

〈総説〉

MRSA の感染制御

中村 茂樹

Infection Control and Prevention of MRSA

Shigeki NAKAMURA

Department of Microbiology, Tokyo Medical University

(2022年5月23日受付・2022年7月7日受理)

要 旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ; MRSA) は1960年代以降全世界に拡散し、その後約60年が経過した現在でも医療関連感染および市中感染の原因菌として最も重要な病原体の一つである。多面的介入の実践によって2000年以降MRSAが及ぼす疾病負荷は、感染対策や流行クローンの地域性によって多少異なるものの、多剤耐性グラム陰性菌と比較し年々減少傾向を示している。これは各医療機関における感染対策の徹底や抗菌薬の適正使用が功を奏したものと推察される。一方、わが国の黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合は50%前後で下げ止まり、市中感染型MRSA (Community-Acquired MRSA ; CA-MRSA) の院内伝播の増加や、院内感染型MRSA (Hospital-Acquired MRSA ; HA-MRSA) の市中保菌者が増加するなど、各医療機関単独で感染対策を完結することが困難になりつつあることがその理由として考えられる。MRSA感染症は無症候性保菌から皮膚軟部組織感染症、致死的な侵襲性感染症に至るまでその病態は多彩である。MRSA感染対策の基本は感染源の特定と標準予防策や接触予防策による感染経路の遮断、抗菌薬 (抗MRSA薬含む) の適正使用、そしてハイリスク患者への適切な支援・介入であるが、今後は地域全体でその動向を把握し感染対策を講じていくことが重要である。

Key words : MRSA, 標準予防策, 接触予防策, 医療関連感染, 抗菌薬の適正使用

はじめに

MRSAは1961年に英国で初めて報告されたのち瞬く間に全世界に拡散した。米国では皮膚軟部組織感染症の原因菌として最も頻度が高く、わが国でも医療関連感染 (院内肺炎、カテーテル関連血流感染、手術部位感染など) の主な原因菌である。高い病原性と生体内適応能力を有し重症化しやすく、院内感染として発症した場合の医療コスト負担も大きい。またWHOは新規抗菌薬開発が急がれる優先順位の高い病原体の一つとしてMRSAを指定している¹⁾。本稿ではMRSA感染対策と感染症診療のポイントについて概説する。

1. MRSAの疫学

MRSAは外来からSCCmecを獲得し、β-ラクタム系薬に親和性のない細胞壁合成酵素 (Penicillin binding

protein : PBP) 2' を産生する。SCCmecは構成や配列の異なる複数のタイプ (2021年時点でI~XIV型) に分類されており、院内感染型MRSA (Hospital-Acquired MRSA, HA-MRSA) ではSCCmec I, II, III型が、市中感染型MRSA (Community-Acquired MRSA, CA-MRSA) ではSCCmec IV, V型が多い。MRSA感染症の罹患率は日本も含め世界的に減少傾向であるが、厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance : JANIS) による調査では、わが国の黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合は2016年以降50%前後で下げ止まりを見せている。その理由として、従来HA-MRSAによる院内感染が主体であったものが、CA-MRSAの院内感染拡大^{2,3)} や患者背景の多様化によるHA-MRSA市中保菌者の増加によってMRSA感染症の病態が複雑化したことが考えられる。Erbらは入院48時間以降に薬剤耐性菌が検出された症

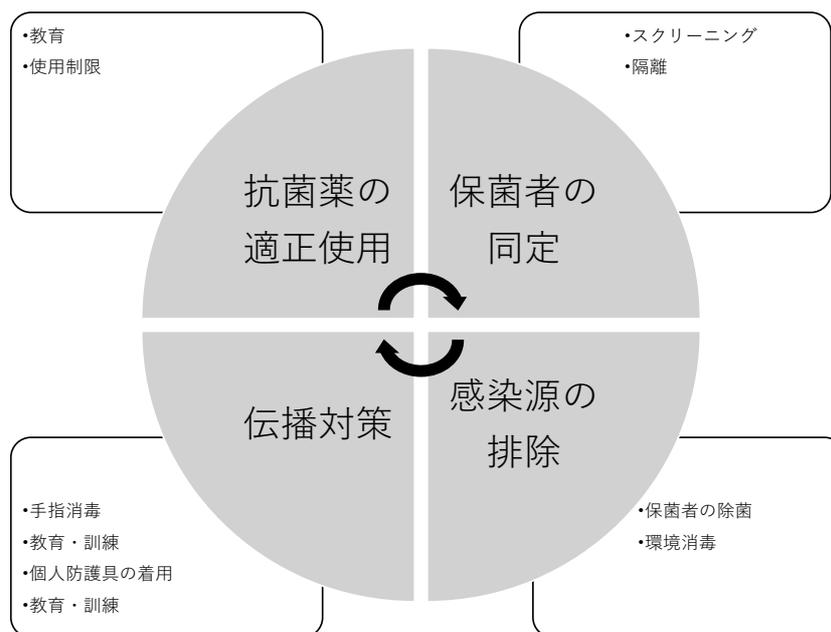


図1 MRSAの感染制御：MRSAに対する感染対策は、感染源となる保菌者の特定と標準予防策および接触予防策による伝播経路の遮断、保菌者の隔離・除菌、抗菌薬の適正使用といった多面的介入によって実施される。

例を対象に、その患者と同室者または同一医療行為を受けた患者から分離された耐性菌について全ゲノム解析を行った。その結果、全MRSA患者の約40%が院外からの持ち込みが疑われる症例であり、同様の結果がESBL産生菌でも認められたと報告している⁴⁾。近年、患者背景の多様化や家畜・環境の耐性菌による汚染の広がりによってMRSAやESBL産生菌の市中保菌例が増加している。今後は各医療機関に限定した院内感染対策にとどまらず、地域全体でその動向をモニタリングし感染対策を講じていく必要がある。

2. MRSAの感染対策

MRSAの主な感染経路は接触感染（保菌者との直接接触と汚染環境からの間接接触）であるが、その感染リスクは保菌部位や実施される医療行為によって異なる。例えば呼吸器検体からMRSAが検出されると、咳嗽などの呼吸器症状が強い場合や喀痰吸引・気管内挿管といった医療行為によって飛沫が大量かつ広範囲に飛び散るために、伝播リスクや環境汚染リスクは高くなる。MRSAの感染対策は、感染源の特定と標準予防策および接触予防策による伝播経路の遮断、抗菌薬の適正使用による選択圧の軽減など多面的対策を講じる必要がある（図1）。臨床現場では様々な介入が行われているが、中にはそのエビデンスが十分確立されないまま実施されているものもある。主なMRSA感染対策の特徴について表1に示す。

1) 手指衛生

黄色ブドウ球菌は皮膚や粘膜の常在菌であり、鼻腔や会陰部、手指を中心に通常10～30%の割合で検出されるが、鼻腔保菌者ではその検出率が90～100%まで上昇する⁵⁾。そのため保菌者や汚染された医療器具などとの接触機会の多い医療従事者はMRSAに汚染されやすく、その手指を介して院内伝播が生じる。擦式アルコール製剤や石鹸・流水による手指衛生はこの感染経路を遮断するものであり、WHOは手指衛生を安全な医療ケアを提供する上で重要な因子と定め、その適切な実践に関するガイドラインを公表している^{6,7)}。地域または国家レベルで手指衛生実施率の向上のための様々な取り組みが行われ、その有効性も示されている^{8,9)}。しかし手指衛生実施率が50%以上と高いレベルまで達した状況下では、手指衛生単独でのMRSA伝播抑制効果は小さいとする報告もある¹⁰⁾。

2) スクリーニング

MRSA保菌者は通常無症候性であるため日常診療の中で区別することは難しいが、保菌者の25%（非保菌者では2.0%）が入院中にMRSA感染症を発症するといわれている¹¹⁾。積極的疫学調査（Active Surveillance；AS）は、培養やPCRを用いて院内伝播や感染症の発症リスクのある保菌者を早期に特定する方法であるが、入院患者全体を対象とする場合と、対象を限定して実施する場合の2種類がある。全入院患者に対するASはその有効性が疑問視されており、検査にかかる労力や費用を

表 1 MRSA 感染対策の特徴

感染対策	感染対策の目的	利点	欠点
手指衛生	接触伝播の抑制	<ul style="list-style-type: none"> ・簡単, 安価 ・病原体全般に効果的 	<ul style="list-style-type: none"> ・行動変容が必要 ・手指衛生に対する高い意識の持続が困難
スクリーニング (患者)	保菌者の早期把握	<ul style="list-style-type: none"> ・感染源の同定 ・感染症発症リスクの減少 ・適切な周術期予防投与が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・コストがかかる ・隔離や除菌の問題 ・適切な対象・方法が不透明
スクリーニングと除菌 (医療従事者)	保菌者の特定	<ul style="list-style-type: none"> ・感染源の同定 ・患者への伝播抑制 ・医療従事者自身の感染予防 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者ケアの停滞 ・陰性であった場合の油断 ・倫理的問題 ・コスト・マンパワーが必要
隔離	接触伝播の抑制	<ul style="list-style-type: none"> ・病原体全般に効果的 	<ul style="list-style-type: none"> ・コストがかかる ・患者に負の心理的影響を与える可能性
対象を限定した除菌	感染源の制御	<ul style="list-style-type: none"> ・院内伝播の抑制 ・感染症発症リスクの低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ムピロシンやクロルヘキシジン耐性誘導のリスク ・除菌薬の副作用
全患者に対する除菌 (日常的なクロルヘキシジンシャワー)	感染源の制御	<ul style="list-style-type: none"> ・感染症発症リスクの低下 ・病原体全般に効果的 	<ul style="list-style-type: none"> ・クロルヘキシジン耐性誘導のリスク ・除菌薬の副作用
抗菌薬適正使用	MRSA 選択圧の低下	<ul style="list-style-type: none"> ・病原体全般に効果的 	<ul style="list-style-type: none"> ・最も効果的な介入方法が不透明 ・長期的な効果が不透明
環境清掃の強化	環境感染源の制御	<ul style="list-style-type: none"> ・病原体全般に効果的 	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンスが少ない ・最も効果的な手法が不透明

考慮すると現実的ではない¹²⁾。一方、対象限定 AS は、MRSA 保菌リスクが高い患者群 (例：最近の入院歴、抗菌薬投与歴、長期療養型施設入所者、通院で化学療法など継続的治療を受けている患者、ICU 滞在、血液透析患者、MRSA 感染の既往など) や、感染症を発症した場合に重症化しやすい患者が入院するハイリスク病棟 (ICU や NICU、心臓外科・整形外科病棟など) が対象となる。AS は院内アウトブレイクが発生した際のハイリスク患者への対策として実施すると、より効果的である。ただし MRSA 保菌のリスク因子は状況によって異なるため、例えばハイリスク者に限定した AS であっても、部門毎の MRSA 新規発生率や地域における MRSA 検出状況などを考慮した上で実施を検討することが望ましい。

3) 隔離等の接触予防策

MRSA 保菌者の特定後は、院内伝播や感染症発症のリスクを抑えるため介入が必要となる。個人防護具 (ガウンや手袋など) の着用による接触予防策が有効とする報告が多く広く臨床現場で実施されているが、実はそのエビデンスレベルは十分ではない。Harris らが行った ICU におけるユニバーサルなガウンや手袋の着用の有効性を検討したランダム化試験では、多剤耐性グラム陽性菌の伝播抑制効果はなく、MRSA 伝播抑制効果がわずかに認められたのみであった¹³⁾。また MRSA 患者は可能であれば個室隔離が推奨されているが¹⁴⁾、その院内伝播抑制効果は報告によって違いがある^{15,16)}。接触予防策解除基準も明確なものは存在せず、米国医療疫学会

(The Society for Healthcare Epidemiology of America ; SHEA) の expert guidance では、MRSA 培養が 3 週連続で陰性であれば解除し、慢性創傷や長期療養施設入所者など保菌のハイリスク者では隔離期間の延長を検討することが提案されている¹⁷⁾。

4) MRSA 保菌者に対する限定的除菌

一般的に MRSA の除菌はムピロシン軟膏の鼻腔内塗布や 4% クロルヘキシジングルコン酸塩液のシャワー/入浴が行われる。ムピロシンは鼻腔 MRSA 除菌の最も有効な方法であり、1 週間後の除菌成功率は 90% 程度と高く、長期的にも 30~60% は効果が持続する¹⁸⁾。全 MRSA 保菌者を対象とした除菌の有効性について十分なエビデンスがないが、医療従事者を介したアウトブレイク発生時に実施すると効果的である。また ICU や外科患者、透析患者など特定の患者群では除菌によって保菌や感染症の発生率が有意に減少したと報告されている^{19,20)}。一方で除菌によるムピロシン耐性菌の増加への注意も必要である。Cho らの報告では、外科 ICU 入室患者に対し行った AS と保菌者に対するムピロシン塗布により、MRSA 検出率は 10.7% から 7% に、感染症発症率は 8.6% から 3.3% へと有意に減少したものの、ムピロシン耐性株の分離率が 1.5% から 20.4% に増加した²¹⁾。除菌は MRSA 全保菌者を対象とするのではなく、感染症発症のハイリスク者であり、心臓血管外科手術や整形外科手術のような清潔手術を受ける予定の患者に限定することが望ましい。WHO による手術部位感染予防のガイドラインでは、心臓手術や整形外科手術予定の黄色ブ

ドウ球菌保菌者に対するムピロシン鼻腔除菌の実施が推奨されている²²⁾。なおクロルヘキシジンシャワー/入浴はアレルギーや粘膜面には使用できないことなどに注意が必要である。

5) 抗菌薬の適正使用

抗菌薬使用による MRSA の選択圧は MRSA 獲得のリスク因子となる。MRSA は通常、*mecI* と呼ばれる抑制遺伝子によって PBP2' の発現が制御されているが、β-ラクタム系薬に暴露されると誘導遺伝子 *mecRI* が発現し、*mecI* による抑制が解除され、PBP2' が産生されβ-ラクタム系薬に対し耐性となる。76 研究をまとめたメタ解析では、最近の抗菌薬使用歴によって MRSA 保菌リスクが 1.8 倍上昇（特にキノロン系薬では 3 倍）すると報告されている²³⁾。オランダでは MRSA が検出されれば AS を行い、保菌者に対し隔離・除菌を行う“search and destroy”の戦略を徹底することで MRSA 分離率を極めて低く抑え込むことに成功しているが、近年感染経路不明な MRSA 保菌例が増加しており、そのリスク因子として 12 ヶ月以内の抗菌薬使用（オッズ比 8.1）が挙げられている²⁴⁾。スコットランドでは antibiotic stewardship と感染対策プログラム [手指衛生および環境清掃の推進、MRSA 入院時スクリーニング、抗菌薬の適正使用（キノロン、アモキシシリン/クラブラン酸、クリンダマイシン、マクロライド、セファロスポリンの制限）を国家的取り組みとして導入後、入院・外来の抗菌薬使用量がそれぞれ 47% と 27% 減少し、院内 MRSA 分離件数の減少率も手指衛生単独で 21%、入院時 MRSA スクリーニング単独で 20% であったものが、抗菌薬の適正使用を実施することで 54% まで減少したと報告している²⁵⁾。抗菌薬の使用は MRSA に限らずその他の耐性菌の増加にも関連しており、その適正使用は耐性菌をコントロールする上で、まず優先されるべき重要な対策である。

6) 環境・設備の消毒・除菌

保菌者の使用物品や周囲環境（ベッドリネンや患者寝衣、オーバーテーブル、床、病室の家具、ベッドサイドレールなど）からは MRSA が高頻度に分離される⁵⁾。MRSA は環境中で数ヶ月生存することが可能であるため、MRSA 保菌者が退院後も汚染環境が感染源となり得る。Huang らは、24 ヶ月間の後方視的コホート研究で、患者入院時と入院後に毎週 MRSA/VRE のスクリーニングを行い、前入室者が MRSA または VRE 陽性であれば、入院中の耐性菌保菌リスクが有意に増加することを報告した²⁶⁾。環境汚染のリスクは、飛沫が大量かつ広範囲に飛び散りやすい状況、例えば①MRSA が呼吸器検体から分離され、かつ患者の咳嗽が頻回、または喀痰吸引や気管内挿管などの医療行為を行う場合、②創部から MRSA が検出され滲出液や膿が多い場合、③便か

ら MRSA が分離された患者が下痢症状を来している場合などに高まると考えられ、このような場合は個室隔離も検討される。また CDC のガイドラインでは MRSA など多剤耐性菌による環境汚染が疑われる場合は、消毒薬入り洗浄剤で清掃することが勧告されている^{27, 28)}。MRSA の消毒薬抵抗性は低く、低水準消毒薬でも十分除菌可能である。環境清掃は日常清掃と患者退室時清掃に分けられるが、日常清掃は高頻度接触面を中心に実施し、排菌リスクの高い患者病室の場合は清掃回数を増やすことも検討する。しかし人による清掃消毒にはマンパワーや正確性において限界があることから、近年では、紫外線照射装置や蒸気化過酸化水素発生装置、抗菌マテリアル使用の有効性に関する報告が認められるようになった²⁹⁾。これら“no touch”環境除菌法と通常清掃を併用することで、より高い環境除菌効果が期待されている。

3. MRSA 感染症の感染対策と治療

2019 年の JANIS の調査では新規 MRSA 感染症患者は 17,134 名報告され、その内訳は肺炎 36.9%、菌血症 19.3%、皮膚・軟部組織感染症 15.9%、手術部位感染症 9.2% とこれら 4 疾患で 75% 以上が占められていた。ここでは主な MRSA 感染症の感染対策と治療のポイントについて概説する。

MRSA 感染症の予防

1) カテーテル関連血流感染の予防

JANIS の調査では、カテーテル関連血流感染の原因菌として皮膚常在菌であるコアグラエゼ陰性ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌の頻度が高い一方、MRSA の占める割合は年々減少傾向を示している。Pastagia らは MRSA 菌血症 699 例（院内感染 60%、医療関連感染 40%）の後方視的解析を行い、菌血症の要因としてカテーテル感染が 43% と最も多く、90 日後死亡率は 27.7% と予後不良であったと報告している³⁰⁾。カテーテル感染の主な発症機序として、①点滴の作り置きなどによる輸液そのものの汚染、②不潔な点滴交換手技によるハブやカテーテル内腔への細菌の定着、③不潔なカテーテル挿入手技によりカテーテル外周への皮膚常在細菌の定着、④別の感染巣に由来する細菌の血行性付着などが挙げられる。カテーテル関連血流感染の発生率はカテーテルの挿入部位やルーメン数、挿入期間などが大きく影響する。米国医療の質改善研究所（Institute for Healthcare Improvement; IHI）はカテーテル関連感染予防のケアバンドルとして、①手指衛生、②マキシマルバリアプレコーション、③クロルヘキシジンを用いた皮膚消毒、④大腿静脈カテーテルの回避、⑤不必要なカテーテル抜去の 5 項目を推奨している³¹⁾。米国の 100 施設以上の ICU が参加した多施設研究では、このバンドルを遵守した介入を実

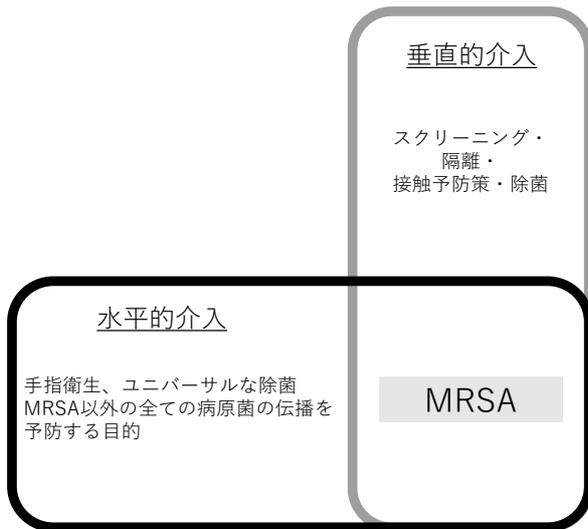


図2 垂直的介入と水平的介入：垂直的な介入とは特定の病原体に対する感染対策であり，水平的介入とは，全ての医療関連病原体をコントロールすることを目的した対策を意味する（文献37を引用改変）。

施することでカテーテル関連感染が劇的に減少しており³²⁾，エビデンスに基づく適切な感染対策の有用性が示されている。

2) 肺炎

MRSAは人工呼吸器関連肺炎（Ventilator-Associated Pneumonia；VAP）を含む院内肺炎の原因菌として重要であるが，定着菌か原因菌かの鑑別が難しく，その実態は不明である。主な発症機序として，①気道に定着した細菌の下気道へのmicroaspiration，②加湿器やネブライザーを介した汚染エアロゾル吸入，③別感染巣から肺への血行性播種などが考えられる。特に①が重要であり，気道へのmicroaspirationの促進因子として，宿主免疫の低下や抗菌薬の前投与，制酸薬による胃液のアルカリ化，菌垢・副鼻腔炎の存在，下咽頭分泌物の貯留などが挙げられる。SHEA/米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America；IDSA）のVAP予防のための勧告では，①非侵襲的陽圧換気を使用し，できるだけ気管内挿管を避ける，②過度の沈静を避け，できる限り早期の人工呼吸器離脱を図る，③声門下分泌物の吸引，④頻繁な回路交換を避ける，⑤ベッド頭部を30～45度挙上し消化管内容物の逆流を防ぐなどが重要項目として挙げられている³³⁾。

3) 手術部位感染

JANIS（2019年）の調査では，手術部位感染（Surgical Site Infection；SSI）の原因菌として黄色ブドウ球菌は腸球菌に次ぎ2番目に多いが，他の感染症同様，MRSAは経年的に減少傾向を示している。SSIはその発生部位別に表層/深部，臓器/体腔に分類され，黄色ブドウ球菌

は表層/深部SSIの原因となることが多い。術式別では非消化管外科手術において黄色ブドウ球菌が原因菌として最も多い。SSIの感染ルートは，内因性（皮膚や粘膜，消化管などの患者細菌叢，遠隔感染部位からの播種）と外因性（医療従事者の術衣汚染・清潔操作の破綻・不十分な手指衛生，手術室環境や手術器具の汚染）に大別される。SSI防止のための推奨事項はCDCのガイドライン等で示されている³⁴⁾。MRSAの保菌は手術患者において術後の内因性感染のリスクとなるため，術後感染の合併により重症化が予想される手術では，MRSA保菌のハイリスク群に対するMRSAスクリーニングと除菌，および予防的抗菌薬投与が行われている。術前MRSA保菌者ではグリコペプチド系薬の予防投与が考慮されるが，バンコマイシン（vancomycin；VCM）単独投与ではMSSAによるSSIが増加する可能性があり，セファゾリンなどとの併用が推奨される。実際に黄色ブドウ球菌またはMRSAを保菌した心臓手術や人工関節手術予定の患者を対象に，ムピロシン塗布やクロルヘキシジン入浴による除菌，セフェム系薬とVCM併用による予防投与を行った結果，黄色ブドウ球菌によるSSI発症率に有意な減少が認められた³⁵⁾。しかし高橋らの報告では，下部消化管・肝胆膵外科病棟を対象としてMRSA保菌者に対しバンドル対策（除菌や抗菌薬予防投与，保菌者に対する接触予防策）を実施し，MRSA保菌者におけるMRSAのSSI発生率は減少したものの，術後MRSA保菌例で術後MRSA感染症を高率に発症していた³⁶⁾。このようにMRSAによるSSI予防では，MRSA保菌者に対する積極的なスクリーニングと隔離・除菌といった垂直的介入と共に，手指衛生や環境消毒など全患者を対象とした水平的介入を併せて強化することが重要である（図2）³⁷⁾。

MRSA 感染症の治療

わが国で使用できる抗MRSA薬は現在4系統6薬剤があるが，その作用機序，適応症は異なるため（表2），その特徴を十分理解した上で薬剤選択を行う。特に意識する必要があるのは，適応症，殺菌性，投与方法（投与量，loading dose），投与期間，薬物血中濃度モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring；TDM）の必要性，組織移行性，副作用，抗バイオフィーム作用などが挙げられる。治療薬の選択は「MRSA感染症の治療ガイドライン改訂版2019」³⁸⁾を元に記載しているため，詳細は成書を参照されたい。

1) MRSA 肺炎

MRSA肺炎の診断は確立されておらず，臨床検体からの分離，患者背景や重症度などを総合的に判断し経験的に抗MRSA薬が投与されることが多い。長岡らの報告では，喀痰グラム染色でブドウ球菌の貪食を認め，抗

表2 抗MRSA薬の特徴

分類	薬剤名	メカニズム	TDM	殺菌性	主な適応症
グリコペプチド系	バンコマイシン	細胞壁合成阻害	要	静菌	肺炎・敗血症・感染性心内膜炎・骨髄炎・皮膚軟部組織感染症・髄膜炎・発熱性好中球減少症など
	テイコプラニン			静菌	肺炎・敗血症・皮膚軟部組織感染症など
アミノグリコシド系	アルベカシン	タンパク合成阻害	要	殺菌	肺炎・敗血症
リポペプチド系	ダプトマイシン	細胞膜の脱分極	不要	殺菌	敗血症・感染性心内膜炎・皮膚軟部組織感染症など 肺炎の適応なし
オキサゾリジノン系	リネゾリド	タンパク合成阻害	不要	静菌	肺炎・敗血症・皮膚軟部組織感染症など
	テジゾリド				皮膚軟部組織感染症

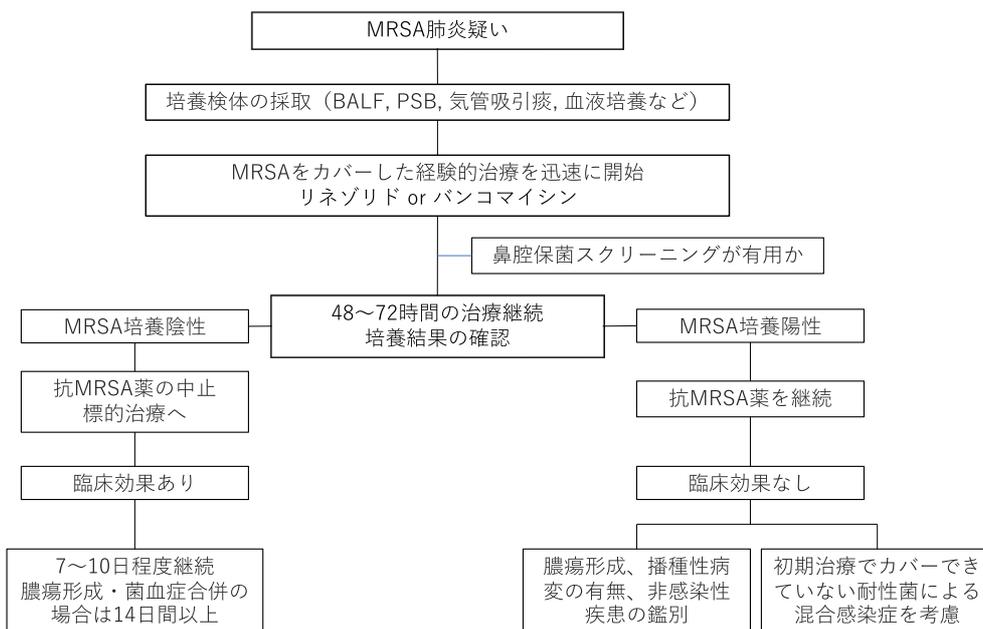


図3 MRSA肺炎診療のストラテジー

MRSA 薬単独での治療効果が認められた MRSA 肺炎群 36 例と抗 MRSA 薬以外の抗菌薬で治療効果が認められた非 MRSA 肺炎群 34 例を比較し、MRSA 肺炎のリスク因子として MRSA 単独培養、MRSA 定量培養で 10^6 CFU 以上、大葉性肺炎以外の胸部画像所見、PORT スコア 3 以上、頭頸部・食道・胃の手術歴が挙げられている³⁹⁾。MRSA 肺炎治療の第一選択薬としてリネゾリド (Linezolid; LZD) (A-I) および VCM (A-I) が推奨されている³⁸⁾。特に VAP や糖尿病患者の多い集団の解析では LZD の方が VCM より臨床効果と細菌学的効果が優れている⁴⁰⁾。治療期間の明確なエビデンスはないが、VAP/HAP に対する抗菌薬投与期間に関するメタ解析では、短期間 (7~8 日) 治療群と長期間 (10~15 日) 治療群で、死亡率や肺炎再燃率、治療失敗、人工呼吸器装着期間などで有意差はなく、重症度にもよるが 7 日間程度の治療で十分と考えられる⁴¹⁾。ただし肺膿瘍や菌血症

を伴う場合は 2 週間以上の投与期間が必要である。抗 MRSA 薬の経験的投与は原則行わない。ただし MRSA 感染症の発症リスクと重症度から必要性が高いと判断された場合は投与可能であるが、その際も抗 MRSA 薬の投与前に必ず細菌学的検査を行い、MRSA 陰性であった場合は速やかに抗 MRSA 薬を中止する。培養や PCR による鼻腔内 MRSA 保菌の確認は、MRSA 肺炎の陰性的中率 95% 以上であり、抗 MRSA 薬の中止を検討する上で有用な検査である⁴²⁾。Cowley らの報告では、抗 MRSA 薬が投与され、投与前の培養が陰性で抗 MRSA 薬を中止した 92 例とそのまま継続した 182 例の比較を行い、de-escalation 群では 28 日後の死亡率に有意差は認められず、急性腎障害の発症頻度も低かったことから、抗 MRSA 薬早期中止の有用性が示されている⁴³⁾。MRSA 肺炎治療のストラテジーを図 3 に示す。

表3 黄色ブドウ球菌菌血症の management bundle

- 1) 血液培養陰性化の確認→48～96時間以内の再検
- 2) 早期の感染巣コントロール→カテーテル抜去・ドレナージなど
- 3) 心エコーの実施→感染性心内膜炎のリスクのある患者では経食道エコー
- 4) MSSA には早期のクロキサシリン（国内ではセファゾリン）
- 5) バンコマイシン投与量はトラフ値の目標を15～20µg/mL
- 6) 治療期間は合併する感染症で決定

(文献45より引用改変)

2) 菌血症

黄色ブドウ球菌による菌血症は死亡率20～30%と予後不良であり、全身の多臓器に播種性病巣を形成する。予後不良因子としてMRSAによる菌血症や感染性心内膜炎の合併などが挙げられており⁴⁴⁾、血液培養でグラム陽性球菌が分離されブドウ球菌による菌血症が疑われた場合は、感受性結果が判明するまでMRSA菌血症として治療する。黄色ブドウ球菌菌血症に対しバンドル介入を行うことで14日後・30日後の死亡率が有意に低下することが報告されており、このバンドルの中には心エコーの実施が含まれており感染性心内膜炎の否定が重要な因子であることが分かる(表3)⁴⁵⁾。黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎は急性の経過で弁破壊や周囲への進展(膿瘍形成)、遠隔感染巣を形成し、その致死率はMRSAの場合で30～70%と極めて高い。日本循環器学会からの報告では、感染性心内膜炎513例中血液培養陽性であった399例のうち、7.5%がMRSAであった⁴⁶⁾。MRSA菌血症および感染性心内膜炎治療の第一選択薬として、ダプトマイシン(daptomycin; DAP)(A-I)とVCM(A-II)が推奨されている³⁸⁾。MRSA治療期間は血液培養陰性から最低14日間が必要であるが、複雑性や遷延性菌血症の場合はさらに長期に及ぶ。MRSA菌血症884例の前向き研究で、菌血症の持続期間が3日以上遷延した場合は30日後死亡率が有意に上昇することが示されており⁴⁷⁾、初期治療3日後以降も菌血症が持続する場合は、ただ漫然と抗菌薬投与を継続することなく、菌の供給源としての遠隔感染巣や抗MRSA薬耐性化、別の病原体による混合感染の有無なども併せて精査することが重要である。

3) 皮膚軟部組織感染症

皮膚軟部組織感染症は皮膚に直接感染を及ぼす単純性と、皮膚損傷部位に感染をきたした複雑性に大別される。皮膚軟部組織感染症の原因菌は多岐に渡るが、半数近くを黄色ブドウ球菌が占め、その20～40%がMRSAである³⁸⁾。特に糖尿病性足病変(diabetic foot)は糖尿病による神経障害や血流障害に伴う下肢の感染・潰瘍・深部組織の破壊性病変で再発しやすく、7～20%が下肢切断に至る難治性感染症であるが、その原因菌の半数を黄色ブドウ球菌が占める。糖尿病患者では毛細血管基底膜の

厚さが健常人より厚く血流障害のため様々な抗菌薬の組織移行が乏しいが、DAPやオキサゾリジノン系薬であるLZDやテジゾリド(tedizolid; TZD)は、VCMと比較し糖尿病患者でも血漿中濃度と変わらない濃度で病巣へ移行することが確認されている^{48,49)}。深在性皮膚感染症・慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創の二次感染治療の第一選択薬としてDAP(A-I)、LZD(A-I)、TZD(A-I)、VCM(A-I)が推奨されている³⁸⁾。

おわりに

本稿ではMRSA感染対策の実際について、感染制御および感染症診療の両面から概説した。MRSAは最も古い耐性菌でありながら、現在でもその疾病負荷は大きく、DALY(障害調整生命年)に基づくわが国のMRSAによる疾病負荷は人口10万人あたり137.9 DALYsであり、欧州の3.6倍であったとの調査結果が示されている⁵⁰⁾。MRSA感染対策の原則は手指衛生を中心とする標準予防策および接触予防策と抗菌薬の適正使用であるが、様々な感染症の原因菌となることから、適宜、患者背景や病態に応じた対策を講じていく必要がある。また昨今の地域完結型医療の推進に伴い耐性菌が市中や病院間で移動するようになり、各医療機関に限定した感染対策には限界が生じている。今後、耐性菌の動向を地域全体でモニタリングし、情報の共有ならびに感染対策の実施体制の早急な構築が望まれる。

謝辞: 第32回日本環境感染学会総会・学術集会において教育講演のセッションにて講演した内容を本稿にまとめました。本稿を閉じるにあたり、第32回日本環境感染学会総会・学術集会において講演の機会を与えて頂きました会長の三嶋廣繁教授をはじめ、関連の皆様方に心より感謝申し上げます。

利益相反自己申告: 中村茂樹はファイザー(株)、MSD(株)から講演料を受けている。

文献

- 1) Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, *et al.*: Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect*

- Dis 2018; 18: 318-27.
- 2) Harada D, Nakaminami H, Miyajima E, Sugiyama T, Sasai N, Kitamura Y, *et al.*: Change in genotype of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) affects the antibiogram of hospital-acquired MRSA. *J Infect Chemother* 2018; 24: 563-9.
 - 3) See I, Mu Y, Albrecht V, Karlsson M, Dumyati G, Hardy DJ, *et al.*: Trends in incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections differ by strain type and healthcare exposure, United States, 2005-2013. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 19-25.
 - 4) Erb S, Frei R, Dangel M, Widmer AF: Multidrug-resistant organisms more than 48 hours after hospital administration are not necessarily hospital-acquired. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38: 18-23.
 - 5) Dancer SJ: Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 101-13.
 - 6) World Health Organization: WHO Guideline on Hand Hygiene in Health Care. In: World Alliance for Patient Safety: WHO Press, Geneva, 2009.
 - 7) Sax H, Allegranzi B, Uçkay I, Larson E, Boyce J, Pittet D: "My five moments for hand hygiene": a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect* 2009; 67: 9-21.
 - 8) Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touvenneau S, *et al.*: Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet* 2000; 356: 1307-12.
 - 9) Marimuthu K, Pittet D, Harbarth S: The effect of improved hand hygiene on nosocomial MRSA control. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014; 3: 34.
 - 10) Beggs CB, Shepherd SJ, Kerr KG: How does healthcare worker hand hygiene behaviour impact upon the transmission of MRSA between patients?: an analysis using a Monte Carlo model. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 64.
 - 11) Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 776-82.
 - 12) Fatkenheuer G, Hirschel B, Harbarth S: Screening and isolation to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: sense, nonsense, and evidence. *Lancet* 2015; 385: 1146-9.
 - 13) Harris AD, Pineles L, Belton B, Johnson JK, Shardell M, Loeb M, *et al.*: Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1571-80.
 - 14) 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.
 - 15) Bracco D, Dubois MJ, Bouali R, Eggimann P: Single rooms may help to prevent nosocomial bloodstream infection and cross-transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2007; 33: 836-40.
 - 16) Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Halis J, Jones K, Kwaku F, *et al.*: Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two centre study. *Lancet* 2005; 365: 295-304.
 - 17) Banach DB, Bearman G, Barnden M, Hanrahan JA, Leekha S, Morgan DJ, *et al.*: Duration of contact precautions for acute-care settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39: 127-44.
 - 18) Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJM: Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 922-30.
 - 19) Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, Kritchevsky S, Wong E, Climo M: Selective use of intranasal mupirocin and chlorhexidine bathing and the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1155-61.
 - 20) Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Roosendaal R, *et al.*: Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010; 362: 9-17.
 - 21) Cho OH, Baek EH, Bak MH, Suh YS, Park KH, Kim S, *et al.*: The effect of targeted decolonization on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection in a surgical intensive care unit. *Am J Infect Control* 2016; 44: 533-8.
 - 22) World Health Organization: WHO global guidelines for the prevention of surgical site infection: 2016.
 - 23) Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R: Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 26-38.
 - 24) Lekkerkerk WSN, Haenen A, van der Sande MAB, Leenstra T, Greeff S, Timen A, *et al.*: Newly identified risk factors for MRSA carriage in the Netherlands. *PLoS One* 2017; 12: e0188502.
 - 25) Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Dare CR, *et al.*: Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. *Lancet Infect Dis* 2015; 12: 1438-49.
 - 26) Huang SS, Datta R, Platt R: Risk of acquiring antibiotic-resistant bacteria from prior room occupants. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1945-51.
 - 27) Sehulster L, Chinn RY; CDC, HICPAC: Guidelines for Environmental Infection Control in Healthcare Facilities. *MMWR* 2003; 52(RR-10): 1-42.
 - 28) CDC: Guideline for Disinfection and Sterilization in the Healthcare facilities: 2008.
 - 29) Dancer SJ: Controlling hospital-acquired infection: focus on the role of the environment and new technologies for decontamination. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 665-90.
 - 30) Pastagia M, Kleinman LC, Lacerda de la Cruz EG, Jenkins SG: Predicting risk for death from MRSA bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1072-80.
 - 31) Institute for Healthcare Improvement: How to Guide: Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infection: 2012.
 - 32) Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, *et al.*: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355: 2725-32.
 - 33) Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, *et al.*: Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: S133-54.
 - 34) Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, *et al.*: Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgi-

- cal Site Infection, 2017. *JAMA Surg* 2017; 152: 784-91.
- 35) Schweizer ML, Chiang HY, Septimus E, Moody J, Braun B, Hafner J, *et al.*: Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery. *JAMA* 2015; 313: 2162-72.
 - 36) Takahashi Y, Takesue Y, Uchino M, Ikeuchi H, Tomita N, Hirano T, *et al.*: Value of pre-and postoperative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening in patients undergoing gastroenterological surgery. *J Hosp Infect* 2014; 87: 92-7.
 - 37) Marimuthu K, Harbarth S: Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*... all doors closed? *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 356-62.
 - 38) 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作成委員会編，MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019，2019.
 - 39) Nagaoka K, Yanagihara K, Harada Y, Yamada K, Migi-yama Y, Morinaga Y, *et al.*: Predictors of the pathogenicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Respirology* 2014; 19: 556-62.
 - 40) Equils O, da Costa C, Wible M, Lipsky BA: The effect of diabetes mellitus on outcomes of patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: data from a prospective double-blind clinical trial comparing treatment with linezolid versus vancomycin. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 476.
 - 41) Pugh R, Grant C, Cooke RP, Demspey G: Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD007577.
 - 42) Parente DM, Cunha CB, Mylonakis E, Timbrook T: The clinical utility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal screening to rule out MRSA pneumonia: a diagnostic meta-analysis with antimicrobial stewardship implications. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1-7.
 - 43) Cowley MC, Ritchie DJ, Hampton N, Kollef MH, Micek ST: Outcomes associated with de-escalating therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in culture-negative nosocomial pneumonia. *Chest* 2019; 155: 53-9.
 - 44) Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler Jr VG, Hellmich M, Hopkins S, *et al.*: *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect* 2014; 68: 242-51.
 - 45) López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, *et al.*: Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1225-33.
 - 46) Nakatani S, Mitsutake K, Ohara T, Kokubo Y, Yamamoto H, Hanai S, *et al.*: Recent picture of intensive endocarditis in Japan-lessons from cardiac disease registration (CADRE-IE). *Circ J* 2013; 77: 1558-64.
 - 47) Minejima E, Mai N, Bui N, Mert M, Mack WJ, She RC, *et al.*: Defining the breakpoint duration of *Staphylococcus aureus* bacteremia predictive of poor outcomes. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 566-73.
 - 48) Kim A, Suecof LA, Sutherland CA, Kuti JL, Nicolau DP: In vivo microdialysis study of the penetration of daptomycin into soft tissues in diabetic versus healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3941-6.
 - 49) Wiskirchen DE, Separd A, Kuti JL, Nicolau DP: Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4170-5.
 - 50) Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, *et al.*: National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *J Infect Chemother* 2020; 26: 367-71.
- [連絡先：〒160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1
東京医科大学微生物学分野 中村茂樹
E-mail: shigenak@tokyo-med.ac.jp]

Infection Control and Prevention of MRSA

Shigeki NAKAMURA

Department of Microbiology, Tokyo Medical University

Abstract

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has spread worldwide since the 1960s and is still one of the most important causative pathogens of health care-associated and community-acquired infections about 60 years later. Since 2000, the disease burden of MRSA due to the practice of multifaceted intervention has been decreasing year by year compared to multidrug-resistant Gram-negative bacteria, although it varies slightly depending on the infection control and regional characteristics of epidemic clones. However, the ratio of MRSA to *S. aureus* in Japan has stopped declining at around 50%, and the reasons for this are an increase in the spread of community-acquired MRSA in the hospital and an increase in the number of hospital-acquired MRSA carriers in the community, making it difficult for each medical institution to complete infection control against MRSA alone. MRSA infections range from asymptomatic carriers to soft skin tissue infections to fatal invasive infections. The basics of MRSA infection control are identification of infection sources and blocking of infection routes (standard precaution and contact precaution), appropriate use of antimicrobials (including antibody MRSA drugs), and appropriate support/intervention for high-risk patients. It is important to grasp the trends in the entire region and cooperate with each other to implement infection control measures.

Key words: MRSA, standard precaution, contact precaution, health care-associated infection, appropriate use of antimicrobials