があったか

どうかについては不明であった。

本報告のその他の limitation としては、再整備前後での患者及び環境での積極的監視培養などを行っていないことがあった。また分離されたアスペルギルスの評価についても後方視的検討であったため、属レベルしか判明しておらず、患者分離株と環境におけるアスペルギルスの異同に関する分子生物学的解析ができなかった。さらにハイリスク群である白血病や造血幹細胞移植患者に関しては、抗真菌薬の予防投与の有用性が報告されているが¹⁶⁾、これら疾患を診療する診療科との連携も不十分であり、抗真菌薬の使用状況やこれに加えてのHEPAフィルター積極的使用の効果について評価が十分にできなかった。真菌についての環境検査をルーチンに行うことは勧められていないが⁵⁾、以上のことから、病院での工事が予定された場合は、患者臨床検体のアスペルギルス検出陽性頻度や監視培養、アスペルギルス抗原や今回検討できなかった(1→3)-β-Dグルカンの検討、環境における塵埃や空気中の真菌量等の調査を工事開始前から行い、前値を得ておくことが工事開始後の評価において有用と考えられた。またハイリスク患者の診療科との連携を工事前から開始し、臨床的評価を経時的に行うことも重要と思われた。

今回の経験から考えられた病院再整備時のアスペルギルス感染予防対策の流れを記すと図5のようになる。院内工事時にアスペルギルス対策が必要であることは、種々の文献やガイドラインにも記載があり、院内感染対

策担当者においては比較的よく知られている。しかしその実際の経験者は少なく、また工事が始まるまで、工程の何がどのように行われるのかはICTメンバーにおいても具体的には認識できないのが実情である。今回の事例においても工事会社との協議や評価会等の方法、具体的な対応手順書やチェック項目の作成などについて十分な準備ができていたとは言い難い。病院工事に関連したアスペルギルス感染対策についてのさらなる啓発は重要であり、CDCや国公立大学附属病院感染対策協議会のガイドラインなどに基づいた病院工事時の具体的な対策マニュアル作成はその一助になるのではないかと考えられた。

結 語

大規模病院再整備に伴うアスペルギルス感染対策の経験について記した。血液疾患等アスペルギルス感染ハイリスク患者の診療を行う医療施設で工事を行う際は、ICRAに基づいた対策が必要である。対策は工程の細部や予算にも関係することであり、事前に病院執行部、担当事務部門、工事業者に、アスペルギルス感染症の危険性、対策の必要性と具体的内容について十分な情報を提供し、理解を得ておく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Kousha M, Tadi R, Soubani AO: Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011; 20(121): 156-74.
- 2) Kanamori H, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ: Review of fungal outbreaks and infection prevention in healthcare settings during construction and renovation. *Clin Infect Dis* 2015; 61(3): 433-44. doi: 10.1093/cid/civ297.
- 3) Vonberg RP, Gastmeier P: Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect* 2006; 63(3): 246-54.
- 4) Infection Control Risk Assessment Matrix of Precautions for Construction & Renovation. APIC: http://www.google.co.jp/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjksJPz5e7SAhXLTrwKHZedAM8QFggaMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.abatement.com%2Fpdf%2Ficra_matrix.pdf&usq=AFQjCNH1aqH2gW91uOOJ4NHub
- 5) Haiduvén D: Nosocomial aspergillosis and building construction. *Med Mycol* 2009; 47(Suppl 1): S210-6. doi: 10.1080/13693780802247694.
- 6) 満田年宏：感染制御のためのリスクアセスメントと空気感染病原体の封じ込め対策について。 *感染制御* 2009; 5(2): 107-12.
- 7) 病院環境整備：国公立大学附属病院感染対策協議会 病院感染対策ガイドライン(医科)，改訂第4版，2014. p. 198-208.
- 8) Hansen D, Blahout B, Benner D, Popp W: Environmental sampling of particulate matter and fungal spores during demolition of a building on a hospital area. *J Hosp Infect* 2008; 70: 259-64.
- 9) Iwen PC, Davis JC, Reed EC, Winfield BA, Hinrichs SH: Airborne fungal spore monitoring in a protective environment during hospital construction, and correlation with an outbreak of invasive aspergillosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 303-6.
- 10) Loo VG, Bertrand C, Dixon C, Vityé D, DeSalis B, McLean AP, *et al.*: Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 360-4.
- 11) Doll M, Preas MA, Johnson JK, Mitchell C, Roup B, Wilson L, *et al.*: A Pseudo-outbreak of Aspergillosis at a Tertiary Care Hospital: Thinking Beyond the Infection Control Risk Assessment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38(1): 115-8.
- 12) Laurel VL, Meier PA, Astorga A, Dolan D, Brockett R, Rinaldi MG: Pseudoepidemic of *Aspergillus niger* infections traced to specimen contamination in the microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1612-6.
- 13) Arnou PM, Sadigh M, Costas C, Weil D, Chudy R: Endemic and epidemic aspergillosis associated with in-hospital replication of *Aspergillus* organisms. *J Infect Dis* 1991; 164: 998-1002.
- 14) Kousha M, Tadi R, Soubani AO: Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 156-74.
- 15) Prasad A, Agarwal K, Deepak D, Atwal SS: Pulmonary Aspergillosis: What CT can Offer Before it is too Late! *J Clin Diagn Res* 2016; 10: TE01-5.
- 16) Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, *et al.*: Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007 1; 25: 5471-89.

〔連絡先〕〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200
宮崎大学医学部附属病院感染制御部 岡山昭彦
E-mail: okayama@med.miyazaki-u.ac.jp

Infection Control Measures for Pulmonary Aspergillosis During Hospital Construction

Akihiko OKAYAMA, Mayumi FUKUDA, Yuji SAEKI,
Ichiro TAKAJO and Yasutoshi HIRABARA

Center for Infection Control, Miyazaki University Hospital

Abstract

Well-known causes of healthcare-associated infection of *Aspergillus* in compromised hosts such as neutropenic patients are hospital construction and renovation. To reduce the risk of infection, infection control risk assessment (ICRA) followed by the establishment of a protective environment (PE) has been recommended. In 2010, during the construction and renovation (2006-2013) of a teaching hospital in Miyazaki, Japan, increased positivity of *Aspergillus* in samples from patients was recognized. This event was considered to be due to pseudo-outbreak of *Aspergillus* because the number of patients clinically diagnosed with aspergillosis did not increase. ICRA and PE practices were reviewed by the infection control team. Following this, measures such as barriers to prevent the airborne dissemination of *Aspergillus* were improved, and the frequency of *Aspergillus* positive samples from patients decreased. This experience re-emphasized the importance of ICRA before the start of hospital construction and renovation followed by adequate measures such as barriers to prevent airborne dissemination, and the monitoring of markers for aspergillosis.

Key words: pseudo-outbreak of *Aspergillus*, hospital construction and renovation, infection control risk assessment (ICRA)