

MRSA と使用抗菌薬の関連性

¹⁾山形大学医学部附属病院検査部, ²⁾同 薬剤部, ³⁾山形大学医学部臨床検査医学
太田 玲子¹⁾ 高橋長一郎¹⁾ 白石 正²⁾ 富永 真琴³⁾

(平成 15 年 3 月 4 日受付)

(平成 15 年 8 月 19 日受理)

Key words : MRSA cefazolin penicillin correlation coefficient
multiple linear regression analysis

要 旨

抗菌注射薬の使用量と入院患者からの検出菌の関連性について methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を中心に検討した。I 期 (1988～1990 年) では第 3 世代を中心としたセフェム系薬の使用が多く, latamoxef から flomoxef への変更が見られた。MRSA の推移は減少傾向を示した。10 年後の II 期 (1998～2000 年) では I 期で用量が多かった第 3 世代セフェム系薬は減少し, 第 I 世代 (cefazolin) と第 4 世代セフェム系薬に移行した。ペニシリン系薬は減少傾向が見られた。MRSA の推移は増加傾向を示した。II 期の 36 カ月間についてさらに統計解析を行った。MRSA 患者数と使用抗菌注射薬の相関を検討した結果, MRSA 患者数はセフェム系薬とカルバペネム系薬と正の相関をペニシリン系薬と負の相関を示した。単剤では cefazolin と正の相関, piperacillin と負の相関を示した。さらに多変量解析で MRSA 患者数を求める回帰式の独立変数として検出菌総株数と cefazolin が選択されたことから MRSA と cefazolin との関連が示唆された。cefazolin は主に MRSA 検出前に投与されたことから MRSA の出現あるいは定着への関連が推測された。

[感染症誌 77: 1049～1057, 2003]

はじめに

院内における臨床分離菌の動向を把握することは細菌感染症に対するエンペリック治療としての抗菌薬の選択, 院内感染防止の面からきわめて重要である。近年, 臨床上注目されている耐性菌としては methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin resistant *Enterococci* (VRE), penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌, metallo- β -lactamase 産生菌などが挙げられる¹⁾。耐性菌の増加は院内感染による交差伝播と抗菌薬の過剰使用による特定耐性菌の選択などが原因として考えられている。

我々は ICU を中心に分離された MRSA 550 株の交差伝播に関して DNA 解析を行った。その結果 CDC が推奨する判定基準²⁾を用いたパルスフィールド電気泳動で同一株と考えられるケースは数件で, 交差伝播の可能性は予想より少ないことを報告した³⁾。抗菌薬の使用と耐性菌の増加は密接に関連すると考えられているが, 具体的な関連性についての検討は多くない⁴⁾。

今回, 我々は当院における抗菌注射薬 (抗菌薬) の使用状況と検出菌の推移を経年的に調査し, 抗菌薬と MRSA を中心とした検出菌の関連性について検討した。

対象および方法

1. 観察期間

当院の規模は 17 診療科でベット数は 604 床である。本研究の観察期間は 1988 年～1990 年の 3 年

別刷請求先: (〒990-9585) 山形市飯田西 2-2-2
山形大学医学部附属病院検査部

太田 玲子

Table 1 The list of parenteral antibiotics

class	generation	parenteral antibiotic					
penicillin		ABPC	ASPC	PIPC	SBT/ABPC	TIPC	
cephem	first	CEZ					
	second	CMD	CTM	CMZ	CTT		
	third	CMX	CPM	CZON	CBPZ	CMNX	CTX
		CAZ	CTRX	CPZ	CZX		
	forth	CPR	CZOP	CFPM	CFSL		
	other	CFS	SBT/CPZ				
oxacephem		LMOX	FMOX				
carbapenem		IPM/CS	PAPM/BP	MEPM			
other β -lactam		AZT	CRMN				
others		AMK	TOB	DKB	ABK	VCM	TEIC
		MINO	FOM	CLDM	ISP	SM	LCM

□ use only the I period ■ use only the II period

間（I期）と10年後の1998年～2000年の3年間（II期）である。

2. 対象菌株

対象菌株は当院の入院患者の各種検査材料から検出されたもので、1カ月間に同一患者の同種材料から検出された同一菌の重複例は除外した。常在菌の検出は陰性とした。MRSAの判定はNCCLSの基準に従い、oxacillin (MIPIC) のMIC値が4 μ g/ml以上とした⁵⁾。菌数とMRSAが検出された患者数（MRSA患者数）は院外からの持ち込みや感染起因菌か colonization であるのかについては考慮されていない。

3. 対象抗菌注射薬

抗真菌薬を除く45種類の抗菌注射薬（Table 1）を対象とし、その使用量を調査し、各々の総使用量およびその割合（使用率）（%）を算出した。

4. 集計方法

MRSA患者数と検出率、菌数、各薬剤の使用量と使用率の集計はI期とII期の比較では1年ごとに、II期については1カ月ごとにも行った。

5. 解析方法

集計されたII期のデータは統計ソフトSPSS Base 10.0を用いてPreasonの相関係数（R）と重回帰分析（変数減少法）による多変量解析を行った。

成 績

1. I期およびII期における抗菌薬使用量の推

移

I期およびII期における抗菌薬の使用率の年次推移についてクラス別をFig. 1に全体をFig. 2に示した。抗菌薬総使用量はI期では117, 115, 99kgと減少したがII期では3年とも約67kgで一定していた。種類別ではセフェム系薬の使用率が最も高く50%以上を占めII期では増加傾向を示した。オキサセフェム系薬はI期では増加傾向を示し、latamoxef (LMOX) から flomoxef (FMOX) へ年々移行した。ペニシリン系薬はII期で減少傾向を認めた。カルバペネム系薬はII期で増加傾向を示した。セフェム系薬は世代別ではI期とII期で使用率に大きな変化が認められ、I期でセフェム系薬の50%を占めた第3世代セフェム系薬はII期では13%程度に減少し、第I世代（cefazolin）が増加し第4世代セフェム系薬が使用された。cefazolin (CEZ) はI期ではセフェム系薬の約12%を占めたがII期では30%以上に増加した。

2. I期およびII期における検出菌の推移

I期およびII期における検出菌の推移をFig. 3に示す。検出菌の総株数はI期では2,047株, 2,167株, 2,191株とほぼ一定していたが、II期では2,512株, 3,214株, 3,615株と増加した。検査依頼件数も検出菌総株数の推移と同様であった。I期ではGram Negative Rods (GNR) の検出率が41.4, 43.4, 47.8%と増加傾向を、Gram Positive Cocci (GPC)

Fig. 1 Annual change of consumption rate (%) of parenteral antibiotics

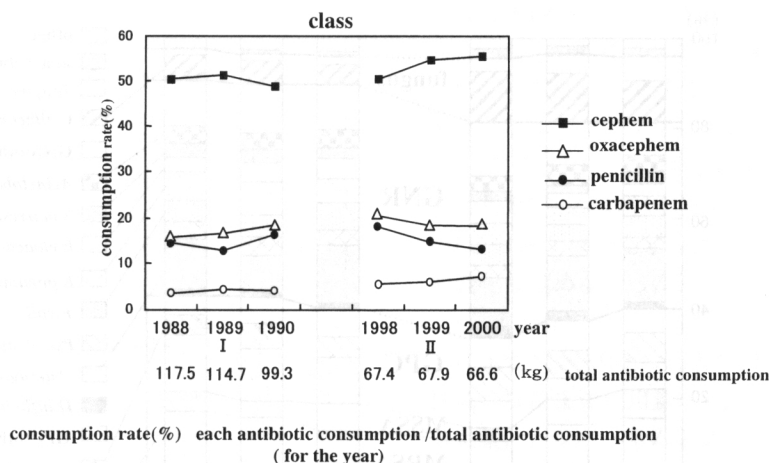
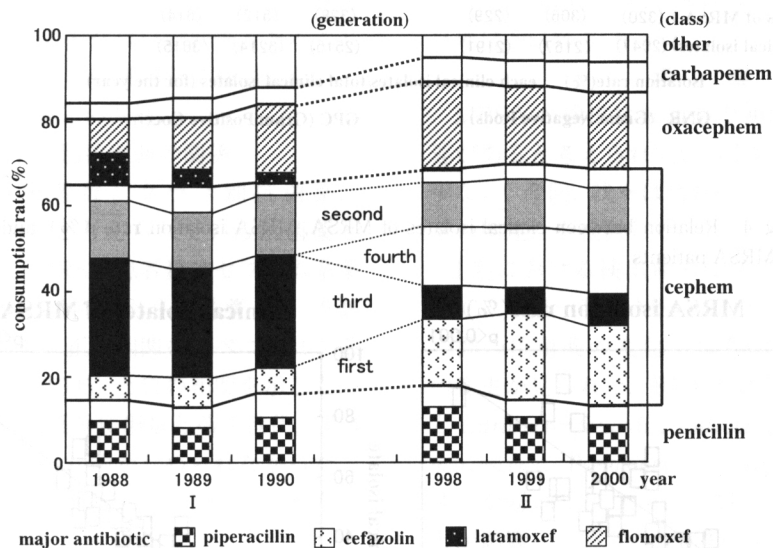


Fig. 2 Annual change of consumption rate (%) of parenteral antibiotics



が42.4, 39.6, 35.6%と減少傾向を示した。*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)は22.0, 19.4, 13.2%と減少し, MRSAも15.5, 14.0, 10.3%と減少した。II期ではGNRは49.2, 46.3, 46.9%と変化は少なかったがGPCは41.7, 43.7, 44.2%と漸増した。*S. aureus*もGPCの推移と同様に18.9, 19.6, 21.5%と漸増し, MRSAも13.0, 16.0, 17.0%と増加傾向を示した。I期とII期を比較するとMRSA以外の

検出菌ではII期ではCoagulase Negative Staphylococcus (CNS), *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*の増加傾向, *Enterococcus faecalis*の減少傾向が見られた。真菌はI期では約15%, II期では約7%と減少していた。

3. MRSA患者数とMRSA菌数, 検出率の関係

Fig. 4にII期(36カ月間)におけるMRSA患者数とMRSA菌数, 検出率の相関図を示した。患者

Fig. 3 Annual change of isolation rate (%) of clinical isolates from inpatients

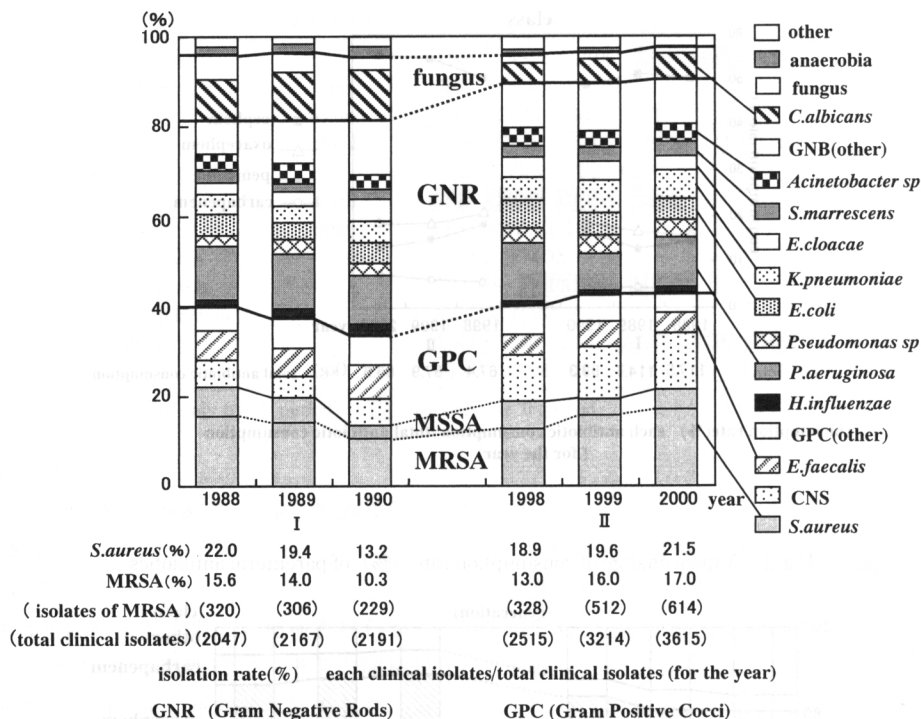
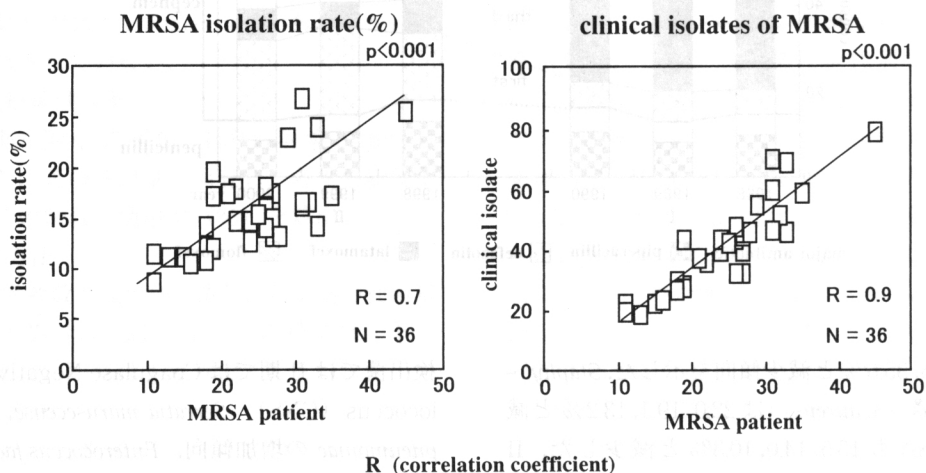


Fig. 4 Relation between clinical isolates of MRSA, MRSA isolation rate (%) and MRSA patients

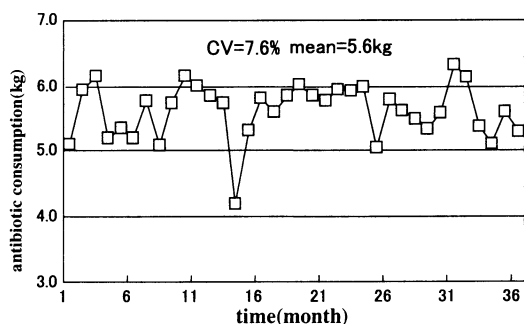


数と菌数は $R=0.9$ ($p<0.001$), 患者数と検出率は $R=0.7$ ($p<0.001$) と両者とも高い相関を示し, 患者数, 菌数, 検出率は同じ傾向を示すことが予想

された. このことから MRSA に関しては主に患者数で検討した.

5. 抗菌薬の使用量と使用率の関係

Fig. 5 Variation per month of antibiotic consumptions from 1998 to 2000



CV (coefficient of variation)

II 期 (36 カ月間) における 1 カ月ごとの抗菌薬総使用量の推移を Fig. 5 に示した。総使用量の 36 カ月間の変動係数 (CV) は 7.6% と小さくはほぼ一定で月平均 5.6kg であった。このことから各抗菌薬の使用量と使用率の変化はほぼ同等であることから抗菌薬に関しては主に使用量で検討した。

6. MRSA と抗菌薬との関連

1) MRSA とクラス別抗菌薬の関係

Fig. 6 に MRSA 患者数とクラス別抗菌薬、MRSA と関連があると考えられている抗菌薬との相関図を示した。MRSA 患者数はセフェム系薬と $R=0.44$ ($p<0.01$)、カルバペネム系薬と $R=0.46$ ($p>0.005$) でそれぞれ正の相関を、ペニシリン系薬と $R=-0.48$ ($p<0.005$) と負の相関を示した。MRSA 患者数は抗菌薬総使用量と第 3 世代、第 4 世代セフェム系薬とは相関が認められなかった。オキサセフェム系薬は 99% を FMOX が占めるため 2) で検討した。

2) MRSA と使用量の多い薬剤との相関

Fig. 7 に MRSA 患者数とクラス別抗菌薬中最も使用量が多い抗菌薬との相関を示した。セフェム系薬の約 35% を占める CEZ とペニシリン系薬の約 70% を占める PIPC とオキサセフェム系薬の約 99% を占める FMOX である。カルバペネム系薬 (3 剤) の使用量は全体の約 6% (350g) と少ないため単剤の検討はしなかった。MRSA 患者数と CEZ は $R=0.50$ ($p<0.01$) と正の相関、PIPC とは $R=-0.49$ ($p<0.005$) と負の相関を示した。

FMOX とは $R=-0.28$ と弱い負の相関を示したが有意差は認めなかった。

7. MRSA 患者数と関連抗菌薬の経時的推移

Fig. 8 に MRSA 患者数とクラス別のセフェム系薬とペニシリン系薬とカルバペネム系薬、単剤で CEZ と PIPC との経時的推移を示した。MRSA 患者数と CEZ は増加傾向を、ペニシリン系薬と PIPC は減少傾向を示した。セフェム系薬は経時の変化は認めなかった。

8. 重回帰分析

従属変数を MRSA 患者数、独立変数を検出菌総株数、抗菌薬総使用量、ペニシリン系薬、セフェム系薬、カルバペネム系薬、PIPC、CEZ、FMOX とし、変数選択 (減少法) により回帰式を求めた (Table 2)。その結果、MRSA 患者数は検出菌総株数と CEZ の 2 つの独立変数からなる回帰式が得られた。なお、重相関係数は 0.749 ($p<0.001$)、寄与率は 56.1% であった。

考 察

MRSA の検出は抗菌薬の使用状況と密接な関連があると考えられているが明確なエビデンスは少ない。今回、我々は当院における MRSA と抗菌薬の関連性を検討した。

I 期における検出菌の変化では GNR の増加と GPC の減少 (特に MSSA, MRSA) が見られ、この間の抗菌薬の変化では LMOX から FMOX への変更が見られた。FMOX は LMOX と比較すると *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対して抗菌力が弱いこと⁶⁾と GPC に対して抗菌力が強いことが影響しているのかも知れない。I 期の MRSA の検出率が 15.5, 14.0, 10.3% と減少傾向が見られたのは FMOX の増加が MRSA のリザーバー (受容菌) である MSSA を減少させたことで、1 次的に MRSA が減少したことも考えられる。

I 期と II 期における抗菌薬の使用状況と検出菌の推移を比較すると II 期では GPC に抗菌活性の弱い第 3 世代セフェム系薬が減少し、GPC に強い第 I 世代 (CEZ)、第 4 世代セフェム系薬の増加が顕著であった。しかし、検出菌の推移では II 期の方が CNS, MRSA が増加しており、抗菌薬の抗菌

Fig. 6 Relation between parenteral antibiotics and MRSA

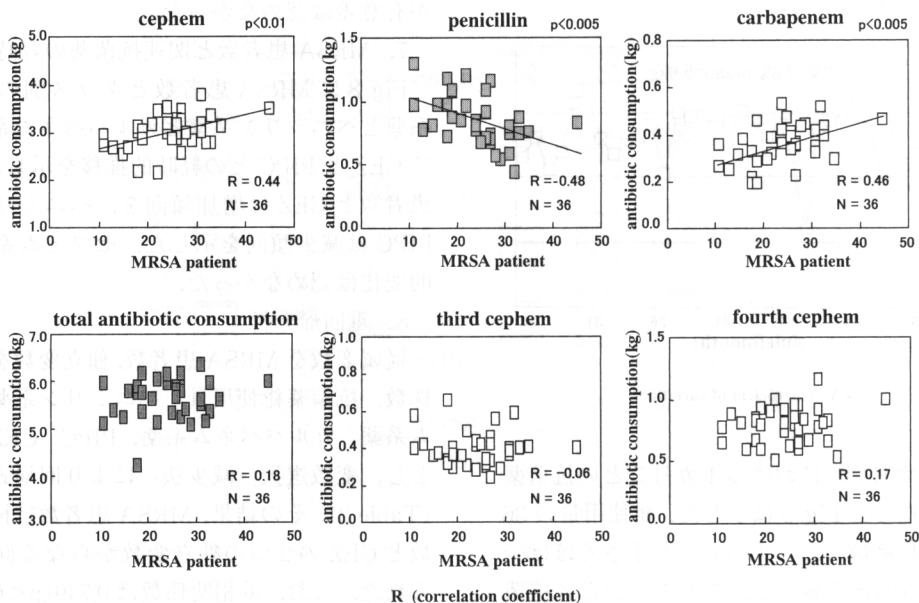
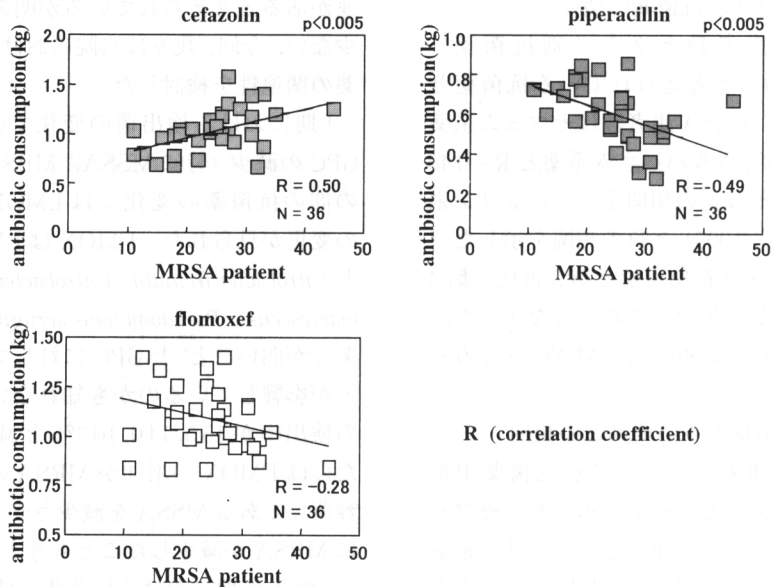


Fig. 7 Relation between cefazolin, piperacillin flomoxef and MRSA



スペクトルを考えると矛盾する結果であった。しかし、II期ではペニシリン系薬の減少傾向も見られ、その影響である可能性も考えられる。

II期では月ごとのMRSA患者数と各種の抗菌薬使用量の関連を検討した。MRSA患者数の経時的推移はCEZ使用量と近似した推移を示した。ま

Fig. 8 Variation per month of antibiotic consumption and MRSA patients from 1998 to 2000

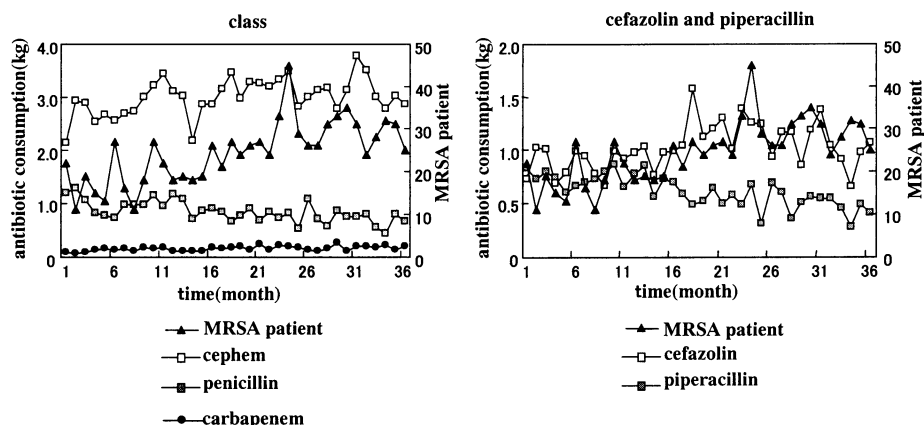


Table 2 Model by multiple linear regression analysis

software	SPSS Base 10.0		
method	backward elimination		
dependent variable	MRSA patients		
independent variable	total clinical isolates	total antibiotic consumption (g)	
	penicillin (g)	cephem (g)	carbapenem (g)
	piperacillin (g)	cafazolin (g)	flomoxef (g)
multiple linear regression model			
$\text{MRSA patients} = 0.086 \times \text{total clinical isolates} + 0.008 \times \text{cefazolin} - 5.946$			
multiple correlation coefficient 0.749 ($p < 0.001$)			
contributing rate 56.1%			

た, MRSA 患者数はペニシリン系薬と負の相関をセフェム系薬, カルバペネム系薬と正の相関を示した. 単剤では MRSA 患者数は PIPC と負の相関を CEZ と正の相関を示し, セフェム系薬全体よりも CEZ 単剤の方が高い相関を示した. さらに多変量解析において MRSA 患者数を予測する回帰式で独立変数として検出菌総株数と CEZ 使用量が選択されたことから MRSA 患者数と CEZ 使用量の関連が示唆された.

Schntag ら⁷⁾は Millard Fillmore 病院 (600 床) における抗菌薬使用パターンと MRSA の推移を追跡した結果, MRSA の出現が 1983 年~1984 年に同病院で予防投与薬を cephalothin から CEZ に変えた時期に重なる事実を見出した. この病院の MRSA 急増パターンは米国の代表的な 500 床病

院と同様であったとしている. さらに, MRSA 選択プロセスとして初めは CEZ によるものと思われるが抗菌薬選択圧として第 3 世代セフェム系薬に暴露されるとさらに変化が続き結局高度耐性の MRSA が生き延びることになると考察している. 米国と医療事情は異なるものの, 当院 (604 床) と同じ規模の病院における MRSA と CEZ の関連の報告は今回の検討結果と一致し MRSA と使用抗菌薬の関連性を考える上で興味深い. また, Ishikawa⁸⁾らは外科手術患者を対象とした検討で CEZ を 48 時間使うと鼻腔内 MSSA が除菌される群 (50%), MSSA として生き残る群 (35%), MSSA から MRSA に置き換わる群 (15%) に分かれ, CEZ 投与で 15% に鼻腔内に MRSA が出現すると報告している.

MRSA と抗菌薬の関連には2種類が考えられる。1つはMRSA 検出前に投与された抗菌薬との関連でもう1つはMRSA が検出後に治療薬として投与される抗菌薬との関連である。今回の検討で有意な相関を示した薬剤はセフェム系薬、ペニシリン系薬、カルバペネム系薬、単剤ではCEZとPIPCであった。これらの薬剤でMRSA に対して抗菌力がないことが広く知られMRSA 検出後に投与される可能性が低い薬剤はCEZとPIPCを含むペニシリン系薬である。このことからCEZとペニシリン系薬がMRSA の出現あるいは定着に関与する可能性が考えられる。Landman ら⁹⁾は院内処方変更による感染コントロールとしてCEZ, cefotaxime, ceftazidime, imipenem, vancomycin, clindamycin を有意に減少させ、 β ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬を有意に増加させた結果、MRSA, CAZ 耐性 *Klebsiella pneumoniae* などが有意に減少したことを報告している。徳田¹⁰⁾は術後感染の予防投薬に関する検討としてMRSA 発生率はペニシリン系薬の1.4%よりセフェム系薬の7.9% (第1世代12.9%, 第2世代5.7%) が高率であったとしている ($p < 0.001$)。紺野ら¹¹⁾はMRSA と抗菌薬の関連についての考察で、MRSA は第3世代セフェム系薬によって生み出されたのではなく、グラム陽性菌に抗菌活性が弱い第3世代セフェム系薬の使用によって、多くの薬剤に耐性を示すブドウ球菌が定着している患者で菌交代減少が生じ、結果的にMRSA に置き換えられたものと述べている。

今回、我々はMRSA の増加に相関図と重回帰分析からCEZが関連していることを示唆した。MRSA をはじめとする耐性菌はその病院で使用される抗菌薬と密接に関連することは周知の事実であり、今後さらに耐性菌の動向、使用抗菌薬の状況をサーベランスすることが大切である。

文 献

- 1) 病原菌の今日的意味—改訂3版—松本慶蔵編, 医薬ジャーナル社, 東京, 2003.
- 2) Fred C. Tenover, Robert D. Arbeit, Richard V. Goering, Patricia A. Mickelsen, Barbara L. Murray, David H : Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis : criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995 ; 33 : 2233—9.
- 3) 酒井道子, 星光, 太田玲子, 天笠澄夫, 堀川秀雄 : 集中治療部におけるMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 院内感染の追究—DNA解析を用いて—。日本臨床麻酔学会誌 2003 ; 23 : 29—34.
- 4) 太田玲子, 高橋長一郎, 諏訪部章, 高橋啓治, 宮沢光瑞 : 一医療施設における臨床分離菌の変遷と使用抗菌薬の推移。臨床と微生物 1992 ; 19 (6) : 825—32.
- 5) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically—Fourth Edition. Approved Standard, 1998.
- 6) 五島瑳智子, 小川政利, 金子康子, 宮崎修一, 辻明良, 桑原章吾 : 新オキサセフェム系抗生物質6315-S (Flomoxef) の細菌学的評価。CHEMOTHERAPY 1987 ; 35 (S-1) : 1—21.
- 7) Jerome J Schentag, Judith M. Hyatt, James R. Carr, Joseph A. Paladino, Mary C. Birmingham, Gabriel S. Zimmer : Genesis of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and infection control. Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1204—14.
- 8) Ishikawa S, Hisada M, Mashita K, Mizuno A, Shinagawa N, Yura J : Changes of susceptibility of *Staphylococcus aureus* by prophylactic use of antibiotics in abdominal surgery [abstract no 897] . In : abstracts of the 11th International Congress of Chemotherapy (Stockholm). 1993.
- 9) Landman D, Mira Chockalingam, John M. Quale : Reduction in the incidence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in hospital antibiotic formulary. Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 1062—6.
- 10) 徳田直彦, 中村聡子, 佐藤直広, 大谷彰一郎, 杭ノ瀬昌彦, 多胡卓治 : ABPC/MCIPC (A/M) 使用による術後感染MRSA 感染症の発生予防効果について。日本外科感染症研究 1998 ; 10 : 93—7.
- 11) 紺野昌俊, 荒川宣親 : 薬剤耐性菌の動向とそれらに起因する感染症をめぐる国内外の状況。日本化学療法学会雑誌 2000 ; 48 : 251—77.

Relationship between Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*
from Inpatients and Parenteral Antibiotics

Reiko OTA¹⁾, Choichirou TAKAHASHI¹⁾, Tadashi SHIRAISHI²⁾ & Makoto TOMINAGA³⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Yamagata University Hospital

²⁾Pharmaceutical Department, Yamagata University Hospital

³⁾Department of Clinical Laboratory, Yamagata University School of Medicine

We examined the relationship between clinical isolates from inpatients, mainly methicillin resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA), and usage of parenteral antibiotics in Yamagata University Hospital and comparison of the relationship of the previous decade and the present. The first period was from 1988 to 1990 in a row, and the second period was from 1998 to 2000 in a row.

In the first period, third generation cepheems were used much and usage of antibiotics was shifted from latamoxef to flomoxef. Isolations of MRSA were decreased. In the second period, the third generation cepheems decreased, cefazolin and the forth generation cepheems increased. And also decrease in usage of penicillins was observed. Isolations of MRSA were increased.

For further examination of these relation, we studied by statistical analysis the number of MRSA patients and usage of antibiotics per month in the second period. MRSA patients showed positive correlation with cepheems and carbapenems, negative correlation with penicillins. In major antibiotics MRSA patients showed positive correlation with cefazolin, negative correlation with piperacillin. In multiple linear regression analysis, MRSA patients calculated multiple regression model including cefazolin. In conclusion, it was suggested that cefazolin related with MRSA. It has been estimated that cefazolin were administered before the appearance of MRSA. It is a possibility that cefazolin related with the appearance or fixation of MRSA.