

免疫不全患者における病院内発症の 難治性血流感染症防止対策法の確立

(研究課題番号 14572182)

平成14年度～平成15年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))
研究成果報告書



平成16年 3 月

研究代表者 飯 沼 由 嗣
(京都大学大学院医学研究科 講師)

科研

003

342

研究組織

研究代表者： 飯沼由嗣（京都大学大学院医学研究科 講師）
研究分担者： 一山 智（ 同 教授）
工藤豊一郎（ 同 助手）
堀井俊伸（浜松医科大学 医学部 助手）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	2, 5 0 0	0	2, 5 0 0
平成15年度	9 0 0	0	9 0 0
総 計	3, 4 0 0	0	3, 4 0 0

研究発表

（1）学会誌等

1. Saito T, Senda K, Takakura S, Fujihara N, Kudo T, Iinuma Y, Tanimoto M, Ichiyama S
Detection of bacteria and fungi in BacT/Alert standard blood-culture bottles
J Infect Chemother 9: 227-232, 2003
2. Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S
National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin
J Antimicrob Chemother 53: 283-289, 2004
3. Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S
Clinical factors associated with fluconazole resistance and short-term prognosis of patients with *Candida* bloodstream infection

4. Iinuma Y, Senda K, Fujihara N, Saito T, Takakura S, Kudo T, Ichiyama S, Kiuchi T, Tanaka K
Surgical site infection in living-donor liver transplant recipients: a prospective study
Transplantation, in press

(2) 学会発表

1. Iinuma Y, Ichiyama S

Symposium 24: Recent advances in the diagnosis and management of infectious disease

Laboratory procedures for the prevention of nosocomial infections

The 18th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyoto, Japan,
October 2002

2. 高倉俊二、藤原尚子、斉藤 崇、千田一嘉、工藤豊一郎、飯沼由嗣、一山 智
シンポジウムVII：真菌症の診断と臨床

全国規模の深在性Candida感染症の起炎菌株における抗真菌薬感受性サーベイランス
第15回日本臨床微生物学会総会（平成15年1月、名古屋）

3. 高倉俊二、藤原尚子、工藤豊一郎、飯沼由嗣、一山智

アゾール系抗真菌薬投与歴なく発症したアゾール耐性 *Candida albicans* 菌血症
第77回日本感染症学会総会（平成15年4月、福岡）

4. Takakura S, Fujihara N, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S

National surveillance of antifungal susceptibility to 6 agents including voriconazole and
micafungin for *Candida* bloodstream isolates in Japan

The 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA,
September 2003

5. Iinuma Y, Fujihara N, Takakura S, Senda K, Kudo T, Ichiyama S

Surgical site infections in living-donor liver transplant recipients: a prospective study

The 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA,
September 2003

6. Fujihara N, Saito T, Takakura S, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S

Evaluation of BACTEC Mycosis IC/F blood culture bottle for recovery of fungi from blood

The 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA,
September 2003

7. 高倉俊二、藤原尚子、木本てるみ、伊藤穰、工藤豊一郎、飯沼由嗣、一山 智
京都大学附属病院における Infection Control Doctor の介入によるカンジダ血症患者の予後の改善
真菌症フォーラム第5回学術集会（平成16年1月、東京）

（３）出版物

なし

研究成果による工業所有権の出願・取得

なし

はしがき

Candida は 1980 年代以後急増しており、血流感染起炎菌の第 4 位 (7~10%) を占めている。これは、医学の発展に伴う免疫抑制患者の増加が関連しているものと考えられている。更に本症は寄与死亡率 40% の予後不良の感染症であり、適切な治療が必須であるが、第一選択薬として使用されているフルコナゾール耐性菌の増加も指摘されてきている。また、新規抗真菌薬が続々と開発されており、その効果も期待されている。しかし、これらのデータはほとんどが海外のものであり、わが国において診療ガイドライン作成の指標となるような大規模なサーベイランス研究はこれまでなかった。このため、わが国初の *Candida* 血流感染症全国規模サーベイランスを実施し、菌種分布、新規抗真菌薬も含めた薬剤耐性、予後に関わる臨床背景の解析を行った。

研究成果のまとめ

全国の国立大学附属病院と中央検査部をそなえた公立病院や民間病院 156 施設の参加の下、1 年間にわたる真菌血症全国サーベイランスを実施し、血液から分離された *Candida* 属菌の収集および NCCLS 法に準拠した微量液体希釈法を用いた抗真菌薬感受性結果、臨床背景に関する情報集積を行った (研究プロトコル参照)。全国から収集された 565 株について NCCLS 法に準拠した微量液体希釈法を用いた抗真菌薬感受性結果、臨床背景に関する情報集積を行った。分離上位 5 菌種は *C. albicans* 218 株 (40.7%)、*C. parapsilosis* 123 株 (23.0%)、*C. glabrata* 96 株 (17.9%)、*C. tropicalis* 62 株 (11.6%)、*C. krusei* 13 株 (2.4%) であった。MIC₅₀/MIC₉₀ (48 時間計測) は amphotericin B 0.125/0.25 μ g/mL、fluconazole 0.5/32、新規抗真菌薬である voriconazole、micafungin では各々 $\leq 0.031/0.5$ 、 $0.016/1$ であった。*Candida* 血流感染症の治療薬として最も汎用される Fluconazole の耐性率は 7.8% であり、菌種別では *C. albicans* 1.8%、*C. parapsilosis* 0.8%、*C. glabrata* 5.2%、*C. tropicalis* 35.5%、*C. krusei* 53.8% であった (論文 1)。

次に、臨床情報が解析可能であった 326 例 (fluconazole 耐性率は 4.6%) において、fluconazole に対する耐性を予測する因子を解析した。単変量解析では、年齢、基礎疾患が造血器悪性腫瘍、免疫抑制剤投与および好中球減少が有意に相関していた。多変量解析によると、造血器悪性腫瘍 ($P=0.009$, オッズ比 6.59, 95% 信頼区間 1.6-26.9) のみが fluconazole 耐性と有意に相関しており、抗真菌薬予防投薬の普及の影響が考えられた (論文 2)。

更に治療内容および予後の情報まで収集された 242 症例において、1 ヶ月生存を予測する因子の解明を試みた。菌種、抗真菌薬感受性、臨床背景因子を含めた解析を行った結果、単変量解析では菌種 (*C. parapsilosis*)、年齢 (70 歳未満)、好中球減少なし、腹部手術後、適切な抗真菌薬治療、中心静脈カテーテルの抜去、が有意に 1 ヶ月生存と相関していた。多変量解析では、菌種 (*C. parapsilosis* であること, $P=0.009$, オッズ比 3.3, 95% 信頼区間 1.2-9.0)、適切な抗真菌薬治療 ($P=0.03$, オッズ比 2.1, 95% 信頼区間 1.1-4.1)、中心静脈

カテーテルの抜去 ($P<0.001$, オッズ比 6.0, 95%信頼区間 2.2-16.1) のみが1ヶ月生存と相関する独立因子であった。すなわち、*Candida* 血流感染症患者の予後改善のためには中心静脈カテーテルの早期抜去と十分量・期間の抗真菌薬投与を推進すべきであることが示唆された(論文2)。

これらの研究成果は、わが国初の *Candida* 血流感染症全国規模サーベイランスから得られた大変貴重なデータであり、深在性真菌症診療ガイドライン作成時における極めて重要な資料となるものと考えられた。

内容目次

1. National surveillance of species distribution in blood isolates of <i>Candida</i> species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin	7
2. Clinical factors associated with fluconazole resistance and short-term prognosis of patients with <i>Candida</i> bloodstream infection	14
3. 深在性真菌症全国サーベイランス研究プロトコール	23
4. 深在性真菌症全国サーベイランス参加施設	34

深在性真菌症全国サーベイランス研究計画書 2001.10.2

背景

- Candida spp.深部感染症とくに菌血症や髄膜炎などの症例より分離される菌種の分布に関する研究は、米国を中心に行われているが決して十分とは言えない。わが国においてこのような大規模疫学研究は皆無と言ってよい。
- 同様に抗真菌薬の耐性菌出現頻度に関してもわが国ではデータがない。
- candidemia の臨床背景やリスクファクターに関する研究もわが国ではみられない。
- NCCLS M27-A の方法に基づく感受性検査もいくつかの問題点が指摘されている。Amphotericin B の clinical break point に関するデータが不足している。Candida 属に対する Fulconazole や Itraconazole の clinical break point に関しては一応示されているが、これは mucosal infection に対してのものであり、candidemia にそのまま当てはまるとは言えない。Fulconazole や Itraconazole の感受性検査では 24h と 48h の培養で結果が大きく異なる。
- わが国における Cryptococcus 属の抗真菌薬感受性に関するデータが不足している。
- 血中 β -D glucan 検査が広く行われるようになってきているが、1995 年 Ohbayashi らの発表以来、大規模スタディによって評価した論文は少なく、血液、IVH カテーテルまたは髄液菌の確認された Candida spp.深部感染症例を対象に、 β -D glucan 測定意義を検討した論文はみられない。

目的

- 大規模疫学研究で Candida spp.深部感染症および Cryptococcus spp.感染症の菌種や耐性菌の出現頻度を明らかにする。
- candidemia の臨床背景やリスクファクターを明らかにする。
- NCCLS M27-A の方法に基づく感受性検査に対して改善点を提言する。加えて E-test の評価。
- clinical break point に関するデータを提供する。
- Candida spp.深部感染症における β -D グルカン測定の臨床的意義（感度、経時変化やピーク値と培養結果、治療効果および予後との関連）を解析する。

方法

- 参加施設：臨床情報が得られるところと菌株保存のみのところの 2 グループに分けて菌株および臨床情報を収集する。
- 菌株収集：Candida spp.では血液、IVHカテーテルおよび髄液より分離されたもの。Cryptococcus spp.については検出部位を問わない。保存は 1 患者 1 株とする。研究期間の中間時点と終了時点まで各施設で保管し、それぞれの時点で京都大学に集める。菌株は各施設においてマイクロバンクを用いて -20°C 以下に保管する。輸送はクール宅急便を利用する。Candida spp.の菌株収集のみの施設では症例票 1 に必要事項を記入する。Cryptococcus spp.の菌株収集に際しては症例票 2 を用いる。
- 細菌学的研究：各施設で可能な限り同定を行うが菌種未同定のものも含め京都大学にて再同定する。

その他の細菌学的研究の予定項目は下記の通りである。

- (1) NCCLS M27-A の方法に基づく感受性検査 (ただし 24h と 48h 培養) および E-test。
 - (2) 新規抗真菌薬に対する感受性検査 (voriconazole etc.)。
 - (3) *C. dubliniensis* の分離頻度。
 - (4) 遺伝学的研究。ERG(ergosterol pathway 関連遺伝子)、CDR, MDR (efflux pump 関連遺伝子) の mutation および発現亢進、病原因子 SAP, ALS, glyoxylate cycle 遺伝子の発現解析など。
- 患者一般情報：症例番号 (症例票記入についての注意事項を参照)、年齢、性、診療科等。(症例票に記載)
 - 患者臨床情報：菌分離部位 (血液、カテーテル、髄液など)、基礎疾患、IVH カテーテル挿入の有無 (菌分離後に抜去したか否かも)、手術の有無と手術臓器、白血球数、 β -D グルカン値、菌分離前後の抗真菌薬の使用の有無、抗真菌薬名と一日投与量 (とくに分離後には必要)、予後など。(症例票 3 に記載)
 - β -D glucan 検査についての情報：Candida spp.深部感染症症例において、該当入院中の血中 β -D glucan 値の経過と血液・IVH カテーテル・髄液培養検査結果の経過 (症例票 4 に記載) を症例票 3 の臨床像と併せて解析する。Candida spp.深部感染症における β -D glucan の感度を決定し、同値の経時変化やピーク値と培養結果の関係、治療効果および予後の関連を明らかにする。

研究組織

- 京滋薬剤耐性菌サーベイランス研究会 (代表世話人：京都大学病院検査部 一山智) を母体とし、研究参加施設を全国に拡大し「深在性真菌症サーベイランス研究会」を組織する。参加施設は別紙の通りである。
- 研究費用、菌株保存用品、輸送費等はすべて京滋薬剤耐性菌サーベイランス研究会が負担する。
- 研究結果の公表は全体のものとしては本研究会代表の京都大学から発表する (平成 15 年開催の第 14 回日本臨床微生物学会総会においてシンポジウムとして企画中)。その他の個別の研究については、研究計画書を本研究会に提出し了承を得たのち、すべての参加施設は本研究で得られた情報や菌株を使って研究し発表することができる。参加施設による独自の自由な研究が期待される。その際の研究費用は各施設が負担することとする。ただし、発表に際しては「深在性真菌症サーベイランス研究会」より得られた情報あるいは菌株を用いていることを明示する。
- 本研究で得られた情報と菌株は、京都大学および京都府立医科大学で保管する。

研究期間

- 平成 13 年 11 月 1 日より 1 年間。症例・菌株が目標数に満たない場合、状況に応じて半年単位で延長する。

症例票記入についての注意事項

- 症例票は必要分をコピーして使用する。
- 症例番号欄には、照会可能とするために、検体番号あるいは代わりとなる照会番号（施設で任意に設定可）を記入する。
- 検査・測定していない項目は空欄で可。
- MIC 測定していなければ「測定 無」にチェックする。MIC 測定を外注している場合は測定方法の欄に外注業者を記入する。
- 対象菌種以外の深在性真菌症が疑われる場合、「その他の特記事項」の欄に疑われる真菌症の病名、感染部位、疑われる菌種、その根拠等を記入する。（例えば、肺アスペルギローマ、*Aspergillus fumigatus*、喀痰より検出、など）

その他

- 参加同意書（別紙）に必要事項を記入の上、2001 年 10 月 19 日までに京都大学に送付する。（本人自筆の署名があれば印は不要）
- 菌株輸送方法について：2002 年 4 月末まで収集した菌株を同年 5 月中旬までに、2002 年 11 月末まで収集した菌株を同年 12 月中旬までに症例票とともに京都大学医学研究科臨床病態検査学にクール宅急便にて送付する。
- 研究費用および必要物品の配布：11 月上旬までにマイクロバンクを各施設に 10 株分支給する。不足する場合は研究会事務局に連絡し追加請求する。輸送費（ドライアイス・発泡スチロール箱代金を含む）等の必要経費については施設名と内訳を明記した領収書を保管し、研究終了時点で研究会事務局に請求する。上記以外の方法を希望する施設は研究会事務局と個別に相談の上決定する。

深在性真菌症サーベイランス研究参加同意書

深在性真菌症サーベイランス研究会 様

別紙の研究計画書に従い、本研究に参加いたします。

臨床情報については個人を識別する情報が外部に漏れることの無いよう、十分配慮するようお願いいたします。

_____年____月____日

施設名_____

部署名_____

研究参加責任者氏名 _____ 印

問い合わせ時の連絡先（TEL, FAX, E-mail など）

10月19日（金）迄にご郵送下さい。

研究追加項目についての調査（いずれかを選択）

菌株収集のみの施設の方に御回答願います。

● Cryptococcus 属菌株収集

- ・ 参加する
- ・ 参加しない

御意見、お気づきの点等ございましたら下にお書きください。

10月19日（金）迄にご郵送下さい。

研究追加項目についての調査（いずれかを選択）

臨床背景のデータ提供の施設の方に御回答願います。

（１）Cryptococcus 属の菌株収集

- ・ 参加する
- ・ 参加しない

（２）Cryptococcus 属検出症例の臨床情報

- ・ 参加する
- ・ 参加しない

（３） β -D グルカン検査についての情報収集（詳細は研究計画書をご覧ください）

- ・ 参加する

測定法：生化学工業・和光・その他_____・外注（業者名_____）
貴施設におけるカットオフ値_____pg/mL

- ・ 参加しない

御意見、お気づきの点等ございましたら下にお書きください。

10 月 19 日（金）迄にご郵送下さい。

深在性真菌症サーベイランス研究 症例票 1
(Candida spp.菌株収集のみ)

施設名 _____

症例番号* _____

性別 [男・女] 年齢 _____ 歳 診療科 _____

菌分離日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 検体 [血液・IVH カテーテル・髄液]

菌種 [Candida albicans・glabrata・tropicalis・other (_____)]

同時検出菌 (一般細菌を含む) [無・有 (菌名 _____)]

同定方法 _____

MIC 測定 [有・無]

有の場合、測定法 _____ AMPH _____ FCZ _____
MCZ _____ ITCZ _____ 5FC _____ 他 _____

その他特記事項 _____

* 症例番号：検体番号あるいは施設内で設定した任意の番号（症例照会可能となるように）

深在性真菌症サーベイランス研究 症例票 2
(Cryptococcus spp.菌株収集のみ)

施設名_____

症例番号*_____

性別 [男・女] 年齢_____歳 診療科_____

菌分離日_____年____月____日

検体 [髄液・血液・肺組織・気管支鏡検体・その他 (_____)]

菌種 [Cryptococcus neoformans・other (_____)]

同時検出菌 (一般細菌を含む) [無・有 (菌名 _____)]

同定方法_____

MIC 測定 [有・無]

有の場合、測定法_____ AMPH_____ FCZ_____

MCZ_____ ITCZ_____ 5FC_____ 他_____

その他特記事項 _____

* 症例番号：検体番号あるいは施設内で設定した任意の番号（症例照会可能となるように）

深在性真菌症サーベイランス研究 症例票 3

(Candida spp., Cryptococcus spp.共通：菌株収集と臨床背景のデータ提供)

施設名 _____ 症例番号* _____

性別 [男・女] 年齢 _____ 歳 診療科 _____

菌分離日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

検体 [血液・IVH カテーテル・髄液・その他 (_____)]

菌種 [Candida albicans・glabrata・tropicalis・other (_____)]

[Cryptococcus neoformans・other (_____)]

同定方法 _____

同一検体からの他検出菌(一般細菌を含む) [有・無] 有の場合、菌名 _____

MIC 測定 [有・無]

有の場合、測定法 _____ AMPH _____ FCZ _____

MCZ _____ ITCZ _____ 5FC _____ 他 _____

感染部位 [確定・可能性大・疑い (その部位 _____) ・不明]

入院主病名 _____

合併症 [糖尿病・肝硬変・慢性腎不全・膠原病 (_____) ・その他 (_____)]

IVH カテーテル挿入 (検出時) [有・無]

有の場合、菌検出後に抜去 [抜去した・入れ替えた・抜去しなかった]

手術 (1 ヶ月以内) [有・無]

有の場合、手術臓器または術式 _____ 手術日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

移植 (6 ヶ月以内) [有・無]

有の場合、[骨髓・末梢血幹細胞・固形臓器 (_____)]

移植年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

菌検出前の抗真菌薬使用 [有・無]

菌検出後使用した抗真菌薬 _____ 投与期間 _____ 一日投与量 _____

血液検査結果 (検出日±3 日以内で最も近い日付のもの)

白血球 _____ 好中球 _____ % (_____ 年 _____ 月 _____ 日)

予後 [生存 (退院・入院中) ・死亡] _____ 年 _____ 月 _____ 日時点

死亡の場合 (1) カンジダ感染症による死亡 [確実・可能性大・可能性小・否定的]

(2) クリプトコッカス感染症による死亡

[確実・可能性大・可能性小・否定的]

(3) その他の死因 _____

その他特記事項 _____

* 症例番号：検体番号あるいは施設内で設定した任意の番号 (症例照会可能となるように)

深在性真菌症サーベイランス研究 症例票 4

(β -D glucan[BDG], Candida 症例用)

施設名 _____

症例票 3 の症例番号* _____

BDG 測定法 [和光・生化学工業・外注(業者名 _____)・その他(_____)]

施設内カットオフ値 _____ pg/mL

BDG 測定 (陰性を含む入院中の全結果)

_____年 _____月 _____日 _____ pg/mL

_____年 _____月 _____日 _____ pg/mL

_____年 _____月 _____日 _____ pg/mL

_____年 _____月 _____日 _____ pg/mL

_____年 _____月 _____日 _____ pg/mL

_____年 _____月 _____日 _____ pg/mL

_____年 _____月 _____日 _____ pg/mL

_____年 _____月 _____日 _____ pg/mL

_____年 _____月 _____日 _____ pg/mL

_____年 _____月 _____日 _____ pg/mL

血液・IVH カテーテル・髄液細菌検査結果 (no growth を含む入院中の全結果)

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

_____年 _____月 _____日、結果(菌種) _____、[血液・IVH カテ・髄液]

その他特記事項 _____

* 症例番号：検体番号あるいは施設内で設定した任意の番号 (症例照会可能となるように)

菌株の保存および郵送方法について

2001.11.5 深在性真菌症サーベイランス研究会

菌株保存について

1. 「マイクロバンク使用説明書（別紙）」に従う。-20℃以下のフリーザーで保存する。

2. 保存菌名は、

「施設コード(別紙)」-「症例番号(症例票と一致)」-「A(Candida sp.)または R(Cryptococcus sp.)」

とする。（キャップの色は任意）

例 1) A60E - 1101 - A

↑ ↑ ↑
京大病院のコード 症例番号 Candida sp.

例 2) A60E - 1224 - R

↑ ↑ ↑
京大病院のコード 症例番号 Cryptococcus sp.

菌株郵送方法について

1. 郵便局の「チルドゆうパック」で郵送する。集荷は電話フリーダイヤル 0120-950-333 まで、「チルドゆうパック」と申し出ること。費用を研究会事務局に請求するための領収書を取得しておく。（郵便局に問い合わせ、「生きた病原体を含有している物は郵便禁制品であるが、官公署、細菌検査所、医師及び獣医が差し出す場合はこの限りではない。但し、郵便物の表面に品名、危険物の文字を朱記すること。」とのこと確認済み。）

2. マイクロバンクのキャップがしっかり閉まっていることを確認し、ビニール袋に入れてテープで止める。発泡スチロール箱にドライアイス（0.5-1kg 程度）とともに入れ、新聞紙等で隙間を詰める。箱をガムテープでしっかりと留めて、箱の表面に「研究用微生物、危険物」と朱記する。この状態で「チルドゆうパック」で集荷・郵送可能。

3. 宛先は下記の通りです。

〒606-8507 京都市左京区聖護院河原町 54

京都大学医学部附属病院検査部 高倉俊二

TEL 075-751-4914 FAX 075-751-3233

御不明な点があれば御連絡下さい。よろしくお願いいたします。

深在性真菌症サーベイランス参加施設名(順不同)

秋田大学医学部附属病院	国立療養所 南岡山病院	諏訪中央病院
秋田組合総合病院	公立学校共済組合 中国中央病院	長野県立こども病院
青森県立中央病院	社会保険広島市民病院	静岡厚生病院
弘前市立病院	済生会広島病院	岡崎市民病院
弘前大学医学部附属病院	広島県立広島病院	愛知県厚生連 安城更生病院
NTT東日本札幌病院	広島大学医学部附属病院	岐阜大学医学部附属病院
NTT東日本関東病院	山口県立中央病院	国立三重中央病院
横浜市立大学医学部附属病院	山口大学医学部附属病院	松阪市民病院
千葉大学医学部附属病院	香川県立中央病院	済生会松阪総合病院
総合病院 国保旭中央病院	香川医科大学附属病院	大阪医科大学附属病院
獨協医科大学病院	三豊総合病院	関西医科大学附属病院
自治医科大学附属病院	阿南共栄病院	(財)結核予防会 大阪府支部大阪病院
自治医科大学附属病院大宮医療センター	高知県立中央病院	星ヶ丘厚生年金病院
埼玉社会保険病院	高知市立市民病院	医療法人徳洲会 八尾徳洲会病院
越谷市立病院	高知医科大学附属病院	社会保険 京都病院
防衛医科大学校病院	国立病院四国がんセンター	奈良県立医科大学附属病院
(財)長野市保健医療公社 長野市民病院	佐賀県立病院好生館	医療法人社団神鋼会 神鋼病院
佐久市立国保浅間総合病院	佐賀医科大学医学部附属病院	財団法人 甲南病院
山梨県立中央病院	大分県立病院	兵庫医科大学病院
富士吉田市立病院	医療法人同心会 古賀総合病院	国立姫路病院
静岡県立総合病院	国立都城病院	財団法人甲南病院 加古川病院
浜松医科大学医学部附属病院	福井社会保険病院	兵庫県立加古川病院
県西部浜松医療センター	石川県立中央病院	鳥取大学医学部附属病院
豊橋市民病院	富山医科薬科大学附属病院	島根医科大学医学部附属病院
国立名古屋病院	黒部市民病院	岡山大学医学部附属病院
名古屋大学医学部附属病院	市立礪波総合病院	川崎医科大学附属病院
岐阜県立多治見病院	信楽園病院	広島県厚生連 尾道総合病院
鈴鹿中央総合病院	大原総合病院附属大原医療センター	広島市立安佐市民病院
国立療養所 三重病院	大原総合病院	国立病院呉医療センター
三重大学医学部附属病院	財団法人厚生会 仙台厚生病院	厚生農業協同組合連合会 滝宮総合病院
厚生連松阪中央総合病院	国立札幌病院	徳島大学医学部附属病院
上野総合市民病院	山本組合総合病院	健康保険 鳴門病院
大津赤十字病院	市立室蘭総合病院	産業医科大学病院
滋賀医科大学医学部附属病院	医療法人 王子総合病院	九州大学医学部附属病院
滋賀県立成人病センター	北海道大学医学部附属病院	福岡大学附属病院
国家公務員共済組合連合会 大手前病院	市立札幌病院	熊本大学医学部附属病院
大阪赤十字病院	陸上自衛隊札幌病院	熊本中央病院
市立豊中病院	社会福祉法人 三井記念病院	大分医科大学医学部附属病院
近畿大学医学部附属病院	駿河台日本大学病院	鹿児島大学医学部附属病院
京都府立医科大学附属病院	東邦大学医学部附属大森病院	財団法人昭和会 今給黎総合病院
京都第二赤十字病院	東京女子医大病院	小松市民病院
(社)京都保健会 京都民医連中央病院	日本大学医学部附属板橋病院	公立松任石川中央病院
京都市立病院	昭和大学藤が丘病院	高岡市民病院
京都大学医学部附属病院	横浜市立市民病院	長岡赤十字病院
社会保険紀南総合病院	千葉市立病院	新潟県厚生連 長岡中央総合病院
神戸市立中央市民病院	(株)日立製作所 日立総合病院	新潟県立中央病院
西神戸医療センター	足利赤十字病院	(財)太田総合病院附属太田西ノ内病院
関西労災病院	栃木県済生会宇都宮病院	竹田総合病院
兵庫県立尼崎病院	さいたま市立病院	福島県立南会津病院
山陰労災病院	獨協医科大学越谷病院	東北大学医学部附属病院
松江赤十字病院	社会保険 群馬中央総合病院	岡山済生会総合病院
国立病院岡山医療センター	富士重工工業健康保険組合 総合太田病院	館林厚生病院