

【原著・臨床】

救急センターでの MRSA 蔓延状態に対する mupirocin 全例塗布効果

天野 博史¹⁾・大浜 仁也¹⁾・須田 勝久¹⁾・堀 光広²⁾¹⁾岡崎市民病院呼吸器内科*²⁾同 微生物検査室

(平成 11 年 3 月 18 日受付・平成 11 年 6 月 24 日受理)

最近、当院ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus* 以下、MRSA) によるアウトブレイクを経験した。ほどなく MRSA は、救急センター病棟を含む院内全域に蔓延し、数例の MRSA 感染症による死亡例を経験するに至った。院内感染対策の再強化が徹底されたにもかかわらず、保菌症例および感染症例はさらに増加した。1997 年 7 月より、救急センターに限定して、患者全員に対し mupirocin (MUP) の 1 日 3 回 3 日間の一斉塗布を実施した。また、以降 9 か月、新規入院患者に対しても、入室時に同様のレジメンにて予防的塗布を行った。MUP の一斉塗布導入の前後で、救急センター病棟および呼吸器疾患ユニットを含む一般病棟における MRSA 保菌者数および感染症例数を比較検討した。MRSA 保菌・感染の頻度は、両病棟において著しく減少し、救急センター病棟における MUP の一斉塗布は、救急センター病棟のみならず、一般病棟における保菌・感染の減少にも有効であった。

Key words: mupirocin, blanket use, MRSA

当院は病床数 540 の一般総合病院で、診療圏の人口は約 35 万人で、この地域の三次救急医療を行う基幹病院である。

当院には、病床数 30 の救急センター病棟があり、この病棟は疾病や外傷による緊急入院の重症患者と、手術後の集中治療を必要とする患者の両方を診療している。30 床のうち ICU は 10 床で、そのうち 2 床が個室で、HCU が 20 床である。

1995 年頃から、救急センター病棟において MRSA の蔓延が起これ、救急センター内で多くの患者において喀痰、鼻腔、膿などから MRSA が検出され、検出率は入室患者の 10% から 15% にもおよんだ。MRSA による肺炎、腸炎なども発生し、そのために死亡する症例もあった。vancomycin (VCM) の使用が可能となり、1996 年以後、死亡症例は減少したが、MRSA の検出率は高値が続いていた。

また、救急センターにおける患者の平均滞在日数は 3 日程度で、病状が回復すると患者は一般病棟に転棟するため、一般病棟においても MRSA の検出率が高くなり、呼吸器内科病棟、神経内科病棟、脳神経外科病棟などでは、MRSA の検出率が入院患者の 10% 以上となった。

MRSA の菌株の型別調査から、院内での患者から患者への MRSA の交差感染が起こっていると推定できたので、MRSA は医療従事者を介して患者から患者へ感染していると判断し、救急センターをはじめ、各病棟で医療従事者の手洗いの徹底、MRSA 患者のガウンテクニックを使用している隔離などの対策を行ったが、MRSA 検出率の低下はみられなかった。

MUP は、MRSA 鼻腔内保菌の除菌のために開発された薬

剤¹⁾で、MRSA 感染症発症の危険のある免疫機能の低下状態にある患者や、その患者と隔離困難な患者、および医療従事者で鼻腔に MRSA を保菌している者に適応が認められている。

本剤の使用に関しては、海外において、透析患者²⁻⁴⁾、熱傷患者⁵⁾におけるブドウ球菌感染症の予防効果が報告されている。また、病院や病棟全体での、アウトブレイク状態下では、全患者への使用の有効性が報告⁶⁻¹⁰⁾されており、特に Myall ら¹¹⁾は、病棟のアウトブレイク状態においては、ムピロシン鼻腔用軟膏を保菌者のスクリーニング後に使用しているのでは常に対処が後手にまわることを指摘し、入院患者全員に対する一斉除菌が有用であるとしている。

そこで、当院では、MRSA の保菌者の減少を目的として 1997 年 7 月から、救急センターにおいて入室した患者全員に 3 日間の MUP の鼻腔内塗布を開始し、その効果を検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象と薬剤塗布方法

1997 年 7 月から救急センター入室者全員に、入室後 3 日間、mupirocin (MUP, 2% 軟膏) を両側鼻腔に 1 日 3 回塗布した。また、8 月と 10 月の 2 回、病棟スタッフの鼻腔スクリーニングと MRSA 保菌者の除菌を 3 日間実施した。塗布の方法は MRSA 鼻腔内保菌者へのメーカー指定の方法に従った。

2. MRSA 感染者数および感染率の調査

救急センターおよび各病棟から当院の微生物検査室に提出された、すべての臨床検体について MUP 塗布開始

Fig. 5は、月別の全病院のVCMとMUP使用量(購入量)の推移を示す。VCMの購入量は、MUP予防塗布開始後、著しく減少している。また、1年経過して、再び増加する傾向はみられない。一方、MUPの購入量は、入院患者の予防塗布開始後、医療従事者の鼻腔スクリーニングとMRSA保菌者の除菌を行ったため、一時的に増加したが、その後は新規入院患者に絞って投与し

ため再び減少し、ほぼ一定である。したがって、VCMとMUPの合計の購入金額は著しく減少している。

MRSA感染症による死亡は、1995年には6例あったが、1996年には1例のみとなり、1997年以後は認められていない。

Table 1は、MRSAの蔓延していた時期の救急センター内で検出されたMRSAの患者別の菌株におけるコア

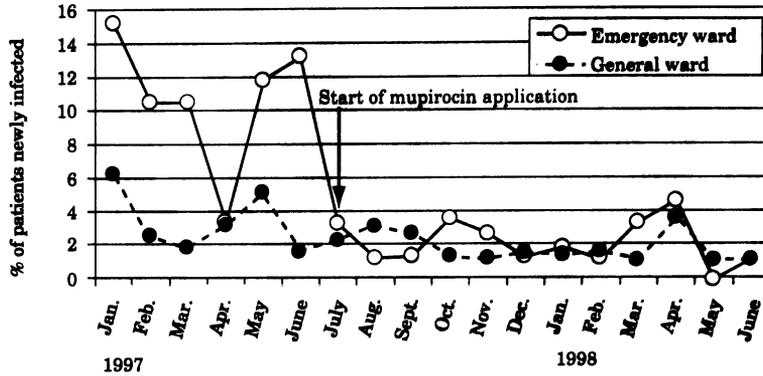


Fig. 2. Changes in rate of MRSA infection in the emergency ward and general ward.

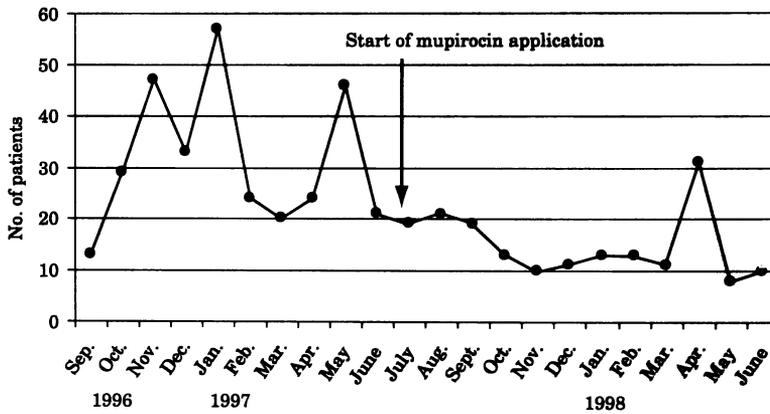


Fig. 3. Changes in total number of new patients with MRSA infection in the hospital.

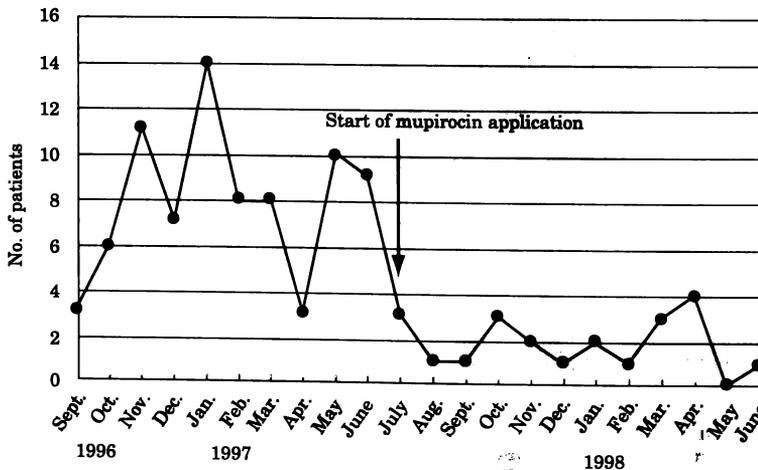


Fig. 4. Changes of number of new patients with MRSA infection in the emergency ward.

グラーゼ型、抗生物質への感受性等である。コアグラーゼ型および抗生物質への感受性が一致しているものが2例 (SA と SS および NH と WT) あるいは3例 (OT, NB と FS) ずつ認められ、救急センター内で交差感染していることが示唆される。これらの症例について、病室や病床の位置関係は診療録に記録がないため、残念ながら不明であるが、今後、院内感染対策を考える上では感染経路を特定するためこうした情報がきわめて重要であると考えられる。したがって、当院では、現在は新病棟に移転したのを機会に、患者の病室病床の位置はすべてコンピューターに入力され、現在も過去にさかのぼっても常に画面でみることができるようになっている。

救急センターでは MRSA が蔓延している時期に職員の手指鼻腔などの培養と環境の細菌検査を行った結果、職員の手指や鼻腔に MRSA が認められ、また、職員の着用する白衣にも認められた。

Fig. 6 は、検体別のムピロシン塗布前後の MRSA 検

出数である。 χ^2 検定を行った結果、喀痰 ($p < 0.01$) および便、血液 ($p < 0.05$) にて有意な減少を認めたが、その他の材料では有意差を認めなかった。

Fig. 7 は、各病棟別の救急センターからの患者の移動割合と MRSA の検出率を比較したものである。救急センターから転棟してくる患者の多い病棟 (南2, 南5, 南6) で MRSA 検出率が高かったが、MUP 塗布により著しく低下したことを示す。北3病棟は呼吸器内科と血液内科の病棟で救急センターからの移動患者に比較して MRSA 感染者は著しく多く、減少傾向もみられない。北4 (循環器内科) は移動患者の多い割に MRSA 感染者が少ないが、減少傾向はみられる。

Fig. 8 は、ムピロシン塗布開始後の救急センターから検出された MRSA の MUP による発育阻止円の直径の分布である。MUP 中等度耐性株の阻止円は ≤ 11 mm とされており、MUP 塗布を継続しているが、これまでのところでは、耐性株はまったく出現していない。

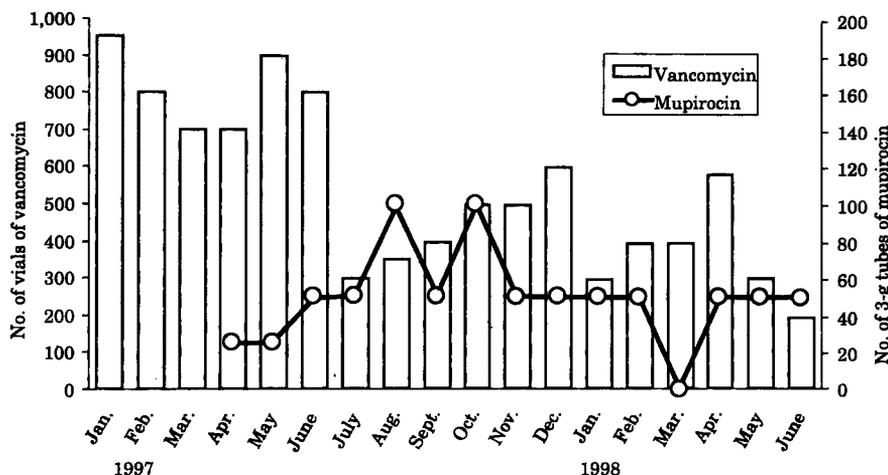


Fig. 5. Amount of vancomycin and mupirocin purchased.

Table 1. Characteristics of MRSA isolated from the patients in the emergency ward

Patient no.	Source	β lac	C type	SE	TSST	Antimicrobial susceptibility					
						GM	GMZ	IPM	FMOX	MINO	OFLX
1.	blood	no	II	C	(+)	R	R	R	R	R	R
2.	stool	no	II	C	(+)	R	R	R	R	R	R
3.	sputum	yes	II	C	(+)	R	R	R	R	R	R
4.	sputum	yes	II	C	(+)	R	R	R	R	R	R
5.	sputum	yes	II	C	(+)	R	R	R	R	R	R
6.	sputum	yes	NT	C	(+)	R	R	R	R	S	S
7.	sputum	yes	II	C	(+)	R	R	R	R	S	S
8.	sputum	yes	II	C	(+)	S	R	R	R	R	R
9.	sputum	yes	II	C	(+)	S	R	R	R	R	R

S: susceptible, R: resistant

β lac: beta lactamase, C type: coagulase type, SE: enterotoxin type, TSST: toxic shock syndrome toxin-1

GM: gentamicin, GMZ: cefmetazole, IPM: imipenem, MINO: minocycline, OFLX: ofloxacin

Before mupirocin application: July 1996 - June 1997

After mupirocin application: July 1997 - June 1998

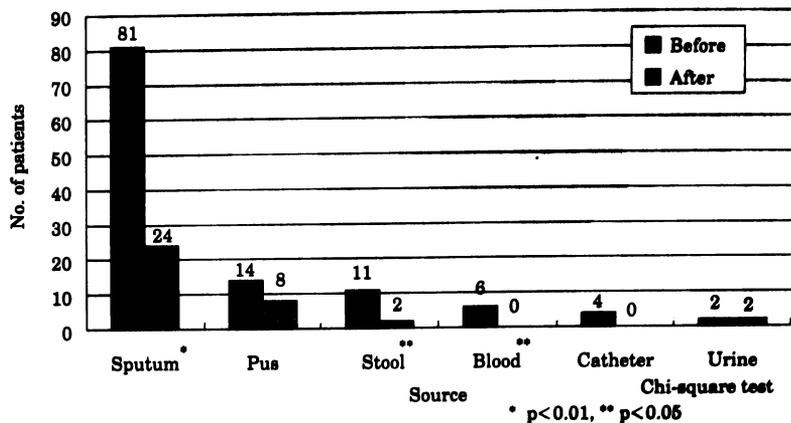


Fig. 6. No. of patients with MRSA according to source before and after mupirocin application.

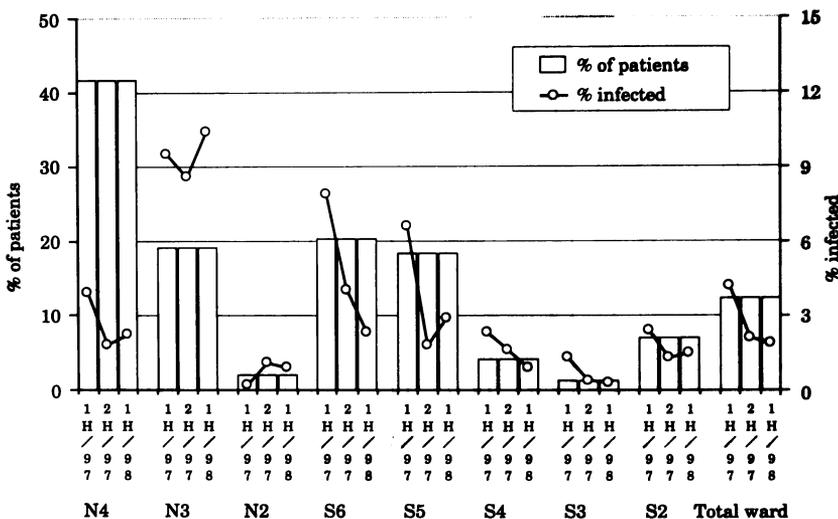


Fig. 7. Percentages of patients by ward who moved from emergency ward and percentages infected with MRSA.

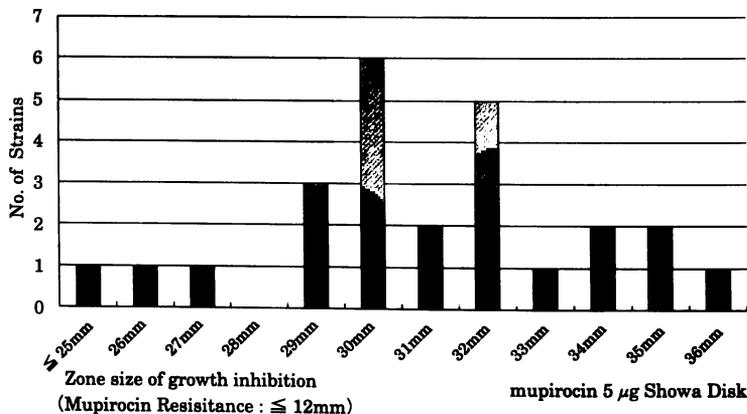


Fig. 8. Mupirocin susceptibility testing of MRSA isolated from patients in the emergency ward (Dec.1997-Jun.1998).

III. 考 察

地域の救急センターを持つ総合病院における救急センターでの MRSA 感染の蔓延と全病院の病棟患者での MRSA 感染の増加した状態（感染率 10 から 15%）に対して、救急センターにおける MUP の全患者への鼻腔への予防塗布により、救急センターだけでなく、全病棟で、MRSA の検出率が著しく減少し、MRSA 感染の蔓延状態から脱却することができた。

MRSA 保菌者は救急センターだけでなく全病棟で著しく減少し、1998 年 7 月現在、救急センターでも全病院平均でも感染者は 1% 前後となっている。MRSA による感染症も減少し、全病院での VCM の使用量が減少した。MRSA 感染による死亡は 1996 年から、VCM の使用により減少していたが、再増加はみられない。

当院では MUP の予防塗布を開始する前に、MRSA 感染者を減少するために対策を行ってきたが、効果がなかった。その対策とは、救急センターでは、MRSA 検出患者は隔離し、ガウンテクニックを施行し、隔離室では入室時にすべてガウンの着用と靴の履き替えを行い、医療従事者は手洗いを徹底するようにし、手あれのひどい場合は手袋使用とするなどであった。一般病棟でも靴の履き替え以外は同様に行った。

しかしながら、職員の手指、鼻腔、白衣などから MRSA が検出されており、結果的には上記のような大きな時間的および肉体的労力と費用を伴う対策を行っても職員の鼻腔や着衣などを介しての交差感染は防げなかった。この原因は、MRSA を排菌する入院患者が多数存在する病棟では、交差感染が頻繁に起こり、先のような院内感染対策の効率が著しく低下することに起因していると考えられる。また、救急センターに入院する患者の約 1/4 は一般病棟から転棟してくることから、これらの患者の中にも MRSA 保菌者が含まれていると考えられ、救急センターは常に MRSA 排菌者の流入と流出を繰り返す悪循環の状況下にあったと考えられる。

このような状況で MUP の予防塗布を開始したところ、救急センターでの MRSA 感染の著しい減少がみられた。したがって、MUP の予防塗布は救急センターでの MRSA の感染を防止し、感染率の低下に非常に有用な方法であると考えられる。また、前述の従来から行っていた対策に比べて、労力も費用もはるかに少ない方法である。

また、救急センター以外の病棟では予防塗布を行っていないにもかかわらず、救急センターでの MRSA 感染率が低下するのと平行して同様に感染率が低下した。この現象の起きた理由は、当院では救急センターに入室していた患者を病状が回復すると各病棟に移すという流れがあるため、結果的に各病棟の MRSA の感染率も低下させることができたと考えられる。救急センターからの転棟患者が多い病棟で、この傾向が特に顕著で、

MRSA 感染率も高い傾向がある。外科（南 2）、神経内科（南 5）、脳神経外科（南 6）の病棟は、MRSA 感染者の大半が救急センター由来と考えられ、救急センターでの MRSA 減少が、病棟での MRSA 減少によく反映している。こうした効果は、ひいては一般病棟から救急センターへの MRSA 保菌者の再流入減少にも貢献していると考えられる。一方、北 3 病棟は、呼吸器内科と血液内科の病棟で、これら疾患の患者の特徴、すなわち、感染症の患者が多く、高齢者が多く、入院期間が長く、免疫抑制状態の患者が多いことなどから救急センター由来ではない MRSA 感染者が多いため、救急センターでの減少が直接影響しにくいと考えられる。こうした病棟における MUP の投与方法は今後の検討課題であろう。北 4 病棟は循環器内科であり、感染症が少なく、長期入院も比較的少ないなどの影響で救急センターからの移動が多い割に MRSA 感染者が少ないと考えられるが、MRSA 感染者は救急センター由来であり、救急センターと平行して減少傾向がみられる。

以上より、当院のような総合病院で、救急センターなど患者の流れの交差点に当たる病棟で MRSA 保菌者や感染症が多発している場合には、交差点に当たる病棟のみで、MUP を全員に予防塗布することにより、全病院での MRSA 保菌者、感染症を少ない労力とコストで効果的に減少させることができる場合があると結論できる。これは MRSA 対策の有力な一方法であると考えられる。

MRSA 感染症による死亡は、VCM が使用可能となって以後、減少しており、MUP 予防塗布開始後に減少したわけではない。しかし、予防塗布開始後も死亡例はみられておらず、一部に難治性の MRSA 感染症が発生するなどの臨床的な問題は特に起きていない。

経済的効果については Jewell¹⁹⁾が報告しているが、当院でも MRSA の治療薬の中心である VCM の全病院での購入量の著しい減少が認められ、MUP の購入量は予防塗布開始以前とほとんど変わっておらず、大きな効果があったと結論できる。MRSA の感染者数の減少が VCM の使用量の減少につながったことは容易に理解できる。MUP の全病院での購入量が、救急センターでの全員への予防塗布を開始した当初は増加したものの、2 か月から 3 か月で元の購入量に戻り、以後はほぼ一定であるのは、MRSA 感染が病院全体で減少した結果、鼻腔内保菌患者も減少し、それに由来する使用が減ったためと考えられる。なお、1998 年 3 月の MUP 購入量が一時的に 0 になっているが、薬局の在庫の関係でたまたま 0 になっているだけで、軟膏の塗布は同様に継続していた。

長期にわたり MUP の一律塗布という方法を継続していることから、MUP の耐性化¹⁴⁻¹⁶⁾が懸念される。しか

し、塗布方法が鼻腔に限定されており、1症例当たりの投与機関が3日間のみであることから、耐性は出現しにくいと考えられ、事実、1年継続しているが、MUP耐性の出現はない。MUP耐性の出現については、短期間の鼻腔塗布のみでは、ほとんど起こらず、褥創などの大きな面積の病変に使用したり^{14,19,20)}、同一症例に長期間連用すると起こりやすい²¹⁾とされている。今回の検討からMUPを多くの患者に使用することが本剤耐性菌の出現を早めるのではなく、再保菌を繰り返しやすい長期臥床症例などに本剤を繰り返し塗布することが耐性菌の選択・濃縮を引き起こすと考える。むしろ、当院の経験したようなMRSA保菌者の病棟内での拡大再生産が起きているような場合には、同一期間に一斉除菌を実施し、以降MRSAの流入経路を予防的に遮断することが効果的にも経済的にも有利な方法と考えられる。

本検討を通して、以下の結論を得たことから、MRSAアウトブレイク時のMUP一斉塗布はきわめて有用な対策になり得ると考えられる。

① 救急外来から直接、救急入院を受け付ける救急センターを持つ総合病院で、救急センターをはじめとする各病棟入院患者のMRSA保菌の蔓延状態に対して、MRSAの検出される患者の隔離や職員の手洗いの徹底だけでは、職員の鼻腔や着衣を介しての交差感染を防ぐことは困難で、MRSAの保菌率を低下させることはできなかった。

② 上記について、救急センターのみで入室者全員にMUPの鼻腔塗布を3日間行った結果、開始後、2か月から3か月で、救急センターだけでなく、全病棟でMRSAの検出率が著しく減少した。

③ MUPの予防塗布を1年間継続しているが、MRSA保菌の再増加、MUP耐性菌の出現はなく、MRSAの感染症による死亡も認められなかった。

④ MUP予防塗布開始後、全病院での、VCMの使用量が減少するなどの経済効果が認められた。

文 献

- Sutherland R, Boon R J, Griffin K E, et al.: Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 495~498, 1985
- Boelaert J R, Smedt R A, Baere Y A, et al.: The influence of calcium mupirocin nasal ointment on the incidence of *Staphylococcus aureus* infections in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 4: 278~281, 1989
- Boelaert J R, Landuyt H W, Godard C A, et al.: Nasal mupirocin ointment decreases the incidens of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 8: 235~239, 1993
- Perez-Fontan M, Garcia-Falcon T, Rosales M, et al.: Treatment of *Staphylococcus aureus* nasal carriers in continuous ambulatory peritoneal dialysis with mupirocin: long-term results. *Am. J. Kidney Dis.* 22: 708~712, 1993
- Macckie D P, Hertum W A J, Schumburg Th, et al.: Reduction in *Staphylococcus aureus* wound colonization using nasal and selective decontamination of the digestive tract in extensive burns. *Burns* 20: S 14~S 18, 1994
- Hill R L R, Duckworth G J, Casewell M W: Eliminent of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin during a hospital outbreak. *J. Antimicrob. Chemother.* 22: 377~384, 1988
- Barrett, S C: The value of nasal mupirocin in containing an outbreak of methicillin-resistant. *Staphylococcus aureus* in an orthopaedic unit. *J. Hosp. Infect.* 15: 137~142, 1990
- Regnier B, Decre D: Eradication of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* by mupirocin in an intensive care unit. *Excerpta Medica.* 7~8, 1990
- Casewell M W, Hill R L R: Minimal dose requirement for nasal mupirocin and its role in the control of epidemic MRSA. *J. Hosp. Infect.* 19: 35~40, 1991
- Coello R, Jimenez J, Garcia M et al.: Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13: 74~81, 1994
- Mayall B, Martin R, Keenan A M, et al.: Blanket use of intranasal mupirocin for outbreak control and long-term prophylaxis of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an open ward. *J. Hosp. Infect.* 32: 257~266, 1996
- 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989)。*Chemotherapy* 40: 102~103, 1990
- Jewell M: Cost-containing using outcome-based best practice model for the management of MRSA. *J. Chemother.* 6 (Suppl. 2): 35~39, 1994
- Rahman M, Noble W C, Cookson. B: Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2: 387, 1987
- Hill R L R, Casewell M W: Nasal carriage of MRSA: the role of mupirocin and outlook for resistance. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 16: 397~402, 1990
- Slocombe B, Perry C: The antimicrobial activity of mupirocin—an update resistance. *J. Hosp. Infect.* 19 (Suppl. B): 19~25, 1990
- Farmer T H, Gilbert J, Elson S W: Biochemical basis of mupirocin resistance in strains of *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 30: 587~596, 1992
- Gilbart J, Perry C R, Slocombe B: High-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: evidence for two distinct isoleucyl-tRNA synthetases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 32~38, 1993
- Smith G E, Kennedy C T C: *Staphylococcus aureus*. resistant to mupirocin. *J. Antimicrob. Chemother.* 21: 141~142, 1988
- Cookson B D: Mupirocin resistance in staphylo-

- cocci. *J. Antimicrob. Chemother.* 25: 497~503, 1990
- 21) Miller M A, Dascal A, Portnoy J, et al.: Development of Mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 17: 811~813, 1996

Management of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an emergency ward with blanket use of intranasal mupirocin and long-term prophylaxis

Hiroshi Amano¹⁾, Jinya Ohama¹⁾, Katsuhisa Suda¹⁾
and Mitsuhiro Hori²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Okazaki City Hospital, 3-1 Aza-Goshoai, Koryuji-Cho, Okazaki-city, Japan

²⁾Laboratory of Microbiology, Okazaki City Hospital

Recently there was an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in an emergency ward in our hospital. MRSA is currently widespread throughout the hospital, including emergency ward, and some patients have died from MRSA infections. More persons have been infected or colonized despite enforcement of strict infection control measures. Since July 1997, we have applied blanket use of mupirocin nasal ointment only in the emergency ward. Intranasal mupirocin is applied three times a day for three days to all patients already in the ward. New patients are given empirical intranasal mupirocin (same regimen) after admission, for nine months. We prospectively investigated the number of infected and colonized patients in the emergency ward and open wards, including the pulmonary disease unit, before and after blanket use of mupirocin. The prevalence of MRSA infection and carrier state had decreased markedly in both the emergency ward and open wards. Blanket use of intranasal mupirocin in the emergency ward is effective not only in the emergency ward itself but in other wards as well.