



2015年1月28日放送

「術前 MRSA 監視培養の適応と効果」

兵庫医科大学病院 薬剤部
高橋 佳子

はじめに

黄色ブドウ球菌、特に MRSA の術前鼻腔内保菌は、手術患者においては術後 MRSA 感染症のリスク因子となることが報告されています。また、保菌者はリザーバーとなり、他の患者への院内伝播の原因にもなります。欧米では、鼻腔などの監視培養により MRSA 保菌者を見つけ、対策を講じる active surveillance が行われています。とくに最近では、PCR 法によりスクリーニングを行うことで、保菌者に対する対策を迅速に講じることが可能となっています。日本においても、PCR 法による active surveillance が一部の施設において導入されていますが、その対象基準や保菌者に実施する対策は統一されておらず、コストの面も含め、依然として課題は多いのが現状です。この度我々は、術前患者に active surveillance を実施し、MRSA 保菌者に対し日本では初めてプロトコル化された対策を実施し、prospective にその有用性を検討しました。本日はその内容に加え、active surveillance を日本に導入するにあたって諸問題について解説します。

MRSA 保菌スクリーニングの適応症例

MRSA の active surveillance は、入院患者全員を対象とした universal screening と、救命救急病棟や ICU, NICU など重症患者や易感染患者を扱うハイリスク病棟での実施、さらに心臓手術、人工関節置換術など術後 MRSA 感染が重篤または難治性となることが予想される症例に対して行う target screening があります。検査に要する業務量、コストの面から日本においては、特定のハイリスク群に限定した target screening を行うことが実際的と考えます。

MRSA 保菌スクリーニングは、日本では一般的に救急・集中治療病棟で行われていますが、欧米では手術患者を対象として術後感染予防を目的に行われることも多く、これらの意味合いは少し異なります。救急・集中治療病棟においては、内科的疾患または外科領域

でも緊急手術や、待機例でも術後に入室する患者が対象となりますので、術後感染予防というよりはむしろ MRSA 保菌者をいち早く把握し、他患者への MRSA 院内伝播を予防することや、滞在中感染症発症時の empiric 治療の参考に利用することなどが主目的となります (表 1)。

表1. MRSA保菌スクリーニング：外科病棟 vs. ICU/救命救急病棟

		外科病棟	ICU/救命救急病棟
MRSA保菌スクリーニング		待機手術例における術前, 外来	入院時 (持ち込み) + 入院期間中
主目的 2次的目的		保菌者の術後MRSA感染予防 ・他患者への伝播予防	他患者への伝播予防 (reservoir対策) ・感染症時の empiric治療に利用 ・退室後のbackup病棟 ・病院内の耐性菌保菌情報 ・保菌者のMRSA感染予防
MRSA 保菌者に 実施する 対策	対策実施 タイミング	手術のタイミングにあわせて実施	ICU滞在期間中
	バンコマイシン (VCM)予防投与	手術2時間前にVCM予防投与	—
	除菌	手術5日前よりムピロシン軟膏とク ロルヘキシジンシャワー浴 (一過性に手術時に感染が起こら ないレベルまで菌量を減少)	ICU在室中は持続的/間歇的なムピロシ ン軟膏とクロルヘキシジンシャワー浴 は実施困難
	接触予防策/ 隔離	接触予防策 日本では隔離は行われていない	隔離必要?
効果		エビデンスレベルは低いものの有 用性の報告は多い	Controversial

手術患者における MRSA 迅速検査に基づいた対策で、MRSA による手術部位感染 (SSI) の発症率への影響をみたメタ解析では、わずかに有意差に届かない結果でした。しかし、手術患者に対する黄色ブドウ球菌のスクリーニングは、米国感染症学会に登録されている感染症医の 6 割が実施しており、とくに心臓・胸部手術や整形外科手術に対し高率に行われています。MRSA 保菌スクリーニングが有用な対象として、心臓手術、インプラント手術、免疫不全合併手術患者が挙げられています。この度改定された MRSA 感染症の治療ガイドライン 2014 では、手術患者に対するルーチンの MRSA 保菌スクリーニングは推奨していませんが、MRSA 感染の既往、転院または最近における病院への入院、長期療養型病床群もしくは介護施設に入所などに限定して、術前に MRSA 保菌スクリーニングを考慮するとしています。

MRSA 保菌者に対する対策

Perl らは、黄色ブドウ球菌の保菌者に対し、ムピロシン軟膏で除菌を行った群とコントロール群で、黄色ブドウ球菌による SSI の発症率を比較していますが、除菌群 2.3%、コントロール群 2.4%となり、この結果よりムピロシン軟膏単独では、MRSA 保菌者における対策としては限界があるとされています。鼻腔内 MRSA 保菌者の皮膚と環境の汚染率の調査では、51%の皮膚検体、また 45%の環境から採取した検体より MRSA が検出されたとしています。皮膚はメスが直接入る部位ですので、その汚染は保菌者の術後感染に関連し、また、皮膚や環境汚染は医療スタッフを介する他患者への伝播の要因にもなるため、鼻腔内 MRSA 保菌者に対してムピロシン軟膏の鼻腔内塗布に加え、前者にはバンコマイシン (VCM) の予防投与、後者には隔離や接触予防策が推奨されています。MRSA 保菌者に対する対策は、MRSA 感染症の治療ガイドライン 2014 において、以下に述べるような勧告がなされました (表 2)。

VCM 予防投与

心臓手術と整形外科手術において、MRSA 保菌者に対してムピロシン軟膏による鼻腔内除菌に加え、グリコペプチド系抗菌薬の予防投与を併用して行った研究のメタ解析では、グラム陽性菌による SSI はリスク比 0.41 と有意に減少し、鼻腔除菌に加えて VCM 予防投与の併用が必要とされています。

しかし、VCM の予防投与に関して以下に述べるような **pitfall** に留意する必要があります。心臓バイパス手術と人工関節置換術において VCM の予防投与は、MRSA による SSI 発症リスクを低下させましたが、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌に関してはオッズ比 2.79 とむしろリスクが上昇し、全体で見ても VCM 単独での SSI 予防効果は証明されませんでした。一方、グリコペプチド系抗菌薬に加え、β-ラクタム系抗菌薬を併用した 6 つのスタディでは、グラム陽性菌による SSI は有意に低率となりました。また、消化器手術においては、さらにグラム陰性菌もターゲットにする必要があります。VCM の予防投与を行う際には、単独ではなく各手術に対して推奨されている β-ラクタム系抗菌薬との併用が必要です。

表2. 抗MRSA薬の選択と使用—術後感染予防投与—

- ルーチンの抗MRSA薬による術後感染予防は原則行わない (A-II)
- 術前MRSA保菌患者に対して、抗MRSA薬の予防投与とともに、術前における鼻腔へのムピロシン軟膏塗布による除菌を考慮する (B-II)。除菌法として4%クロルヘキシジングルコン酸塩液を用いたシャワー/入浴も行われている (B-III)
- 全手術患者に対するルーチンの術前MRSA保菌チェックは推奨しない (B-III)
- MRSA保菌高リスク患者 (MRSA感染の既往、転院または最近における病院への入院、長期療養型病床群もしくは介護施設に入所、血液透析など) においては術前にMRSA保菌チェック (鼻腔内など) を考慮する (B-III)
- 特定の重篤/難治感染のハイリスク手術 (心臓手術、人工関節置換術など) において、同一施設でMRSAによる手術部位感染の集団発生が認められた場合、抗MRSA薬の予防投与や術前MRSA保菌チェックを感染対策チームまたは感染症の専門家とともに検討する (B-III)
- 一般的に抗MRSA薬の予防投与にはVCMが用いられ、執刀前2時間以内に投与開始し、単回使用とする (B-II)
- 心血管手術 (B-II) や準清潔手術 (A-II) で、抗MRSA薬による予防投与を行う場合、β-ラクタム系薬との併用を行う。β-ラクタム系薬使用は推奨されている投与期間に従う (A-I)

日本化学療法学会・日本感染症学会 MRSA感染症の治療ガイドライン 改訂版2014より一部抜粋)

クロルヘキシジングルコン酸塩ソープによるシャワー・入浴

除菌法にも **pitfall** があります。皮膚に MRSA が定着している症例では、ムピロシン軟膏による鼻腔内除菌を行ったからといって、同時に皮膚の MRSA も除菌される訳ではありません。そのため、鼻腔内のムピロシン軟膏による除菌に加え、皮膚の MRSA 除菌としてクロルヘキシジングルコン酸塩によるシャワー・入浴の併用が必要とされています。Bode らは、PCR 法を用いて黄色ブドウ球菌の鼻腔内保菌者をスクリーニングし、無作為化二重盲検試験でムピロシン軟膏塗布とクロルヘキシジングルコン酸塩ソープによるシャワー浴の有用性を検討し、除菌群では創感染率は 3.4%、コントロール群では 7.7%と、除菌群において感染リスクを軽減したとしています。さらに、鼻腔から分離された株と同一遺伝子パターンの黄色ブドウ球菌による感染、いわゆる内因性感染を有意に低下させ、除菌による効果を直接的に証明しています。

MRSA の active surveillance を行う上での問題点

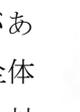
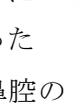
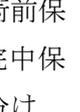
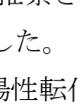
我々は、下部消化管外科病棟と肝胆膵外科病棟の 2 つの病棟で、各々炎症性腸疾患 (IBD) 手術、肝胆膵 major surgery を対象とした target screening を行い、PCR 陽性患者に対して①MRSA の除菌：ムピロシン軟膏の鼻腔内塗布 1 日 2 回、4%クロルヘキシジングルコン酸塩スクラブによるシャワー浴 1 日 1 回を各々 5 日間②第 1、2 世代セフェム系抗菌薬に加え VCM 1g 1 回投与③接触予防策による保菌者対策を実施しました。術前 MRSA 保菌は、術後 MRSA 感染症のリスクとされていますが、このような対策を実施することにより MRSA 保菌者において術後 MRSA 感染は、両病棟とも 1 例発生しただけで、合わせて 4.1% と低率であり、非保菌者の 5.1%

と差を認めませんでした。このようにプロトコール化された保菌者対策の有用性は証明されましたが、ここにも落とし穴があり、実は 1 つの病棟では、全体の MRSA 感染率をみるとこの対策は失敗に終わりました。

この study では、術前に MRSA 保菌が証明されなかった症例に対して、術後も毎週鼻腔の PCR 検査を継続し、MRSA 陽性転化についても検討しました。つまり鼻腔内 MRSA 保菌者を、術前保菌あり、術後陽性転化、入院中保菌なしの 3 つのグループに分け、術後 MRSA 感染発症率について検討を行った結果、入院中保菌なし症例では感染は稀でしたが、術後陽性転化例では高率に術後 MRSA 感染を発症し、両病棟とも術後陽性転化は、術後 MRSA 感染の独立したリスク因子となりました (表 3, 図 1)。これには術後における院内伝播の関与が推察され、とくに PCR 検査の対象とならなかった症例からの reservoir 圧が原因と考えました。

ここで術後 MRSA 鼻腔内陽性転化は、IBD 手術 16.2%、肝胆膵手術 6.0%と、IBD 手術で高率で、またより術後早期に陽性転化していました (図 2)。MRSA のスクリーニングを実施する以前の 2 年間と比較し、MRSA による SSI は、陽性転化が少なかった肝胆膵手術では対策導入により有意に減少しましたが、高率かつ早期に陽性転化をきたした IBD 手術

表3. MRSAの保菌状態と術後MRSA感染リスク

MRSA保菌	PCRテスト		保菌状態による術後MRSA感染リスク
	術前	術後	
術前保菌			内因性感染
		 除菌、VCM予防	リスク減少
術後陽性転化			外因性感染 (院内伝播のリスク)
入院中保菌なし			リスクなし

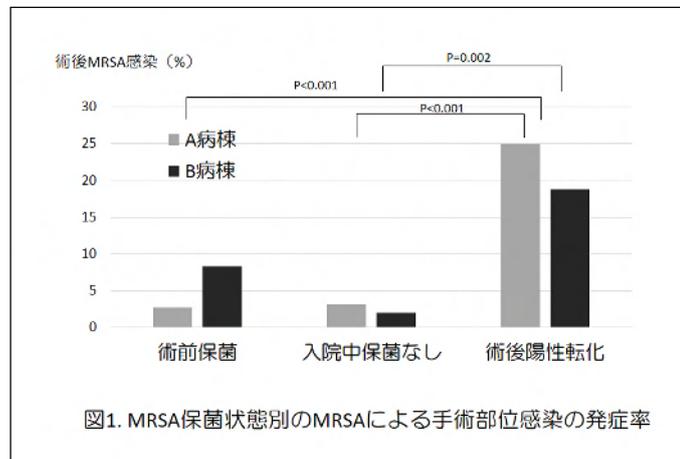


図1. MRSA保菌状態別のMRSAによる手術部位感染の発症率

では、その有用性は証明されませんでした。この結果が示すことは、**MRSA** の **target screening** の効果は、院内感染対策の基本である標準予防策や創ケアなど、保菌者対策以外の因子による影響を受けるといふことです。**MRSA** スクリーニングの効果が報告により異なる原因として、前提となる感染対策に差があることが少なからず関与しているのかもしれません。

以上、術前 **MRSA** の監視培養の適応と、保菌者に対する対策とその効果について解説させていただきました。

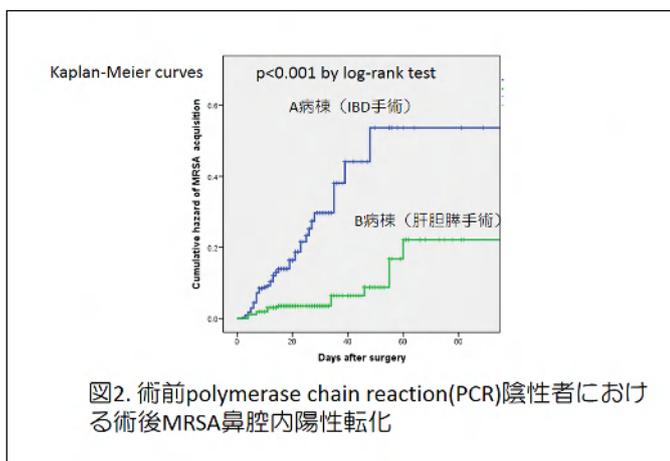


図2. 術前polymerase chain reaction(PCR)陰性者における術後MRSA鼻腔内陽性転化