

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成21年12月31日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19790376

研究課題名（和文）術前ムピロシン軟膏鼻腔内塗布による術後 MRSA 感染症予防の効果と安全性の検討

研究課題名（英文）The study of preoperative application of Mupirocin ointment in carriers of nasal MRSA to prevent postoperative MRSA infection

研究代表者

小椋 正道 (OGURA MASAMICHI)

名古屋市立大学・看護学部・助教

研究者番号：50405221

研究成果の概要（和文）：MUP 塗布実施後の除菌に失敗した MRSA の細菌学的特徴を明らかにするために、MUP 塗布による除菌の成功例と失敗例において分離された菌株の細菌学的性状の比較を行った。除菌成功例の株は全て感受性株であり、1 株を除き Slime 非産生株であったのに対し、失敗例の株は低度耐性株（MIC 8～64 μ g/ml, 3 株）であるか Slime 産生株であった（例外 4 株）。

研究成果の概要（英文）：To identify the bacteriological characteristics of MRSA that was not eliminated following the application of MUP, we compared the bacteriological properties of strains isolated in cases when MUP application succeeded and failed in eliminating. All the strains that were successfully eliminated were sensitive to MUP. Of the failed elimination strains, 3 had low resistance to MUP and 21 were sensitive to MUP. Of the successful elimination strains, 13 had no biofilm production ability and 1 had biofilm production ability. There were many strains in which elimination failed regardless of the MIC sensitivity to MUP.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	800,000	0	800,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,300,000	450,000	2,750,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：リスクマネジメント

1. 研究開始当初の背景

術後 MRSA 感染症の予防法の 1 つに術前 MRSA 保菌者の鼻腔に MUP 軟膏を塗布するという方法がある。この予防方法は効果が確認されている一方で、コストの問題や検査精度などから賛否両論である。このため、この方法を実施している病院は少なく、適切に評価するための指標がない。この方法を適切に評価するためには、早急にその指標を作成する必要があると考えられた。

2. 研究の目的

術前 MRSA 保菌者の鼻腔に MUP 軟膏を塗布するという予防方法の効果と安全性を評価するために以下の3点を明らかにすることを目的とした。

- (1) この予防方法を実施した場合の術後 MRSA 感染症の発症率を明らかにすること
- (2) 術後 MRSA 感染症の発症率に影響を及ぼす因子を明らかにすること
- (3) MUP 耐性の実態を明らかにすること

3. 研究の方法

(1) 術後 MRSA 感染症の発症率

中央臨床検査部のデータベースより情報を収集し、術前スクリーニング陽性で術後に再び MRSA が検出された株を除菌失敗例の株、術前スクリーニング陽性で術後に MRSA が検出されなかった株を除菌成功例の株として MUP 塗布による MRSA の除菌率を集計した。その後、消化器疾患患者の除菌失敗例についてはカルテを閲覧し、術後 MRSA 感染症の発症率を集計した。

(2) 術後 MRSA 感染症の発症率に影響を及ぼす因子の解明

術前に MRSA が検出され、MUP を塗布された患者を対象とした。対象者の属性および術前後の検査情報をカルテから収集した。収集データは年齢、性別、body mass index (BMI)、基礎疾患、手術日、術式、ステロイド投与の有無、MUP 処方日、術後 MRSA 感染症の診断の有無とした。これらのデータから術前スクリー

ニング陽性者の術後 MRSA 感染症発症者と非発症者を比較し、術後 MRSA 感染症発症のリスク因子を検討した。

(3) MUP 耐性の実態

除菌失敗例の株および除菌成功例の株について MUP に対する MIC の測定、Biofilm 産生能の測定、SCCmec typing、MUP の抗菌活性部位である *ileS* gene の変異部位の検索を行った。これらより、MUP の MRSA 除菌に影響を及ぼす因子を明らかにした。

4. 研究成果

(1) 術後 MRSA 感染症の発症率

有効対象者数は 4,153 名であった。スクリーニングの陽性者は 170 名 (3.7%) であり、術後 MRSA 除菌率は全体で 83.5% (142 名/170 名) であった。

このうち消化器疾患の術前スクリーニング対象者は 1,968 名であり、術前 MRSA 陽性者は 73 名 (3.7%)、この 73 名のうち術後 MRSA 感染症を発症した患者は 8 名 (0.41%) であった。このことから術前スクリーニングと MUP 塗布による予防方法を実施した場合の術後 MRSA 感染症の発症率はおよそ 0.41% であることが明らかとなった。

(2) 術後 MRSA 感染症の発症率に影響を及ぼす因子の解明

術前 MRSA 保菌者の術後 MRSA 感染症発症群 (8 名) と非発症群 (65 名) を比較した。この 73 名のうち術後からも MRSA が検出された患者は 10 名 (13.7%)、そのうち術後 MRSA 感染症を発症したと診断された患者は 8 名 (11.0%) であった。この術後 MRSA 感染症を発症したと診断された 8 名 (発症群) と非発症であった患者 65 名 (非発症群) の属性を表 2 に示した。平均年齢は発症群が 64.9±9.1 歳、非発症群が 63.8±13.9 歳であった。原疾患では、発症群は 8 名全員 (100.0%) が悪性腫瘍であり、非発症群では 65 名中 27 名 (41.5%) が悪性腫瘍であった。MUP の塗布から手術までの期間では、MUP の塗布が 2 日以

内であった患者の術後 MRSA 感染症発症者が 6 名 (75.0%) と最も多く、残る 2 名の術後 MRSA 感染症発症者は MUP 塗布から手術までの期間が待機手術等の理由で 15 日以上 (19 日, 20 日) の患者であった。また、MUP 塗布から手術までの期間が 3 日以上 15 日未満であった患者は術後 MRSA 感染症を発症しなかった ($p = 0.013$: Fisher の直接確率)。術前 MRSA 陽性者のうち内視鏡下手術を受けた患者 16 名 (胆のう摘出術 14 名, 腸切除術 2 名) も術後 MRSA 感染症を発症していなかった。

これらより、悪性腫瘍の手術を予定している術前 MRSA 陽性者および MUP の塗布期間が 2 日以内もしくは塗布から 15 日以上経過した術前 MRSA 保菌者は術後 MRSA 感染症発症のハイリスク群であると示唆された。スクリーニングの結果が出た日に MUP 塗布を開始すると仮定した場合、スクリーニング結果から 3 日以上 14 日以内の手術が望ましいことから、術前スクリーニングの実施は手術予定日の 2 週間程前が適切であると考えられた。

内視鏡下手術を受けた術前 MRSA 陽性者 16 名に術後 MRSA 感染症を発症した患者はいなかった。研究協力病院の規定により内視鏡下手術は術前スクリーニングの対象ではないが、これら 16 名は年齢や何らかの合併症等の理由により主治医が術前スクリーニングを必要と判断した患者達である。その 16 名が術後 MRSA 感染症を 1 名も発症していないことから、内視鏡下手術の患者はたとえハイリスクであっても術前スクリーニングの対象から除外できる可能性があるとして示唆された。

(3) MUP 耐性の実態

合計 38 株 (成功例 14 株, 失敗例 24 株) の解析を行った。成功例の株は MUP に対し、全て感受性株であった。失敗例の株は MUP に対する低度耐性株が 3 株, 感受性株が 21 株であり、高度耐性株は認められなかった。成功例の株の Biofilm 産生能は非産生株が 13 株, 産生株が 1 株であり、失敗例の株は非産生株が 5 株, 産生株が 19 株であった。SCC_{mec} type は Type II が最も多かった。ileS gene の変異部位では低度耐性株は同一部位 (G1762T) に変異を起こしていた。MIC₄ μ

g/ml の株は現行の基準では耐性株とされないうが、低度耐性株の共通変異部位からわずかに 16bp の部位に変異を起こしていることが明らかとなった。

以上より、1 病院の解析のみではあるが、MUP 耐性株は非常に少ないことが明らかとなり、欧米諸国では大きな問題となっている高度耐性株は検出されなかった。その一方で、除菌できなかった株が散見されたが、本研究の結果、除菌できない原因は薬剤感受性よりもむしろ Biofilm 産生能が深く関与している可能性が示唆された。ileS gene の変異部位の比較では、MIC₄ μ g/ml の株が低度耐性株と遺伝子学的には非常に近い構造を有していることが明らかとなった。本株は Biofilm を産生していないにもかかわらず、除菌できていなかったことから、MIC₄ μ g/ml の株は低度耐性株と同様の対応が必要である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

小椋正道, 佐藤幹則, 矢野久子 他: 術後 MRSA 感染症予防のための術前鼻腔内 MRSA スクリーニングの対象と実施時期に関する検討, 日本外科感染症学会雑誌 6, 査読有論文, 5-11, 2009.

[学会発表] (計 3 件)

① 小椋正道, 中村敦, 大楠清文 他: Mupirocin 軟膏による除菌の成功例と失敗例において分離された MRSA 菌株の細菌学的性状および ileS gene 変異部位の比較, 日本化学療法学会総会, 2010. 6. 3 (長崎).

② 小椋正道, 佐藤幹則, 矢野久子 他: Mupirocin 軟膏塗布による除菌の成功例と失敗例において分離された MRSA 菌株の細菌学的性状の比較検討, 日本細菌学会総会, 2010. 3. 27 (横浜).

- ③ 小椋正道, 佐藤幹則, 矢野久子 他: 術前 MRSA 鼻腔保菌者の術後 MRSA 感染症発症のリスク因子に関する研究, 日本環境感染学会総会, 2008. 2. 22 (長崎).

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小椋 正道 (OGURA MASAMICHI)
名古屋市立大学・看護学部・助教
研究者番号: 50405221