

当院歯科病室におけるMRSA感染の検討

岡田 朋子* 河野 正己* 中島 民雄*
山田 日佐子** 鍛冶 昌孝*** 大橋 靖***

*新潟大学歯学部口腔外科学第一教室
(主任: 中島 民雄 教授)

**新潟大学歯学部附属病院臨床検査室
(主任: 鈴木 誠 講師)

***新潟大学歯学部口腔外科学第二教室
(主任: 大橋 靖 教授)

(平成5年4月30日受付)

Infection by Methicilin-Resistant Staphylococcus Aureus in our hospital

Tomoko OKADA*, Masaki KOHNO*, Tamio NAKAJIMA*
Hisako YAMADA**, Masataka KAJI***, Yasushi OHASHI***

**First Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Dentistry, Niigata University.
(Chief: Prof. Tamio NAKAJIMA)*

***Laboratory for Clinical Investigation, Dental Hospital, Niigata University
(Chief: Lect. Makoto SUZUKI)*

****Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Dentistry, Niigata University
(Chief: Prof. Yasushi OHASHI)*

Key Words : MRSA, 院内感染

Abstract

Predisposing factors to MRSA infections, clinical course of patients with symptoms of MRSA infections, bacteriological characteristics of MRSA isolated and MRSA contamination in the hospital were studied because of recent prevalence of MRSA infections in inpatients in our hospital.

Since 1989, MRSA has been isolated from 11 patients. With the exception of 3 patients who had been MRSA carriers on admission, all of them were under treatment of oral malignancies. Old age, long-term of hospitalization, use of indwelling catheters, and administration of antibiotics (β -lactams) for an extended period were the features common to most of them. The occurrence of multiple strains like Pseudomonas, Enterococcus, and other Staphylococcus was another characteristic of MRSA infections and chemotherapy

with antibiotics sensitive to these strains were not quite effective. MRSA accounted for 3.3% of total strains and 42.9% of the Staphylococcus strain isolated during the prevalent period. Including β -lactams, MRSA isolated during this period were resistant to most of antibiotics and showed the same pattern of sensitivity to antibiotics, indicating the possibility of hospital-acquired infection. There was, however, no carrier in the staff members studied, but MRSA was detected from MRSA infected patients' rooms and the dining room of the inpatient ward. Education of staff members and patients, routine careful disinfection procedures, adequate use of antibiotics and isolation of MRSA infected patients are essential to prevent outbreaks of the infection.

要 旨

当院歯科病室におけるMRSA感染患者の継発を機にその感染成立の背景因子、発症症例の治療経過、検出菌の細菌学的特徴および院内のMRSA汚染状況について検索した。

1. 当院では平成4年5月までに11名にMRSAが検出されており、入院時保菌者であった3例を除くと原疾患は全例悪性腫瘍で、その治療を受けていた。これらは高齢者が多く、共通事項として抗生剤の長期投与がなされていること、体内留置カテーテルが挿入されていること、菌検出までの入院期間が長いことが挙げられた。
2. MRSA感染症発症時には *Pseudomonas* 等との複数菌感染を併発しており、それぞれ感受性のある薬剤を用いて治療を行ったが、十分な治療効果は挙げられなかった。
3. MRSAが継発した1991年5月から1992年5月に行われた細菌検査では、MRSAは全分離菌の3.3%、ブドウ球菌の42.9%を占めていた。また、抗生剤感受性試験の結果、当院で検出されたMRSAは多くの薬剤に対して高度耐性であり、検出時期が重なっていた7例は同じ感受性を示していたことから、院内感染の可能性が示唆された。
4. 院内汚染状況検査の結果、保菌者は認められなかったが、環境検査の結果、MRSA患者隔離病室の他、食堂からもMRSAが検出され、院内にMRSAが定着している可能性が示唆された。
5. MRSA感染予防対策としては、感染者を出

さないと同時に感染が拡大しないよう感染経路を絶つこと、感染が疑われた際に適切な治療を行うことが必要である。

はじめに

Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (以下、MRSA) 感染症は、第2、3世代セフェム系抗生剤の出現に一致して1980年代前半から増加しており、その治療法や感染対策も数多く報告されているが、今なお院内感染として問題となっている^{1~9)}。

その特徴としては、1. 院内感染菌である、2. その耐性は β -ラクタム剤の投与で誘導、選択される、3. β -ラクタム剤のみならず他剤とも広く交叉耐性を示す、4. 基礎疾患を有し免疫能の低下した、いわゆる、compromised hostに感染する危険性が高く、発症すると難治性である、などが挙げられる。

当院でも1989年に初めてMRSAが口腔癌患者の喀痰から分離されたが、幸いにもその後院内に継発することはなかった。しかし、1991年5月から散発的に発生するようになり、1992年4、5月には連続して5名からMRSAが検出された。

そこで、今までに当院で経験した11例のMRSA検出患者について感染成立の背景因子と発症患者の治療経過および検出菌の細菌学的特徴について検討し、さらに、院内の汚染状況を知るために1992年6月に歯科病室、口腔外科外来、中央手術室の環境検査と、そこに勤務する歯科医師および看護婦を対象に保菌者検査を行ったのでその概要を報告する。

表1 MRS A検出患者内訳

患者	年齢	性別	診断名	検出日	発症	入院期間	挿入チューブ
A	55y	M	上顎癌	1989.1	— *	134日	①②③④
B	66y	M	下顎癌	1991.5	+	18	○ ○
C	56y	M	下顎癌	1991.5	+	17	○○
D	3M	F	唇顎口蓋裂	1992.1	— **	/	
E	76y	F	悪性組織球腫	1992.4	—	78	○○
F	71y	M	口峽咽頭癌	1992.4	+	50	○○○○
G	2M	F	唇顎口蓋裂	1992.4	— **	/	
H	65y	M	口腔底癌	1992.5	—	36	○○○
I	64y	M	口峽咽頭癌	1992.5	—	120	○○○
J	70y	M	上顎洞癌	1992.5	—	69	○○
K	2M	F	Cornelia de Lang synd.	1992.5	— **	/	

* 以前他の病院でMRS Aが検出されたもの
 ** 来院時にMRS Aを保菌していたもの

- 1 IVHカテーテル
- 2 栄養チューブ
- 3 尿留置カテーテル
- 4 トロッカ カテーテル

表2 MRS A検出前の使用抗生剤

1. MRS A感染について
 症例

当院で経験したMRS A検出患者は11例で、1例は以前に他院にてMRS Aが検出されており、3例はすでに保菌者であった(表1)。

年齢は、入院時すでに保菌者であった裂奇形児の3例を除くと55歳から76歳で平均65歳と高齢者に多く、性別では男性7例、女性1例であった。

疾患別内訳では8例が口腔悪性腫瘍で、3例が唇顎口蓋裂あるいは口蓋裂であった。悪性腫瘍患者ではほぼ全例が原疾患についての治療(手術、放射線療法、化学療法、放射線・温熱・化学療法によるコンビネーション療法)直後にMRS Aが検出されていた。1例は末期癌患者であった。

検出材料は喀痰、膿汁、唾液が多く、鼻腔粘膜液、便も少数例あった。

入院時保菌者であった3例を除くと、MRS Aが検出されるまでの入院期間は最低17日、最高134日で平均65日であった。また、全例に何らかの体内留置カテーテルが留置されており、特にIVHカテーテルは88%の症例で使用されていた。この間に投与された抗生剤は表2の如くで、菌検出前2週間に全例で使用されており、その平均使用日数は33日、1人当たり平均4種類の抗生剤が使

連続抗生剤使用期間 1例当たり使用抗生剤数 抗生剤の種類	平均 33日 平均 4種類	5 (件)
PCs		5 (件)
1stCEP		1
2ndCEP		8
3rdCEP		3
CBP		2
MCs		1
TCs		1
NewQNLs		3
その他		2

用されていた。このうち抗生剤の種類ではβラクタム系が全体の約70%を占めていた。また、βラクタム系のうち、第2世代セフェムは5例に、第3世代セフェムは2例に投与されていた。

以上の症例のうち明らかにMRS A感染での発症が認められたものは3例(内1例は2回発症)であった。これら症例の概要を表3に示す。症例BはMRS A性腸炎と肺炎の既往があり、治癒したとして当院に転院になった症例で、入院後再び肺炎で発症した。症例Cは症例Bと同室で、術後に創部感染で発症し、別時期の入院では肺炎で発症していた。このうち症例CとFは発症以前に第3世代セフェムを投与されていた。全症例Pseudomonas等との複数菌感染症であり、治療についてはそれぞれ感受性のある薬剤を単独、もしくは併用で用いていた。その結果、症例Bの肺炎は

表3 MRSA感染発症例での分離菌、抗生剤患者性および使用剤

患者	分離菌	抗生剤	使用抗生剤	転帰
		CCAPMLCCOCEICFASNAVF CEMIIMTMFLMPAOMTTBCM LZPPNOMXXI MZMK LKMO CCOX X		
B 肺炎	MRSA Str.intermedius Veill.parvula Ps.maltophilia	-----+----- ++++- +++ ++++-+ +-++ + - --++++- + ++	MINO ABK NTL	緩解
C 創感染	MRSA Serratia plymuthica E.faecalis	+ +++++- -+----- - -----++++ -++++-----+----- -+++++	FMOX +MINO FMOX +NTL	治癒
C' 肺炎	MRSA E.faecalis Ps.maltophilia Ps.maltophilia	-----+----- -++++-----+-----+ + + + + -+++++ + + + - -----+ - + - + + +	IPM + VCM	緩解
F 肺炎	MRSA Ps.maltophilia yeast	-----+----- -++++- + -+- ++	IPM + NTL	死亡

表4 細菌検査での分離菌内訳

細菌	株数
Streptococcus spp.	64(23.5%)
Staphilococcus spp	21(7.7)
MRSA	9(3.3)
S.epidermiedes	10(3.7)
その他	2(0.7)
Pseudomonas spp.	15(5.5)
Enterococcus spp.	12(4.4)
Klebsiella	7(2.6)
G(+)cocci	46(16.9)
G(+)rods	21(7.7)
G(-)cocci	10(3.7)
G(-)rods	42(15.4)
Anaerobic bacteria	25(9.2)
Yeast	9(3.3)
計	272 株

1991.5~1992.5

緩解し、症例Cの術後創部感染は発症後約2週間で治癒し、後発の肺炎(表3C')は緩解した。症例Fは癌末期の症例であったが、2種類の薬剤を併用した化学療法が奏功せず肺炎にて死亡した。
MRSA検出率と抗生剤感受性

表5 MRSA検出患者での同時分離菌内訳

細菌	株数
Streptococcus spp.	16(38.1%)
Pseudomonas spp.	7(15.9)
S.epidermiedes	5(11.4)
Enterococcus	5(11.4)
Yeast	2(4.5)
その他	9(20.5)
計	44 株

MRSAの検出には、微量液体希釈法を用い、NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards 米国臨床検査標準委員会)の判定基準によりオキサシリン4 μg/ml ≤、およびメチシリン16 μg/ml ≤の場合にMRSAとした。

MRSAが集中して検出された1991年5月から1992年5月までの1年1ヵ月間に当院で行われた細菌検査での分離菌は261件、272株でブドウ球菌は21株(7.7%)であった(表4)。そのうちMRSAは10株で全分離菌の3.3%、ブドウ球菌の42.

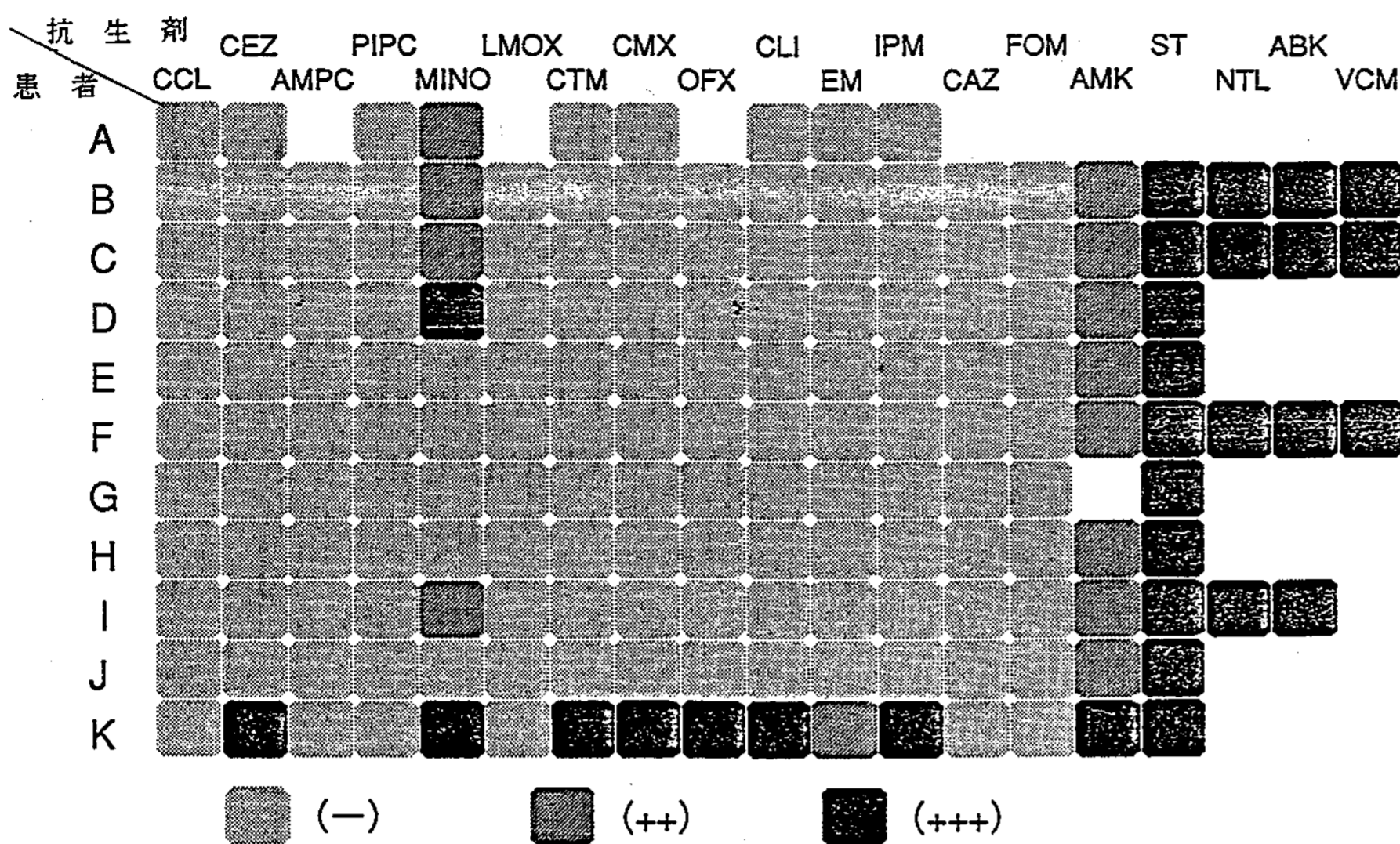


図1 検出MRSAでの薬剤感受性

9%を占めていた。また、MRSAが検出された検体からはMRSAのほかに Pseudomonas, streptococcus, Enterococcus 属などが分離されていた (表5)。

MRSAの薬剤感受性試験ではペニシリン系やセフェム系などのβ-ラクタム系のみならず多くの薬剤に対して耐性を示した。感受性があった薬剤はMINO (ミノサイクリン)、AMK (アミカシン)、ST合剤、NTL (ネチルマイシン)、ABK (アルベカシン)、VCM、の計6薬剤で、検出時期が重なっていた7例では同じ感受性を示していた (図1)。

2. 汚染状況について

対象

環境検査は歯科病室のMRSA患者隔離に使用中の病室、一般病室、処置室、食堂、便所、洗面所など40か所、中央手術室の床、麻酔器、蛇管など12か所、口腔外科外来の感染患者用ユニット、

表6 環境検査の対象および方法

対象	歯科病室、中央手術室、口腔外科外来、計60ヶ所
検体採取方法	フードスタンプ(TGSE寒天)による拭き取り試験
使用培地	①TGSE寒天培地 ②MRSAスクリーン培地
薬剤感受性試験	微量液体希釈法

一般ユニット、採血コーナーなど8か所の計60か所について行った。保菌者検査は、そこに勤務する歯科医師51名、看護婦31名について行った (表6、7)。

検査方法

環境検査はTGSE寒天培地を用いたスタンプ試験で行い、培養された黄色ブドウ球菌をオキサシリン6μg/ml含有のMRSAスクリーン培地に接種し35℃24時間好気培養を行った。その結果発育したものをMRSA、発育しなかったものをMSSA (Methicillin-sensitive S. aureus) と判定した。保菌者検査は好気性菌用滅菌カルチュレットで鼻腔前庭をスワップした後、マノンニット食塩寒天培地に接種し黄色ブドウ球菌を培養し、これを同様にMRSAスクリーン培地に接種し判定した。

結果

環境検査の結果、歯科病室ではMSSAが40か所中10か所で、MRSAは4か所で検出された。うち3件はMRSA患者隔離に使用中の病室であり、1件は食堂のテーブルから検出された。口腔外科外来、中央手術室からは検出されなかった (表8)。

結果

一方、保菌者検査では被検者の約30%にMSSAが検出されたがMRSAは認められなかった (表9)。

考察

近年、MRSA感染症は院内感染症として多く

表7 保菌者検査の対象および方法

対象	①歯科医師 51名 ②看護婦 31名
検体採取方法	綿棒による鼻腔前庭の拭き取り
使用培地	①マノンニット食塩寒天培地 ②MRSAスクリーン培地

表8 環境検査結果

検査部位	数	MSSA	MRSA
口腔外科外来	8	0	0(株)
中央手術室	12	0	0
歯科病室	40	10	4*

* 検出部位
MRSA患者隔離中の病室 3
食堂 1

表9 保菌者検査結果

対象		数	MSSA	MRSA
口腔外科外来	歯科医師	23	8	0(名)
	看護婦	5	3	0
中央手術室	歯科医師	9	4	0
	看護婦	9	0	0
歯科病室	歯科医師	19	4	0
	看護婦	17	4	0

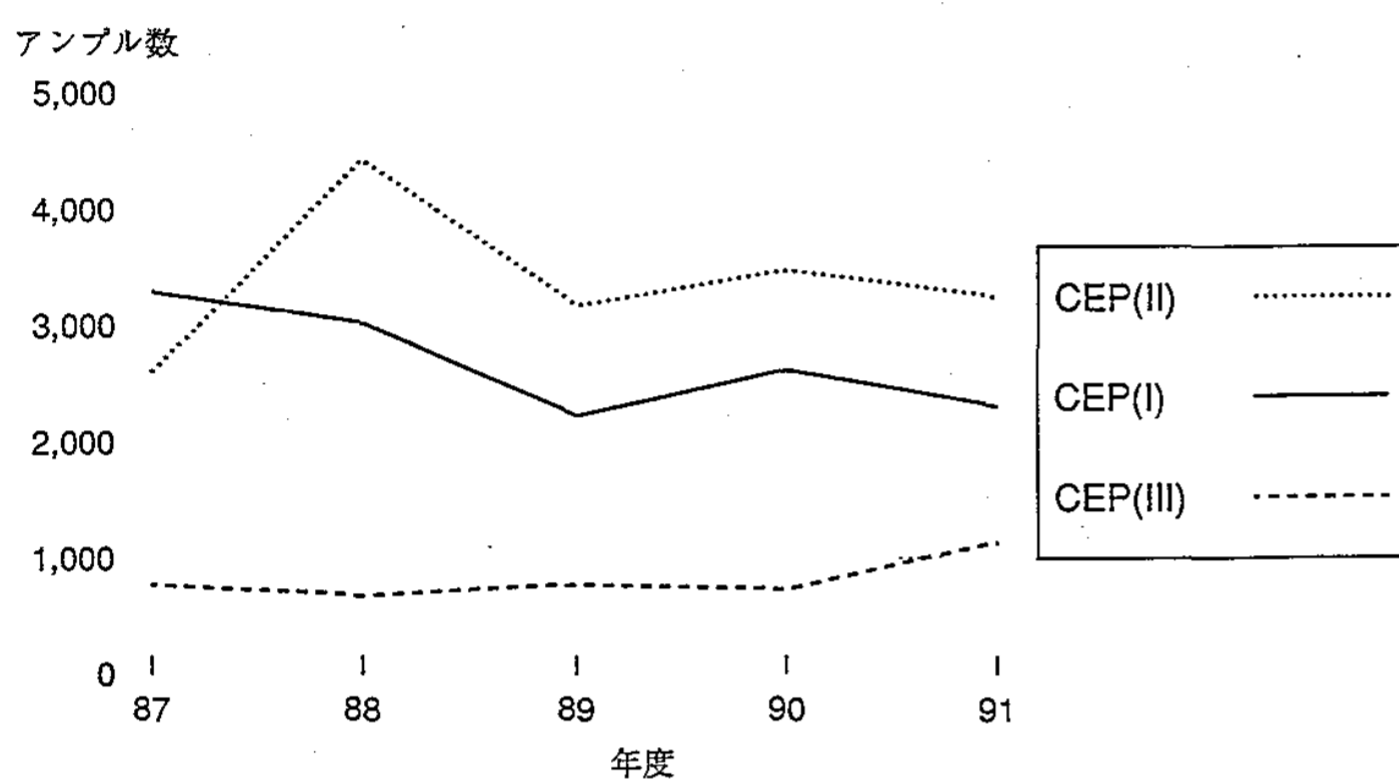


図2 1987年～1991年までの5年間に当院で使用されたセフェム系抗生剤の年次別推移
1990年から第3セフェム剤の使用量が増加している。

の病院で問題となっており、歯科口腔外科領域からの報告も幾つか散見される^{10, 12)}。原田ら¹⁰⁾は1991年4月から1992年2月までの11ヶ月間に12例のMRSA保菌者が検出されたと報告している。当院では1989年に最初のMRSAが検出されたが、幸いその後継発することなく経過していた。しかし、1991年から1992年にかけて急に多発した。これは当院において第3世代セフェム剤の使用量が増加した時期とほぼ一致していたが、その使用量は全抗生剤の使用量に比べると少なく、因果関係は明らかでない(図2)。しかし、1990年から1991年にかけて第3世代セフェム剤の増加がみられ、これがMRSA感染の背景因子の一つとなっていることは否めない事実であろう。

MRSAの検出頻度は全分離菌中3.3%でブドウ球菌の42.9%を占めていた。この頻度については施設間で20%から80%と差がある¹¹⁾が、ちなみに口腔外科では、米森ら¹²⁾がほぼ60%前後で推移していると述べている。

MRSA患者の原疾患は当院では圧倒的に悪性腫瘍が多かった。この点については、MRSAがCompromised hostに発生しやすいとする一般的傾向と一致している。すなわち癌治療は手術、放射線、化学療法など宿主に大きな侵襲を与え、全身および局所の抵抗力を減弱させる。また一方で、入院期間が長くなり、他の疾患に比較してMRSA感染の機会が極めて高いことなどがその原因となる。その他、特に口腔癌の特徴として術後や放射線、化学療法中の呼吸、咀嚼、嚥下障害により気管切開や、非経口的栄養管理がなされることが多く、口腔、咽喉頭の自浄性が低下していることもその一因として挙げられよう。当院で検出されたMRSA患者のうち気管切開していたのは1例であったが、経管栄養またはIVHでの栄養管理はほぼ全例に行われていた。

入院期間との関係では、30日以上入院で検出率が増加するといわれているが²⁾、入院からMRSA検出までの期間は平均65日であった。

当院で検出されたMRSAは入院時すでに保菌者であった一部を除くと同じ薬剤感受性を示していた。この中には発生時期が一致しているものや、患者同士が同室であった症例があり、院内感染の可能性が示唆された。しかし、当院ではMRSAのフェージ型、コアグラーゼ型分類などを行っていないため、同じ菌株由来であることは証明できなかった。

治療に関しては、MRSA感染は緑膿菌など幾つかの菌との混合感染が多く、そのMRSAが単なるcolonizationなのか起炎菌となっているかの見極めが問題となる¹³⁾。実際にMRSA感染の発症が認められ治療を行った3例でも3種類以上

の菌が同時に検出されていたため、それぞれの感受性を考えての抗生剤の投与が行われていた。治療効果は肺炎の2例、創感染の1例は治癒および緩解を得たが、肺炎の1例は死亡している。MRSA肺炎の死亡率は高齢者で10%と報告されているが、口腔領域の悪性腫瘍などでは手術後に嚥下機能が低下し誤嚥性肺炎を起こす可能性が高いので注意を要すると思われる¹⁴⁾。

また、今回治療効果のあった症例でもMRSAの除菌はできなかった。このようなMRSA保菌者については、抗生剤による除菌はあまり期待できないので、当院では除菌のための積極的な治療は行わず、発症を予防するため全身管理に努め、その増殖を促すようなチューブ類は早期に抜去するようにしている。

MRSA汚染状況の調査は最も継発した月の翌月に行った。その間院内感染予防に積極的に取り組んでいたにもかかわらず、MRSA患者病室からの検出はいたしかたないとしても食堂からも検出され、病棟内にMRSAが尚定着している可能性が示唆された。当院の食堂は食物を調理し提供する場所ではないが、付き添い、見舞い客、医療従事者が多く出入りするので病棟全体にMRSAをまき散らす可能性がある。その他、MSSAが数ヵ所から検出されており、食堂以外にもMRSAが生息している可能性があると考えられた。以上の結果をふまえて、食堂のテーブルについては、1日数回グルコン酸クロルヘキシジンアルコール（ヘキザックアルコール[®]）で清拭するほか、塩化ベンザルコニウム加エタノールの速乾性擦式手指消毒剤（ウエルパス[®]）を置き食堂を利用する人に手洗いの励行を実施することとした。また、シーツ交換については交換する際必ずマスク、帽子、手袋を着用する事としている。

保菌者検査では、MRSA保菌者は皆無であったが、MSSA保菌者は30%にもおよび、ポピドノードによる合嗽、鼻腔清掃および耳鼻科疾患の治療など奨励している。また、1回の検査で検出されなかったからといってMRSA保菌者がいないとは限らないので、今後も定期的な検査が必要と思われる。

感染予防対策としては、今までは「国立大学病院における院内感染対策」に準じて対応してきた。しかし、今回の継発を機にMRSA対策についても本院の院内感染対策実施要項に組み入れ、これに従い業務を行っている。

一般的にブドウ球菌は湿潤したところを好み、容易に皮膚、粘膜に定着する為、医療従事者についてはポピドノードによる手洗いに加え合嗽、鼻腔内の清掃を積極的に施行するほか、MRSA患者の隔離、施設の頻回の消毒、 Disposable器具の使用など感染経路を絶つ注意を払っている。

これに加え、MRSA感染の発現を予防すると同時に感染が疑われた際に適切な治療を行う必要がある。抗生剤については1、MRSAを誘導しやすい抗生剤を第一選択としない。2、抗生剤の投与量、投与期間を適切に設定する、の2点が挙げられる。

カテーテル類については口腔外科という特殊性から、術後に経口摂取ができない患者も多く、これらの患者に経鼻栄養チューブやIVHを用いる機会も多いが、適応を考えて使用し、留置期間を最小限にとどめなくてはならない。

また、手術や放射線治療の予定があり免疫機能が低下することが予想される患者については、全身管理に現在以上に配慮する必要がある、Compromised hostが予測される患者に手術を行う場合には、予め患者の常在菌層を把握し、術後の抗生剤選択の参考とすることも意義あることと思われる¹⁵⁾。

おわりに

当院では現在までに11名のMRSA患者を認めている。うち発症例は3例に過ぎないが、単に保菌者であってもhostの免疫力が低下していることが多く、慎重に対処する必要があると思われた。

また、手洗いの励行といった基本的な感染予防が、今回のMRSA感染の継発を機に見直されることとなったが、今後も定期的な検査を重ねて医療従事者の啓蒙に努め、感染対策を進めていく必要性があると思われた。

文 献

- 1) 島田 馨・安達桂子・田中喜久子・上條仁子・佐々木宗男・畠山 勤・稲松孝思・浦山京子：セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* **31**: 835-841, 1983.
- 2) 紺野昌俊：MRSA感染症の発症の基盤と感染症防止対策. *最新医学* **44**: 2544-2552, 1989.
- 3) 松本慶蔵・田尾 操・岩垣明隆・渡辺貴和雄・坂本 翔：MRSA感染症の予防治療. *最新医学* **47**: 49-56, 1992.
- 4) 浅利誠志・塚本寿子・川口 章・松田 輝・後藤満一・河 敬世・堀川晶行・豊川真弘・田原和子・砂田淳子・網野伸行・宮井 潔：FOM感受性・高度耐性MRSAに対するFMOX/CMDの *in vitro* および臨床効果. *基盤と臨床* **25**: 141-146, 1991.
- 5) 井上松久・桜井奈津子・松井初江・角田光子・大久保豊司：MRSAに対する Cefamandole, Flomoxef 又は Imipenem の併用効果について. *Jpn J Antibiotics XLIII-2*: 233-238, 1990.
- 6) 高橋公毅・菅野治重・陳 瑞明：Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する Vancomycin, Fosfomycin, Minocyclin 及び Cefamandole の併用効果について. *Chemotherapy* **35**: 180-183, 1987.
- 7) 林 泉・桜井雅紀：抗菌薬の選択と使用の実際・MRSA感染症. *Medical Practice* **8**: 599-606, 1991.
- 8) 林 泉・大沼菊夫・蓮池美樹・富沢真澄：長期療法を必要とする疾患の治療の実際. *Medical Practice* **6**: 1231-1239, 1989.
- 9) 上寺裕之・佐藤富良・栗根康行・山崎悦子・水口国雄・横田 健：外科術後MRSA感染症に対する併用化学療法の臨床的および細菌学的研究. *Chemotherapy* **39**: 883-893, 1991.
- 10) 原田浩之・斎藤 徹・山崎 裕・喜田正孝・野谷健一・福田 博：当科病棟におけるMRSA感染の現況 (抄). *日口外誌* **39**: 80, 1992.
- 11) 渡辺 彰・庄司 聡：東北におけるMRSAの分離状況と臨床背景. *化学療法の領域* **6**: 35-44, 1990.
- 12) 米森 誠・梶村悦朗・岩井正行・古田 勲：当科におけるMRSA感染症の現状と予防対策 (抄). *口科誌* **41**: 1073-1074, 1992.
- 13) 中浜 力・黒川幸徳・藤井千穂・副島林造：MRSA院内流行と呼吸器感染. *最新医学* **44**: 2522-2529, 1989.
- 14) 石橋経久・富永雄幸・松尾啓左：MRSA院内感染に対する当院の治療対策. *感染症誌* **63**: 935-936, 1989.
- 15) 小西敏郎・吉田純司・平田 泰・森 潔・平石 守・出月康夫・奥住捷子：外科手術後のMRSA感染症. *最新医学* **44**: 2531-2537, 1989.