

呼吸器内科における MRSA 感染症の現状

佐野 剛

東邦大学内科学講座呼吸器内科学分野 (大森)

要約: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) は院内感染の代表的な原因菌であり, 入院患者や免疫能の低下した患者に重篤な感染症を起こし予後不良ことが多い. 本稿では 2008~2011 年に呼吸器検体から MRSA が検出された 169 例を対象に検討を行った. MRSA 検出例は全例基礎疾患を有しており, 慢性呼吸器疾患が高頻度で認められた. 肺炎を呈していた症例は 100 例 (59.2%) と高率であったが, 検体の評価から実際に MRSA 肺炎と診断したのは 18 例 (10.7%) にとどまり, 89.3% は定着菌であると考えられた.

90 日以内の死亡率は 31.4% と高かったが, 多変量解析による予後予測因子は C-reactive protein (CRP) 高値, 悪性腫瘍罹患, ステロイド長期投与であり, MRSA 肺炎が直接死因に関わっているかどうかは検討の余地があると考えられた.

東邦医学会誌 59(6): 320-322, 2012

索引用語: MRSA 肺炎, 定着菌, 耐性菌

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) は院内感染の代表的な原因菌であり, 入院患者や免疫能の低下した患者に重篤な感染症を起こし予後不良であることが多い. MRSA が血液など無菌環境から検出された際には MRSA 感染症起因菌と容易に判断できるが, 喀痰など呼吸器検体は採取の際に口腔内を経由するため, 常在菌の汚染の影響がみられたり感染を起こしてはいるが, 感染症には至っていない定着菌の可能性も高く, MRSA が検出された際にも MRSA 感染症の起因菌であるかの判断が非常に困難であり, いまだに明確な基準は存在しない.

本稿では, 呼吸器検体から MRSA が分離された症例についての検討解析結果を報告する.

対象と方法

2008~2011 年に当科で入院加療した症例のうち, 喀痰, 吸引喀痰もしくは気管支洗浄液の細菌学的検査で MRSA が分離同定されたものを対象とし, MRSA 分離症例の患者背景, 呼吸器検体の評価, 定着菌か起因菌であるかの検討, また MRSA 検出より 90 日以内に死亡した症例を抽出し, 予後因子について retrospective に解析を行った. 肺

炎の診断は① 37 度以上の発熱, 炎症所見上昇, ② 喀痰, 咳嗽, 呼吸困難などの呼吸器症状, ③ 胸部画像上, 肺炎と考えられる陰影の確認, 以上 3 項目を満たしたものとした. 検出された MRSA の起因菌であるかどうかの判断は喀痰品質評価である Miller & Jones 分類, Geckler 分類により行い, Geckler 分類で 4 または 5 に相当し, かつ分離菌量が喀痰で 10^6 cfu/ml 以上, 気管支洗浄液で 10^4 cfu/ml 以上の場合を起因菌とした. また, グラム染色において白血球による明らかな貪食像を認めた場合も起因菌と判断した.

結 果

2008~2011 年の MRSA 検出総数は 169 例 (重複例除く) であり, 年間 MRSA 検出数は平均 42.2 例で, 2009 年の 49 例をピークに減少傾向を認めていた. また, MRSA の methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対する比率は 60.2% と高値であったが, 2008 年: 62.9%, 2009 年: 69.0%, 2010 年: 52.8%, 2011 年: 54.3% と年々比率の減少を認めていた. 平均年齢は 73.0 歳, 男女比は 130:39 例であった. また, 全例が基礎疾患を有しており, 悪性腫瘍 (38.5%), 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) (32.0%), 陳旧性肺結核 (20.1%),

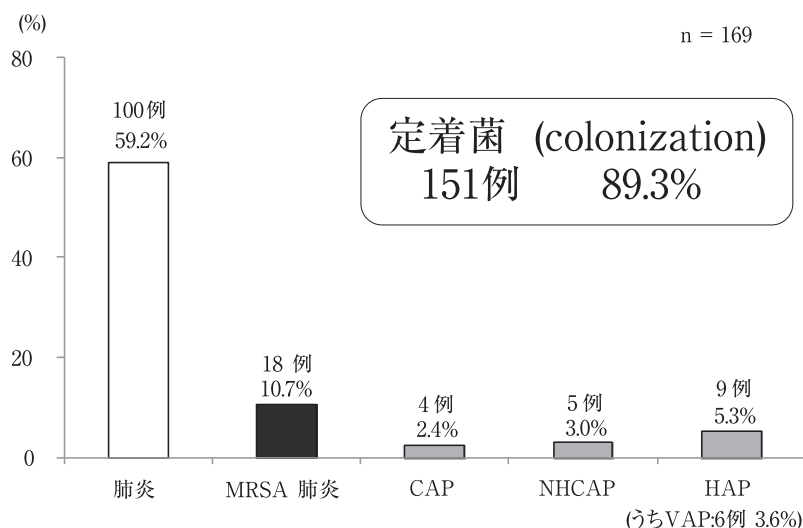


図1 MRSA 肺炎診断例の割合、分類

MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, CAP : community acquired pneumonia, NHCAP : nursing and healthcare associated pneumonia, HAP : hospital acquired pneumonia, VAP : ventilator associated pneumonia

脳血管障害 (16.0%) の頻度が高かった。また、耐性菌肺炎のリスク因子¹⁾の割合は90日以内における入院歴51.5%, 90日以内の抗菌薬投与歴45.0%, 維持透析施行例3.6%, 免疫抑制薬長期投与例24.9%であった。

平均入院期間は47.7日であり、2008年の呼吸器内科全入院症例の平均入院期間18.1日と比較して有意に長期であった。MRSA 検出までの平均期間は19.6日 (0~191日) で、90日以内の死亡例は53例 (31.4%) と高値であった。

検体は喀痰が155例 (91.7%), 気管支洗浄液が14例 (8.3%) であり、喀痰の品質として肉眼的評価である Miller & Jones 分類では良質な痰と評価できる P1~P3 が132例 (85.2%) と高い割合を示していたが、検鏡による評価である Geckler 分類では4または5に相当するのは42例 (25.1%) と両検査法で乖離を認めた。MRSA の貪食像を認めたのはわずか2例 (1.2%) にとどまり、分離菌量は 10^6 cfu/ml 以上 (気管支洗浄液で 10^4 cfu/ml 以上) の割合が51.4% であった。以上の評価より、Geckler 分類の4か5でかつ 10^6 cfu/ml 以上の菌量の分離を満たしている検出された MRSA が起病菌と判断できる割合は29例 (17.2%) となった。MRSA 検出時に、肺炎と診断できた症例は100例 (59.2%) と非常に高率であったが、そのうち検出された MRSA が起病菌と判断できる症例は18例だけであり、この18例 (10.7%) を MRSA 肺炎と考え、151例 (89.3%) の MRSA は定着菌であると考えられた。MRSA 肺炎18例の内訳としては、市中肺炎 (community-acquired pneumonia : CAP) 4例、医療・介護関連肺炎 (nursing and healthcare associated pneumonia : NHCAP) 5例、院内肺炎 (hospital acquired pneumonia : HAP) 9例 [うち人

工呼吸器関連肺炎 (ventilator associated pneumonia : VAP) 6例] であった (図1)。

治療として、抗 MRSA 薬が投与されたのは全症例中34例 (20.1%) であり、その内訳として MRSA 肺炎18例中では抗 MRSA 薬が投与されたのは11例、喀痰の性状や菌量からは起病菌の判断基準を満たしていないが、主治医の判断で抗 MRSA 薬の投与を行った症例が23例であった。

90日以内の死亡率は53例 (31.4%) と同時期の市中肺炎入院症例の死亡率10.0% と比較して有意に高値であったが、診療記録上の確認では死因は大多数が既存疾患によるものであり、実際に MRSA 肺炎が直接死因に関与している症例は極めて少数であると推測された。MRSA 起病菌群 (29例)、MRSA 定着菌群 (140例) の2群間での死亡率はそれぞれ32.9, 24.1% と有意差を認めず、抗 MRSA 薬投与群、非投与群の2群間での死亡率も35.3, 30.4% と両群で有意差を確認できなかった。MRSA 検出症例の予後予測因子を多変量解析にて検討したところ、C-reactive protein (CRP) 高値 [odds ratio (OR) : 1.045, $p=0.041$, 95% confidence interval (CI) : 1.002-1.091], 悪性腫瘍罹患 (OR : 2.264, $p=0.024$, 95% CI : 1.115-4.597), 長期ステロイド使用例 (OR : 2.358, $p=0.029$, 95% CI : 1.090-5.103) が独立した予測因子と確認されたが、MRSA 肺炎と診断、抗 MRSA 薬投与は有意な予後予測因子と確認はできなかった。

考 察

1980年代以降、本邦においても MRSA は医療関連感染症の大きな原因となっている。厚生労働省の行っている院

内感染対策サーベイランス事業である Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) によれば 2006 年の年間で分離された黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*: *S. aureus*) 株の実に 63% が MRSA であった²⁾。当科における *S. aureus* の MRSA 分離頻度も 2009 年は 69% と高値であったが、年々減少傾向を認め 2011 年では 54.3% となっている。医療の発展に伴い、MRSA の検出数の増加は今後も避けられないが、不要な広域抗菌薬の長期投与の改善や、医療従事者からの他患者への接触感染による拡大の防止など感染予防を徹底することにより MRSA の分離頻度を少しでも下げる努力が今後必要であると考えられる。

S. aureus は鼻腔や咽頭などの常在菌であり成人の 30~40% に定着しており、MRSA も 1% が保菌している。慢性呼吸器疾患症例では MRSA の保菌割合はさらに高まり、呼吸器検体から MRSA が検出されることは比較的良好な傾向がある。ただ、検出された MRSA が定着菌なのか治療を必要とする起病菌なのかを判断することは非常に難しい。起病菌の判断項目として喀痰の品質評価や白血球による貪食像の有無、分離菌量などの確認は必須ではあるが、これらの評価で起病菌と判断しても実際には定着菌であることも少なくなく、判断の明確な golden standard はいまだに確立されていない。今回われわれの検討では実に 89% が定着菌と判断されたが、渡辺ほか³⁾も起病菌と判断した MRSA 肺炎症例は、わずか 5% であり、95% は定着菌であったと報告している。平間ほか⁴⁾は、定着菌か起病菌かの判別の新たな方法として遺伝子検査と検体中の好中球の活性を組み合わせた報告をしており今後の追加検討が期待される。

MRSA 肺炎は予後が不良であることは周知の事実であ

り、今回の検討でも 90 日以内の死亡率は 31.4% とかなり高値であったが、起病菌群と定着菌群で死亡率に有意差を認めず、抗 MRSA 薬投与の有無でも有意差を認めなかったことや、予後に関する多変量解析からも MRSA 肺炎が実際に死因と直結しているかどうかは、まだ検討の余地がある問題と考えられる。

まとめ

呼吸器検体からの MRSA 検出率は、経時的に減少傾向を認めているが、いまだ全体の 50% を超えており、院内感染予防のために標準予防策のさらなる徹底が必要であると考えられる。

呼吸器検体から MRSA が検出された場合、圧倒的に定着菌である可能性が高く、抗 MRSA 薬投与には十分慎重になる必要がある一方、MRSA 検出症例の死亡率は非常に高いため、病態に応じ起病菌の診断基準を満たしていても、ときに躊躇せず抗 MRSA 薬の投与を行う必要があるのではないかと考えられる。

文 献

- 1) American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **171**: 388-416, 2005
- 2) 厚生労働省: 院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業. <http://www.nih-janis.jp/>
- 3) 渡辺 彰: MRSA 肺炎: 耐性菌による肺炎. *臨と研* **77**: 73-78, 2000
- 4) Hirama T, Yamaguchi T, Miyazawa H, et al.: Prediction of the pathogens that are the cause of pneumonia by the battlefield hypothesis. *PLoS One* **6**: e24474, 2011