
原 著

救命救急センターにおけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) 検出者の細菌型別と GIS による疫学的研究

佐 藤 延 子

新潟大学大学院医歯学総合研究科
地域疾病制御医学専攻公衆衛生学分野
(主任：鈴木 宏教授)

**Epidemiological Study of MRSA (methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)
Positive Patients in the Emergency Center by using Bacterial Strain Typing and GIS**

Nobuko SATO

*Division of Public Health
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Studies
(Chief: Prof. Hiroshi SUZUKI)*

要 旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) が、医療関連感染の主要な原因菌として 1980 年代から登場し、増加傾向にある。医療施設内において MRSA が多発するのは、集中治療室 (Intensive Care Unit: ICU) に次いで救命救急部門であり、特に救命救急センターは外部から病院への侵入門戸となる事から、センターにおける MRSA のキャリア発生防止対策は重要な課題である。しかし、救命救急センターに搬送される患者の MRSA の疫学的解析の報告は限られている。なお、MRSA の検索法として、各種抗菌薬の感受性試験、Coagulase タイピング、Ribotyping, パルスフィールドゲル電気泳動 (pulsed field gel electrophoresis PFGE) タイピングに加えて、薬剤耐性の高度化に関する遺伝子の検出など、抗菌薬活性や耐性遺伝子との比較報告がされている^{1) - 4)}。

本研究において、新設された救命救急センター開所直後からの MRSA 発生を追跡し、当センターでの MRSA 発生動向の疫学解析として患者情報、細菌検査成績を活用した薬剤感受性成績、菌株の PFGE によるタイピング、さらには MRSA 発生の経時推移と発生病床の関連を、com -

Reprint requests to: Nobuko SATO
Department of Laboratory Medicine
Tohoku University Hospital
1 - 1 Seiryō - machi Aoba - ku,
Sendai 980 - 8574 Japan

別刷請求先：〒 980 - 8574 仙台市青葉区星陵町 1 - 1
東北大学病院診療技術部検査部門 佐藤 延子

puter assisted drafting (CAD) データの病床マップを作成しての地理情報システム (geographical information system: GIS) による空間疫学解析も行った。

新設された救命救急センター開所直後の2006年10月から2008年5月までの期間に、入院患者49例からMRSAが分離された。調査期間の救命救急センターのMRSAの保菌率は0.3%から2.14%に推移し(平均1.03%)、2007年の冬季に増加がみられ、熱傷患者に起因していることが特徴とされた。また病院全体では春季に増加しており、この時期にスタッフの移動や新人の配属、実習生の教育開始などが集中し、院内感染への対応が不十分な時期とも一致していた。PFGEを基準とし、耐性機構が異なり幅広い最小発育阻止濃度(Minimum Inhibitory Concentration MIC)を示すminocycline(MINO)、gentamicin(GM)、fosfomycin(FOM)、levofloxacin(LVFX)の4薬剤の感受性タイプの一致は75.5%であり、感受性パターンによる識別の有用性が示された。救命救急センター開所当初に発生したMRSAはPFGEタイプC4であり、これらの患者8例中5例が熱傷患者であり、環境の定着菌を取り込みセンターに最初に定着した菌の可能性が高く、環境の改善による除去が必要と思われた。MRSAの院内感染をCADデータ上でGISとしての空間解析により、MRSA発生の多い病床が特定化され、さらには特異なPFGEタイプの患者の病床が近接しあい、初回発生から次例への発生間隔が一週間程度と短期間である事が特徴とされた。

以上、救命救急センターにおけるMRSAの発生を検討し、2007年の冬季とセンター内での治療・看護の集中病床での多発が明らかになった。さらには、疫学手法として、PFGE法ではなく耐性機序の異なる4薬剤の感受性パターンによる解析と、GISシステムとCADデータの一体化による病床毎の時系列発生監視法の有用性が示された。

キーワード：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)、救命救急センター、疫学、地理情報システム (geographical information system: GIS)、パルスフィールドゲル電気泳動法 (pulsed field gel electrophoresis: PFGE)、感受性パターン

はじめに

黄色ブドウ球菌がペニシリン(PCG)耐性を獲得し、次いでペニシリンナーゼ産生黄色ブドウ球菌に有効なメチシリン(methicillin)に耐性を獲得したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)が、医療関連感染の主要な原因菌として1980年代から登場した⁵⁾⁶⁾。欧米では1993年以降MRSA感染による死亡率が増加しており、これには市中感染型MRSA(community acquired MRSA; CA-MRSA)の関与が示唆されている⁷⁾⁸⁾。

医療施設におけるMRSA感染の発生部署として、集中治療室(Intensive Care Unit ICU)が一番多く、次いで救命救急部門である⁹⁾¹⁰⁾。特に、救命救急センターにおけるMRSAのキャリア発

生防止対策は重要な課題のひとつである。救命救急センターは患者の搬入時に保菌状況が不明のまま処置にあたらなければならず、外部から病院への侵入門戸となりうる。この背景として、全身管理を優先する症状の悪化した患者が多く、人工呼吸器や中心静脈カテーテルなどの使用は感染のリスクが高め、看護や治療処置の利便性から患者が広いスペースに集中して収容されていることが多く、伝播しやすい状況にある。しかし、救命救急センターに搬送される患者のMRSA発生の疫学的解析の報告は限られている¹¹⁾。

MRSAの疫学解析法として、薬剤感受性パターンとコアグララーゼ型、ファージ型、エンテロトキシン型、PFGEによるタイピングが用いられる¹²⁾。なお、薬剤の種類によって、耐性を持つ菌株が同一のPFGEタイプであることや、特定の耐性遺伝

子を持つことも報告されている¹³⁾。

2006 年 10 月に東北大学病院に高度救命救急センターが新設された。当センターは、外部からの院内への侵入門戸でもあり、搬送された患者が入院後に病院全体の臨床各科と関わっており、センターの MRSA の発生状況の把握は重要課題となった。今回、当センターでの MRSA 発生動向をより明確にすることを目的とし、患者情報、細菌検査成績を活用した薬剤感受性成績による感受性パターン、菌株の PFGE パターンにより、MRSA の疫学を解析した。さらに、MRSA 発生の経時推移と発生病床の関連を、computer assisted drafting (CAD) データの病床マップを作成する地理情報システム (geographical information system : GIS) として検討する新しい手法による空間疫学解析も試みた。

材料と方法

対象

東北大学病院の高度救命救急センターが開所した 2006 年 10 月 1 日から 2008 年 5 月まで当センターに入院し、MRSA が検出された 49 名を調査対象とした。本院の診療システムから入手できる患者背景、滞在日数、MRSA が初めて検出されるまでの日数、検査材料、MRSA の薬剤感受性成績、病床位置などの情報をもとに調査した。さらには、分離 MRSA 株を用い、薬剤感受性検査、PFGE を行った。

微生物検査：細菌の培養と同定

患者の検査材料はニッスイプレート羊血液寒天培地（日水製薬）に培養した。発育したグラム陽性球菌をマニットソルト卵黄寒天培地（極東製薬）、MDRS-II 寒天培地（極東製薬）に塗抹して発育の有無を確認し、MRSA のスクリーニングを行った。薬剤感受性検査を実施し、oxacillin (MIPIC) の感受性が $4 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌株についてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 MRSA とし、検出された MRSA は入院後初めて分離された株を調査の被検菌株とした。

薬剤感受性検査と PFGE

薬剤感受性検査は、日常業務で使用している自動細菌検査装置 VITEK-II（シスメックス）を用いた。使用した抗菌薬は専用の感受性用カード（AST-P546）に含まれるオキサシリン (MIPIC)、ペニシリン G (PCG)、アンピシリン/スルバクタム (SBT/ABPC)、セファゾリン (CEZ)、セフロキシム (CXM-AX)、イミペネム (IPM)、アルベカシン (ABK)、エリスロマイシン (EM)、クリンダマイシン (CLDM)、バンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)、トリメトプリム/スルファメトキサゾール (ST)、ミノサイクリン (MINO)、ゲンタミシン (GM)、ホスホマイシン (FOM)、レボフロキサシン (LVFX) である。検査結果の判定は米国臨床検査標準委員会 (Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI) に定められた基準¹⁴⁾に従って、最小発育阻止濃度 (MIC) の測定値から感受性 (susceptible : S)、中間 (intermediate : I)、耐性 (resistant : R) のカテゴリー判定を行った。

MRSA の遺伝子解析と PFGE

被検菌株はブレインハートインフュージョン液体培地（日水製薬）に接種して 18 ～ 20 時間振とう培養した菌液を使用した。試薬キットは Gene Path Group 2 (BIO-RAD 社)、制限酵素は Sma I (25 unit/ml) を用いた。電気泳動の条件は BIO-RAD の Genepath 電気泳動 CCEF Mapper プログラム 1 に従い、電圧 6V/ml、角度 120 度、総泳動時間 19.5 時間、Initial 5.3 sec. Final 34.9 sec. で行った。コントロールとして、Lambda ladder を同時に泳動した。

菌株の PFGE パターンは解析プログラム (GelCompar II Applied Maths) を用いて解析を行い、100 % の一致をもって同一タイプとし、Tenover らの基準に従った¹²⁾。

MRSA の 4 薬剤への薬剤感受性成績によるパターン分類と PFGE タイプとの関連性

感受性検査対象の薬剤の中で、MRSA に対して MIC 値が感受性から耐性まで幅広く、耐性機構の

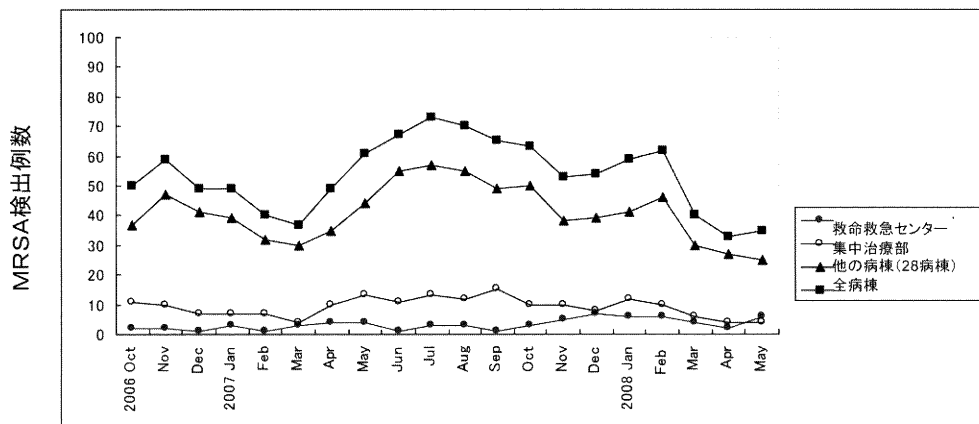


図1 東北大学病院における MRSA の検出状況 (2006 年 10 月～2008 年 5 月)

異なる MINO, GM, FOM, LVFX の 4 薬剤を選択し、これらの薬剤への感受性パターンと PFGE タイプの比較を行った。

MRSA の PFGE タイプ別発生状況と GIS による MRSA 発生管理へのアプローチ

救命救急センターの設計図の CAD データ (Computer Assisted Drafting : Auto CAD DXF) を GIS ソフトを用いて GIS ファイル形式に変換した病棟マップ上の病床で、患者の MRSA の発生箇所、発生時期、発生タイプの確認を行った。

結 果

救命救急センターにおける MRSA の検出状況

2006 年 10 月から 2008 年 5 月までの本院全体の MRSA 検出者は月平均 49.2 名、救命救急センターは月平均 3.4 名、本院で最も多く MRSA が分離される部署は集中治療部であり、月平均 9.2 名であった。

月毎の検出者の推移では、救命救急センターの MRSA の保菌率は 0.3 % から 2.14 % に推移し (1.03 %), 2007 年 11 月から 2008 年 2 月にかけて保菌率の高い期間が観察された。本院全体の

MRSA 検出者数と救命救急センターと ICU 以外の臨床科における検出推移では、2007 年 1 月から 3 月は減少傾向であるが 4 月以降に増加し、2008 年 3 月も減少、4 月以降再び増加の兆しが見られた (図 1)。

MRSA 検出患者の背景

調査期間中の救命救急センターの MRSA 検出患者 49 名であり、年齢は 14 歳から 89 歳までの平均年齢は 61.1 歳、男性 37 名、女性 12 名であった (表 1)。当センター入院後に MRSA が初めて検出された検査材料は喀痰が 24 例 (49.1 %) で最も多く、CV カテーテル 8 例 (16.3 %), 糞便 6 例 (12.2 %), 血液 5 例 (10.2 %), 膿汁 4 例 (8.2 %), 創傷 1 例, カテーテル尿 1 例であった。入院後 MRSA が初めて検出されるまでの日数は平均 13.3 日 (0 日～80 日) であった。2 日以内で持ち込みと考えられる例が 8 例、3～10 日以内の検出例は 20 例と最も多く、7 日と 8 日までの検出が 45 % を占めた。入院時の疾患は熱傷が最も多く、全体の 32.7 % (16 例) を占め、次いで髄膜炎、脳内出血、呼吸困難がそれぞれ 6.1 % (3 例)、肺炎、脳梗塞、脳挫傷、敗血症がそれぞれ 4.1 % (2 例) であった。

表 1 MRSA 患者背景 (1)

患者番号	年齢	性	入院日	入院期間	入院からMRSA 検出までの日数	感受性 パターン	PFGE タイプ	臨床材料	入院時疾患
1	85	男	2006.10.4	20	7	a	B2	喀痰	熱傷
2	15	男	2006.10.14	10	9	d	C4	CV カテーテル	熱傷
3	43	男	2006.10.16	23	21	d	C4	カテーテル尿	急性薬物中毒
4	69	女	2006.11.9	1	0	a	B2	喀痰	転倒後背部痛
5	64	男	2006.11.13	189	21	d	C4	創傷	熱傷
6	45	女	2007.3.6	14	2	n	A4	CV カテーテル	髄膜炎
7	80	男	2007.3.19	20	7	d	C8	喀痰	呼吸困難
8	78	女	2007.3.23	13	6	d	C9	糞便	回転性眩暈
9	81	女	2007.3.31	18	5	d	C6	喀痰	脳内出血
10	75	男	2007.4.23	45	23	d	C7	膿汁	熱傷
11	89	男	2007.5.1	18	6	a	B1	喀痰	肺炎
12	75	男	2007.10.22	32	8	c	C3	喀痰	脳梗塞
13	81	男	2007.5.22	46	0	a	B1	喀痰	熱傷
14	14	男	2007.6.26	18	13	e	A1	CV カテーテル	熱傷
15	62	男	2007.7.5	5	2	k	B3	喀痰	腹部大動脈破裂
16	54	男	2007.7.6	8	3	e	A1	喀痰	急性心不全
17	72	男	2007.8.5	6	1	k	F	糞便	不明熱
18	36	男	2007.8.6	52	28	k	F	CV カテーテル	外傷性肝破裂
19	45	男	2007.8.12	21	2	e	A1	喀痰	脳挫傷
20	78	女	2007.8.17	8	7	k	F	糞便	呼吸困難
21	79	男	2007.9.26	79	19	d	C4	喀痰	熱傷
22	85	男	2007.10.6	25	16	c	C3	喀痰	脳挫傷
23	60	男	2007.10.18	84	53	c	C3	喀痰	脳梗塞
24	47	女	2006.12.25	32	28	d	C4	喀痰	熱傷
25	53	男	2007.10.30	18	8	c	C3	CV カテーテル	骨盤骨折
26	36	男	2007.11.1	26	4	h	A5	血液	敗血症
27	48	男	2007.11.11	34	11	c	C3	喀痰	熱傷
28	57	男	2007.11.19	19	15	d	C4	喀痰	熱傷
29	63	男	2007.1.23	60	6	b	B4	膿汁	熱傷
30	62	男	2007.11.18	20	15	c	C3	CV カテーテル	胸部大動脈損傷

表1 MRSA患者背景(2)

患者番号	年齢	性	入院日	入院期間	入院からMRSA 検出までの日数	感受性 パターン	PFGE タイプ	臨床材料	入院時疾患
31	78	男	2007.12.13	95	4	a	B2	喀痰	熱傷
32	55	男	2007.12.17	6	1	c	A2	糞便	髄膜炎
33	70	男	2008.1.9	36	16	d	C4	喀痰	髄膜炎
34	48	女	2008.1.1	31	26	g	C1	血液	糖尿病性昏睡
35	73	男	2008.1.4	32	3	m	E	喀痰	熱中症
36	66	男	2008.1.14	8	7	g	C1	血液	熱傷
37	44	男	2008.1.20	78	38	c	C3	CV カテーテル	熱傷
38	93	女	2008.1.22	29	21	g	C1	CV カテーテル	肺炎
39	74	女	2008.1.25	41	13	g	C1	喀痰	脳内出血
40	77	女	2008.1.7	47	8	g	C1	喀痰	呼吸不全
41	65	男	2008.2.8	56	1	e	A1	血液	褥瘡感染
42	64	男	2008.3.12	15	7	e	A3	血液	熱傷
43	18	女	2008.3.21	74	24	e	A3	喀痰	劇症型心筋症
44	34	男	2008.3.30	30	8	d	C4	糞便	急性膀胱炎
45	80	男	2008.4.19	39	23	f	C5	糞便	急性腹膜炎
46	41	女	2008.3.3	85	80	f	C5	膿汁	熱傷
47	54	男	2008.5.7	29	20	d	C1	膿汁	ガス壊疽
48	57	男	2008.5.25	16	3	i	D	喀痰	脳内出血
49	72	男	2008.5.8	59	4	e	C2	喀痰	敗血症性ショック

薬剤感受性成績

49 症例 49 株の薬剤感受性成績を薬剤毎の判定基準¹⁴⁾を基にした感受性率では, MIPIC, PCG, ABPC/S, CEZ, CXM/AX の 5 薬剤は全て耐性であり, ABK, VCM, TEIC, ST の 4 薬剤は 100 % 感受性であった(表 2). IPM, EM, CLDM, MINO, GM, FOM, LVFX の感受性率は, それぞれ 4.1 %, 2.0 %, 4.1 %, 14.3 %, 57.1 %, 32.7 %, 2.0 % であった.

PFGE パターン解析

分離された 49 例 49 菌株の MRSA の PFGE 解析では, A から F の 6 タイプに分類でき, A は 9 菌株, B が 7 菌株, C が 28 菌株, D, E は 1 菌株, F は 3 菌株であった(図 2). さらに A は 5 つのサブタイプに, B は 4 つのサブタイプ, C は 9 つのサブタイプ, 合計して 21 タイプであった.

PFGE タイプと薬剤感受性パターン

菌株毎に感受性に相違が見られた MINO, GM,

表 2 各種薬剤への感受性成績

	感受性 S (%)	中間 I (%)	耐性 R (%)
MPIPC	0.0	0.0	100.0
PCG	0.0	0.0	100.0
ABPC/S	0.0	0.0	100.0
CEZ	0.0	0.0	100.0
CMX-X	0.0	0.0	100.0
IPM	4.1	0.0	95.9
ABK	100.0	0.0	0.0
EM	2.0	0.0	98.0
CLDM	4.1	0.0	95.9
VCM	100.0	0.0	0.0
TEIC	100.0	0.0	0.0
ST	100.0	0.0	0.0
MINO	14.3	12.2	73.5
GM	57.1	12.3	30.6
FOM	32.7	0.0	67.3
LVFX	2.0	32.7	65.3

オキシサリン(MPIPC)、ペニシリンG(PCG)、
 アンピシリン/スルバクタム(SBT/ABPC)、セフトラゾリン(CEZ)、
 セフトキシム(CXM-AX)、イミペネム(IPM)、アルベカシン(ABK)、
 エリスロマイシン(EM)、クリンダマイシン(CLDM)、バンコマイシン(VCM)、
 テイコブラニン(TEIC)、トリメトプリム-スルホメキサゾール(ST)、
 ミノサイクリン(MINO)、ゲンタマイシン(GM)、ホスホマイシン(FOM)、
 レボフロキサシン(LVFX)、

FOM, LVFX の 4 薬剤において、感受性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) のカテゴリーの組み合わせにより、a から n の 12 パターンに分類した (表 3)。感受性パターン (a ~ n) と PFGE タイプ (A ~ F) の関連において、4 薬剤全て耐性の a は B1, B2 に相当した。d は 13 例 (26.5 %) と一番多く見られた。C4 が 8 例、C1, C6, C7, C8, C9 がそれぞれ 1 例であった。C4 の 8 株は全て d であった。c は C3, A2 に相当し、C3 は 7 菌株全て c と一致した。GM が感受性で他の 3 剤が耐性と中間値を示す c, d は C3, C4 が多くを占めた。k は F との一致が見られ、C1 は 5 株全てが g であった。1 例のみの検出例であるが 4 薬剤全て感受性である i は D であった。同様に E は m であった。一つの感受性パターンが複数の PFGE タイプの分類であった場合は、一番多く占めるタイプを主タイプとすると、PFGE タイプと感受性パターンとの一致率は 75.5 % であった。

GIS による MRSA 患者の発生と病床の経時的推移解析

PFGE タイプ毎の経時的な 49 例の発生頻度において、複数回の発生から伝播の可能性が示唆されたのは A, C (C1-C5), F であった。これらの月毎の発生、入院期間、MRSA が初めて検出された初発検出日からの経過日数を検討した (図 3)。ただし、初発検出日からの経過日数が多くて連続した発生と考えにくい場合は、経過日数は削除した。

2006 年 10 月から 2007 年 1 月の期間は C4、次に 2007 年 6 月から 8 月に A1, F が 8 月に 3 例、続いて C3 が 2007 年 10 月に、そして、再び C4 が 10 月から 2008 年 1 月、間隔において再び 2008 年 4 月の発生が確認された。それぞれの PFGE タイプが時系に沿って入れ替わった形での流行が認められた。

各タイプ別に最初の発生から次の各発生までの期間と各発生間隔の平均日数をみると C1 (6 例) は 6 ~ 28 日 (7 日)、C3 (7 例) は 8 ~ 48 日 (平均 9.6 日) と患者 37 の 78 日、C5 (2 例) は 10 日、F (3 例) は 18 ~ 28 日 (平均 14 日) の発生

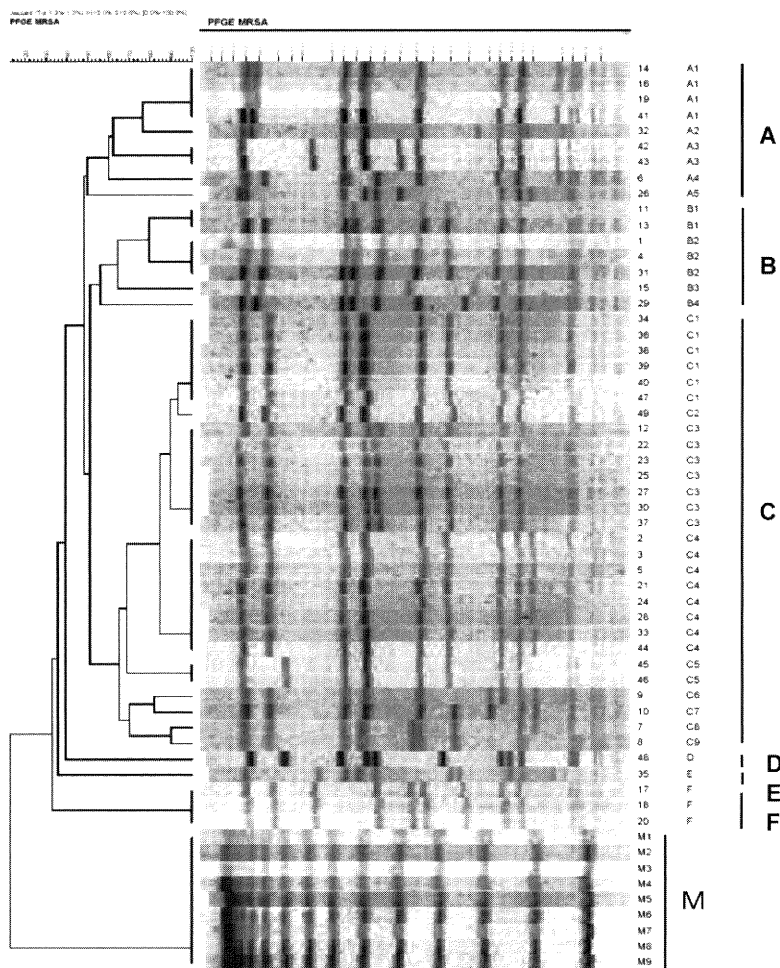


図2 パルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE) による MRSA (49 株) の系統樹解析
M:Lamda Ladder サイズマーカー

であった。C4 (8 例) の発生は 2 つの時期に分かれて 13 ～ 59 日 (平均 19.7 日) と 50 日 ～ 173 日 (平均 52 日) であった。A1 (4 例) の発生は 2 つの時期に分かれて同日、36 日後と 5 ヶ月離れて見られた。C1 は各発生間隔の平均が 7 日と他のタイプに比べて短かった。

49 例の MRSA の発生は救命救急センターの全 20 床のうちの 12 床であり、センターの病床毎の経時的な発生の推移を PFGE タイプ別に検討した (図 4-1)。A1 は 2 例が同日の検出であったが

病床は離れており、F も病床は近接していなかった。C4 も病床は離れており、同じ病床で 2 例の検出があっても発生時期には数ヶ月の間隔があった。C1 と C3 の発生は病床が近接しており、初めての発生から各発生間隔の平均日数が 10 日以内と他の PFGE タイプに比べて短期間であった。病床番号①、②、③がそれぞれ 7 例、6 例、6 例、個室の病床⑧と⑩も 6 例と 7 例で発生例数が多かった (図 4-2)。

表3 MRSA 4 薬剤（MINO, GM, FOM, LVFX）への感受性パターンと PFGE タイプ

感受性 パターン	MINO	GM	FOM	LVFX	菌株数	PFGE タイプ（菌株数）
a	R	R	R	R	5	B2 (3) B1 (2)
b	R	R	R	I	1	B4 (1)
c	R	S	R	R	8	C3 (7) A2 (1)
d	R	S	R	I	13	C4 (8) C1 (1) C6(1) C7(1) C8 (1) C9(1)
e	R	R	S	R	7	A1 (4) A3 (2) C2 (1)
f	R	S	S	I	2	C5 (2)
g	I	I	R	R	5	C1(5)
h	I	I	S	R	1	A5 (1)
i	S	S	S	S	1	D (1)
k	S	S	S	R	4	F (3) B3 (1)
m	S	R	S	R	1	E (1)
n	S	R	R	R	1	A4 (1)

MIC 値のブレイクポイント

S (感受性) : MINO (≤ 4), GM (≤ 4), FOM (≤ 32), LVFX (≤ 2)

I (中間) : MINO (8), GM (8), FOM (なし), LVFX (4),

R (耐性) : MINO (≥ 16), GM (≥ 16), (8), FOM (≥ 64), LVFX (≥ 8)

MINO:ミノマイシン, GM:ゲンタミシン, FOM:ホスホマイシン, LVFX:レボフロキサシ

考 察

院内感染発生防止の重要な対策は新規発生者の確認と管理であり、特に救命救急センターに収容される患者の特徴として、緊急で重症度の高く易感染性のリスクを有する例が多かったり、他施設からの紹介時点で MRSA の感染者や保菌者である可能性などを持っている。調査期間の救命救急センターの MRSA の保菌率は 0.3 % から 2.14 % に推移し、平均 1.03 % であった。2007 年の冬季に増加傾向となり保菌率が高いことは、この時期の熱傷患者の発生と関連していることが特徴とされた。本院全体の MRSA の検出推移をみると救命救急センター以外の臨床科では、春期に増加する傾向がみられた。このことは、本院の過去のデータからも例年みられる傾向で、4 月にスタッフの

移動や新人の配属、実習生の教育開始などが集中し、十分な院内感染への対応ができない時期とも一致しており、今後の改善点と思われた。

我々は日常検査のデータとして容易に取得できる状況を生かすべく、耐性機構の異なる MINO, GM, FOM, LVFX の 4 薬剤の感受性成績の組み合わせパターンと PFGE タイプを比較検討し、75.5 % と高い一致率を確認し、本手法による感染疫学への応用が可能であることが示唆された。他の薬剤の組み合わせではあるが PFGE と感受性成績による高い一致が報告されている¹⁵⁾。今回は、4 薬剤がすべて耐性であるのは PFGE タイプ B, GM が感受性で他剤が耐性を示す菌株はタイプ C, FOM が感受性で他剤が耐性のものはタイプ A, LVFX が耐性で他剤が感受性はタイプ F, すべて感受性はタイプ D と分類が可能であった。感

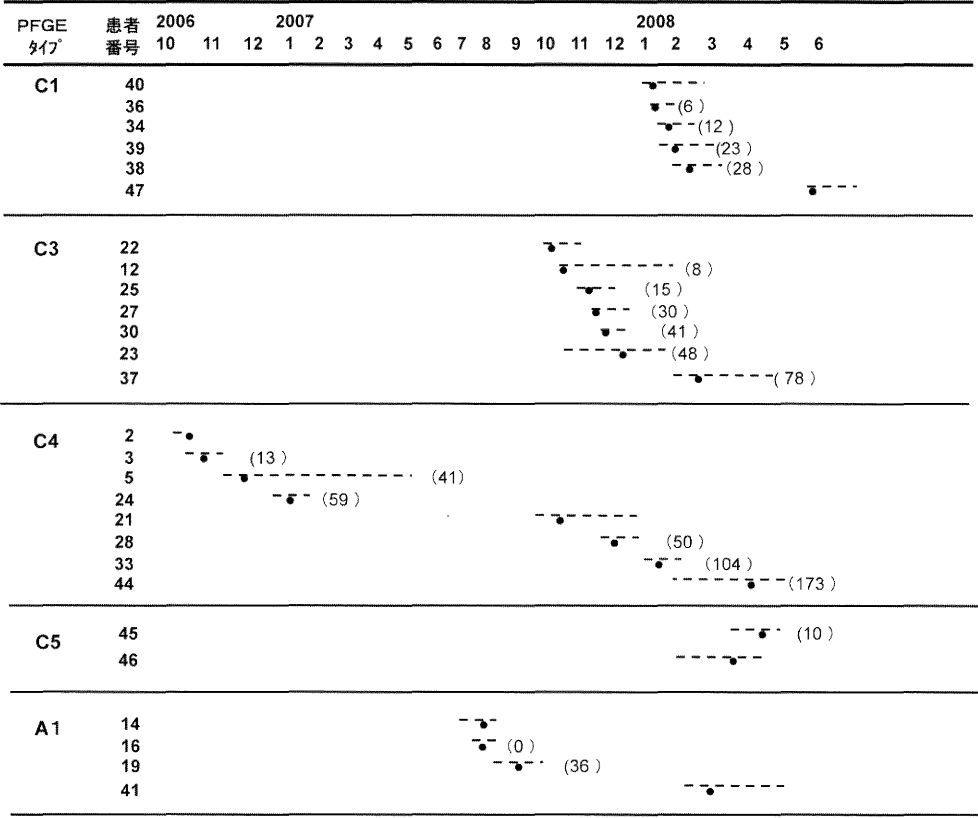


図3 パルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）タイプ別にみた MRSA 検出例の経時推移
●：MRSA 検出日，破線：入院期間，括弧内の数字は初回の MRSA 検出後の経過日数を示す。

受性パターンによる識別は MRSA の発生例毎に日常検査の範囲で随時確認ができ，流行初期の把握に役立つと思われる．今回感受性パターンの確認には自動細菌検査装置 VITEK-II システムを用いたが，CLSI の判定基準による薬剤感受性のカテゴリー判定であれば他の測定法でも活用可能と思われる．さらには，分子生物学的手法による MRSA 株の解析を用いる方向もあるが，一般病院の日常業務として行うには経費，必要時間の点から難しく，我々の方法のような簡便法としての薬剤感受性成績の活用もあると思われた．

市中感染型 MRSA（community acquired MRSA; CA-MRSA）と院内感染型 MRSA（Hospital

acquired MRSA; HA-MRSA）の感受性を比較し¹⁶⁾ CA-MRSA は LVFX が感受性であることで HA-MRSA との識別が可能であるとされる．今回の研究において，49 症例中 LVFX が感受性であったのは感受性パターン i の脳出血の 1 例であった．救命救急センター入院前の入院歴はなく，1 例のみの PFGE タイプ D であった．このことは，搬送された患者が新たなタイプの MRSA キャリアとして院内感染へとつながっていく可能性があったが，幸いこの例は在院日数が比較的短く，これは回避された．

MRSA の発生を経時的に観察すると，流行タイプが明らかになった．救命救急センター開所当初

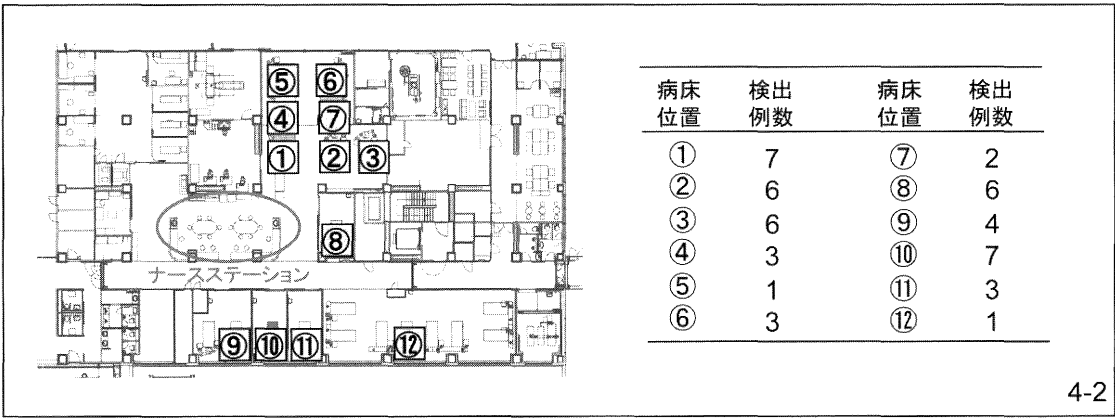
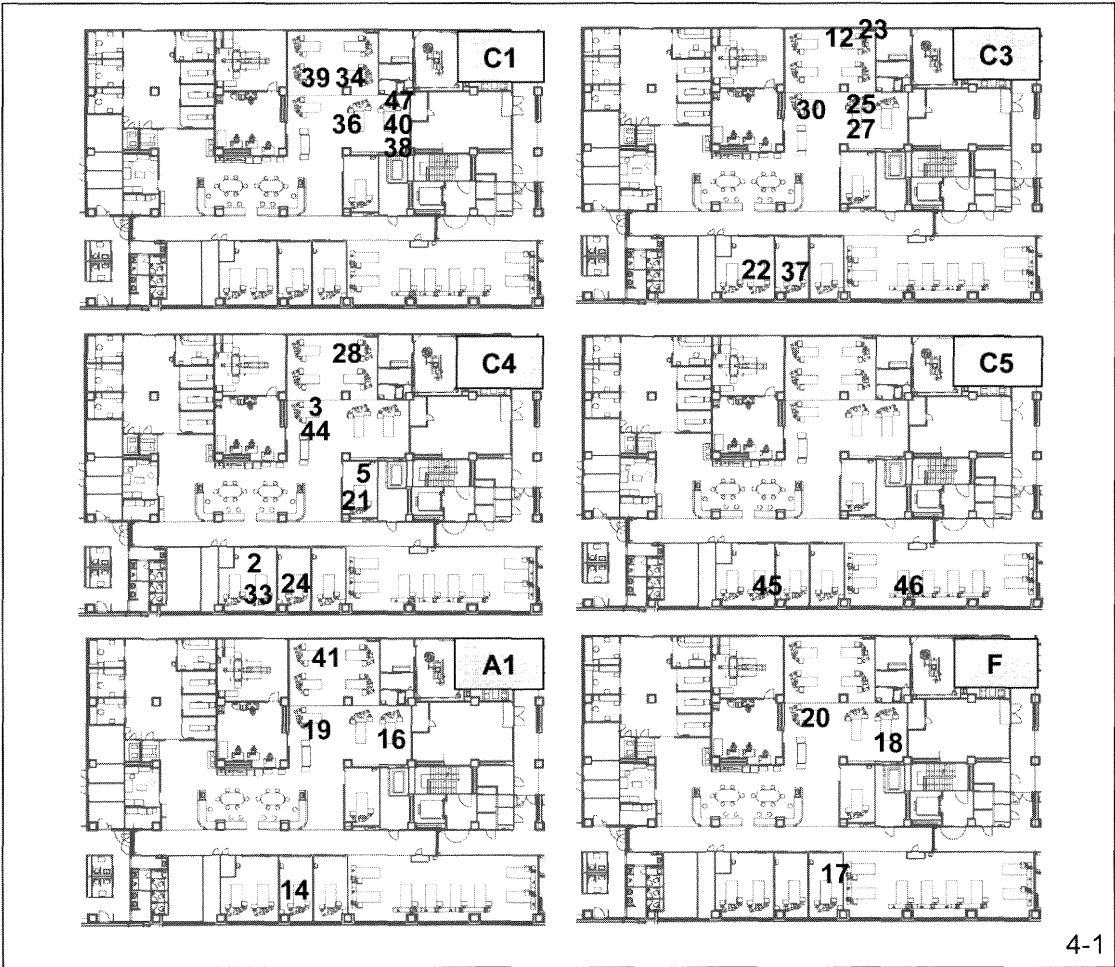


図 4 MRSA 検出病床とパルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）タイプ別にみた検出例
4-1 PFGE タイプ別にみた MRSA 検出例の病床位置
4-2 MRSA の検出された病床位置と検出例数

に発生した MRSA は PFGE タイプ C4 であり、しかも調査期間中に一時の中断を挟み 2 回の発生があったのはこのタイプだけだった。これらの患者 8 例中 5 例が熱傷患者であり滞在日数が長かった。なお、49 例中熱傷患者が 16 例 (32.7%) あり、喀痰からの検出は 7 例 (43.8%) と半数を占め、呼吸器関連の操作や処置に注意深い対応の必要性がうかがわれた。埃中の MRSA の生存実験において、埃のない環境よりも 3 ヶ月は長く生存し、散発例については環境からの取り込みであるとされる¹⁷⁾¹⁸⁾。以上のことから、タイプ C4 は環境の定着菌を取り込み、救命救急センターに最初に定着した菌の可能性が高く、環境の改善による除去が必要と思われた。MRSA の感染対策として、アクティバサーベランスによる MRSA 発生状況調査と病院内環境のクリーニングの重要性を指摘し^{19) - 23)}、特に費用対効果の評価から、病院環境のクリーニングの徹底は医療費削減が可能であることによって MRSA 発生防止の役割と重要性が強調されている^{22) - 24)}。勿論、手指衛生について接触感染予防策の重点事項である²⁵⁾²⁶⁾。

米国において、GIS を使用した CA-MRSA の地域の発生状況を検討し、MRSA 感染症の新しい監視システムとして応用されている²⁷⁾。救命救急センター入院患者のなかで特に重症例はスタッフの監視の都合上作業効率が重視されており、集中管理の傾向があり、MRSA 検出者と発生病床の関連を GIS により検討した。我々は、MRSA の院内感染を PFGE タイプ別に CAD データ上で MRSA 発生病床の位置関係を提示でき、MRSA 発生のリアルタイムでの管理が可能であることを強く示唆した。センター全体で MRSA 発生は 20 床中 12 病床に限られ、特に集中的な看護・治療を行う病床が主に使用され、この部位での MRSA 発生が多いことが確認された。

救命救急センター内の患者病床の入れ替わりが 1 日に 2 ~ 3 回や入院期間中 9 回の移動の例と頻繁であり、夜勤体制では少ないスタッフで全体を看護することがあったとしても、MRSA 感染の菌株が様にはならない。しかも ICU において MRSA の保菌者を個室管理やコホート対策を取っ

ても交差感染の減少につながらず、MRSA の発生との関連が無いともされる²⁸⁾。このことから高い頻度に MRSA 検出者が発生する病床を特定化しての対策が必要と思われた。中でも発生数の多さと PFGE タイプの関連を検討し、特に C1, C3 は病床が近接し、初回発生例から次例への発生間隔の平均日数はタイプ C1 が 7 日、タイプ C3 が 9 日と他のタイプに比べ短かった。患者がバンコマイシン耐性腸球菌を保菌するまでの日数が多くなれば伝播性が低く、少なければ伝播の可能性が高くなるとされる²⁹⁾。以上のことから、MRSA 発生時には、初発例から引き続く発生までの日数の把握の重要性が示された。

本研究において、救命救急センター内 MRSA 発生が季節と関連し、熱傷患者が環境から MRSA を獲得する可能性と特定の病床での MRSA の多発が認められた。本疾患の解析手法として、日常業務に汎用されている 4 種の抗生物質による MIC からの感受性パターン解析、センターの病床を GIS による空間解析の有用性が示され、今後 MRSA 発生管理システムへの GIS 導入の必要性が示された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご教示、ならびに校閲を賜りました新潟大学大学院医歯学研究科鈴木宏教授、ご教授いただきました斉藤玲子先生、佐々木諭先生に深謝いたします。また本研究の実施にあたり、調査資料の収集に御理解と御協力を賜りました東北大学大学院医学系研究科賀来満夫教授、平潟洋一教授、矢野寿一先生ならびに東北大学病院高度救命救急センター篠沢洋太郎教授、佐々木淳一先生に御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Tanaka T, Okuzumi K, Iwamoto A and Hiramatsu K: A retrospective study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains in Tokyo University Hospital. J Infect Chemother 1: 40 - 49, 1995.
- 2) Ike Y, Arakawa Y, Ma X, Ttewaki K, Nagasawa M, Tomita H, Tanimoto K and Fujimoto S:

- Nationwide survey shows that methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains heterogeneously and intermediately resistant to vancomycin are not disseminated throughout Japanese Hospitals. J Clin Microbiol 39: 4445-4451, 2001.
- 3) 田端麻紀子, 清水正樹, 荒明美奈子, 小川 宏: MRSA の arbekacin に対する感受性とアミノグルコシド不活化酵素産生遺伝子との関連性. Jap J Antibiotics 56: 36-43, 2003.
 - 4) Steinkraus G, White R and Friedrich L: Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. J Antimicrob Chemother 60: 788-794, 2007.
 - 5) Abraham EP and Chain E: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. Nature 146: 837, 1940.
 - 6) Cafferkey MT, Hone R, Coleman D, Pomeroy H, McGrath B, Ruddy R and Keane CT: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dublin 1971-84. Lancet 28: 705-708, 1985.
 - 7) Griffiths C, Lamagni TL, Crowcroft NS, Duckworth G and Rooney C: Trends in MRSA in England and Wales: analysis of morbidity and mortality data for 1993-2002. Health Stat Q 21: 12-22, 2004.
 - 8) Klein E, Smith DL and Laxminarayan R: Hospitalization and Deaths Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* United States, 1999-2005. Emerg Infect Dis 13: 1840-1846, 2007.
 - 9) Kobayashi H: National hospital infection surveillance on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 60: 172-175, 2005.
 - 10) 小林寛伊, 松村千夏: 2007 年度 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 病院感染症. 環境感染誌 24: 134-136, 2009.
 - 11) Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim G E, McDougal L K, Carey R B and Talen D A: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among patients in the emergency department. N Eng J med 355: 666-674, 2006.
 - 12) Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Muray BE, Persing DH and Swaminathan B: Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 33: 2233-2239, 1995.
 - 13) 中村文子, 小栗豊子, 三澤成毅: Taicopuranin arbekacin mupirocin 耐性 MRSA の感受性と PFGE 型. 感染症誌 77: 68-74, 2003.
 - 14) Clinical and Laboratory Standard Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Seventh Edition: approved standard M7-A7 (2006) Wayne, PA, USA: CLSL.
 - 15) 佐藤正一, 斉藤恵子, 佐藤洋子, 澤田恭子: MRSA における薬剤感受性クラスター解析およびパルスフィールド・ゲル電気泳動パターンの関連性. 医学検査 57: 229-235, 2008.
 - 16) Takano T, Higuchi W and Yamamoto T: Superior in vitro activity of carbapenems over anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and some related antimicrobial agents for community-acquired MRSA but not for hospital-acquired MRSA. J Infect Chemother 15: 54-57, 2009.
 - 17) Wargenvoort JHT, Sluijsmans W and Penders R JR: Better environmental survival of outbreak vs. sporadic MRSA isolates. J Hosp Infect 45: 231-234, 2000.
 - 18) Rampling A, Wiseman S, Davis L, Hyett AP, Walbridge AN, Payne GC and Cornaby AJ: Evidence that hospital hygiene is important in the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 49: 109-116, 2001.
 - 19) Trijp MJCA, Melles DC, Hendriks WDH, Parlevliet GA, Gommans M and Ott A: Successful control of widespread methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a large teaching hospital in the Netherlands. Infect Control Hosp Epidemiol 28: 970-975, 2007.
 - 20) Farr BM: What to think if the results of National Institutes of Health randomized trial of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and

- vancomycin - resistant *Enterococcus* control measures are negative (and Other advice to young epidemiologists): a review and an au revoir. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27: 1096 - 1106, 2006.
- 21) Manian FA, Senkel D, Zack J and Meyer L. Routine screening for methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* among patient newly admitted to an acute rehabilitation unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23: 516 - 519, 2002.
- 22) Wernitz MH, Keck S, Swindsinski S, Schulz S and Veit SK: Cost analysis of hospital - wide selective screening programme for methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers in context of diagnosis related groups (DRG) payment. *Clin Microbiol Infect Des* 11: 466 - 471, 2005.
- 23) Dancer SJ, White LF, Lamb J, Girvan EK and Robertson C: Measuring the effect of enhanced cleaning in a UK hospital: a prospective cross - over study. *BMC Med* 7: 28, 2009.
- 24) Kanerva M, Blom M, Tuominen U, Kolho E, Anttila VJ, Vaara M, Virolainen - Julkunen A and Lyytikäinen O: Cost of an outbreak of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 66: 22 - 28, 2007.
- 25) Siegel JD, Phinehart E, Jackson M and Chiarello L: 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 35: S65 - 164, 2007.
- 26) Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM and Farr BM: SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug - resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24: 362 - 386, 2003.
- 27) Tirabassi MV, Wadie G, Moriarty KP, Garb J, Konefal SH, Courtney RA, Sachs BF and Mait R: Geographic information system localization of community - acquired MRSA soft tissue abscesses. *J Pediatr Surg* 40: 962 - 966, 2005.
- 28) Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hail J, Jenes K, Kwaku F, Taylor L, Hayman S, Cookson B, Shaw S, Kibbler C, Singer M, Bellingan G and Wilson APR: Isolation of patient in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive - care units: prospective two - centre study. *Lancet* 365: 295 - 304, 2005.
- 29) Bouten MJM, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, Voorhis J, Nathan C and Weinstein R: The Role of "Colonization Pressure" in the Spread of Vancomycin - Resistant Enterococci. *Arch Intern Med* 158: 1127 - 1132, 1998.

(平成22年1月15日受付)