

論文要旨

題目 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の院内感染および
その防止に関する研究

指導教官 杉下知子教授

東京大学大学院医学系研究科
平成10年4月進学
博士後期課程
健康科学・看護学専攻

氏名 森那美子

<はじめに>

院内感染とは、「病院内での微生物接種によって惹起された感染」を指す。院内感染を防止するには、他の感染症防止対策と同様に、感染の三要素である感染源・感染経路・宿主を制御する必要がある。病院内には感染源・感染経路・様々な程度の易感染宿主が多数存在する。また感染源である患者は宿主にもなりうる。したがって、院内感染は様々な様式で起こりうるため、院内感染防止対策は柔軟なものでなければならない。

院内感染症起因菌の中で黄色ブドウ球菌は、菌血症の16.5%、創部感染の17.1%、呼吸器感染の16.1%を占め、いずれにおいても主要な起因菌である。黄色ブドウ球菌の中でも、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は治療に有効な抗菌薬がほとんど無いことから、院内感染防止対策上重要である。T病院は、1979年に初めてMRSAを検出した後、常在的に同菌の検出が続いている。院内サーベランスの始まった1989年以後、感染制御活動により大幅に減少したが、1992年以後はほぼ横ばい状態で、これ以上の制御が困難な状況にある(Fig.1)。したがって、院内感染防止対策上、現行のMRSA対策(手指消毒・手洗い・手袋およびマスクの使用・ガウンテクニック・環境整備・器材消毒・隔離など)を徹底させるとともに、あらたな方策の立案・実行が必要となった。今回は、「院内感染防止対策により院内感染を防止すること」および「今後の院内感染防止対策に有効な知見を得ること」を目的として、問題解決指向型の院内感染防止対策の手順「情報収集→分析→対策の立案→対策の実施→対策の評価」に則り、以下の研究を行った。

<研究1. 情報収集：T病院で分離したMRSAの生物学的・分子疫学的解析>

T病院に出現しているMRSAの生物学的および分子疫学的背景を明らかにする目的で、1998年4～5月に入院患者から分離した全MRSAに対して、生物学的指標（コアグラエゼ型別試験・薬剤感受性分類〔EM, CAM, MINO, AMPC, MIPIC, CEZ, GM, AMK, LVFX, IPM, ABK, VCM〕）・分子疫学的指標（Pulsed-field gel electrophoresis ; PFGE）を用いて疫学調査を行った。被検菌株92株中、コアグラエゼII型が86株（93.4%）で、他III型3株・IV型1株・VII型1株・分類不能1株であった。薬剤感受性分類では、ABK・VCMには全ての株が感受性であった。次にMINOおよびGM・AMK・に感受性を示す株が多く、この両者あるいはどちらかに感受性を示したものが86株（93.4%）あった。また、被検菌は平均8薬剤に対して耐性であった。PFGEでは、被検菌の30.4%が同一のバンドパターンを示しており、これらの株をTICSと命名した。PFGEバンドパターン上、TICSと同一起源である株（TICS Family, 7パターン）もあわせると、全被検菌の56.5%を占め、それ以外のパターンを示す株（non-TICS, 30パターン）と比較して優位であった。TICSおよびTICS FamilyはT病院24病棟中16病棟で出現していたため、院内流行株と位置づけた。

<研究2. 分析：T病院院内流行株と院内感染およびoutbreakとの関連の探索>

T病院におけるMRSA、特に院内流行株の動向を明らかにする目的で、院内流行株と1998年1～6月における院内感染およびoutbreakとの関連を探索した。本研究では、「1病棟で25日間に3人以上の新規MRSA検出患者が発生した場合」をoutbreakとした。1998年1～6月に、T病院では院内感染すなわち、新規MRSA検出患者が114人発生した。outbreakは8病棟で9件発生し、そのうち7件に院内流行株が関与していた（Fig.2）。outbreakで検出した株（55株）とoutbreak以外で検出した株（散発株；59株）との比較では、院内流行株はoutbreak時に有意に増加していた（ $p < 0.01$ ）。したがって、院内流行株は院内伝播しやすく、outbreakに関与していると推定した。

<研究3. 分析：院内流行株の起源の探索>

院内流行株の起源を探索する目的で、T病院に1988年1～12月までの期間に入院していた患者から分離し、保存されていた全てのMRSA70株について、PFGEを行った。この時点では院内流行株TICSは存在せず、TICS Family 2パターンが1株ずつ存在していたのみであった。1998年に出現した院内流行株以外のパターンを示す株（non-TICS）のうち、1988年には5パターン（4株・1株・1株・1株・1株）が出現していた。TICSは10年前には存在せず、1988年から1998年の間に、TICS Familyあるいは他の起源から派生したか、市中あるいは他医療機関から持ち込まれ、研究2に示したようにoutbreakを繰り返し、院内に伝播・拡散したと推測した。また、10年の期間を経て同一のパターンを示す株が存在したことから、これらは院内に定着した株で（hospital strain）あると推測した。

<研究4. 分析：院内流行株 TICS の拡散性に関する特性の検討>

院内流行株は、T病院に広く拡散し outbreak を起こしていることから、伝播に有利な特性をもつ可能性があると考えた。MRSA は接触感染で伝播する。感染源から遊離した MRSA は、宿主に付着するまで何らかの感染経路中に留まり、感染の機会を待つ。そこで、乾燥条件下における生存能力と、消毒薬に対する感受性を検討した。乾燥条件下では、無栄養時および栄養存在時（50%ウマ血清添加時）ともに、TICS と non-TICS では生存率に差を認めなかった。消毒薬感受性試験では、低濃度（0.005%）クロルヘキシジンに3分間接触した時は、TICS の生存率が有意に高かった。したがって、不適切な消毒薬の使用によって、TICS が選択された可能性がある。また MRSA 感染症治療にバンコマイシン（VCM）の静脈注射を用いていることから、VCM への感受性試験を行ったところ、TICS と non-TICS の中央値はともに $1.0 \mu\text{g/mL}$ で、最頻値はそれぞれ $1.0 \mu\text{g/mL}$ と $0.75 \mu\text{g/mL}$ であった。MIC の分布に有意な差を認められた（ $p < 0.01$ ）。VCM の通常使用濃度より低い濃度での現象であるため、VCM 治療によって TICS が選択され拡散したとは考えられなかった。低濃度クロルヘキシジンおよび低濃度 VCM への抵抗性は、TICS の拡散性を説明する主要な特性ではないと思われるが、non-TICS と生物活性に何らかの違いがあることを示すものであり、その特性の違いを反映する現象であろうと考えた。

<研究5. 対策の立案・実施・評価：T病院胸部外科における outbreak の制御>

院内流行株が outbreak に関与していることから、outbreak の制御によって院内流行株の拡散を制御できると考えた。調査期間中に胸部外科病棟で outbreak が進行していたため、制御策としてムピロシン（MUP）ブランケットユースを実施し、効果を検討した。介入後 outbreak は収束し、新規 MRSA 検出患者が有意に減少した（ $p < 0.01$ ）。したがって、MUP ブランケットユースの有効性が認められた。

<結論>

今回の研究により、T病院における MRSA による院内感染について、以下が明らかになった。

- ① T病院には分子疫学的に優位な株（院内流行株）が存在し、院内に広く分布している。
- ② 院内流行株は、outbreak に関与している。
- ③ 院内流行株は、10年前にT病院には存在せず、この10年間のある時点で出現し、院内に拡散した。
- ④ 院内流行株は低濃度クロルヘキシジンおよび低濃度 VCM に対して抵抗性を示す。
- ⑤ MUP ブランケットユースによって、院内流行株の関与する outbreak が制御できた。

以上をふまえ、今後は既存の院内感染防止対策とともに、消毒薬および抗菌薬の適正使用の指導・確認、適宜 MUP ブランケットユースを行い、院内流行株を含めた MRSA の院内感染防止対策を推進していく必要があると考える。

また今後、院内流行株の起源および周辺地域への広がりについて調査し、出現頻度や臨床での振るまいを把握して、出現の危険度やベースラインを設定すること、および拡

散性を説明する性質についてのさらなる検討が必要であると考え。

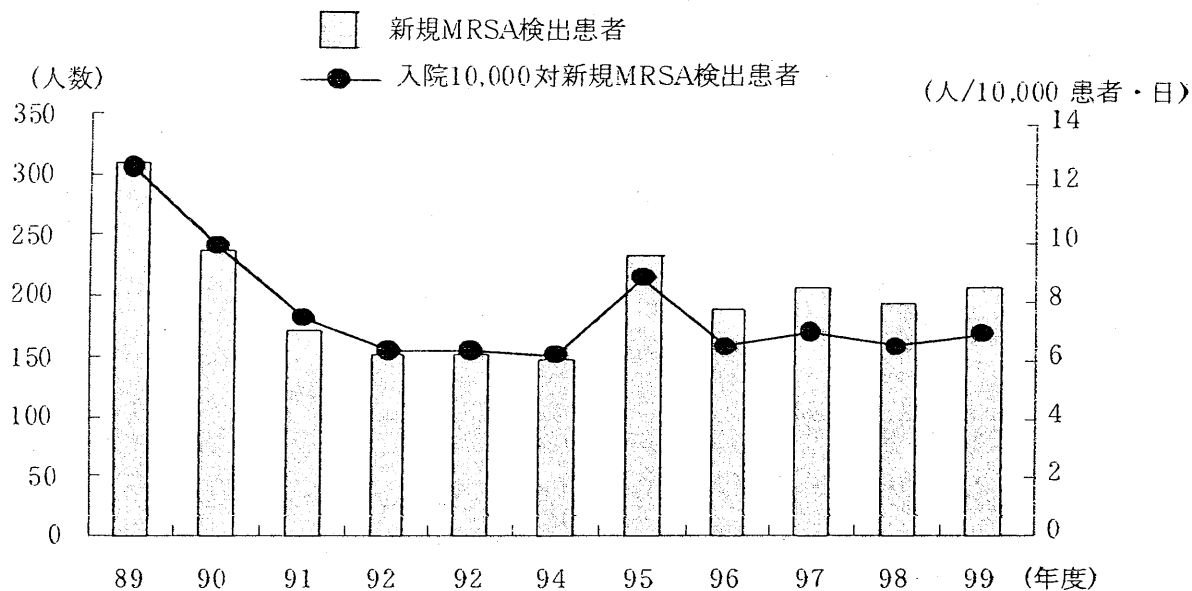


Fig-1 年度別新規 MRSA 検出患者数

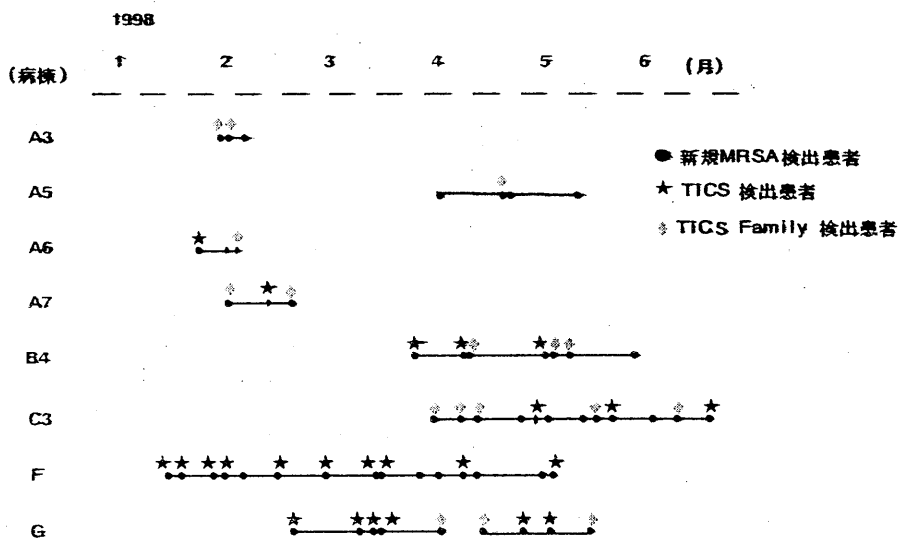


Fig.2 1988年1~6月までの各病棟における outbreak 発生状況