

原 著

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA) 感染症と薬剤感受性に関する検討 — 感染症発生動向調査より —

長岡中央総合病院、検査科；臨床衛生検査技師¹⁾、三条総合病院、検査科；臨床衛生検査技師²⁾、
長岡中央総合病院、呼吸器センター；医師³⁾

金子 陽子¹⁾、阿部多実子¹⁾、安藤 昭子²⁾、岩島 明³⁾

目的：病院感染対策における MRSA 感染症の現状と MRSA の薬剤感受性について検討した。

方法：2005年の1年間に当院検査科に提出された臨床材料から分離され、薬剤感受性検査が行われた MRSA を対象とし、MRSA 感染症と診断された入院70名、外来19名患者89名である。入院患者は、基礎疾患と栄養状態(血清総蛋白)、MRSA 感染症診断、経過および転帰を検討し、外来患者19名の基礎疾患を調査した。

成績：入院における MRSA 感染症発症率は0.66%であり、基礎疾患は肺炎、腸炎、敗血症などであった。外来では膿痂疹、滑膜炎、尿路感染症、創傷感染症、中耳炎など多彩であった。MRSA 治療薬の VCM・TEIC は耐性株がなかったが、ABK は1株耐性であり、その MIC 値は 8 µg/ml であった。

結論：MRSA 感染症の発症と保菌を区別する判定基準の設定が急務である。

キーワード：MRSA 感染症、発生率、耐性率

対 象 と 方 法

1. 病院の概要

私たちの新潟県農業組合連合会長岡中央総合病院は、新潟県中部の都市部に位置しており、一般病床531床を有し、外来患者数は約1000人/日で、各科診療科を有した総合病院である。病院感染を予防するために院内感染対策委員会を設置し、毎月1回委員会を開催し感染予防に努めており、感染症発生動向調査の定点病院である。

2. 検査対象

2005年1月から2005年12月の1年間に当院検査科提出された臨床材料から分離され、薬剤感受性検査が行われた MRSA を対象とした。

3. *Staphylococcus aureus* の同定

各種臨床材料の分離には羊血液寒天培地(日水製薬株式会社)・コロンビア CAN 羊血液寒天培地(BECTON DICKINSON) を使用し *S. aureus* と思われるコロニーについてマイクロスキヤン Walk Away96 (DADE BEHRING) にて同定した。

4. MRSA の同定

マイクロスキヤン Walk Away96 (DADE BEHRING) を用いた薬剤感受性検査においてオキサシリンの最小発育阻止濃度 (MIC) が、 $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ を MRSA とした。また MEC 寒天培地(デンカ生研) にてレシチナーゼ反応の確認も行った。

5. カルテの調査対象および検討項目

MRSA 感染症発生動向調査において MRSA 感染症と診断された患者89名である。MRSA 感染症の判定は主治医が発症確認した。MRSA 感染症と診断された入院患者70名のうちカルテ調査が可能であった70名について、基礎疾患と栄養状態(血清総蛋白)、MRSA 感染症診断、経過および転帰を検討した。また MRSA 感染症と診断された外来患者19名の基礎疾患も調査した。

6. 薬剤感受性検査法

MRSA 感染症発生動向調査において MRSA 感染症と診断された89株である。各抗菌薬に対する薬剤感受性は、微量液体希釈法(マイクロスキヤン Walk Away96 DADE BEHRING) にて、Pos Combo Panel

緒 言

当院の院内感染対策委員会は、病院感染の実態調査や病院感染対策の検証・改善などで、病院感染の発生を減少させ患者への有害事象を最小限におさえることを目的に活動している。しかしながら、医療施設における MRSA の分離頻度は依然として高く、病院感染の主要な起因菌である¹⁾。微生物検査室では各種臨床材料から MRSA を分離した場合、材料のグラム染色所見(とくに貪食像)、白血球数(分画)・C 反応性蛋白(CRP) 値・発熱の有無・臨床医からの依頼コメントなどで、発症の推測がある程度できるものの確証的ではない。分離した MRSA がどの程度の頻度で発症しているのか、どのような MRSA 感染症が発生しているのか、当院 MRSA 感染症の現状と MRSA の抗菌薬感受性について報告する。

6.1J プレートを使用して MIC 値を測定し CLSI (旧 NCCLS) の基準に従って判定した。なお、arbakacin (ABK) は CLSI のブレイクポイントが設定されていないため製薬会社の情報をもとに $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ を耐性、 $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ を感性とした。検討薬剤は benzylpenicillin (PCG), ampicillin (ABPC), cefazolin (CEZ), cefotiam hexetil (CTM-HE), cefdinir (CFDN), fromoxef (FMOX), imipenem/cilastatin (IPM/CS), erythromycin (EM), clindamycin (CLDM), gentamicin (GM), arbakacin (ABK), minocycline (MINO), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), levofloxacin (LVFX), vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC), fosfomycin (FOM) の17薬剤である。

結 果

1. MRSA の分離状況

2005年の1年間に重複例を省いた総分離株数7,274株のうち *S.aureus* は入院599株、外来321株合計920株 (12.6%) であった。MRSA の分離は入院306株、外来59株で、*S.aureus* 検出に占める MRSA の割合は入院51.1%、外来18.4%であった。

2. MRSA 感染症の患者背景

MRSA 検出数における感染症発症数の割合は入院70例22.9%、外来19例32.2%であった。2005年の延べ入院患者17,3022人、新入院患者10,585人 (再入院含む) での発症率は0.66%であった。

MRSA 感染症を発生した入院患者の基礎疾患を表1、外来患者を表2、各診療科 (または臨床科) 別の検出数を表3に示す。入院患者では肺炎36例、腸炎17例が多く、敗血症は6例であった。肺炎の診療科別は呼吸器内科が16例、その他の内科が14例、外科系が6例であった。腸炎は外科系で8例、内科系で9例であった。外科系における感染は6例でそのうちカテーテル関連感染が4例であった。患者の予後は基礎疾患による死亡27例、治癒26例、保菌状態6例、転院4例、感染なし4例、予後不明が4例であった。死亡27名のうち、死亡時にMRSAの関与が疑われたのは肺炎6名、敗血症2名であった。明らかに保菌、感染なし、不明は合計14例であった。入院患者の血清総蛋白値は4.2~8.9g/dl・平均5.8g/dlと個人差があったが、血清アルブミン値は1.5~3.8g/dl・平均2.7g/dlと低かった。基礎疾患は癌22例・脳梗塞13例・慢性腎不全8例・糖尿病2例・その他12例・不明13例であった。一方、外来は皮膚科では膿瘍が多く、整形外科では滑膜炎も1例あった。尿路感染症は透析科と泌尿器科で各1名であった。

3. 薬剤感受性成績 (耐性率)

MRSA89株の抗菌薬耐性率を図1に示す。CLSIでは、MRSAは β ラクタム系抗菌薬をすべて耐性と判定することが義務づけられている。しかしながら実測値でのセフェム系抗菌薬は外来で一部感性株がみられた。GMは入院より外来での耐性株が多く42%だった。EM、CLDMは入院・外来ともにほとんどが耐性であり、60%を越えていた。FOMは入院で耐性率60%近くに達していたが、外来では30%ぐらいであった。今回の検討ではMRSA治療薬のVCM・TEICに耐性株はみられなかったが、ABKは

1株耐性であり、そのMIC値は8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考 察

当院のMRSA感染症の現状を把握するために2005年のMRSA感染症について検討した。分離した *S.aureus* のうちMRSAは365株39.7%であり入院306株、外来59株であった。MRSA感染者数は入院患者70人 (22.9%)、外来患者19人 (32.2%) であった。2005年の延べ入院患者17,3022人、新入院患者10,585人 (再入院含む) での発症率は0.66%であった。厚生省の感受性状況調査では300床以上の病院施設での *S.aureus* に占めるMRSAの検出率は約64%とされている¹⁾。各施設の報告でも、全体で60%前後、入院77%外来33%であり²⁻⁴⁾、2005年における当院のMRSA分離率は他の報告と比べると比較的に低率といえる。当院が一般市中病院であるという患者背景によると推測された。

2005年の新入院患者数に対するMRSA感染症発生率は0.66%であった。実際に感染症を把握し公表している施設は1996年の全国調査によれば14.6%と少ないが^{400~599床では0.9%台である⁵⁾}。その中で小林は目標達成値を1.0%と提案している⁵⁾。一般病院では根岸らの平均0.70%の報告があるが⁶⁾、当院では明らかに保菌・感染なし・不明14症例を除いた発症率は0.52%と低い発症率であった。MRSA分離率が高い施設での他の報告では、*S.aureus* に占める発症率は20%~30%である⁷⁾。病診連携や病院・介護施設間の患者転送は頻繁におこなわれており、重症患者転送時にMRSA感染症の持込もありえる。また当院では、抗菌薬の使用制限は現在のところ実施されておらず、今後MRSAの分離率が高くなった時にはMRSA感染症も高くなるのが危惧される。

入院におけるMRSA感染症患者は、重篤な基礎疾患を有した低栄養状態の患者であることは他の報告⁸⁾と同じであり、肺炎・腸炎が多かった。青木はMRSAによる院内肺炎はそれほど多くないが、発症した場合には致命的になると述べている⁹⁾。当院ではMRSAの関与が疑われた死亡では肺炎が多かったが、疾患名も肺炎が多かった。宍戸¹⁰⁾は喀痰からのMRSAは起因菌といえるのは少ないとしている。吉川らは喀痰からMRSAが分離された場合の発症基準を院内全体で基準化している¹¹⁾。それによれば、喀痰から純培養であるいは他菌種より優位に分離され、かつ他の一般菌に対する治療のみでは不十分と判定された場合となっている。具体的には臨床症状として呼吸器感染症を疑わせる症状 (咳、痰) があること。喀痰所見では膿性・膿粘性痰であり、喀痰の鏡検で好中球優位、菌貪食像が認められること。さらに患者病態は白血球が $8000/\text{mm}^3$ 以上、CRP陽性、TP6g/dl以下、Alb2.5/dl以下となっている。治療状況では一般菌に対する抗菌剤が4日以上投与され無効と細かく基準化している。当院では主治医が発症の確認をしており、主治医によって発症の判断基準が異なり、このことが肺炎で多数を占めた要因ではなからうかと推測された。松尾ら⁸⁾は内科領域の基礎疾患を有する患者にもMRSA腸炎が多いことを指摘しており当院でも同じであった。また松尾ら¹²⁾は呼吸器感染症の抗菌薬投与中にMRSA腸炎を引き起こすことが多いと報告している。現在のところ

ろ、当院は抗菌薬の使用制限はしておらず、さまざまな抗菌薬が投与されているものと推測され結果として腸炎が多いのかもわからない。敗血症は6例と少なかったが死亡例もあった。中心静脈カテーテル (CVC) 挿入時の高度バリアプリコーションは実施されているものの今後さらに徹底した管理が望まれる。1996年の調査⁵⁾では尿路感染症は肺炎に次いで問題となっている感染症であるが、当院では少なかった。

最近では MRSA による市中感染が発生し注目されている¹³⁾。外来患者においても MRSA 感染症が各診療科で発症しており、基礎疾患も膿瘍疹をはじめ、尿路感染症、滑膜炎、創傷感染症、中耳炎など多彩であった。今回、重症感染症例はみられなかったが市中に蔓延していることを裏付ける結果となった。

死亡時に MRSA が関与していたのではないかと疑われた症例は肺炎6例、敗血症2例の合計8例であった。肺炎での死亡例は青木⁹⁾の報告を裏付ける結果となっている。現在のところ創部感染症・腹腔内膿瘍での死亡例は発生していないが、消化器術後感染症で MRSA が検出された死亡率は33.9%と高い報告もある¹⁴⁾。術後感染症の発生予防に使用抗菌薬の変更で MRSA 検出を低下させたとの報告もある¹⁴⁾。当院では抗菌薬の使用制限は今のところ実施していないので、予防的抗菌薬投与にはさらなる注意が必要であろう。

MRSA 感染症に有効な抗菌薬は VCM<TEIC<ABK の順に MIC 値が高いと報告されている¹⁵⁾。大学病院では TEIC4~8 µg/ml、ABK8~32 µg/ml の報告もある^{16~18)}。当院では ABK8 µg/ml が1株であり、VCM・TEIC 耐性株はなかった。大学病院と一般市中病院における患者背景や抗菌薬投与の相違に加え、当院における MRSA の分離率が低いこともよい効果を与えているものと思われる。

また感染症と保菌状態の判定基準¹¹⁾、¹⁹⁾の徹底に感染症に詳しい専門看護師をはじめ、リンクナースの活用など、感染対策委員会のみならず今後検討していく必要もある。外来患者にみられる多彩な MRSA 感染症にも注意を向ける必要がある。当院には現在のところ感染制御室は設置されていないが、院内がオーダリングシステムになり院内のオンライン化が進む中、病院感染の管理を容易にできるシステムの構築も急務である。耐性菌を検出する微生物検査室の役割は大きい。検査データを絶えず監視しながら病院感染の早期対応の情報発信に努めたいと考えている。

文 献

- 医療情報システムセンター：平成11年度厚生省委託事業 抗生物質感受性状況調査報告書2000。
- 砂田淳子、浅利誠志。1998年から2000年度のメチシリン耐性ブドウ球菌およびペニシリン耐性肺炎球菌に関する近畿地区アンケートによる疫学調査報告。感染症学雑誌2003；17(5):331-339。
- 大槻雅子、西野武士。メチシリン耐性ブドウ球菌およびペニシリン耐性肺炎球菌に関する1998年近畿地区アンケート調査報告。感染症学雑誌2000；74(8):658-663。
- 奈田 俊、馬場なお志、後藤康仁、西尾小夜子、大蔵照子、中西由紀子、他。臨床検体からの MRSA 検出状況および薬剤感受性率の推移 1992~2003。日本臨床微生物学雑誌2004；14(4):215-22。
- 小林寛伊：平成8年度厚生科学研究院内感染総合対策耐性に関する研究 大矢商会 東京 1996。
- 根岸壮治、大村稔、堀内晋。MRSA に感染した入院患者の検討。埼玉県医学会雑誌2006；40(5)：484-489。
- 荒川創一、山下和彦、李 宗子、中野雄造、横山直樹、瀬尾 靖、他。外科領域 MRSA 感染症に対する tecoplanin の適正投与方法に関する検討。環境感染2006；21(1):17-23。
- 松尾取二、相原雅典、高橋浩。便よりメチシリン耐性ブドウ球菌が検出された34患者の臨床的及び病理学的検討。感染症学雑誌1991；65(11):1394-1402。
- 青木信樹 内科での MRSA への対応 賀来満夫、・大久保憲編集；実践 MRSA 対策 メディカ出版 94-100。
- 穴戸春美、永井英明、川上健司。MRSA 呼吸器感染症。日本臨床1992；50：157-162。
- 吉川博子、継田雅美、小田明、勝山新一郎、今井由美子、細川孝子、他。病院感染対策の効率化への試み —MRSA 陽性者、保菌と感染の判定—。環境感染 2000；15(3):252-258。
- 稲松孝思、巨鳥文子、増田義重、深山牧子、安達桂子、竹島寿男、他。MRSA 腸炎。日本臨床1992；50：1087-1092。
- 伊藤輝代、桑原京子、久保研、大熊慶湖、崔龍洙、平松啓一。市中感染型 MRSA の遺伝子構造と診断 (最新の知見)。感染症学雑誌2004；78(6):459-469。
- 花谷勇治、蓮見直彦。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による消化器術後感染症の現状と対策。感染症学雑誌1993；67(1):24-29。
- 永沢善三、草場耕二。Vancomycin, teikoplanin, arbekacin の臨床材料由来ブドウ球菌属に対する年次の感受性の推移。日本化学療法学会雑誌2001；49(11):633-641。
- 清祐麻紀子、高柳恵、永沢善三、小口晃、永山在明。TEIC 低感受性 MRSA 株による院内アウトブレイクの分子疫学的解析。感染症学雑誌2004；78(7):580-587。
- 千田敏雄、岡村昇、米山志津、大澤佳代、馬場千恵美、沢辺悦子、他。当院における2001年度分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の分子疫学的解析と薬剤感受性。日本臨床微生物学雑誌2003；13(1):8-14。
- 山崎勉、遠藤一博、富永一則、福田正高、前崎繁文、橋北義一、他。当院より分離された arbekacin 耐性メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 株の疫学的検討。感染症学雑誌2004；78(4):305-310。
- 国立大阪病院感染対策委員会編集 インフェクションコントロールの実際 院内感染予防対策ハンドブック 監修 厚生省保険医療局国立病院部政策医療課。

英 文 抄 録

Analysis of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

(MRSA) infection and its chemosensitivity in our institutes

Nagaoka Central General Hospital, Department of Clinical Laboratory; Clinical laboratory technologist¹⁾, Sanjo General Hospital, Department of Clinical Laboratory; Clinical laboratory technologist²⁾, Nagaoka Central General Hospital, Center of Respiratory Diseases; Internist³⁾ Youko Kaneko¹⁾, Tamiko Abe¹⁾, Akiko Andou²⁾, Akira Iwashima³⁾

Objective: MRSA infection and its chemosensitivity in our hospitals were analyzed for a prevention against infection.

Study design: Examined cases consisted of 70inpatients and 19outpatients, 89patients in total, who were diagnosed as an MRSA infection in 2005. Their

clinical bacterial materials were examined on chemosensitivity. An underlying disease, a nourishment state (serum total protein), a clinical course, and an outcome were also checked.

Results: On inpatients the occurrence was 0.66% and the underlying diseases consisted of pneumonia, enteritis, and sepsis. On outpatients the underlying diseases consisted of impetigo, synovitis, urinary tract infection, injury infection, middle otitis, and so on. Although there was no drug-resistant strain against VCM and TEIC, one ABK-resistant strain was found, MIC= 8 µg/ml.

Discussion: The criterion for the discrimination of carrier from illness is remained to be established.

Key words: MRSA infection, incidence, tolerance

表1 MRSA 感染症患者の基礎疾患 (2005年入院患者)

疾患名	症例数
肺炎	36
腸炎 (大腸炎含)	17
肺炎+腸炎	1
敗血症+カテーテル感染	2
敗血症+肺炎+カテーテル感染	2
敗血症+肺炎	1
骨盤内膿瘍 (肺炎・腸炎・敗血症)	1
カテーテル感染症	1
フォーレ感染症	1
創部感染症	4
腹腔内膿瘍	2
ドレーン感染症	1
胃ろう感染症	1

表2 MRSA 感染症患者の基礎疾患 (2005年外来患者)

疾患名	症例数
伝染性膿痂疹	6
膿痂疹	3
アトピー性皮膚炎	1
皮膚潰瘍	1
尿路感染症	2
中耳炎	1
創部感染症	1
創傷感染症	1
肘頭化膿性滑膜炎	1
腸炎	1
不明	1

表3 入院・外来患者における各診療科の検出状況 (2005年)

入院		外来	
呼吸器内科	19		
その他の内科	26	その他の内科	2
神経内科	2	小児科	2
		皮膚科	10
一般外科	17	一般外科	1
耳鼻咽喉科	2	耳鼻咽喉科	1
泌尿器科	1	泌尿器科	1
脳神経外科	2		
婦人科	1	整形外科	2

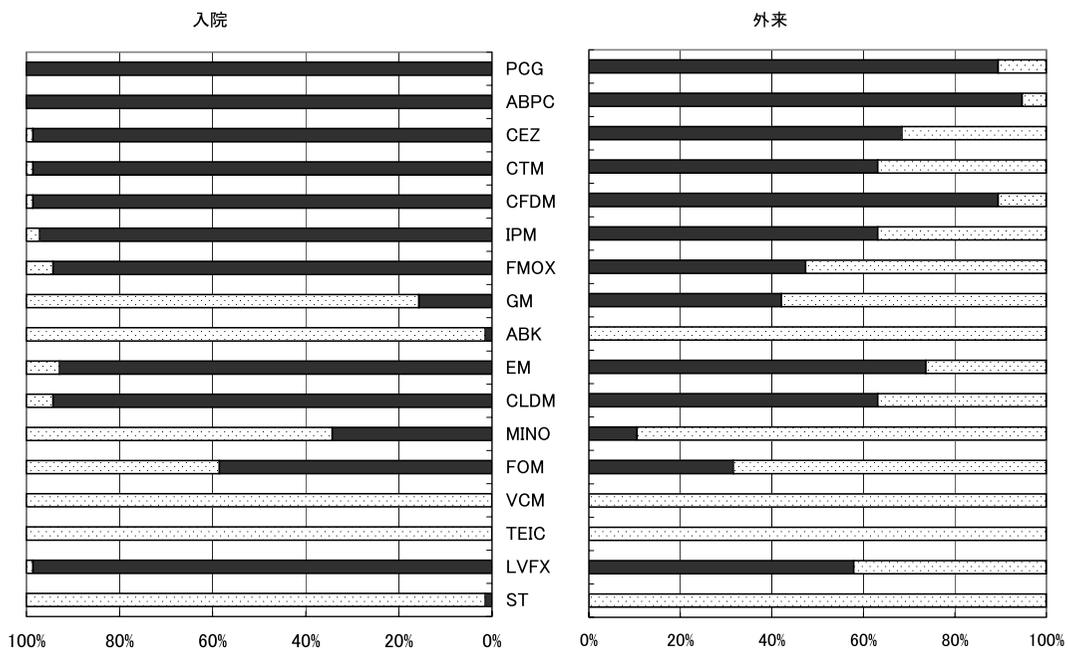


図1 MRSA に対する各種抗菌薬の耐性率 (2005年)

(2007/11/25 受付、英文抄録文責 編集部)