

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870151

研究課題名(和文) 新生児集中治療領域における市中獲得型MRSA感染症の効果的感染対策の確立

研究課題名(英文) Effective infection control procedures for community acquired MRSA in NICUs

研究代表者

貫井 陽子 (NUKUI, YOKO)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20568232

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：新生児集中治療領域(NICU)における市中獲得型MRSAの効果的な感染対策を確立するため、2007年から2012年に分離されたMRSA 113株を対象に解析を行った。NICUでの市中獲得型MRSAは経年的に増加を認め、保菌率は院内発生型と比し鼻腔で低く糞便で高率であった。また市中獲得型MRSAは病院感染型と比し消毒薬耐性遺伝子の保有率が有意に低く、ポリプロピレン環境表面上で長期間生存することが確認された。これらの結果を踏まえ、従来の標準・接触予防策に加え環境整備を強化する多角的な感染対策を実施したところ、新規入院患者あたりの新規MRSA発生率は半減し、有効な対策と考えられた。

研究成果の概要(英文)： The historical trends of increasing prevalence of MRSA in NICUs and the evolution of more MRSA strain types within the hospital and community settings suggest that clinical issues with this pathogen will continue in the future.

Our results showed that the prevalence of community acquired MRSA (CA-MRSA) is increasing in NICUs in Japan. CA-MRSA strains were frequently isolated from non-nasal colonization sites such as stool, which may contaminate the hospital environment. Our results also indicate that the CA-MRSA strains have a significantly lower prevalence of antiseptic-resistance genes and longer survival duration in the environment than hospital acquired MRSA strains. Therefore, to prevent CA-MRSA transmission in the NICU, disinfection is a vital infection control method, along with conventional hand hygiene and contact precaution procedures.

研究分野：感染制御

キーワード：新生児集中治療領域 耐性菌 感染対策

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省院内感染対策サーベイランス新生児集中治療領域(NICU)統計によると、超低出生体重児の約30%が感染症を発症し、その中でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が関与する症例は約20%を占め、患者の予後に与える影響は大きい。またMRSAは院内伝播する菌としても重要であり、本菌に感染した場合、患者の在院日数の延長及び医療費の増加が引き起こされるため、適切な院内伝播防止対策を講じる必要がある。特にNICUでは多数の医療スタッフによる濃厚なケアの必要性、保育器内の高温多湿な環境、また患児の免疫機能など生体防御機構の未発達によりMRSAが容易に伝播し、かつ重症化しやすいという特殊性を有している。

MRSAは分子疫学解析よりメチシリン耐性遺伝子を伝達する染色体カセット(SCCmec)がI~III型の院内発生型MRSA及びIV、V型の市中獲得型MRSAの2つの型に大別される。市中獲得型MRSA感染症は、これまでの院内型と比し、若年者の皮膚軟部組織感染症を呈することが多く、抗菌薬への感受性も比較的良好であるという特徴がある。現在米国では院内で分離されるMRSAの約60%が市中獲得型とも言われており、これらの株による院内伝播も多く報告されている。一方、国内では成人を対象としたサーベイランスの結果(Yanagihara *et al*: Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 2012)において市中獲得型が約20%であるとの報告が認められるが、NICUでの市中獲得型MRSAの疫学は未解明である。また、米国で検出されるMRSAの主要分離株は病原因子の一つとして知られているPanton-Valentineロイコジン(PVL)という白血球破壊毒素産生因子を有するUSA300である。一方、日本や韓国ではPVL陰性の市中獲得型MRSAが検出されており、これらの病原性、環境内での生存状況、消毒薬への抵抗性などの細菌学的特徴は明らかになっていない。

NICU内でのMRSA伝播は医療従事者によって媒介される可能性が高いため、従来感染拡大を防ぐ対策は主に手指衛生のみに焦点が当てられていた。市中獲得型MRSAが主要分離株となりつつある昨今、伝播拡大に関与する因子を明らかにし最適な感染対策について見直す必要がある。

2. 研究の目的

本研究ではNICUにおける市中獲得型MRSA伝播の未だ解明されていない課題を明らかにし、最適な院内感染対策を確立するため下記のことを明らかにすることを目的とした。また、最終的には有効と考えられる

感染対策を実施し、NICUにおける新規MRSA発生率を減少させ、患者の予後の向上につなげることを目的とした。

本研究では以下の項目に焦点をあて解析を行った。

(1) NICUから分離されるMRSAの遺伝子型解析を行い、本邦NICUにおける市中獲得型MRSAの疫学を明らかにする。また、成人領域から分離されるMRSAの解析も同様にを行い、比較検討を行う。

(2) NICUで分離される市中獲得型と院内発生型MRSAの患者臨床背景の比較検討を行う。

(3) NICUにおいて実施しているアクティブサーベイランスの結果をもとに、市中獲得型MRSAの主要な保菌部位を明らかにする。

(4) 市中獲得型MRSAの細菌学的特徴を明らかにするため、消毒薬耐性遺伝子の保有状況を調査する。

(5) 市中獲得型MRSAの病院環境表面上での生存期間を明らかにする。

(6) 最終的に効果的な感染対策を立案、実施し、新規MRSA発生の減少を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 市中獲得型MRSA疫学の解明

2007年1月から2012年6月に当院小児ICU[NICU及びGCU(growing care unit)]患者から分離されたMRSA113株を対象とした。また同期間に外科成人例より分離された60株を対照とした。SCCmecの型別判定はmultiplex PCR法により決定し、市中獲得型はSCCmec IV型、V型を有するものと規定した。

(2) 市中獲得型MRSAの臨床的背景の比較

同期間にNICUで検出された市中獲得型MRSAと院内発生型MRSA検出患者の臨床的背景の比較を診療録の情報を元に行った。

(3) 市中獲得型MRSAの保菌部位の解析

NICUで週に一回行っている監視培養(鼻腔・咽頭・糞便・皮膚から採取)の結果を元に主要な保菌部位の解析を行った。

(4) 消毒薬耐性遺伝子の保有状況の解析

環境整備に主に用いられる第四級アンモニウム塩消毒薬の耐性遺伝子(*qacA/B*)をPCR法により検出し解析を行った。

(5) 病院環境表面上での生存期間の解析

市中獲得型MRSA及び院内発生型MRSA

各々5株を使用し解析を行った。1.0×10⁸ CFU/mLに菌液を調整し、温度24-26℃、湿度30-50%の条件下で病院環境表面素材として汎用されているポリプロピレン表面上での生存期間を検討した。

(6) 感染対策の効果の判定

新たにNICUのMRSAに対し有効と考えられる感染対策を立案、実施し、NICU 1,000入院あたりの新規MRSA発生率を指標として対策の有効性を評価した。

4. 研究成果

NICUでの市中獲得型MRSAの検出は2007年の12.5%から2012年の85.7%へと経年的に増加を認めた。一方、外科成人例では各年16-25%と変化は認められなかった。次にNICUで検出されたMRSAの患者背景について市中獲得型62例、院内発生型51例の比較検討を行った。結果、市中獲得型では院内発生型と比し、有意に出生後早期[中央値17.0,四分位範囲11.0-38.3日 vs. 51.5(24.0-116)日]に検出されることが判明した($p = 0.016$)。また市中獲得型では院内発生型と比し有意に手術歴や抗菌薬投与歴がない児から検出を認めた。保菌部位の比較を行ったところ、市中獲得型では院内発生型と比べ鼻腔での保菌率が低く、糞便での保菌率が高い傾向を示した。また消毒薬耐性遺伝子*qacA/B*の保有状況は市中獲得型では8%、院内発生型では41%と前者で有意に低値であることが判明した($p < 0.001$)。ポリプロピレン環境表面上では市中獲得型MRSAは院内発生型と比し長期間生存することが判明した。

現在国内では若年者の皮膚軟部組織感染症などを中心に市中獲得型MRSAの拡大が認められている。今回の検討から、本邦のNICU領域においても市中獲得型MRSAの分離頻度が増加していることが初めて明らかとなった。また市中獲得型MRSAは従来の院内発生型と比し、保菌部位・消毒薬耐性・環境内での生存期間など異なる特徴を有していた。市中獲得型で多くみられる鼻腔以外の部位での保菌は周囲の環境を汚染する可能性がある。またポリプロピレンは病院内ではモニターなどの患者周辺物品に多く使用されており、市中獲得型MRSAではこのような病院内環境で長期間生存する可能性が示唆された。加えて市中獲得型MRSAは消毒薬耐性遺伝子保有率が低値であることから、NICU内での市中獲得型MRSAの効果的な感染対策のためには、手指衛生・接触予防策の遵守に加え環境整備の強化を含めた対策が重要であると考えられた。よって、従来の感染対策に環境整備の強化を加えた新たな感染対策を実施したところ1,000入院患者あたりの新規MRSA発生率は半減し($p = 0.015$)、対策は有効であると考えられた。

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)

1. Nukui Y, Nakamura H, Ishioka H, Miyamoto H, Okamoto A, Kazumi Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Hatakeyama S. Synovitis of the wrist caused by *Mycobacterium florentinum*. *Infection*. 2014 Apr; 42(2):437-40. 査読有

2. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, Yata N, Yotsuyanagi H, Moriya K. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Sep; 68(9): 2128-2133. 査読有

3. Yamaguchi Y, Nukui Y, Kotaki A, Sawabe K, Saijo M, Watanabe H, Kurane I, Takasaki T, Tajima S. Characterization of a serine-to-asparagine substitution at position 123 in the Japanese encephalitis virus E protein. *J Gen Virol*. 2013 Jan; 94(Pt 1): 90-96. 査読有

[雑誌論文](計 3 件)

1. 貫井陽子 デング熱 感染症内科 2014年2巻2号 135-139.

2. 貫井陽子, 森屋恭爾 血液媒介病原体の対応に関する最新情報 インフェクションコントロール 2014年23巻8号 84-87.

3. 貫井陽子 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 *Medical Practice* 2013年30巻12号 2132-2136.

[学会発表](計 3 件)

1. Nukui Y, Hatakeyama S, Yagihara Y, Okazaki M, Okugawa S, Takahashi N, Moriya K. Comparison of Community and Hospital-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Neonatal Intensive Care Unit in Japan. 2013.9.10-13 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Denver, USA

2. 貫井陽子, 畠山修司, 八木原由佳, 岡崎充宏, 奥川周, 高橋尚人, 森屋恭爾. 小児ICUにおける市中獲得型MRSAの分離状況. 第29回日本環境感染学会総会 グランドプリンスホテル新高輪 東京 2014.2.14-15.

3. 貫井陽子、畠山修司、八木原由佳、佐藤智明、鈴木理恵、奥川周、高橋尚人、森屋恭爾. 新生児集中治療領域で分離される市中感染型 MRSA の解析 (future generation lecture 採択). 第 30 回日本環境感染学会総会 神戸国際会議場 兵庫県 2015.2.20-21.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

貫井 陽子 (Yoko Nukui) 東京大学医学部附属病院 感染制御部 特任講師

研究者番号：20568232

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：