

審査の結果の要旨

氏名 森那美子

<はじめに>

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。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。本研究では、「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、以下の研究を行った。

<研究1. 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(コアグラゼ型別試験・薬剤感受性分類[EM, CAM, MINO, AMPC, MPIP, 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(研究1-1)。被検菌株92株中、コアグラゼ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%)であった。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。

T病院における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(研究1-2)。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。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 1-2 の結果より，院内流行株は，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（研究 1-3）．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．

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 MRSA 70 株について，PFGE を行った（研究 1-4）．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 1-2 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 2. 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。

- ①T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。
- ④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。
- ⑤MUP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える。

以上、本論文は院内感染におけるMRSAの解析から、院内流行株の存在を明らかにするとともに、院内流行株の生物学的・生態学的特性の解明への糸口を見出している。これは、今後の感染制御学および感染看護学の発展に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。