〈報告〉

7施設におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌サーベイランス (2015年度)

河村 一郎¹⁾・関谷 紀貴²⁾・荒岡 秀樹³⁾・根井 貴仁⁴⁾・原田 壮平⁵⁾
 倉井 華子⁶⁾・片浪 雄一⁷⁾・枚木 優子⁷⁾・坂本 史衣⁸⁾・大曲 貴夫⁷⁾

Surveillance of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 7 Japanese Hospitals, 2015

Ichiro KAWAMURA¹⁾, Noritaka SEKIYA²⁾, Hideki ARAOKA³⁾, Takahito NEI⁴⁾, Sohei HARADA⁵⁾,
 Hanako KURAI⁶⁾, Yuichi KATANAMI⁷⁾, Yuko SUGIKI⁷⁾, Fumie SAKAMOTO⁸⁾ and Norio OHMAGARI⁷⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Osaka International Cancer Institute,

²⁾Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital,

³⁾Department of Infectious Diseases, Toranomon Hospital,

⁴⁾Department of Infection Control and Prevention, Nippon Medical School Hospital,

⁵⁾Department of Infectious Diseases, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research,

⁶⁾Division of Infectious Diseases, Shizuoka Cancer Center Hospital,

⁷⁾National Center for Global Health and Medicine Hospital, ⁸⁾Quality Improvement Center, St Luke's International Hospital

(2016年10月19日受付・2017年2月7日受理)

要 旨

我が国では、医療施設が実施するメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) サーベイランスにおいて国際的な指標に関するベンチマークが存在しない。本研究では、米国疾病対策センターが公開する耐性菌サーベイランス方法を用いて、国内7施設におけるMRSA感染対策に有用な疫学的指標を算出した。結果として、2015年度のMRSA感染・保菌発生率は1,000延べ入院患者日数あたり0.26件、MRSA血流感染発生率は1,000延べ入院患者日数あたり0.04件であった。MRSA血流感染100件あたりの30日全死因死亡率は20.3%であった。本研究結果は我が国の医療施設における耐性菌サーベイランスのレファレンスになると思われる報告した。

Key words : サーベイランス, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, 発生率

序 文

医療関連感染対策に活用できる耐性菌サーベイランスの指標を国際的に標準化する動きがあり¹⁾、2008年に米国医療疫学学会 (Society for Healthcare Epidemiology of America : SHEA) と医療感染防御の実務に関する諮問委員会 (Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee : HICPAC) が合同で公表した指針がその大きな契機となった²⁾。その対象となる耐性菌の代表はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) である。SHEA/HICPAC指針では、MRSAサーベイランスの基本事項として院内伝播の指標である感染・保菌発生率 (Infection/Colonization Incidence Rate) と感染負荷の指標である血流感染発生率 (Bloodstream Infection Incidence Rate) を評価することを推奨している。米国疾病対策センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) は、SHEA/HICPAC指針をもとに耐性菌サーベイランスの方法をMultidrug-Resistant Organism & *Clostridium difficile* Infection (MDRO/CDI) Moduleとして公表し、その定義は毎年更新されている³⁾。しかし、我が国では測定する指標の選択及びその定義が施設毎に異なるため、これらの指標に関して全国または地域データとして利用できない現状にある⁴⁾。本研究の目的は、米国CDCが公開するMDRO/CDI Moduleに準じ

¹⁾大阪国際がんセンター感染症内科, ²⁾がん・感染症センター都立駒込病院臨床検査科, ³⁾虎の門病院臨床感染症部・臨床感染症科, ⁴⁾日本医科大学付属病院医療安全管理部感染制御室, ⁵⁾公益財団法人がん研究会有明病院感染症科, ⁶⁾静岡県立静岡がんセンター感染症内科, ⁷⁾国立国際医療研究センター病院, ⁸⁾聖路加国際病院 QI センター

表 1 MRSA に対する院内感染対策の方法に関する質問紙表

基本的戦略
1. 少なくとも一つの部署以上で職員の手指衛生の実施状況を観察する機会がありますか。 (直接観察, ビデオカメラによる観察, 自動計測など) ☐ はい, 定期的に実施する ☐ はい, 不定期に実施する ☐ いいえ
2. 少なくとも一つの部署以上で手指消毒剤の使用量または払出量を評価しますか。 ☐ はい ☐ いいえ
3. MRSA を検出した患者に対して接触予防策を実施しますか。 ☐ はい, 全ての検出患者に実施する ☐ はい, リスクの高い検出患者のみに実施する ☐ いいえ
4. MRSA を検出した患者に対して個室隔離またはコホートを実施しますか。 ☐ はい, 全ての検出患者に実施する ☐ はい, リスクの高い検出患者のみに実施する ☐ いいえ
5. 入院時に自施設における過去の MRSA 検出歴を評価するシステムが存在しますか。 ☐ はい ☐ いいえ
6. MRSA を新規検出した患者情報を該当する部署に迅速に ^a 報告するシステムが存在しますか。 ☐ はい, 全ての検出患者に実施する ☐ はい, リスクの高い検出患者のみに実施する ☐ いいえ
7. MRSA の院内伝播を減らすためにスタッフ向けの教育あるいはトレーニングプログラムを実施していますか。 ☐ はい ☐ いいえ
補助的戦略
1. MRSA の保菌を同定するために MRSA に関する積極的監視培養 (培養または PCR) を実施していますか。 ☐ はい ☐ いいえ
2. MRSA 除菌のために除菌処置 (鼻腔ムピロシンやクロルヘキシジン浴など) を実施することがあります。 ☐ はい ☐ いいえ

^a 検査室で同定後 24 時間以内

た MRSA サーベイランス方法で複数の三次医療施設のデータを集計し, 基礎的な疫学指標を算出することである。

方 法

本研究は, 多施設共同後向き観察研究として実施した。参加施設は, 本研究の主旨に賛同した国内 7 つの三次医療施設である。観察期間は 2015 年 4 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日までの 1 年間とした。対象とする MRSA サーベイランスの指標は, 感染・保菌発生率と血流感染発生率である。サーベイランスの定義は米国 CDC が公開する MDRO/CDI Module における Laboratory-Identified Event Reporting (January 2015) を参照した³⁾。定義の詳細や用語の邦訳には, 日本環境感染学会医療器具関連感染サーベイランス部門「JHAIS 医療器具関連感染サーベイランスマニュアル」, サーベイランスのための CDC ガイドライン (改定 5 版), 日本環境感染学会用語集を参照した⁵⁻⁷⁾。本研究の研究計画は各参加施設の倫理委員会にて承認された。

研究のために収集した情報は, 参加施設の特徴 (許可病床数, 個室床の割合, 感染防止対策加算の認定, 全国がんセンター協議会への加盟, 血液培養採取セット数), MRSA に対する院内感染対策の方法, 感染・保菌発生率と血流感染発生率を算出するための分子・分母となるデータ, 血流感染における 30 日全死因死亡率である。全国がんセンター協議会への加盟には, 新入院患者数にお

けるがん患者の占める比率が 30% 以上である必要がある。

MRSA に対する院内感染対策の方法に関する参加施設への設問は CDC がウェブサイト上に公表する資料を参考にして作成した^{8,9)} (表 1)。米国 CDC は医療施設における MRSA 伝播防止の戦略を, エビデンスレベルや実行可能性を考慮し, 基本的戦略と補助的戦略に分けて推奨している⁸⁾。基本的戦略はエビデンスレベルや実行可能性が高いもので, 手指衛生プラクティスの評価, 接触予防策の実施, 過去の保菌患者の認識, MRSA 検出の迅速な報告, 医療従事者への MRSA 教育が含まれる。一方, 施設毎に使い分けが求められる補助的戦略としては積極的監視培養や除菌処置が含まれる。

サーベイランスに用いた微生物学的検査は臨床的培養であり, 積極的監視培養は除外した。検体の種類については, 医療施設発症 (Healthcare facility-onset) の定義は, 入院 4 日目以降の患者から採取された検体において MRSA を検出した場合とした。

MRSA の感染・保菌発生率の分子は, 過去に MRSA 検出歴のない患者から採取した全ての臨床培養の中から, 医療施設発症の定義を満たす初回の MRSA 分離株数とし, これを月毎に集計した。MRSA 血流感染発生率の分子は, 月をまたぐ場合も含めて 2 週間以内に血液培養における MRSA 検出歴のない患者において, 医療施設発症の定義を満たす血液培養からの MRSA 分離株の数とし, これを月毎に集計した。いずれの指標も, 分母に

表2 MRSA に対する院内感染対策の方法 (n=7)

	n (%)
基本的戦略	
手指衛生アドヒアランスの観察	
定期的に実施	4 (57)
不定期に実施	3 (43)
手指消毒剤の使用量または払出量の評価	7 (100)
接触予防策の実施	
全ての検出患者に実施	4 (57)
リスクの高い検出患者のみに実施	3 (43)
個室隔離またはコホートの実施	
全ての検出患者に実施	1 (14)
リスクの高い検出患者のみに実施	6 (86)
入院時に過去の MRSA 検出歴の評価	6 (86)
新規検出時に迅速に該当部署に報告するシステムの存在	
全ての検出患者に実施	6 (86)
リスクの高い検出患者のみに実施	1 (14)
伝播防止に関する教育またはトレーニングプログラムの存在	7 (100)
補助的戦略	
積極的監視培養の実施	5 (71)
除菌処置の実施	4 (57)

は延べ入院患者日数 (Patient days) を用いた。月毎に集めたデータは 12 ヶ月分を集計し、年データとしてまとめた。

また、医療施設発症の血流感染における死亡率を評価するために MRSA 血流感染 100 件あたりの 30 日全死因死亡率 (All-cause mortality rate) を用いた。30 日以内の死亡とは、MRSA 陽性となった血液培養検体の提出日からの経過日数が 30 日を超えないうちに死亡した場合と定義する。転院などで追跡不能な症例については除外した。

結 果

1. 施設の特徴

参加した 7 施設の病床数の中央値は 781 床 (範囲, 520-899 床)、個室病床数の中央値は 236 床 (範囲, 41-499 床)、全ての施設が感染防止対策加算 1 の認定を得ていた。そのうち 3 施設が全国がんセンター協議会へ加盟していた。1,000 延べ入院患者日数あたりの血液培養採取セット数の中央値は 39 セット (範囲, 23-80 セット) であった。

参加施設における MRSA に対する院内感染対策の取り組みについて表 2 にまとめた。基本的戦略 7 項目のうち、「入院時に過去の MRSA 検出歴の評価」を除く 6 項目については全ての参加施設において行われていた。

2. MRSA の疫学指標

参加施設全体では、MRSA 感染・保菌発件数は 413 件、MRSA 血流感染発件数は 63 件であった。延べ入院患者日数は 1,583,493 患者日であった。MRSA 感染・

保菌発生率は、1,000 延べ入院患者日数あたり 0.26 件であった。MRSA 血流感染発生率は、1,000 延べ入院患者日数あたり 0.04 件であった。また、MRSA 血流感染 100 件あたりの 30 日全死因死亡率は 20.3% であった。参加施設毎の感染・保菌発生率と血流感染発生率は図 1、図 2 に示した。施設の血液培養プラクティスの指標である 1,000 延べ入院患者日数あたりの血液培養セット数が高い施設において、MRSA 血流感染発生率が高いわけではなかった (図 2)。

全国がんセンター協議会非加盟施設 (A1, A2, A3, A4) では、1,000 延べ入院患者日数あたりの MRSA 感染・保菌発生率は 0.28 件、1,000 延べ入院患者日数あたりの MRSA 血流感染発生率は 0.05 件であった。一方、全国がんセンター協議会加盟施設 (B1, B2, B3) では、1,000 延べ入院患者日数あたりの MRSA 感染・保菌発生率は 0.23 件、1,000 延べ入院患者日数あたりの MRSA 血流感染発生率は 0.03 件であった。

考 察

我が国における MRSA サーベイランスには大きく二つの課題が存在する⁴⁾。第一に、医療施設発症の感染・保菌発生率を算出するための定義が確立されていない。第二に、感染負荷の指標となる血流感染発生率を評価していない。そのため、本研究では、米国 CDC が公開する MDRO/CDI Module に準じた MRSA サーベイランス方法を用いて、国内 7 施設の感染・保菌発生率及び血流感染発生率を算出した。

本研究の発生率の分母には、延べ入院患者日数を用い

図1 MRSA 感染・保菌発生率 (1,000 延べ入院患者日数あたり)
全国がんセンター協議会非加盟施設は A1-4, 加盟施設は B1-3

た。米国 CDC は 2013 年 7 月以降, MDRO/CDI Module において, 感染・保菌発生率や血流感染発生率の分母を延べ入院患者日数 (Patient days) に統一し, 1,000 延べ入院患者日数あたりの指標を発生密度率 (Incidence density rate) ではなく発生率 (Incidence rate) と呼称することとした。英国, カナダ, オーストラリアにおけるサーベイランスにおいても, 分母として延べ入院患者日数が用いられている¹⁰⁻¹²⁾。

各国の MRSA サーベイランスシステムでは, 血流感染発生率を臨床に関わる重要な指標として評価し公表している¹⁰⁻¹⁴⁾。MRSA 伝播防止の戦略と MRSA 血流感染防止の戦略とは基本的に共通するため, 感染・保菌発生率よりも臨床的なアウトカムである血流感染発生率を優先してナショナルデータとして公表している国が多い。米国を例に挙げると, CDC が医療関連感染サーベイランスの一環として国全体および州毎の MRSA 血流感染の標準化感染比を公表している¹³⁾。2010-2011 期における 1,000 延べ入院患者日数あたりの MRSA 血流感染発生率は 0.06 件であった¹⁴⁾。またカナダでは, Public Health Agency of Canada が MRSA 血流感染発生率と MRSA 血流感染 100 件あたりの 30 日全死因死亡率を年次別に公表している¹¹⁾。この分子の定義では, 医療施設発症と市中発症とは区別せずに両者を含めている。2014 年には 1,000 延べ入院患者日数あたりの MRSA 血流感染発生率は 0.06 件で, MRSA 血流感染 100 件あたりの 30 日全死因死亡率は 25.1% であった。国毎にサーベイランス定義が異なるため厳密な比較はできないが, 米国およびカナダの結果は本研究の結果と大きくは異なるものであった。

がん患者において MRSA による感染や保菌の頻度が上がることを示した明らかなエビデンスは存在しない。しかし, がん患者では, 入院期間, 過去の入院, 手術,

図2 MRSA 血流感染発生率と血液培養セット数 (1,000 延べ入院患者日数あたり)
全国がんセンター協議会非加盟施設は A1-4, 加盟施設は B1-3

抗菌薬投与, 中心静脈カテーテル留置, ステロイド使用など MRSA 感染・保菌のリスク因子を多数有する^{15, 16)}。そのため, 我々の研究では, 全国がんセンター協議会加盟施設と全国がんセンター協議会非加盟施設に分けて感染保菌発生率及び血流感染発生率を評価した。結果として, 参加施設が少ない条件下ではあるが, 全国がんセンター協議会加盟施設においてそれらの発生率が高いわけではなかった。

本研究では, 以下に挙げた限界が存在する。第一に, 参加施設数が 7 施設と限られており, またいずれの施設も三次医療施設であり, 結果については我が国の医療機関の代表値とはなりにくい。第二に, 参加施設数が限られているため, 病床数, 個室の割合, 救急部門の有無など施設の状況を配慮した層別化した検討が行えていない。しかし, 国内で MRSA における感染・保菌発生率や血流感染発生率のベンチマークがない現状では, 複数の医療施設で統一された定義を用いて MRSA 感染防止対策に関する重要な指標を算出したことは, 将来的な全国的な調査の礎になると考える。第三に, がん専門施設の方が MRSA を含む耐性菌の発生率が高い印象を持つ医療関係者が多いため, 全国がんセンター協議会加盟施設と全国がんセンター協議会非加盟施設に分けて感染保菌発生率及び血流感染発生率を評価しているが, 各々の施設におけるがん患者の占める割合を求めている。そのため, がん患者においてこれらの発生率が高いかどうかを適切に評価するにはそのためにデザインした研究が今後必要となる。

我が国では, MRSA を含む耐性菌サーベイランスにおいてどのような指標を用いて耐性菌による医療関連感染のリスクを可視化し, 評価, 改善したらよいのかについて十分な議論がまだ行われていない。耐性菌の問題を

抱える米国では、感染数、死亡数、薬剤への耐性割合、治療にかかる医療費など多角的な視点で臨床上問題となる耐性菌を評価し、国家としてどの耐性菌への対策を優先すべきか、また、地域、医療施設、医療従事者、患者や家族がそれぞれの立場で何をなすべきかについて検討を行っている¹⁷⁾。我が国では、薬剤耐性菌問題が国家レベルで議論され始めたところであり¹⁸⁾、本研究が今後の耐性菌サーベイランスの国家的なコンセンサスを模索する上でのレファレンスとなれば幸いである。

謝 辞：本研究の考察にあたり、静岡県立静岡がんセンターの生物統計家大前勝弘先生には貴重なご意見をいただき、深謝いたします。

利益相反自己申告：著者大曲貴夫は MSD 株式会社、シオノギ製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社から資金援助を受けている。

文 献

- Struelens MJ: Guidelines and indicators for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in hospitals: toward international agreement? *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 337-8.
- Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, Huang SS, Jernigan JA, Lautenbach E, *et al.*: Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 901-13.
- CDC: Multidrug-Resistant Organism & *Clostridium difficile* Infection (MDRO/CDI) Module: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro_cdadcurrent.pdf. accessed December 3, 2016.
- 河村一郎, 関谷紀貴, 荒岡秀樹, 沖中敬二, 根井貴仁, 原田壮平, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌サーベイランス方法における施設間差の検討. *環境感染誌* 2015; 30: 268-73.
- 日本環境感染学会 JHAIS 委員会: 医療器具関連感染サーベイランスマニュアル: http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=6: 2016 年 12 月 3 日 現在.
- 森兼啓太訳, サーベイランスのための CDC ガイドライン, 改訂 5 版, メディカ出版, 大阪, 2012. p. 163-72.
- 日本環境感染学会用語集 第 3 版: http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=3: 2016 年 12 月 3 日現在.
- CDC: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections: http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/toolkits/MRSA_toolkit_white_020910_v2.pdf. accessed December 3, 2016.
- CDC: MRSA BASELINE PREVENTION PRACTICES ASSESSMENT TOOL FOR STATES ESTABLISHING HAI PREVENTION COLLABORATIVES USING RECOVERY ACT FUNDS: http://www.cdc.gov/HAI/recoveryact/PDF/MRSA_EvalQuestions_Final_Clearedversion32910.pdf. accessed December 3, 2016.
- Health Protection Scotland: Quarterly report on the surveillance of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in Scotland: <http://www.hps.scot.nhs.uk/haic/sshap/resourcedetail.aspx?id=871>. accessed December 3, 2016.
- Public Health Agency of Canada: ANTIMICROBIAL RESISTANT ORGANISMS (ARO) SURVEILLANCE: <http://www.healthycanadians.gc.ca/publications/drugs-products-medicaments-produits/antimicrobial-summary-sommaire-antimicrobien/index-eng.php>. accessed December 3, 2016.
- Worth LJ, Spelman T, Bull AL, Richards MJ: *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in Australian hospitals: findings from a Victorian surveillance system. *Med J Aust* 2014; 200: 282-4.
- CDC: National and State Healthcare Associated Infections Progress Report: <http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progress-report/hai-progress-report.pdf>. accessed December 3, 2016.
- CDC: Risk Adjustment for Healthcare Facility-Onset *C. difficile* and MRSA Bacteremia Laboratory-identified Event Reporting in NHSN: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/mrsa-cdi/RiskAdjustment-MRSA-CDI.pdf>. accessed December 3, 2016.
- Graffunder EM, Venezia RA: Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 999-1005.
- Yamakawa K, Tasaki O, Fukuyama M, Kitayama J, Matsuda H, Nakamori Y, *et al.*: Assessment of risk factors related to healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection at patient admission to an intensive care unit in Japan. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 303.
- CDC: Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. accessed December 3, 2016.
- 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議: 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>: 2016 年 12 月 3 日現在.

〔連絡先: 〒541-8567 大阪府大阪市中央区大手前 3-1-69
大阪国際がんセンター感染症内科 河村一郎
E-mail: i.kawamura@mc.pref.osaka.jp〕

Surveillance of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 7 Japanese Hospitals, 2015

Ichiro KAWAMURA¹⁾, Noritaka SEKIYA²⁾, Hideki ARAOKA³⁾, Takahito NEI⁴⁾, Sohei HARADA⁵⁾,
Hanako KURAI⁶⁾, Yuichi KATANAMI⁷⁾, Yuko SUGIKI⁷⁾, Fumie SAKAMOTO⁸⁾ and Norio OHMAGARI⁷⁾

¹⁾*Department of Infectious Diseases, Osaka International Cancer Institute,*

²⁾*Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital,*

³⁾*Department of Infectious Diseases, Toranomon Hospital,*

⁴⁾*Department of Infection Control and Prevention, Nippon Medical School Hospital,*

⁵⁾*Department of Infectious Diseases, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research,*

⁶⁾*Division of Infectious Diseases, Shizuoka Cancer Center Hospital,*

⁷⁾*National Center for Global Health and Medicine Hospital, ⁸⁾Quality Improvement Center, St Luke's International Hospital*

Abstract

Although international efforts to standardize metrics for monitoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare settings are in progress, the national MRSA benchmark data is still lacking in Japan. We measured two MRSA surveillance indices at seven tertiary care hospitals, based on the Multidrug-Resistant Organism & *Clostridium difficile* Infection Module published by the Centers for Disease Control and Prevention. During the 1-year study period, the MRSA infection or colonization incidence rate was 0.26 per 1,000 patient-days, whereas the MRSA bloodstream infection incidence rate was 0.04 per 1,000 patient-days. The 30-day all-cause mortality rate per 100 MRSA bacteremia cases was 20.3%. As the National Action Plan on Antimicrobial Resistance is launched, we believe this study provides a reference regarding MRSA incidence in Japanese healthcare settings.

Key words: surveillance, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, incidence rate