

〈報告〉

## 複数の遺伝子型が関与した新生児特定集中治療室における MRSA アウトブレイク

増田 満伯<sup>1,2)</sup>・日馬 由貴<sup>1,3)</sup>・本間 功武<sup>1,4)</sup>  
後藤 博一<sup>1,2,5)</sup>・小野寺昭一<sup>1,5)</sup>

### *Outbreak of Multiple Strains of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the Neonatal Intensive Care Unit*

Mitsunori MASUDA<sup>1,2)</sup>, Yoshiki KUSAMA<sup>1,3)</sup>, Isamu HONMA<sup>1,4)</sup>,  
Hirokazu GOTO<sup>1,2,5)</sup> and Syoichi ONODERA<sup>1,5)</sup>

<sup>1)</sup>Infection Control Team, Fuji City General Hospital, <sup>2)</sup>Infection Control Room, Fuji City General Hospital,  
<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Fuji City General Hospital, <sup>4)</sup>Department of Nursing, Fuji City General Hospital,  
<sup>5)</sup>Department of Urology, Fuji City General Hospital

(2017年10月31日受付・2018年6月18日受理)

#### 要 旨

2016年3月より当院の新生児特定集中治療室(NICU)においてMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 保菌児が急増したため、MRSAの水平伝播を疑い感染対策を行った。標準予防策の徹底、保菌児のコホーティングを行ったが保菌者は減少せず、スタッフのMRSA保菌調査および除菌、MRSA保菌児の除菌を行ったことでMRSA保菌者は制御された。対策期間中のMRSA感染症例はなかった。伝播経路の特定のためPCR-based ORF Typing (POT法)を利用した結果、8種類の異なる遺伝子型をもつMRSAが持ち込まれ、そのうち4種類がNICU内で伝播していたことが判明した。POT法で判明した伝播経路と2次元キャリアマップ(2DCM-web)による伝播経路の推定が1例を除きその他全てが一致したことから、2DCM-webの有用性が示唆された。本事例では保菌者の増加に素早く対応することで感染者を出すことなく新規MRSA保菌患者の検出を終息させることができた。MRSAは外部から常に持ち込まれている可能性があることを念頭に、日頃からチームとして感染対策を行っていくことが重要である。

Key words : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 感染制御チーム (ICT), 新生児特定集中治療室 (NICU), PCR-based ORF typing (POT), 2次元キャリアマップ (2DCM-web)

#### 序 文

当院は520床、20の診療科からなる地域の基幹病院であり、9床の新生児特定集中治療室(NICU)を有する。NICUは、閉鎖的空間、頻回の直接的接触による医療行為、超未熟児や周産期合併症に起因する入院の長期化、人工呼吸器や中心静脈カテーテルのような侵襲的医療機器の使用、正常細菌叢が形成される前の耐性菌への

暴露など、感染症が発症しやすい環境であり<sup>1)</sup>、MRSA保菌率の増加はMRSA菌血症の増加につながるという報告もある<sup>2)</sup>。アクティブサーベイランスがMRSA感染症対策に有用であるか否かは現時点で明らかではないが、利点も多くあることから<sup>3)</sup>、当院では週1回のアクティブサーベイランスが行われていた。2016年、NICUにおけるMRSA監視培養(鼻腔培養および便培養)で、3月に4例、4月に7例、5月に3例、6月に3例の合計17例のMRSAが検出された。3月の3例の検出時からNICU内での水平伝播を疑い、インфекションコントロールチーム(ICT)が介入し対策を行ったところ、伝

<sup>1)</sup>富士市立中央病院インфекションコントロールチーム、<sup>2)</sup>富士市立中央病院感染対策室、<sup>3)</sup>富士市立中央病院小児科、<sup>4)</sup>富士市立中央病院看護部、<sup>5)</sup>富士市立中央病院泌尿器科

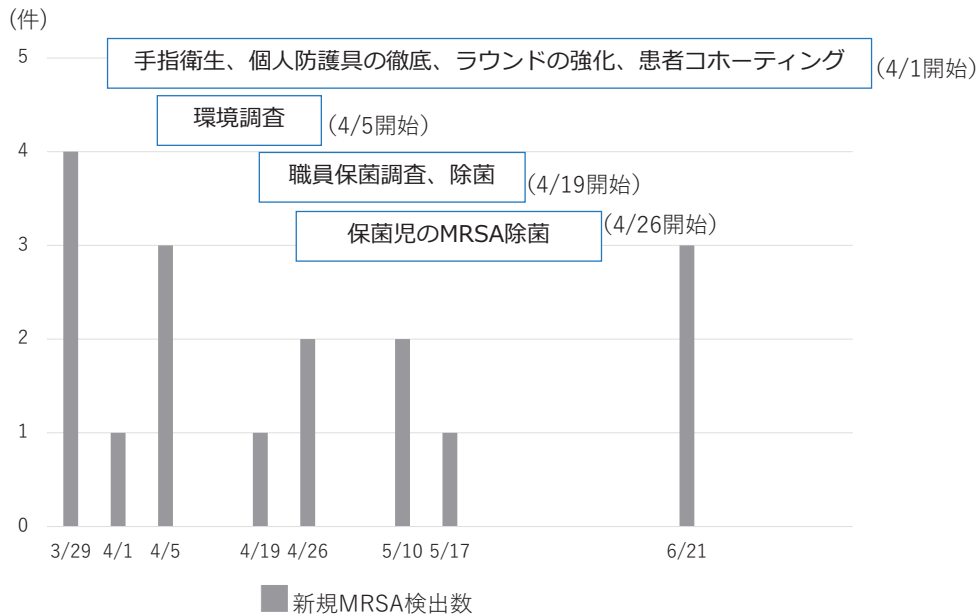


図1 MRSA 検出数の推移と行われた感染対策の時系列

播は制御された。伝播経路特定のため検出されたMRSAを遺伝子解析で分析した結果、8種類の異なる遺伝子型をもつMRSAが持ち込まれ、そのうち4種類がNICU内で伝播していた。多クローンのMRSAが連続的に伝播していた報告は少なく、貴重な事例と考えられたため報告する。

材料と方法

症例：当院にて2016年3月～6月の間に、MRSA監視培養でMRSAが検出された17症例のうち菌株を紛失した1症例を除いた16症例の結果を対象とした。1) 当科入院前にMRSAが検出されていた場合、2) 入院後48時間以内に新規にMRSAが検出された場合のいずれかは他院からの持ち込みと判断し、それ以外の場合を院内伝搬と判断した。本研究は当院倫理委員会の承認を受けた。(受付番号164)

ICT介入項目を以下に示す(図1)。

感染防止策：4月1日、ICTとNICUスタッフで共同し、接触感染予防策(ディポージャーブル手袋とエプロンの着用を全患者での着用、手指衛生の5つのタイミングの遵守)の再確認を行った。手指衛生の実施状況の評価に手指衛生指数(手指消毒薬使用量/患者数×1000患者日)を算出し、1か月おきにフィードバックした。環境整備に0.1%ペルオキソー硫酸水素カリウム(ルビスタ(キョーリンメディカルサプライ))を使用し、沐浴層の清掃手順の見直しを行った。MRSA保菌児はコホーティングし、受け持ち看護師を固定した。ICTのラウンド回数を毎週水曜日とMRSA監視培養の結果報告日に実施した。

環境調査：4月10日、NICU内20か所(患者ベッド周囲、ベッドサイドに置かれている哺乳量記載表、モニター、吸引機器、沐浴槽、バスタオル、保育器、薬品棚、聴診器など)の環境調査を行った。調査は、ぺたんチェック10MRSA分離培地(栄研化学株式会社)を用いて直接スタンプ法、または滅菌綿棒を蒸留水で湿らせてから環境を拭き取り、綿棒をMRSA分離培地II(栄研化学株式会社)に塗布する方法で行った。

職員のMRSA保菌調査と除菌：4月19日よりNICUで業務する職員47名(医師、看護師)に対して、MRSA鼻腔内保菌調査を行った。検査は、各自で鼻腔内を拭いた滅菌綿棒を提出してもらい、それをMRSA分離培地II(栄研化学株式会社)に塗布、35℃、48時間培養してMRSAの発育を確認する方法で行った。その後MRSAが検出された職員はムピロシン軟膏による除菌を行った。

MRSA除菌プログラムの開始：4月26日から開始したMRSA除菌プログラムは、1) 鼻腔、血管内に医療デバイス留置のないMRSA保菌児を対象とし、クロルヘキシジングルコン酸塩4%(10mL)を沐浴層に混和、7日間沐浴、2) 1日3回を3日間、ムピロシン軟膏を鼻腔内塗布とした。

菌株の遺伝子解析検査：対象菌株は2016年3月から同年6月にかけてNICUより新規分離されたMRSA17株のうち、紛失してしまった1株を除く16株で各患者から初回に検出された株とした。解析にはPCR-based ORF Typing (POT) 法を用いた。シカジーニアス®分子疫学解析キット(関東化学)を使用し2組のPCRを実施した後、4%アガロースゲルで電気泳動、エチジウムブロマイド染色によりバンドを確認した。MRSAが

表 1 新規 MRSA 保菌児のプロフィール

	性別	入院日	退院日	出生情報	抗菌薬	人工換気	MRSA 検出日	検体	疾患
1	F	2016/3/11	2016/4/7	他院	あり	なし	2016/3/29	鼻腔便	低出生体重児
2	F	2016/3/11	2016/4/11	他院	あり	なし	2016/3/29	鼻腔便	低出生体重児
3	F	2016/3/14	2016/4/7	他院	あり	なし	2016/3/29	鼻腔	低出生体重児
4	M	2016/3/23	2016/4/19	他院	あり	なし	2016/3/29	鼻腔	新生児一過性多呼吸
紛失例	F	2016/3/30	2016/4/5	当院	なし	なし	2016/4/1	鼻腔	低出生体重児
5	M	2016/3/24	2016/5/24	他院	あり	あり	2016/4/5	鼻腔	新生児仮死
6	F	2016/3/29	2016/4/22	当院	なし	なし	2016/4/5	便	低出生体重児
7	M	2016/3/29	2016/4/22	当院	あり	なし	2016/4/5	鼻腔	周期性呼吸
8	F	2016/4/14	2016/4/23	他院	あり	なし	2016/4/19	鼻腔	新生児気胸
9	F	2016/4/18	2016/4/28	当院	なし	なし	2016/4/26	鼻腔	低出生体重児
10	M	2016/4/20	2016/4/29	当院	なし	なし	2016/4/26	鼻腔	新生児仮死
11	M	2016/4/26	2016/7/5	当院	なし	あり	2016/5/10	鼻腔便	低出生体重児
12	F	2016/5/2	2016/5/20	当院	なし	なし	2016/5/10	鼻腔	低出生体重児
13	M	2016/5/8	2016/5/29	当院	なし	あり	2016/5/17	鼻腔	低出生体重児
14	M	2016/6/15	2016/6/22	当院	なし	なし	2016/6/21	鼻腔便	新生児一過性多呼吸
15	M	2016/6/5	2016/6/29	当院	あり	あり	2016/6/21	鼻腔	新生児呼吸障害
16	M	2016/6/1	2016/6/21	当院	あり	あり	2016/6/21	鼻腔	肺出血

検出された順で患者に①～⑯の通し番号をふり、電気泳動の結果を参考に伝播経路を推測した。

2次元キャリアマップ (2DCM-web) を利用した伝播の推定: JANIS (院内感染サーベイランス事業) 検査部門に参加している医療機関の提出データを利用して、菌の薬剤感受性結果を基に菌株を特定し院内拡散を表示する Web アプリケーション、2DCM-web を用いて MRSA 伝播状況の把握を試みた。

結 果

検出された患者 17 例 (紛失した 1 例を含む) のプロフィールを表 1 に示す。〔人工換気は 5 例 (29.4%) に施行されたり、MRSA は 16 例 (94.1%) が鼻腔から、1 例 (5.88%) が便から、4 例 (23.5%) がその両方から検出された。〕本研究の対象となる 16 例から検出された MRSA は全て院内伝播であった。

ICT 介入、感染防止策について

ICT のラウンド調査による直接観察法による評価では、接触感染防止策と手指衛生は遵守されていた。ICT の介入から接触感染対策の不備をスタッフ同士が注意し合うようになった。手指衛生の遵守状況の指標となる、1000 患者日あたりの速乾性アルコール消毒薬の使用量の変動を図 2 に示す。4 月以降、指数は上昇傾向を示していた。

環境調査について

環境調査を行った 20 か所から MRSA は検出されなかった。

職員の MRSA 保菌調査と除菌について

職員の MRSA 保菌調査では、46 名中 4 名 (8.7%) で MRSA が検出された。検出された職員にはムピロシン軟膏 (1 日 3 回 3 日間) による除菌を行った。陽性者が特定できないよう、個々に連絡し直接軟膏を渡した。再検査による除菌効果の確認は行わなかった。

接触感染予防策の徹底、保菌児のコホーティングでは保菌者を減少させることはできなかったが、スタッフの MRSA 保菌調査および除菌、MRSA 保菌児の除菌を併用したことで MRSA 保菌者はいなくなった (図 1)。新規 MRSA 保菌患者の検出は 5 月 17 日を最後に認められなくなったため、6 月 17 日に保菌者の増加は終息したと判断し、MRSA 除菌プログラムは終了した。

遺伝子解析法 (POT 法) (図 3)

検査した 16 株の MRSA は、POT 型 106-9-80 が 3 株、106-183-37 が 5 株、106-137-80 が 2 株、93-159-29 が 1 株、93-217-11 が 2 株、93-137-103、93-190-13、93-151-13 がそれぞれ 1 株と、8 タイプの異なる POT 型の MRSA が検出された。初期には 106-9-80 が 3 例 (患者①～③)、106-183-37 が 1 例 (患者④) 存在し、その後、106-183-37 が患者④から患者⑤、⑥、⑦へ、患者④、⑤、⑥、⑦のいずれかから患者⑧へと水平伝播したことが推測された。4 月 26 日に 106-137-80 が検出され⑨、⑩の患者の間で伝播したことが推測された。その後 5 月、6 月、の 6 例の MRSA に対しても POT 法による解析を行った。解析された MRSA は過去の遺伝子型と異なっていた。5 月の 3 例中 2 例 (⑪⑫) は同一タイプで伝播が疑われた

(L/1000患者日)

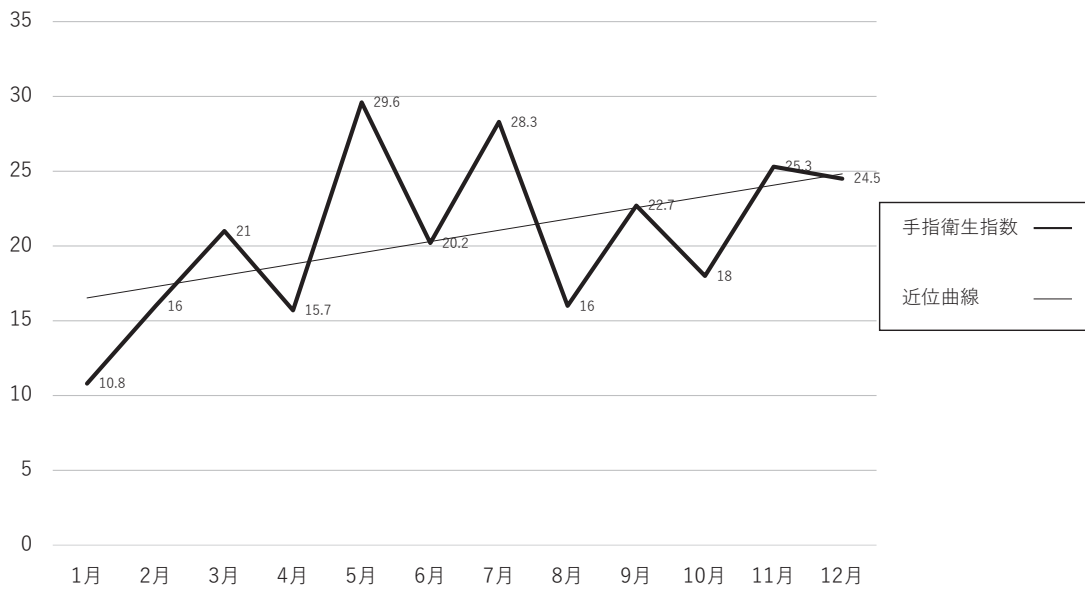


図2 2016年の手指衛生指数  
MRSA : Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

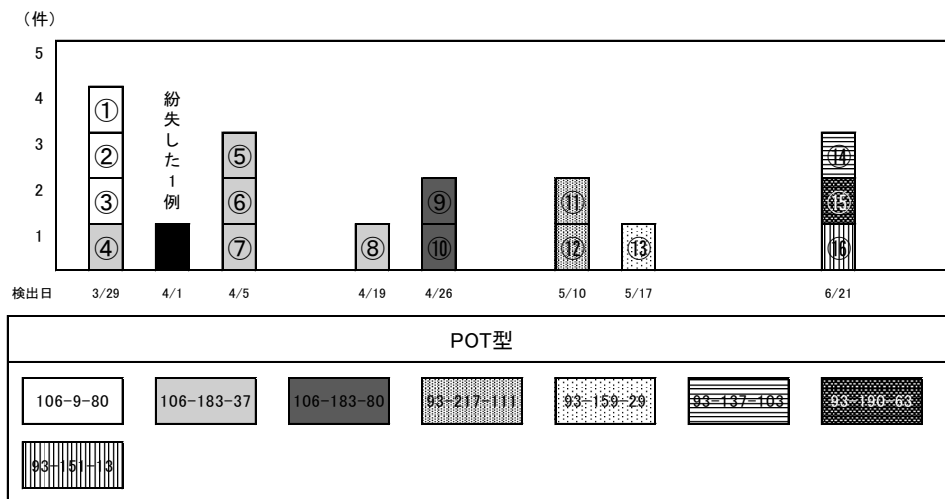


図3 新規検出 MRSA の推移と POT 型

が、その後の6月の3例の中で同じ遺伝子型はなかった(図3)。

**2次元キャリアマップ(2DCM-web)を用いた伝播の推定(表2)**

2DCM-webを用いたタイピングでは7種類のタイプが検出された。患者①②③は14, ④⑤⑥⑦⑧⑬は9, 13, ⑨⑩は5, 7, 10, ⑪⑫は13, ⑭は4, 5, 7, 10, ⑮は99, ⑯は6と判定された。この2DCMの結果とPOT法による遺伝子型判定はPOT⑬の1例を除き全てが一致した。

**考 察**

通常、同時期にMRSA保菌が増加すれば単一菌株の水平伝搬を疑うが、今回、3か月の間に4種類のMRSAがNICU内で伝搬していた事例を経験した。保菌者の増加が終息した後の6月にも合計3例のMRSA保菌者の発生を認めたが、遺伝子型の相違からこれら3例は全て外部からの持ち込みであることが推測されたため、6/17の終息宣言は適切であったと考えられた。

今回の事例のように複数の遺伝子型のMRSAがNICU内で伝搬した例は、わずかながら国内外で報告されている<sup>4,5)</sup>。黄色ブドウ球菌は同じユニット内でも外部

表2 検出されたMRSAのPOT型と2DCM-web

	検出日	POT型	2DCM
患者①	2016/3/29	106-9-80	14
患者②	2016/3/29	106-9-80	14
患者③	2016/3/29	106-9-80	14
患者④	2016/3/29	106-183-37	9, 13
患者⑤	2016/4/5	106-183-37	9, 13
患者⑥	2016/4/5	106-183-37	9, 13
患者⑦	2016/4/5	106-183-37	9, 13
患者⑧	2016/4/19	106-183-37	9, 13
患者⑨	2016/4/26	106-137-80	5, 7, 10
患者⑩	2016/4/26	106-137-80	5, 7, 10
患者⑪	2016/5/10	93-217-111	13
患者⑫	2016/5/10	93-217-111	13
患者⑬	2016/5/17	93-159-29	9, 13
患者⑭	2016/6/21	93-137-103	4, 5, 7, 10
患者⑮	2016/6/21	93-190-63	99
患者⑯	2016/6/21	93-151-13	9, 12, 13

POT法による遺伝子型と2DCM-webによる分類は1症例を除き全て一致した。MRSA: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, POT: PCR-based ORF typing, 2DCM: 2 dimension career map system

から次々と運び入れられ、遺伝子型が目まぐるしく入れ替わると言われており<sup>6)</sup>、POT法をはじめとした遺伝子検査の普及により今後、複数菌株のMRSAの拡散例が多いことが明らかになるかもしれない。当院NICUでは以前にも何度かMRSA保菌者の増加を認めたことがあったが、それらは標準、接触予防策の見直しと保菌者のコホーティングのみで保菌者の増加を終息させることが可能であった。しかし、今回の事例では多数の菌株が次々と持ち込まれたため、終息まで約3カ月を要した。今回のように標準的な対応で終息させることができない場合は、異なる菌株の同時拡散を疑うべきである。

遺伝子型解析や後述の2DCM-webを利用した解析が行われない場合、単一株の伝搬が持続しているのか、新たに別の菌株が伝搬しているのかを区別することができない。そのため、終息困難例では遺伝子検査などを用いて伝播経路を明らかにすることが重要である<sup>7)</sup>。今回、MRSAの遺伝子型解析にPOT法を利用した。遺伝子型解析による疫学調査は感染経路を明らかにし、感染対策の方針を決める上で有用な検査である。しかし、POT法を行うためには専用の設備や技術者が必要であり、全ての施設で行うことのできる検査ではない<sup>8)</sup>。今回の調査ではJANISが無料提供している2DCM-webによる菌株推定とPOT法による遺伝子解析は1症例を除き全て一致した。2DCM-webは菌の薬剤感受性検査結果を基に菌株推定を行なっているが<sup>9)</sup>、その菌株推定を患者間伝播の特定に活用することが可能と推測された。2DCM-

webはJANIS加入施設であれば誰でも無料で使用できるものの、菌のデータを送信し、登録した後でないで使用できない。そのため有事の際の迅速性には難があるが、後方視的にアウトブレイクを解析するためには有用なツールであると考えられた。

今回、迅速なICTの介入、小児科病棟スタッフによる感染対策強化、および、スタッフ保菌調査への協力、細菌検査室の協力、金銭面に関する事務の協力など、組織が一丸となって感染対策を行ったことで、MRSA感染者の発生を未然に防ぐことができた。MRSA保菌者の増がアウトブレイクを招く結果となったが、一方で感染対策を見直し、感染対策における連携を強化するよい機会でもある。今回検出されたMRSAがどこから発生したものかは不明であるが、MRSAは外部から常に持ち込まれている可能性があることを念頭に、日頃からチームとして感染対策を行なっていくことが重要であると考えられた。

謝辞: 本調査を実施するにあたり、ご協力を賜りました慈恵会医科大学附属病院の中澤靖先生、田村卓先生に深く感謝いたします。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

## 文 献

- 1) 小川将人, 岡本圭祐, 竹内典子, 明貝路子, 森谷邦彦: 耐性菌の院内感染対策としてのアクティブサーベイランスは有用か? (Pros). *小児科臨床* 2016; 69: 295-301.
- 2) 竹田知洋, 釣澤智沙, 久枝義也, 廣田篤史, 天方秀輔, 櫻井裕子, 他: NICUにおけるMRSAの保菌状況と敗血症発症との関連. *日周産期・新生児会誌* 2012; 48: 939-44.
- 3) Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, Harris AD, Kuhar DT, Moody J, et al: Strategies to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Transmission and Infection in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 772-96.
- 4) Noel GJ, Kreiswirth BN, Edelson PJ, Nesin M, Projan S, Eisner W, et al: Multiple methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause for a single outbreak of severe disease in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 184-8.
- 5) 清祐麻紀子, 佐藤和夫, 関 真人, 高柳 恵, 長沢善三, 小口 昇, 他: 新生児治療室におけるMRSAのバルスフィールドゲル電気恵移動解析と感染対策. *日臨微生物誌* 2005; 29: 25-30.
- 6) Price JR, Cole K, Bexley A, Kostiou V, Eyre DW, Golubchik T, et al: Transmission of *Staphylococcus aureus* between health-care workers, the environment, and patients in an intensive care unit: a longitudinal cohort study based on whole-genome sequencing. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(2): 207-14.
- 7) 竹村ひとみ, 土井まつ子, 萱野泰友, 河原崎純, 相山委都子, 岩本義久, 他: 新生児・未熟児病棟から分離されたブドウ球菌属の疫学的解析 (第2報). *環境感染誌* 2002; 17: 257-63.
- 8) 中家清隆, 掛屋 弘: 【微生物検査における技術革新】自

- 動機器など POT 法による菌の型別法 アウトブレイク時の有用性 MRSA での応用. 臨床と微生物 2016; 43: 523-7.
- 9) 藤本修平: サーベイランスデータを駆使したアウトブレイクの検知 DCM-web はどのようにして細菌検査を見える化しているか. Modern Media 2016; 62: 37-46.

[連絡先: 〒417-8567 静岡県富士市高島町 50  
 富士市立中央病院感染対策室 増田満伯  
 E-mail: masuda\_mitsunori@st.city.fuji.shizuoka.jp]

## ***Outbreak of Multiple Strains of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Neonatal Intensive Care Unit***

Mitsunori MASUDA<sup>1,2)</sup>, Yoshiki KUSAMA<sup>1,3)</sup>, Isamu HONMA<sup>1,4)</sup>,  
 Hirokazu GOTO<sup>1,2,5)</sup> and Syoichi ONODERA<sup>1,5)</sup>

<sup>1)</sup>Infection Control Team, Fuji City General Hospital, <sup>2)</sup>Infection Control Room, Fuji City General Hospital,

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Fuji City General Hospital, <sup>4)</sup>Department of Nursing, Fuji City General Hospital,

<sup>5)</sup>Department of Urology, Fuji City General Hospital

### Abstract

The number of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization in our neonatal intensive care unit (NICU) has rapidly increased since March 2016; therefore, we suspected horizontal MRSA transmission. Although infection control practices, including strengthening contact precaution measures and patient cohorting were implemented, MRSA transmission was not controlled. We decontaminated MRSA-colonized staff and treated the patients; subsequently, MRSA transmission and increased colonization were controlled. Cases of MRSA infection were not observed during the period when infection control measures were effectively applied. A PCR-based ORF typing (POT) analysis revealed eight different MRSA strains, and four-eighths of strains transmitted in NICU. The suspected transmission route generated using the two-dimensional career map system (2DCM-web) completely coincided with POT results. Therefore, 2DCM-web is believed to be a useful tool to detect transmission routes. In the present case, our prompt actions terminated an outbreak and prevented subsequent MRSA infections. MRSA infection can be contracted from external sources at any time; therefore, NICU staff should regularly perform infection control practices.

---

**Key words:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Infection Control Team (ICT), Neonatal Intensive Care Unit (NICU), PCR-based ORF typing (POT), 2 dimension career map system (2DCM-web)