

消化器外科におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の消失： 前後2年間の分析

九州大学医学部第1外科¹⁾, 下関市立中央病院外科²⁾

吉田 順一¹⁾²⁾ 黒木 祥司¹⁾ 松尾 憲一²⁾

池田 真一²⁾ 田中 雅夫¹⁾

本邦の大病院ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が蔓延している。当科では基本的な感染対策を行っているので、94年1月から95年12月まで消化器外科の患者から得られた細菌1,408株を対象に解析した。その間術前1週間はヨード剤による含嗽と鼻前庭除菌を行い、回診順序は術後観察室→一般病室→MRSAの隔離室の順とした。統計学的にMRSA、カンジダ属、緑膿菌および腸球菌の陽性者数を折れ線回帰分析した。その結果、95年1月からカンジダ属は増加したが、MRSA、緑膿菌、腸球菌は減少した。MRSAの計55株は94年全株 (n=908) のうち6.1%、95年 (n=500) では皆無だったが、カンジダ属は5.0% (45株) から5.8% (29株) へ増加した。当科のMRSA検出ゼロ化には、術前の上気道に対する処置などの基本的な感染症対策が功を奏していると思われる。

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Candida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*

はじめに

厚生省が1995年に行った全国調査によると、900床以上の規模の病院では黄色ブドウ球菌の全検出株のうち71.5%をメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が占める¹⁾。このように、本邦の大病院ではMRSAが常在菌化しつつある。当院も1,340床の規模がある。当科は74床を有し、89~92年にはMRSAによる感染症が頻発し、その制御に難渋していた。そこで当科では91年に鼻前庭の除菌と無菌的操作による胃管の挿入を開始し、93年からは回診順序を改めるなどの基本に忠実な感染対策を講じた。

そこで当科の感染対策がMRSAに対して有効であったか、他の菌に対して同様であったかの検証を主目的として1994、95両年のMRSAを含めた4種の菌の検出状況を分析した。他の3種類は、院内感染に典型とされる緑膿菌、最近問題となっている真菌²⁾、そして多剤耐性が報告されている腸球菌³⁾とした。

今回は対象の2年間における諸因子の変化を折れ線回帰法により分析した。この方法では時系列のデータについて折れ線形式の回帰式を求め、時間経過による事象の動向を解析する。

対象と方法

1. 対象

対象は1994年1月から95年12月まで当科の病棟 (連続した2病棟、総数74床) に入院した消化器外科の患者1,014例である。その年齢の平均±標準偏差値は57.6±15.1歳で、男性が542例、女性が472例であった。臓器別の疾患内訳は食道19例、胃185例、十二指腸18例、胆道系282例、膵93例、肝41例、脾17例、小腸49例、大腸直腸247例、腹壁46例、その他17例であった。これらには緊急手術例を含めたが、消化器癌の腹腔外転移例は除外した。

抗生剤は病棟において非経口的に投与された全薬剤を評価の対象とした。vancomycinは処方されていたが、経口投与であり、しかも便にMRSA陽性の1年目の患者の一部に使用されたただけであった。

消毒剤は当病棟全体に使用したベンザルコニウム (ウエルパスTM1,000ml, 丸石製薬)、両性界面活性剤 (alkyldiaminoethylglycine, テゴ-51TM10% 500ml, 日本商事) および povidone iodine (イソジン10% 消毒液TM250ml, 明治製薬) を対象とした。

2. 患者管理の方法

対象期間を通じて予定手術の患者は、術前1週間ヨード剤にて鼻前庭の除菌 (イソジン消毒液TM) と咽頭のうがい (イソジंगाールTM, 明治製薬) を実施した。

<1996年10月9日受理>別刷請求先: 吉田 順一
〒750 下関市向洋町1-13-1 下関市立中央病院外科

また術直前に胃管を挿入する際、手術用手袋を用いて上記のごとく鼻孔を除菌して挿入した。またテゴー51™により鑷子・膿盆を消毒した。

MRSA 陽性の患者は個室に隔離し、入室時は履き物を替え、ベンザルコニウムにて手指の消毒を行った。隔離を解除する条件としては、連続3回培養にてMRSA が陰性であった場合とした。一方、術直後の患者は観察室に逆隔離した。すなわち入室時にマスクをし、履き物を替えて、手指の消毒を行った。

一方、当科の病棟では1993年9月から毎日の回診順序を改めた⁴⁾。2年間を通じて回診順序は病棟入口の観察室から廻り始め、一般病室に移り、最後に隔離病室を回診した。さらに病棟内では自己の衣服に白衣を着用することを厳守し、手術室や集中治療室のユニフォーム・帽子にて往来しないことを遵守した。

3. 培養検体の提出と細菌検査

細菌検査の検体は感染症が疑われる場合に提出し、入院時あるいは術前の監視培養は行わなかった。ただし胆嚢摘出術に際しては、開腹下または腹腔鏡下いづれも原則として胆嚢胆汁を採取し、培養に提出した。

検体から黄色ブドウ球菌が得られた場合、センシティブスク™ (Kirby-Bauer 社) の oxacillin と ceftizoxime の2剤に耐性の株を MRSA とした。常在菌のある検体のうち、便は通常の細菌叢から菌交代がみられた場合を陽性所見とした。

4. 統計学的な分析

毎月を上半と下半に分け、2年間の対象期間を48に区分した。各区分にて対象微生物のおのおのについて、これを保有した患者数を入力した。有菌者を検討した微生物は、MRSA、カンジタ属、緑膿菌 (*Pseudomonas* [以下、P. と略記] *aeruginosa*)、そして腸球菌 (*Enterococcus* [以下 E. と略記] *faecalis* を指すものとす) である。

上記の諸因子について対象の2年間の経過を分析するために、折れ線回帰 (piecewise linear regression) 分析を行った。この分析では X を時間変数、Y を菌陽性者数などの変数とし、関数 {p} を実数 p が正であれば p を、さもなければ 0 (ゼロ) を示すと定義する。また b を関数 { } の係数、C を定数項とし、n 個の至適変曲点 t_1, \dots, t_n について求められる回帰式は

$$Y = C + \sum b_j \{X - t_j\} \quad j = 1, \dots, n$$

となる⁵⁾。今回は n 個の時点を、2年間で2か月ごとの11個の節目から選んだ⁵⁾。X の原点は94年1月上半とした。この統計処理は、統計プログラム BMDP (カル

Table 1 Diseases of the patients (n=230) positive for bacteria

Organs	1st year	2nd year	Total (%)
Anorectum	14	7	21 (9.1%)
Bile duct	41	31	72 (31.0%)
Colon	10	7	17 (7.3%)
Esophagus	3	5	8 (3.4%)
Liver	7	6	13 (5.6%)
Pancreas	14	19	33 (14.2%)
Small bowel	8	5	13 (5.6%)
Spleen	1	2	3 (1.3%)
Stomach	20	18	38 (16.4%)
Vater ampulla	5	6	11 (4.7%)
Total	125	107*	232*

* , permitting multiple scoring of diseases in 2 patients

Table 2 Bacterial isolates in the two years (excerpts)

Species	1st year (n=908)	2nd year (n=500)	Total (n=1,408)
Citrobacter freundii	31	5	36 (2.5%)
Candida species	45	29	74 (5.3%)
Enterobacter cloacae	74	13	87 (6.2%)
Escherichia coli	65	32	97 (6.9%)
Enterococcus faecalis	124	80	204 (14.5%)
Klebsiella pneumoniae	35	22	57 (4.0%)
Pseudomonas aeruginosa	144	94	238 (16.9%)
Staphylococcus aureus	75	30	105 (7.5%)
(MRSA)	(55)	0	55 (3.9%)
(MSSA)	(20)	30	50 (3.6%)
Serratia marcescens	34	5	39 (2.8%)

Note: MRSA and MSSA, methicillin-resistant and-sensitive Staphylococcus aureus

フォルニア大学) 9R⁶⁾を使用して行った。

結 果

1. 概説

対象2年間に細菌が陽性であった患者総数は230人であり (Table 1), 年齢の平均±標準偏差値は60.8±13.7歳であった。性別は男性132人、女性98人であった。これらの患者で重複を許した疾患例数で見ると、悪性疾患は31%を占めた。

対象患者から得られた微生物株の総数は1,408であり、前期に908株、後期に500株得られた (Table 2)。属種別に分離株数について2年を通しては緑膿菌が最多であり、年単位の94年でも緑膿菌が1位、腸球菌が2例、*Enterobacter cloacae* が3位であった。しかし95

Table 3 Sources of bacterial isolates

Source	MRSA	Pa	Ef	Candida
Ascites (7)	0	1	1	1
Bile (243)	0	22	34	7
Blood (23)	0	1	2	7
Chest fluid (36)	0	7	5	0
CVC (26)	1	0	1	11
Feces (58)	9	5	7	11
GI juice (11)	0	5	1	0
Pus (700)	19	125	114	16
Sputum (193)	23	51	16	4
Nasopharynx (11)	3	1	2	1
Tissue (13)	0	2	3	1
Tubes (8)	0	2	4	0
Urine (8)	0	14	14	5
Others (5)	0	2	0	0
Total (1,408)	55	238	204	74

Note: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Pa, *Pseudomonas aeruginosa*; Ef, *Enterococcus faecalis*; CVC, central venous catheter; GI, gastrointestinal; (), total for all the bacterial species

年では、1, 2位は同じながら3位は *Escherichia coli* であった。分離された株の数の各年の総数に占める割合では、MRSAは94年の6.1%から95年の無検出に減少したが、カンジダ属は5.0%から5.8%に、緑膿菌は15.9%から19.8%に、*E. faecalis*は13.7%から19.4%に増加した。

2. 各菌の分析

以下の回帰式では、Xは1994年1月を起算とする月数、Yは半月ごとの菌陽性者数である。

(1) MRSA

総計55株のうち、得られた検体別では痰が23株(35%)と多く、膿の19株(33%)がこれに次いだ(Table 3)。

対象期間中、当病棟では1994年12月16日がMRSAの最終検出日であり、以降の黄色ブドウ球菌はメチシリン感受性株のみ検出した。菌陽性者数の回帰式は

$$Y = 1.33 - 0.13\{X - 4\} + 0.12\{X - 14\}$$

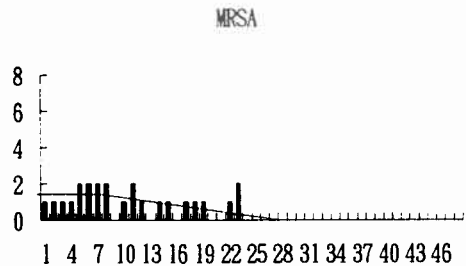
となり、4か月めに変曲点をもって下降し始め、14か月以降もほぼ0を保った(Fig. 1)。ちなみに $X > 14$ においては、上式は

$$\begin{aligned} Y &= 1.33 - 0.13(X - 4) + 0.12(X - 14) \\ &= -0.01X + 0.17 \end{aligned}$$

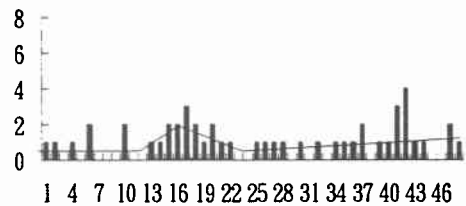
となる。

なお当院全科的にはMRSAは継続して検出された。陽性患者の実人数では94年のそれを100%とする

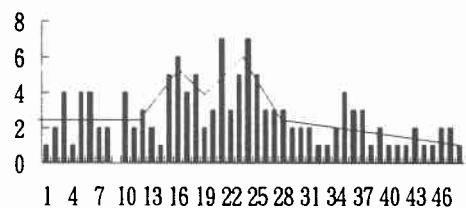
Fig. 1 Piecewise linear regression superimposed on the histogram of the number of patients (y-axis) per half a month (X-axis) positive for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Candida*, *Pseudomonas (P) aeruginosa*, and *Enterococcus (E) faecalis*.



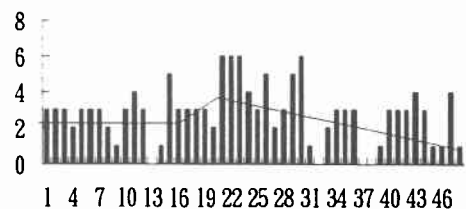
Candida



P aeruginosa



E faecalis



と、95年は85.7%であり、のべ株数でも94年の95.2%を95年に検出している。

(2) カンジダ属

総計74株のうち膿の16株 (21.6%) が最多であったが、この属では血液と中心静脈カテーテルから18株 (24.3%) 得られたのが特異的であった (Table 3).

菌陽性者数の回帰式は

$$Y = 0.56 + 0.90\{X - 6\} - 1.36\{X - 8\} + 0.54\{X - 12\}$$

となり、12か月め (95年1月) に最後の変曲点をもって微増を続けている (Fig. 1).

(3) *P. aeruginosa*

総計238株のうち膿が125株 (52.5%) と多く、痰が51株 (21.4%) と次いだ (Table 3).

菌陽性者数の回帰式は

$$Y = 2.27 + 1.23\{X - 6\} - 2.00\{X - 8\} + 2.05\{X - 10\} - 3.21\{X - 12\} + 1.79\{X - 14\}$$

となり、12か月めまで変動があったが、その後の2年次は14か月め後もわずかに減少を続けた (Fig. 1).

(4) 腸球菌属

総計204株のうち膿が114株 (55.9%) と多かった (Table 3). 血液から腸球菌が検出された1例は、臍頭十二指腸切除後の肝膿瘍に菌血症が合併したもので、血液塗抹にて菌が観察された。なおこの患者では門脈注入用カテーテルが留置されており、膿瘍ドレナージとともにこのカテーテルを抜去し、感染症が軽快に向かった。この株はわずかに imipenam と chloramphenicol のみに感受性を有し、その他の患者でも多剤耐性菌が多かった。

菌陽性者数の回帰式は

$$Y = 2.60 + 0.82\{X - 8\} - 1.01\{X - 10\}$$

となった。つまり10か月めに変曲点をもって以降は減少した (Fig. 1).

3. 抗生剤使用量

全消化器加科患者1,014例における抗生剤使用量をみた。対象患者は94年は540例 (53.3%)、95年は474例 (46.7%) であった。

(1) β ラクトム系薬剤

年間使用量が増加したのは、ペニシリン系剤、第1、第2世代セフェム剤であり、減少したのは第3世代およびその他のセフェム剤であった (Table 4)。ただしその他のセフェム剤の2年間の総量において、前期は51.8%、後期は48.2%を占めた。

(2) その他の薬剤

年間使用量について抗真菌剤は前期より後期に著増

Table 4 Amount of antibiotics prescribed in the two years (unit, g)

Group/Drug	1st year	2nd year	Total
Penicillins	698.0	774.0	1,472.0
Cephems			
1st group	2,073.0	2,234.0	4,307.0
2nd group	1,285.0	1,521.0	2,806.0
3rd group	828.5	281.0	1,109.5
Others	2,521.0	2,345.5	4,866.5
Aminoglycosides	73.9	47.1	121.0
Tetracyclines	10.7	3.8	14.5
Macrolides	124.0	39.6	163.6
Fosfomycin	163.0	10.0	173.0
Chloramphenicol	33.5	12.3	45.8
Arbekacin	0.8	0.4	1.2
Anti-fungal	10.6	95.4	106.0

Table 5 Amount of disinfectants used in the two years; (), unit

Disinfectant	1st year	2nd year	Total
Benzalkonium (1,000-ml bottle)	80	71	151
Povidone iodine (250-ml bottle)	781	738	1,519
Alkyldiaminoethylglycine (500-ml bottle)	1,111	1,190	2,301

していた (Table 4)。一方、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系およびマクロライド系剤は減少していた。

4. 消毒剤使用量

病棟全体における使用量は、ベンザルコニウム、テゾー51™、およびイソジジン™ともに1年次と2年次はほぼ同等であった (Table 5)。

考 察

当科においてもかつてはMRSAによる感染症が多発していた。当時は鼻前庭の除菌、無菌的操作による胃管の挿入は行っておらず、回診順序も感染者に対して配慮していなかった。抗生剤については規制をしなかったが、結果に示すように95年以降は第3世代セフェム剤の使用量が減少した。

最近ではMRSAによる感染症は、大病院では黄色ブドウ球菌の7割以上の分離率を占めるようになり、内因性の菌により発症するのか、交叉感染によるのか、判別困難な状況になりつつある。一方、MRSA感染症は最近その認識の高まりにより適切に管理されるようになっている。しかし、一度MRSAが検出され

た場合、病室隔離が望ましくあっても個室病室の不足から複数人病室にて管理せざるを得ないという状況も多い。したがって MRSA 陰性の状態を保つことは患者個人レベルのみならず、消化器外科の病棟単位にても大きな課題である。

最近、欧米では院内感染予防の概念を包括的に拡大し universal precautions として推進している。この概念の目的は、医療従事者の手指を介する患者間の交叉感染を予防することと、患者の病原体から医療従事者を保護するという点である⁷⁾。今回の研究対象期間を通じて胃管挿入時に手袋を使用したことは、すべての患者の鼻前庭に MRSA の存在を仮定してその患者と医療行為者との感染経路を断つ点で、一種の universal precaution といえる。逆に外科病棟に入院時点で鼻前庭のスクリーニング培養をしていれば一定率で MRSA が検出された可能性もあり、現に当院の他病棟では鼻前庭のスクリーニング的な検査で約10%が MRSA 陽性であった(未発表データ)。

気道の入口部である鼻前庭は消化管の入口部を兼ね、MRSA の侵入門戸ともいえるので、povidone iodine 消毒と併せて術前の無菌操作は重要な一手段であるといえよう。さらに言及すると、今回は規律としなかったが、気管チューブの挿管時にチューブを素手で扱わないという注意も必要となるであろう。消化器外科において bacterial translocation⁸⁾にて菌が腸間膜リンパ節、肝臓あるいは全身へ移行する可能性があり、特に多剤耐性菌を深部へ招くことは予防が大切である。

また回診順序の変更が院内感染に及ぼす影響について既に報告し、回診を術後患者→一般患者→MRSA 陽性患者と改めた後は MRSA 陽性者数が減少した⁴⁾。今回の前期1年はその報告の対象期間と一部重複するが、当病棟では MRSA の最終検出から現在に至る17カ月分離されていないことは特筆的と思われる。

一方、全消化器外科患者における β ラクタム系剤の使用量は2年間を通じて著しい変化はなかったが、第3世代セフェム剤のみが減少していた。消毒剤使用量は動向に変化なく、今回の結果に影響は少なかったと思われる。しかし、既報のごとく⁹⁾広域スペクトラム剤は MRSA の発生・伝播に大きく関与することがあるので、適剤を適量投与するという基本が最も大切であろう。

今回の調査の結果、菌陽性者数は MRSA がゼロに、

E. faecalis が減少に転じていたが、カンジダ属が増加していた。これは、病棟環境における一種の菌交代現象と考えられる。このカンジダ感染症は外因性というより、個々の患者の内因性感染も否定できないが、血流からの検体が24%を占めたように全身に及ぼす影響が大きく重要な問題である。

なお方法論的に菌陽性者数のデータを用いたのは、同一患者から複数の検体が出ることによる bias を半月ごとの実人数で補正する意図であった。またこの時系列データの折れ線回帰分析は和文献では目新しいが biomedicine では非連続データを客観的に折れ線で回帰する方法として既に提唱されている⁵⁾。今回の生データと回帰線を重複させた Fig. 1 においても、時間推移が単純化されて解析が容易となった。

以上、基本的に忠実な院内感染対策を講じ、これを実行することにより MRSA 感染症を減少させることが実証された。他の真菌等による感染症の制御は今後の課題である。

統計解析にあたり九州大学附属病院医療情報部絹川直子博士のご指導に深謝します。また細菌検査データの検索に関して同院検査部竹森紘一技師の協力に感謝します。

文 献

- 1) 厚生省薬務局安全課編：抗生物質感受性状況調査報告1995。下巻。薬業時報社、東京、1996、p1-15
- 2) Wenzel RP: Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 20: 1531-1534, 1995
- 3) Sexton DJ, Harrell LJ, Thorpe JJ et al: A case-control study of nosocomial ampicillin-resistant enterococcal infection and colonization at a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 14: 629-635, 1993
- 4) Yoshida J, Kuroki S, Torisu M et al: Ward round influences nosocomial infection. A two-year study in gastroenterologic surgery. J Gastroenterol 30: 718-724, 1995
- 5) Nakamura T: BMDP program for piecewise linear regression. Comput Methods Programs Biomed 23: 53-55, 1986
- 6) Frane J: All possible subsets regression. Edited by Dixon WJ. BMDP Statistical Software Manual. vol 2. University of California Press, Berkeley, 1990, p993-1012
- 7) Rumbak MJ, Cancio MR: Significant reduction in methicillin-resistant Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia associated with the institution of a prevention control. Crit Care Med 23: 1200-1203, 1995

- 8) O'Brien R, Murdoch J, Kuehn R et al: The effect of albumin or crystalloid resuscitation on bacterial translocation and endotoxin absorption following experimental burn injury. *J Surg Res* 52 : 161-166, 1992
- 9) 吉田順一, 長田孝義, 山崎定次ほか: 当院における多剤耐性黄色ブドウ球菌の検出とその感染症の動向. *日臨外医学会誌* 54 : 287-293, 1993

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Disappeared in the Gastroenterologic Surgery —A 2-year Study—

Junichi Yoshida¹⁾²⁾, Syoji Kuroki¹⁾, Kenichi Matsuo²⁾,
Shinichi Ikeda²⁾ and Masao Tanaka¹⁾

Department of Surgery I¹⁾, Kyushu University Hospital and Department of Surgery²⁾,
Shimonoseki City Hospital

Large hospitals in Japan are plagued with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Our ward has been undertaking basic measures against infection. We therefore analyzed a total of 1,408 strains of bacteria isolated from gastroenterologic surgery patients from January 1994 to December 1995. Throughout the period patients were instructed to gargle an iodine disinfectant, which was also applied nasally, for one week preoperatively. The round proceeded from postoperative patients, to stable ones, to those isolated for being positive for MRSA. Statistically the piecewise linear regression was used for the numbers of patients with MRSA, *Candida*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterococcus faecalis*. The results showed that the incidence of *Candida* increased from January 1995 but the incidence of the remaining three microbes decreased. The incidence of MRSA had a rate of 6.1% (55/908 isolates) in 1994 but 0% (0/500 isolates) in 1995. The incidence of *Candida* was 5.0% (45 isolates) and 5.8% (29 isolates) respectively. The isolation of MRSA in our Department ceased due likely to basic measures against infection such as the preoperative treatment of the upper airway.

Reprint requests: Junichi Yoshida Department of Surgery, City Hospital
1-13-1 Koyo-cho, Shimonoseki, 750 JAPAN
