

## A 老人病院における MRSA 呼吸器感染症とその対策に関する研究

—特に発病メカニズム、化学療法剤選択による年次的コアグラマーゼ  
型別変化と院内環境改善の成果—

坂 本 翊

長崎大学熱帯医学研究所臨床部門\*

(平成 4 年 8 月 24 日受付・平成 4 年 11 月 6 日受理)

A 老人病院において、MRSA 呼吸器感染症の実態と発症のメカニズムおよび対策について、検討した。1991 年 1 月～1992 年 2 月の肺炎の起炎菌は黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 57.2% (MRSA: Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* 94%), 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 44%, 気管支炎は *S. aureus* 51.7% (MRSA 96%), *P. aeruginosa* 41.3% であり、6 年前の調査と比較して MRSA の増加が目立った。MRSA は種々の抗生物質に対して耐性化が著しいが、minocycline (MINO) 耐性増加が院内流行株のコアグラマーゼ II 型から VII 型への変化と関連し、また薬剤使用量の増加と一致した。MINO の使用制限により感受性の回復と VII 型から II 型への復帰がみられた。非経口栄養患者の上気道の MRSA 定着は経口栄養患者にくらべ鼻腔で 6 倍、咽頭で 10 倍多く、これに一致して MRSA 呼吸器感染症は、非経口栄養患者の方が 10 倍高率であった。上気道 MRSA 定着患者に対してポピドンヨードを 1 日 3 回鼻腔に軟膏塗布、咽頭に噴霧を行い、1 日 2 回 0.1% 塩化ベンザルコニウムの床噴霧や室内紫外線照射を行った結果、MRSA 環境汚染は 86% 減少し、職員による環境改善対策とあいまって MRSA 呼吸器感染は約 60% 減少した。

**Key words:** 老人病院, MRSA 呼吸器感染症, 院内感染, 院内感染防止対策

高齢人口の増加に伴い高齢入院患者の感染が重要な問題となっている<sup>1,2)</sup>。高齢者では生理機能および免疫機能が低下<sup>3)</sup>、また脳血管障害や糖尿病などの合併症が易感染状態をもたらす、呼吸器感染症、菌血症、尿路感染症、褥瘡感染などに罹患しやすい。これらに加え、入院中の医療操作 (人工呼吸装置、種々の体内留置カテーテル) は益々感染を難治化させる要因となる。一方抗生物質の多用は耐性菌による感染症を生じさせる<sup>4-6)</sup>。院内感染はこれらの耐性菌が医療行為を介して院内の患者に伝播するために惹起され、特に昨今問題になっているのがメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染である<sup>5,7-9)</sup>。我々は老人病院の長期臥床患者では耐性菌による呼吸器感染症の頻度が高いことをすでに報告<sup>1)</sup>した。今回の研究は A 老人病院における MRSA 呼吸器感染症の実態の調査と発症要因を解明し、今後の MRSA 感染対策に寄与することを目的として実施し、いくつかの新知見を得たので報告する。

### I. 対象・方法

#### (1) 病院の背景と入院患者の呼吸器感染症

A 病院は長崎県の農村地区にあり病床 270 (内科

190 床、整形 80 床) を有す。内科入院患者 (36 歳～92 歳) の内訳は 1992 年 2 月の時点で 65 歳以上が 90% (平均 75 歳) を占めており、平均在院日数 116 日であった。入院患者の基礎疾患は、脳血管障害 30%、脳動脈硬化症 29%、高血圧 29%、骨折 17%、心疾患 11%、慢性肺疾患 11%、そして褥瘡が 8% にみられた。1991 年 1 月～1992 年 2 月の期間中の同病院入院患者における呼吸器感染症患者の唾液を含まない膿性痰 (良性痰) および吸引痰のグラム染色と細菌定量培養法<sup>10)</sup> を実施し、 $\geq 10^7$ /ml を起炎菌と決定した。なお、理学的所見、胸部 X 線写真、炎症所見等を参考に細菌性肺炎と気管支炎とに区別した。この場合の気管支炎の診断は発熱、膿性痰または膿性気道吸引痰、白血球増多、CRP 陽性があり、胸部 X 線所見上異常陰影のないものとした。対象呼吸器感染症はすべて院内発症例である。

(2) 入院患者の上気道定着細菌叢と呼吸器感染症との関係

1991 年 2 月～1991 年 9 月の期間中、入院患者の上

\* 長崎市坂本町 1-12-4

気道に定着した細菌叢と下気道感染の関係を調べるために、対象を経口栄養群と、非経口栄養群に分けて、それぞれ鼻腔および咽頭培養を行った。培養はBecton-Dickinson社の咽頭培養綿棒を用いて、経口栄養群(55名)に対し鼻腔培養34回、咽頭培養77回、非経口栄養群(22名)に対し鼻腔培養76回、咽頭培養99回行った。また、同期間に発症したMRSA肺炎とMRSA気管支炎の有無を調査した。

(3) 各検体別の *Staphylococcus aureus* の各種薬剤に対するMIC

1991年1月～1991年12月の期間中、感染症の患者より1感染エピソードに対して1感染菌株として得られた *S. aureus* の各種薬剤に対する感受性を検討した。すなわち喀痰103株、尿29株、血液62株、褥瘡66株を収集しこれら菌株に対する18種薬剤ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA), oxacillin (MIPIC), methicillin (DMPPC), cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefmenoxime (CMX), gentamicin (GM), arbekacin (ABK), ofloxacin (OFLX), rifampicin (RFP), vancomycin (VCM), minocycline (MINO), imipenem/cilastatin (IPM/CS), fosfomycin (FOM), erythromycin (EM) の抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じ、寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)として測定した。

(4) *S. aureus* のコアグララーゼ型別

上記菌株をデンカ生研のコアグララーゼ型血清によって型別を判定した<sup>11)</sup>。

(5) MINO年間使用量と *S. aureus* (喀痰由来) に対するMINO感受性とコアグララーゼ型別の年次推移の検討

1983年以後のMINOの年間使用状況と1987年以後の *S. aureus* に対するMINO感受性およびそのコアグララーゼ型別(1987年25株、1988年80株、1989年13株、1990年97株、1991年103株)の年次推移を比較検討した。なお、*S. aureus* のMINOに対する感受性とコアグララーゼ型別は前述の方法で調べた。そして、1983年から1985年までの *S. aureus* のMICとコアグララーゼ型別は過去の院内の細菌検査の記録を参考とした。

(6) 環境対策を目的とした薬剤および紫外線の *in vitro* 殺菌実験

(A) ポピドンヨードの殺菌効果

MRSA (MIC (メチシリン) >100 µg/ml) 5株、MSSA (MIC (メチシリン) 3.13 µg/ml) 5株のそ

れぞれの1～2コロニーをMueller-Hinton Broth 1 mlに懸濁し、37°C 24時間培養した菌液(10<sup>8</sup>/ml)を生理食塩水で10倍希釈して菌量を10<sup>7</sup>/mlに調製した。そして、0.07%ポピドンヨード液4.5 mlの中に調製した菌液0.5 mlを入れよく混和した。15秒後にその混和した検体0.5 mlをあらかじめ準備した中和剤(0.5%チオ硫酸ソーダ)4.5 mlに入れ、その後生理食塩水で10倍希釈を4回繰り返し試験管からマイクロピペッターで10 µlを取り、血液寒天培地上に均等に塗布した後、37°C 24時間培養した。

(B) 塩化ベンザルコニウムの殺菌効果

予備実験として1菌株(MRSA)10<sup>7</sup>/mlに対する殺菌効果を調べるために、異なる濃度(0.1%, 0.01%, 0.001%)の塩化ベンザルコニウム液と菌液の接触時間(15秒, 30秒, 60秒)を変えて検討した。その後、MRSA 5株、MSSA 5株をそれぞれ10<sup>7</sup>/mlに調節し、0.1%塩化ベンザルコニウム液を15秒間接触した後、マイクロピペッターで10 µl採り、血液寒天培地に均等に塗布し37°C 24時間培養した。

(C) アルコール加塩化ベンザルコニウム(ウエルバス®:丸石製薬)の殺菌効果

MRSA 5株、MSSA 5株の菌量をそれぞれ10<sup>8</sup>/mlに調製した。83%アルコール0.2%加塩化ベンザルコニウム4.5 ml中に、調製した検体0.5 mlを入れよく混和し、15秒後に血液寒天培地を用い定量培養を行った。

(D) 紫外線の殺菌効果

トリプトソイ寒天培地上に、約500個のコロニーができるように調整した菌液を均等に塗布し、天井直付型紫外線殺菌燈(30 W FA 31598 松下電器)が4か所に取り付けられたリハビリ室(縦9 m, 横8 m, 高さ2.5 m)の中央にその培地を静置した。被検株は患者由来のMRSA 5株、MSSA 5株を選択し、照射時間を0分, 5分, 15分, 30分, 60分の5群に分け、照射後37°C 24時間培養して、それぞれの生菌数を数えた。

(7) 院内環境の調査

(A) 拭き取り検査

病棟内拭き取り検査は2階病棟を対象に3回調査したが、この時点の2階病棟入院のMRSA患者(鼻腔, 咽頭のコロナイゼーションを含む)は6名であり3階病棟入院のMRSA患者は14名であった。第1回目(1991年10月)は対策前、第2回目(1991年11月)は0.1%塩化ベンザルコニウム液のモップによる全病棟清拭2往復1日2回施行1ヵ月後、第3回目

(1992年3月)は、0.1%塩化ベンザルコニウム液の肩掛け型噴霧器(サンフラワー社)による全病棟噴霧3か月後の3回である。病棟(病室、ナースセンター、廊下、リハビリ室、エレベータ内)の床を30cm四方の対角線上を、生理的食塩水に浸した咽頭培養用綿棒(Becton-Dickinson社)にて拭き取った。拭き取った綿棒を1mlの生理的食塩水の試験管に入れ10回攪拌し、3,000rpm/分、10分間遠心したのち、上清をすて、残りの沈渣をマイクロピペッターで10 $\mu$ ml取り血液寒天培地に均等に塗布し、37°C24時間培養した。血液寒天培地上に発育した株のうち、MRSA選択培地上で発育し、ディスク感受性試験でメチシリンに耐性と判定された株をMRSAとして扱った。なお、前述の方法で環境由来のMRSAの型別を検討した。

#### (B) 空中の浮遊細菌検索

空中の浮遊細菌の検索は、エアースンプラー(パイオテスト社)を用い廊下、病室、エレベーターの内を計17か所調査した。エアースンプラーに941-400アガーストリップ(ブドウ球菌用)を装着し、床上30cmと100cmの場所より、作動時間1分(吸引空気量40L)吸引し、アガーストリップを37°C24時間培養後、発育したコロニーを前述の方法でMRSAを判定した。

#### (C) 病院職員における上気道定着細菌叢の検索

1991年7月2日~7月12日に120名の病院職員(医師7名、看護婦36名、ヘルパー20名、X線従事者10名、理学療法士6名、薬剤師6名、給食係員14名、事務員21名)の咽頭および鼻腔を、咽頭培養用綿棒にて拭い、細菌叢を調査した。

#### (8) MRSA 院内感染防止対策

##### (A) 患者対策

##### ① MRSA 上気道定着防止対策

上気道にMRSAが定着した患者を対象に鼻腔には綿棒を用いて5%ポビドンヨード軟膏塗布と、また咽頭には、ジャクソン式噴霧器を用いて0.07%ポビドンヨード液の噴霧をそれぞれ1日3回行った。

##### ② 褥瘡防止対策とその処置

1日6回の体位変換と、清潔保持のため1日6回のオムツ交換と交換後のスキナベープ沐浴剤<sup>®</sup>(持田製薬:主成分グアiazレン)による清拭を行い、褥瘡処置にはポビドンヨード軟膏塗布、ユーパスタ<sup>®</sup>(白糖70%、ポビドンイオジン3%)塗布、必要に応じ褥瘡壊死部切除、切開排膿等を行った。

##### (B) 環境対策

##### ① 塩化ベンザルコニウムによる院内消毒効果

1991年10月から12月まで10%塩化ベンザルコニウム(オスバン<sup>®</sup>;武田薬品)の100倍希釈液を用いて1日2回院内をモップにて清掃した。その後1992年1月から6月まで肩掛け型噴霧器にて霧状にして同濃度の塩化ベンザルコニウム液で1日2回病棟の床を噴霧消毒した。さらに職員の手洗いの励行、マスク、ガウンの使用、エタノール、ウエルパスによる消毒、粘着マット、糞の子を利用した。

##### ② 紫外線照射による室内殺菌効果

多くの患者が出入りするリハビリ室は夜間1時間の紫外線点灯により殺菌を試みた。

##### (C) 月間 MRSA 呼吸器感染症発症例数

MRSA呼吸器感染症の月別発生数を1991年1月~1992年6月まで調査し、MRSA対策の結果を検討した。

## II. 結 果

### (1) 入院患者の呼吸器感染症

調査期間中、263例の呼吸器感染症が認められ、内訳は肺炎128例、気管支炎135例であったが、肺炎と気管支炎の起炎菌の種類に差はなかった。単独菌感染は139例(53%)、複数菌感染は124例(47%)であった。単独菌では、MRSAが88例(33.5%)でもっとも多く、次いで*Pseudomonas aeruginosa*が18例(6.8%)であった。複数菌では、MRSAと*P. aeruginosa*の組み合わせが67例(25.8%)でもっとも多く、次いでMRSAと*P. aeruginosa*以外の組み合わせが25例(9.5%)、次に*P. aeruginosa*とMRSA以外の組み合わせが21例(8.0%)だった。

以上のことより、A老人病院における院内呼吸器感染症の起炎菌はMRSA(全関与68.5%)がもっとも多く、次いで*P. aeruginosa*(全関与40.3%)であった(Fig. 1)。

### (2) 入院患者の上気道定着細菌叢と呼吸器感染症との関係 (Table 1)

非経口栄養患者群(22名)から鼻腔培養76回中*S. aureus*59株(78%)、うちMRSA44株(58%)、咽喉培養99回中*S. aureus*40株(40%)、うちMRSA39株(39%)が分離された。経口栄養患者群(54名)からは、鼻腔培養34回中*S. aureus*6回(18%)、うちMRSA3株(9%)、咽喉培養77回中*S. aureus*7回(9%)、うちMRSA3株(4%)が分離された。両者を比較すると、経口栄養患者群よりも非経口栄養患者群の鼻腔( $p < 0.001$ )および咽喉( $p < 0.001$ )に、MRSAが有意に高頻度に定着していた。この非経口栄養患者群22名に計13回のMRSA呼吸器感染症が認められ、その内訳は7例のMRSA肺炎と6例の

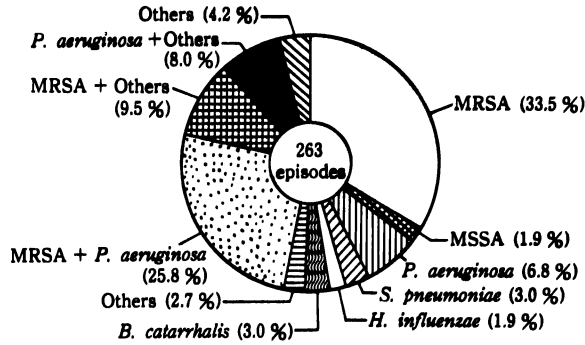


Fig. 1. Causative organisms of hospital acquired pulmonary infection in A hospital. (Jan. 1991—Feb. 1992)

Table 1. Respiratory colonization and pulmonary infection by *Staphylococcus aureus* among inpatients

No. of patients	Patients undergoing oral-feeding		Patients undergoing tube-feeding or IVH <sup>a)</sup>	
	Nasal cavity	Pharynx	Nasal cavity	Pharynx
No. of examinations	34	77	76	99
Isolation of <i>S. aureus</i>	6 (18%)	7 (9%)	59 (78%)	40 (40%)
MSSA	3 (9%)	4 (5%)	15 (20%)	1 (1%)
MRSA	3 (9%)	3 (4%)	44 (58%)	39 (39%)
Pneumonia caused by MRSA	3 (6%)			7 (32%)
Bronchitis caused by MRSA	0			6 (27%)

<sup>a)</sup> IVH; intravenous hyperalimentation

\* p<0.001

A hospital (February 1991—September 1991)

MRSA 気管支炎であった。それに対し、経口栄養患者群 54 名には 3 例の MRSA 肺炎 (6%) があつたのみで、MRSA 気管支炎は認められなかつた。すなわち、上気道への MRSA 定着に一致して非経口栄養患者群の方が経口栄養患者群よりも MRSA 呼吸器感染症を 10 倍高率 (p<0.001) に発症した。

(3) 各検体別の *S. aureus* の各種薬剤に対する MIC 喀痰および吸引気道分泌物由来の *S. aureus* の各種抗生剤に対する MIC<sub>50</sub> (50%の株を発育阻止する薬剤濃度) と MIC<sub>90</sub> (90%の株を発育阻止する薬剤濃度) を (Table 2) に示した。喀痰培養では *S. aureus* 103 株中 101 株 (99%) は MRSA であつたが、前回 (1983 年 1 月~1985 年 3 月) の A 病院における調査では喀痰の MRSA は 67.6%であり<sup>1)</sup>、MRSA 検出頻

度の増加が顕著であつた。喀痰については、今回の調査で、*S. aureus* に MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> が 100 μg/ml 以上の高度耐性を示した抗生物質は、MIPIC、DMPPC、CEZ、CTM、CMX、CZX、IPM、EM、FOM であつたが ABPC、PIPC は MIC<sub>50</sub> は 25 μg/ml、GM は MIC<sub>50</sub> が 50 μg/ml であつた。MIC<sub>90</sub> が 6.25~12.5 μg/ml と耐性度が低かつた薬剤のうち、AMPC/CVA の MIC<sub>90</sub> は 12.5 μg/ml、OFLX の MIC<sub>90</sub> は 6.25 μg/ml、MINO の MIC<sub>90</sub> は 6.25 μg/ml であつた。RFP、VCM、ABK の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.05 μg/ml、0.78 μg/ml と 3.13 μg/ml で、6.25 μg/ml 以上の MIC を示すものはなかつた。表には示さないが、褥瘡、尿、血液から分離された *S. aureus* 株の抗生剤への感受性も喀痰と同様の成績であつた。

Table 2. Susceptibility of clinical isolates (103 strains) of *Staphylococcus aureus* from the sputum to 18 antibiotics

Antibiotics	MIC <sub>50</sub> <sup>1)</sup>	MIC <sub>90</sub> <sup>2)</sup>
Ampicillin	25 µg/ml	100 µg/ml ≤
Piperacillin	25	100 ≤
Amoxicillin/clavulanic acid	12.5	12.5
Oxacillin	100 ≤	100 ≤
Methicillin	100 ≤	100 ≤
Cefazolin	100 ≤	100 ≤
Cefotiam	100 ≤	100 ≤
Cefmenoxime	100 ≤	100 ≤
Ceftizoxime	100 ≤	100 ≤
Imipenem	100 ≤	100 ≤
Ofloxacin	3.13	6.25
Erythromycin	100 ≤	100 ≤
Rifampicin	0.05	0.05
Vancomycin	0.78	0.78
Minocycline	6.25	6.25
Gentamicin	50	100 ≤
Arbekacin	1.56	3.13
Fosfomycin	100 ≤	100 ≤

<sup>1)</sup> MIC value which inhibited growth of 50% of the strains tested

<sup>2)</sup> MIC value which inhibited growth of 90% of the strains tested

#### (4) *S. aureus* のコアグラエ型別

検体別の主要なコアグラエ型別をみると喀痰はII型95% (II型80%, II+III型15%), 褥瘡はII型86% (II型80%, II+III型6%)とVII型8%, 尿はII型65% (II型45%, II+III型20%)とVII型20% (VII型10%, I+VII型10%), 咽頭はII型90% (II型61%, II+III型29%), 鼻腔はII型73% (II型53%, II+III型20%)とVII型13%であり, いずれもII型優位であった。

#### (5) MINO年間使用量と*S. aureus*のMINO感受性とコアグラエ型別の年次推移

A病院における年間MINO使用量 (Fig. 2) とMINOに対する*S. aureus*の感受性の変化 (Fig. 3)を比較検討すると, 1983年から1985年の間には34株中MINO耐性菌は存在しなかったためMINOが多量に使用された。MINO年間使用量は1985年4,500 vial (1 vial: 100 mg), 1986年5,100 vialであったが耐性菌増加のため, 使用が制限され1987年2,400 vial, 1990年1,600 vial, 1991年では1,100 vialとピークの1/4以下に激減した。一方MINO耐性菌の分離頻度は使用量に制限が加えられ始めた1987年ではMIC 12.5 µg/ml以上が24%で1988年34%, 1989年62%,

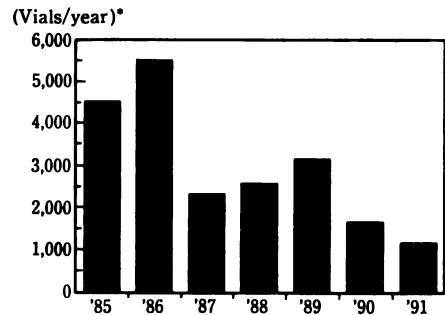


Fig. 2. Yearly utilization of minocycline in a hospital. (\* One vial contains 100 mg of minocycline)

1990年73%と増加したが1991年に至り17%と減少した。このMINO耐性率の年次推移をコアグラエ型別により分析すると, 1983年から1985年の間の*S. aureus*のコアグラエ型別はII型60%, III型16%, VII型15%であり, II型優位であった (Fig. 4)。1987年にはII型16%, III型16%, VII型44% (MIC 12.5 µg/mlが16%)と, II型の減少とVII型の増加と共にMINOの耐性菌が出現した (Fig. 5)。

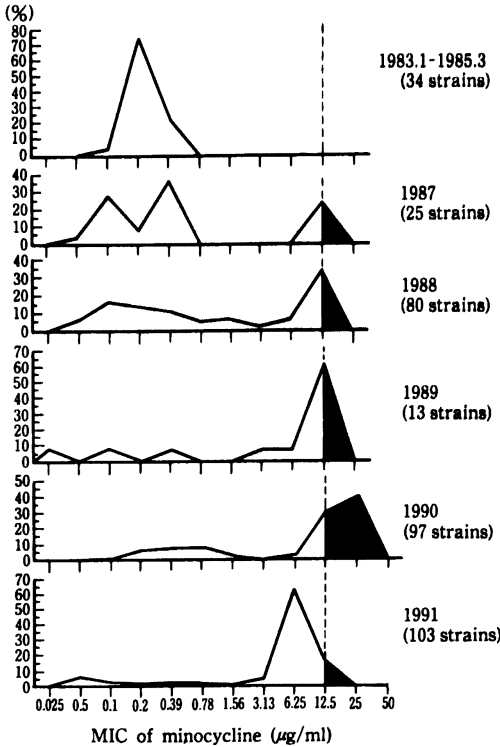


Fig. 3. Changes in susceptibility of cilinical isolates of *Staphylococcus aureus* to minocycline in A hospital.

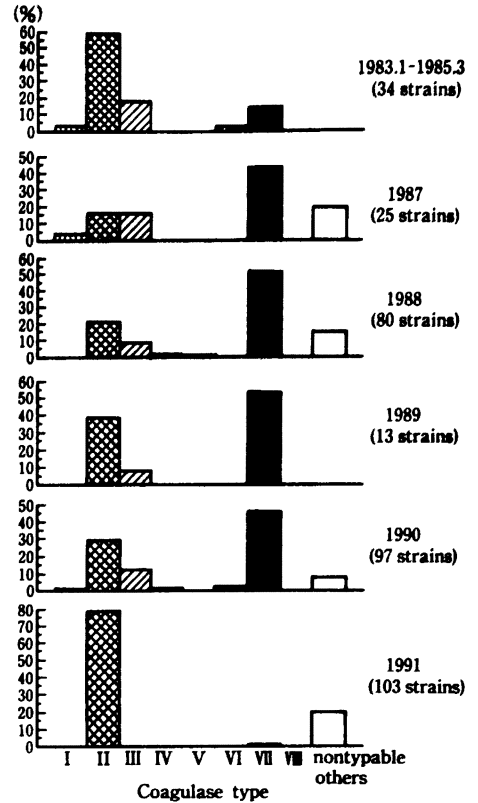


Fig. 4. Yearly changes in coagulase type of *Staphylococcus aureus* in A hospital.

1988年以降でもVII型優位の耐性化が続くが、II型による耐性菌も出現した。1989年では検討株が13株と少ないが、これ以降1990年まではさらに耐性化は進行し、しかも25 µg/ml以上の耐性菌を認めた。1991年に至りII型が79%と大幅に増加し、VII型は1%に著減した。そして全株の83%がMIC 12.5 µg/ml以下となりVII型の減少に一致して感受性の回復傾向を認めた。しかし1983年から1985年に見られたような高度感受性菌の再現は認められていない。

(6) 環境対策を目的とした薬剤および紫外線の *in vitro* 殺菌実験 (Table 3)

(A) ポビドンヨードの殺菌効果

0.07%ポビドンヨードの15秒間の接触で、MRSAは2株が $1/10^6$ 、3株が $1/10^4$ 、MSSAは2株が $1/10^6$ 、1株が $1/10^5$ 、2株が $1/10^4$ に減少した。すなわち、MRSAとMSSAは差がなく、いずれも $1/10^4$ 以下までに減少した。

(B) 塩化ベンザルコニウムの殺菌効果

予備実験では塩化ベンザルコニウムの接触時間に關

係なく、0.1%のとき $10^7$ /mlから $10^6$ /ml以下となることが判明した。そこで0.1%の殺菌効果を検討したところMRSAは1株が $1/10^3$ 、4株が $1/10^2$ 、MSSAは2株が $1/10^3$ 、3株が $1/10^2$ に減少した。すなわち、MRSAもMSSAも菌数が $1/10^3$ 以下となり、殺菌効果には差がなかった。

(C) アルコール加塩化ベンザルコニウム (ウエルパス®) の殺菌効果

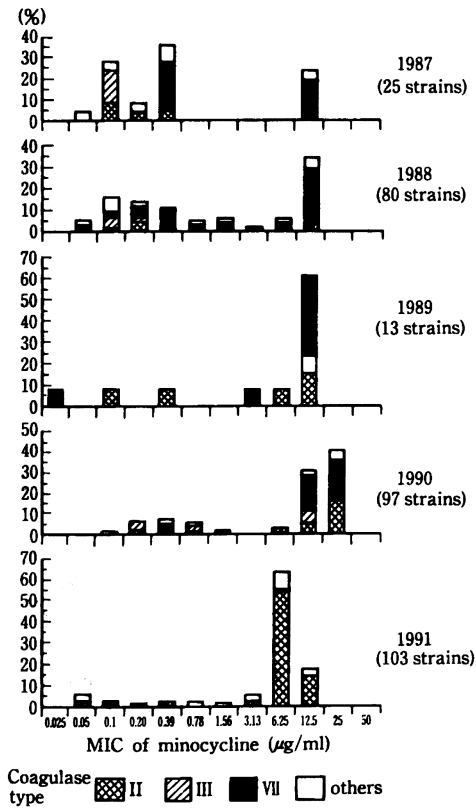
83%アルコール加0.2%塩化ベンザルコニウムの15秒間の接触でMRSA 5株、MSSA 5株いずれも $1/10^5$ 以下に減少した。

(D) 紫外線の殺菌効果

コントロールを500 cfu (colony forming unit)/plateとしたところMSSAの生菌数は照射時間15分後、30分後、60分後でそれぞれ60%、50%、3%、MRSAの生菌数はそれぞれ40%、8%、1%であった。すなわち、*S. aureus*に対する紫外線照射による殺菌効果は、15分後、30分後ではMRSAの方がMSSAより優れていた ( $p < 0.05$ ) が、いずれも60

Table 3. Bactericidal effect of disinfectant and ultraviolet radiation on *Staphylococcus aureus*

	Viable count of control	
	MRSA (5 strains)	MSSA (5 strains)
Ultraviolet radiation (30 watt, 60 min)	$10^{-3}$	$5 \times 10^{-3}$
Benzalkonium chloride (1 mg/ml, 15 sec)	$<10^{-3}-10^{-3}$	$<10^{-3}-10^{-3}$
Povidone iodine (0.7 mg/ml, 15 sec)	$<10^{-4}-10^{-4}$	$<10^{-4}-10^{-4}$
Benzalkonium chloride (2 mg/ml) with Ethanol (83%)	$<10^{-6}$	$<10^{-6}$

Fig. 5. Relationship between minocycline-sensitivity pattern and coagulase type of *Staphylococcus aureus*.

分間の照射にて 95%以上の殺菌効果が認められた。

#### (7) 院内環境調査

##### (A) 拭き取り調査

Fig. 6 上段に示すごとく 0.1%塩化ベンザルコニウムによる消毒前では、MRSA が病室 20 か所、廊下 1

か所の計 21 か所より検出された。

##### (B) 空中浮遊の *S. aureus* 検索

エアサンプラーを用いた検索で床上 30 cm の部位では、17 か所より *S. aureus* が検出されたが、この中で 2 か所 (病室、廊下) は MRSA であった。しかし、床上 100 cm の部位では、菌は検出できなかった。

##### (C) 病院職員の上気道コロナイゼーション

病院職員には、120 名中 *S. aureus* が咽頭には 16 名 (13%) 定着していたが、すべて MSSA であり MRSA は定着していなかった。また、鼻腔には 27 名 (23%) 定着していたが、MSSA 20 名 (17%)、MRSA 7 名 (6%) であった。そして、鼻腔における MRSA 定着はもっとも患者と接する機会が多いヘルパー 20 名中 5 名 (25%) に対し、その他の医療従事者は 100 名中 2 名 (2%) であった ( $p < 0.001$ )。

#### (8) MRSA 院内感染防止対策とその効果

##### (A) 患者対策

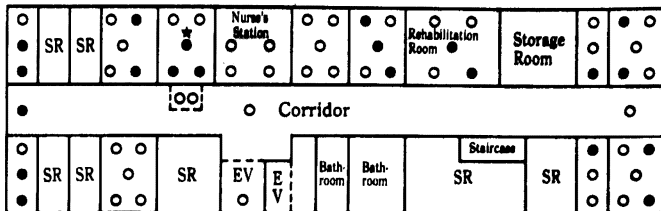
##### ① 上気道の MRSA 除菌効果

1992 年 1 月 7 日～3 月 5 日の期間中、5%ポビドンヨード軟膏鼻腔塗布群 12 名中、MRSA 完全消失群 5 名 (42%)、消失と再定着を繰り返した群 2 名 (17%)、非消失群 5 名 (42%) であった。ポビドンヨード液 (0.21%) 咽頭噴霧群 12 名中 MRSA 完全消失群 5 名 (42%)、消失と再定着を繰り返した群 3 名 (25%)、非消失群 4 名 (33%) であった。すなわち、ポビドンヨード消毒による効果は、鼻腔および咽頭では約 40%であった。

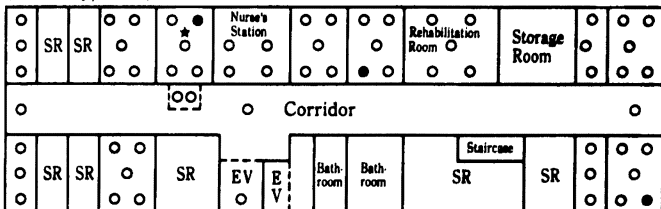
##### ② 褥瘡の治療効果

同期間中、褥瘡を有する患者 17 名に対し、上述の方法で対策を行ったところ、治癒・改善 7 例 (41%)、不変 10 例 (59%) の結果を得た。対策前の分離菌は *P. aeruginosa* (15 株, 88%) がもっとも多く、次い

(October, 1991)



(February, 1992)



★; Room for patients with MRSA infections, SR; Staff Room, EV; elevator, ●; MRSA

Fig. 6. Isolation of MRSA on the ward.

で *S. aureus* (13 株, 76%でこのうち MRSA 11 株, 65%), *P. mirabilis* (8 株, 47%) であった。治癒・改善した 7 例のうちに *P. mirabilis* が分離された例は 1 例 (17%) のみで不変例では 7 例 (70%) と多かった ( $p < 0.02$ )。MRSA は治癒・改善した 3 例 (43%) に分離されたが不変例では 8 例 (80%) に認められた ( $p < 0.06$ )。 *P. aeruginosa* は治癒・改善したうちの 6 例 (86%) に分離されたが不変例でも 9 例 (90%) であった。

(B) 環境対策

① 塩化ベンザルコニウムの効果

塩化ベンザルコニウムのモップ清掃後では、MRSA の検出は病室 13 か所、廊下 1 か所の計 14 か所にとどまったが、0.1%塩化ベンザルコニウム噴霧後では病室 3 か所と明確に減少した (Fig. 6)。なお、院内環境より検出された MRSA 38 株についてコアグラマーゼ型別を検討したところ、II 型 23 株 (60%), III 型 10 株 (26.7%), VII 型 3 株 (6.7%) IV 型 1 株 (3.3%) であり、病棟より分離された MRSA のコアグラマーゼ型別も 1991 年感染症由来の MRSA のそれと同様に II 型優位であった。

② 紫外線照射による効果

多くの患者が入り出るリハビリ室は夜間毎日 1 時間の紫外線点灯により、その後の拭き取り検査では、MRSA は検出されなかった。

(C) 月間 MRSA 呼吸器感染症発症例数

MRSA の定着防止および環境汚染防止対策により、

MRSA 肺炎は 1991 年 1 月~11 月の平均月間発症例 3.6 症例から、1991 年 12 月~1992 年 6 月では 1.4 症例に減少し、MRSA 気管支炎は前 3.0 症例、後 1.4 症例に減少した。

III. 考 案

老人病院における院内呼吸器感染症には特徴がある。それは院内環境に存在する耐性菌の上気道への定着と<sup>1)</sup>、下気道への異物 aspiration<sup>1,12)</sup> による呼吸器感染症である。それを助長する因子は種々の合併症、老化に伴う免疫能の低下<sup>3)</sup> や医療操作である。

今回の調査では呼吸器感染症の起炎菌は *S. aureus* が多く、次いで *P. aeruginosa* であった。特に *S. aureus* の 99% は MRSA であり 1985 年の 68% と<sup>1)</sup> 比べると、明らかに増加していた。これら MRSA は多剤耐性であり、セフェム剤を始めとする多種類の抗生剤多用が一因をなしている。実態は  $\beta$ -ラクタム剤、アミノ配糖体 (ABK を除く)、EM、MINO、ニューキノロンへの耐性化がみられ、唯一感受性を示したのは、RFP、VCM、ABK であった。横田は多くの臨床分離株におけるメチシリン耐性のメカニズムは、PBP-2' の誘導体産生にあると報告している<sup>14)</sup>。生方はこの PBP-2' の産生を支配するメチシリン耐性遺伝子 (*mec* 遺伝子) について解明した<sup>15)</sup> が MINO 耐性のメカニズムの詳細な報告はない。しかし長年にわたる今回の調査によれば MRSA のコアグラマーゼ型別が、MINO 使用量増加と MINO 耐性化に伴い、II 型から VII 型へ変化し、再び MINO 使用量減少と感受性



の回復とともにII型への復帰が認められた。MINO使用量の制限が病院内流行株の変化をもたらしたものと思われ、特定の抗菌薬使用制限が、特定耐性株の流行を抑える上で有効なことが確認された。

*S. aureus* の院内伝播メカニズムを調査する方法としては、ファージ型やコアグラマーゼ型などがある。欧米では、ファージ型<sup>13)</sup>やDNA切断パターンが主であり、コアグラマーゼ型についてはあまり言及されていない。今回の検討では院内流行株がコアグラマーゼII型とVII型であったため、コアグラマーゼ型別が疫学的指標としても有用であった。この事実はA病院における尿路感染症の起炎菌のニューキノロン耐性がニューキノロン使用制限により感受性へ回復していたこと<sup>10)</sup>とあわせ、耐性脱出への方法を示すものとして興味深い。

呼吸器感染症では、病原菌の上気道への定着が、下気道感染症の誘因である<sup>17,18)</sup>。これまで鼻腔へのMRSA定着が、MRSA感染症のrisk factorであるといわれていた<sup>7)</sup>が、今回我々はMRSA呼吸器感染症を、経口栄養群と非経口栄養群の2群に分けて検討し新しい知見を得た。すなわち、非経口栄養患者の鼻腔および咽頭には、経口栄養患者よりもMRSAが高頻度に定着し、しかもこれらの群からは約10倍高率に、MRSA呼吸器感染を発症していることより、MRSAの上気道定着防止対策と口腔内ケアが重要と考えられた。非経口栄養患者にMRSA呼吸器感染症が多発する原因には、次のことが推論される。①鼻腔咽頭の常在細菌叢の変化、特にグラム陰性桿菌や*S. aureus*により正常の細菌叢がとってかわられる。その要因のひとつとして、鼻腔カテーテルなどの医療操作により、正常の経口食物摂取ができず、これが口腔内の正常細菌叢の変化をおよぼす。②脳血管障害などを伴う重症患者が多く、誤嚥による上気道病原菌の下気道へのAspirationが起りやすい<sup>11,12)</sup>、③重症患者は、褥瘡など他の部位でのMRSA感染による汚染がある<sup>1)</sup>。④感染の機会が多いため抗生剤が多用され、MRSAが抗生剤により選択される機会が増える<sup>6)</sup>。⑤病棟や病室等の環境汚染が存在する。以上のことを考慮に入れるとMRSA呼吸器感染症を減少させるためには、上気道のMRSA定着の防止以外に環境汚染の改善が重要である。我々はA病院におけるMRSA疫学調査にもとづいて上気道の消毒と病棟内消毒および褥瘡対策を継続して行うことにより、MRSA呼吸器感染症を減少させることができた。MRSA院内感染対策は、現在海外でも行われており、MRSA定着防止対策として職員の手洗い、抗生剤使

用量および使用期間の制限により、MRSA院内感染症が減少したとの報告<sup>19)</sup>もある。今後の問題点として、さらにMRSA定着防止効果を高めるためには、上気道ケア<sup>20)</sup>、ポピドンヨード至適濃度、消毒回数などをどうするかを検討を続行し、また環境汚染源である褥瘡の防止に努める必要がある。そしてMRSAを発生させないための抗生物質の適切な使用とMRSAが起炎菌である時の抗生物質の適切な選択も検討する必要がある。加えて院内環境汚染を防止するために紫外線や上記以外の薬剤の検討、また病院職員に対するMRSA伝播防止教育(うがい、手洗、マスク、ガウンテクニック等)の推進、そして患者とその家族への精神的配慮をどのように行っていくかなどが問題として残されている。

#### 謝 辞

本研究に、御指導および協力を賜った松本慶蔵教授、永武 毅助教授、力富直人先生、長崎大学熱帯医学研究所臨床部門医局の諸先生方および愛野記念病院貝田繁雄先生の御協力に深く感謝致します。

#### 文 献

- 1) 永武 毅, 他: 老人病院における細菌性肺炎と褥瘡感染の起炎菌に関する検討(第1報)—院内感染菌としてのMRSA—。Chemotherapy 34: 240~249, 1986
- 2) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勲, 稲松孝思, 浅山京子: 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抗菌薬に対する感受性。Chemotherapy 31: 835~840, 1983
- 3) 松本慶蔵, 坂本 翔, 鈴木 寛, 永武 毅, 広瀬英彦, 貝田繁雄: 高齢者における免疫不全。化学療法の領域 4: 60~66, 1988
- 4) 穴戸春美, 松本慶蔵, 高橋 淳, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 植木信介, 田村厚久, 永井英明, 米田良蔵: 多剤耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症の現状。化学療法の領域 4: 23~32, 1988
- 5) 紺野昌俊: MRSA感染症のすべて 第二章B. 本邦の黄色ブドウ球菌。医薬ジャーナル社: 33~65, 1991
- 6) Robert L T, Ignacio C, Richard P W: Epidemiology of Nosocomial Infections Caused by Methicillin Resistant Staphylococcus aureus. Ann. Intern. Med. 97: 309~317, 1982
- 7) Robert R et. al.: Methicillin Resistant Staphylococcal Colonization and Infection in a Long-Term Care Facility: Ann. Intern. Med. 1114: 107~112, 1991
- 8) Richard M L et. al.: Multiply Antibiotic-Resistant Staphylococcus aureus: Introduction, Transmission, and Evolution of Nosocomial Infection: Ann. Intern. Med. 97: 317~324, 1982
- 9) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 後藤智子, 上野一恵, 原 耕平: 本邦における

- 多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況 1986年から1988年にかけての分離状況と18抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 37: 1334~1340, 1989
- 10) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄, 隆杉正和, 力富直人, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 山内荘一郎: 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法 $\geq 10^7$ /mlの意義の再検討)。メディアサークル 19: 181~199, 1985
  - 11) 松本慶蔵, 高橋 淳, 大戸春美, 渡辺貴和雄, 力富直人, 鈴木 寛, 吉田俊昭: 一邦における病原性の明確な黄色ブドウ球菌4年間の薬剤感受性とCoagulase型別の変化。Chemotherapy 37: 449~561, 1989
  - 12) 佐々木英忠: 老年者の慢性気道疾患の病態と治療。日胸疾会誌 29: 1227~1232, 1991
  - 13) Jams E P Jr., Frederic J M, Richard P W: Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus; Introduction and Spread With in a Hospital. Ann. Intern. Med. 93: 526~532, 1980
  - 14) 横田 健: MRSAの耐性機構と対策。日本臨床 46: 189~200, 1988
  - 15) 生方公子: MRSAの疫学的特徴とその耐性のメカニズム。最新医学 44: 2499~2508, 1989
  - 16) 永武 毅, 他: 尿路由来院内感染症の起炎菌に対する病院内のニューキノロン剤使用1ヵ月間中止後のMIC変化。Chemotherapy 39: 459~466, 1991
  - 17) 力富直人, ムバキ・ンシアラ, 永武 毅, 松本慶蔵: ブランハメラ・カタラーリスの咽頭上皮細胞付着に関する研究。日胸疾会誌 24: 633~638, 1986
  - 18) Johanson W G, Woods D E Jr., Chaudhuri T: Association of Respiratory Tract Colonization with Adherence of Gram-Negative Bacilli to Epithelial cell. J. Infect. Dis. 139: 667~673, 1979
  - 19) Guiguet M, Rekaewicz C, Leclercq B, Brun Y, Escidier B, Andermot A: Effectiveness of Simple Measures to Control an Out break of Nosocomial Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in an Intensive Care Unit. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 11: 1123~1126, 1990
  - 20) David R R et. al.: Elimination of Concident Staphylococcus aureus Nasal and Hand Carriage with Intranasal Application Mupirocin Calcium Ointment. Ann. Intern. Med. 114: 101~106, 1991

## Control of respiratory infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a geriatric hospital

With special reference to changes in antibiotic susceptibility and coagulation type of  
*Staphylococcus aureus* strains and effect of environmental management  
on eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
(MRSA) from the ward

Tasuku Sakamoto

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,  
Nagasaki University, 1-12-4, Sakamoto-machi Nagasaki, Japan

An investigation was conducted on respiratory infections caused by MRSA in a geriatric hospital to assess factors predisposing to respiratory infections and to find appropriate measure to control MRSA prevalence. In the present study, 57.2% of the causative organisms of nosocomial pneumonia were found to be *Staphylococcus aureus*, 94% of which were MRSA. Another 44% of the causative organisms were *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Among cases of bacterial bronchitis occurring in the hospital, 51.7% were caused by *S. aureus*, 96% of which were MRSA, and 41.3% were caused by *P. aeruginosa*. The incidence of MRSA infections was higher than in the previous study performed 6 years ago. A rapid increase in the resistance of MRSA to various drugs has been reported. We have described a correlation between changes in the coagulase type of the isolated strains from type II to type VII and an increased use of minocycline in the hospital. Recovery of susceptibility of *S. aureus* strains to minocycline was observed after limiting minocycline use. Colonization of the upper respiratory tract by MRSA was supposed to be a predisposing factor to respiratory infections. The incidence of MRSA colonization in patients undergoing parenteral alimentation was 6 times higher in the nasal cavity and 10 times higher in the oropharynx than in patients undergoing oral alimentation. Moreover, the incidence of MRSA pulmonary infection was 10 times higher in the former patients than in the latter. Povidone iodine cream was applied to the nasal cavity of the colonized patients twice a day and povidone iodine solution spray to the oropharynx three times a day. In addition, cleaning the floor of the ward with 0.1% of benzalkonium chloride spray twice a day and ultraviolet light once a day together with environmental management by the staff resulted in an 86% reduction of the frequency of MRSA isolation from environment and a decrease in the incidence of MRSA infections in the hospital.