

## 【原著・臨床】

## 抗菌薬および手指消毒薬使用量と MRSA 分離率の検討

小西 寿子<sup>1)</sup>・後藤亜江子<sup>2)</sup>・平井 由児<sup>3)</sup>・相野田祐介<sup>3)</sup>  
藤田 崇宏<sup>3)</sup>・木村 利美<sup>1)</sup>・戸塚 恭一<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 東京女子医科大学病院薬剤部\*

<sup>2)</sup> 同 中央検査部細菌検査室

<sup>3)</sup> 東京女子医科大学感染対策部感染症科

(平成 24 年 10 月 22 日受付・平成 25 年 2 月 1 日受理)

JANIS の報告によれば、日本の *Staphylococcus aureus* における MRSA の割合 (MRSA 分離率) は 2004 年 67%, 2011 年 55% であり、近年減少傾向にあるが依然として高い。抗菌薬と手指消毒薬の使用動向が MRSA 分離率にどのように影響しているか、2004 年 4 月から 2012 年 3 月の入院患者を対象とし関連性を検討した。

2004 年度から 2011 年度の総検体中の MRSA 分離率は 43.5%→31.9%, 血液培養検体中では 60.6%→40.6% と減少した。MRSA 分離率低下と抗菌薬使用量 (AUD) において  $r=0.8$  以上のきわめて強い相関を示したのは、第 1 世代セファロスポリン系 ( $r=-0.90, -0.99$ ; 総検体, 血液), ペニシリン系 ( $r=-0.87, -0.82$ ), グリコペプチド系 ( $r=-0.84, -0.86$ ) の使用量増加および第 2 世代セファロスポリン系 ( $r=0.85, 0.91$ ) の減少であり、擦式消毒用アルコール ( $r=-0.77, -0.89$ ) の増加も相関が認められた。

バンコマイシンとともに MRSA 分離率増加の危険因子である第 3 世代セファロスポリン系の使用量増加も認められたが、全 AUD に占める割合は 10% 程度と低く、相対的使用量が少なければ MRSA 増加要因とならないことが考えられた。また、第 1 世代セファロスポリン系、ペニシリン系の使用量が増加し全 AUD に占める割合が 60% を超えていたことが MRSA 分離率低下との関連を示唆していた。擦式消毒用アルコールの使用量増加と MRSA 分離率低下は他施設でも報告され、院内教育による手指衛生の向上や経路別感染対策表示などが、水平伝播を抑え、新規 MRSA 患者の減少につながったと思われる。低い MRSA 分離率の維持には、ICT を中心とした病院全体における包括的な抗菌薬適正使用管理・感染対策を継続していくことが重要と考える。

**Key words:** MRSA, antimicrobial use density (AUD), alcohol-based hand-rub, antimicrobial stewardship, ICT

院内感染の重要な原因菌として知られる methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は  $\beta$ -ラクタム系薬など多くの抗菌薬に耐性であり、MRSA 感染症は世界各国で問題となっている。MRSA の *S. aureus* に対する割合 (以下、MRSA 分離率) は国ごとに異なっており<sup>1)</sup>、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) による日本の MRSA 分離率調査では 2003 年~2004 年は 67%, 2010 年 58%, 2011 年 55% である<sup>2)</sup>。近年、一部の施設で 53.8% に低下したという報告もあり、減少傾向ではあるが依然として高い<sup>3)</sup>。MRSA の菌血症は死亡率も高く<sup>4,5)</sup>、治療に難渋することもあるため、適切な抗菌薬投与や管理、MRSA 感染対策が重要であるとされている。MRSA 分離率や MRSA 感染症の発症減少には、感染対策チーム (以下、ICT) の介入や擦式消毒用アルコールによる手指衛生、抗菌薬の使用制限等が重要であることが報告

されている<sup>6-12)</sup>。また、MRSA が蔓延した背景には第 3 世代セファロスポリン系薬とキノロン系薬の関連が示唆され<sup>10,11,13-15)</sup>、MRSA 分離率の調査には水平感染に加え抗菌薬の選択圧<sup>1)</sup>の影響も検討する必要がある。

東京女子医科大学病院においても 2006 年度からカルバペネム系薬の届出制を契機に ICT によるラウンドやリンクドクターを中心とした抗菌薬適正使用を推進し、1996 年からの手指消毒の講習、2008 年からの年 2 回の院内感染対策講習会の実施などさまざまな感染対策介入等を行ってきた。近年 MRSA 分離率が減少してきたため、感染対策とのかかわり、抗菌薬と手指消毒薬の使用実態等がどのように MRSA 分離率に影響しているのか関連性を検討した。

## I. 材料と方法

### 1. 調査項目および実施期間

2004年4月～2012年3月までの当院(1,432床)の入院患者における下記項目①～⑦を調査した。

①入院患者の総在院日数 (bed days) : 厚生労働省の厚生統計用の計算式を用いた院内医療統計データを活用した。②全細菌検査検体 (血液・痰・膿・尿・便の培養; 以下, 全検体) 数, 血液培養検査検体 (以下, 血培検体) 数: 細菌検査室へ提出された入院患者の検体数をもとに算出した。③全検体中の MRSA・methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) の各分離株数と MRSA 分離率(%), ④血培検体中の MRSA・MSSA の各分離株数と MRSA 分離率(%)は, 院内細菌検査室において Micro Scan® Walk Away®-96 si (シーメンス) を用いて, 菌名を同定し, 微量液体希釈法により, オキサシリンの最小発育阻止濃度 (MIC) が  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上を MRSA とした。⑤各年度の MRSA 新規分離患者数: 入院早期に MRSA が分離された患者を含めすべての入院患者において MRSA が新規に分離された患者とした。⑥各抗菌薬 [ $\beta$ -ラクタム系薬・フルオロキノロン系薬・グリコペプチド系薬] の使用量 (Antimicrobial Usage Density: AUD): 薬剤部からの出納データを使用量として用いた。⑦擦式消毒用アルコールの規格別使用量 (60 mL, 350 mL, 1 L): 薬剤部からの出納データを使用量として用い, リットル換算した。

- ・ただし, ③～⑤において重複患者, 重複株は除外した。
- ・AUD は Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) システムにより, 以下の式で算出した。

$$\text{AUD} = \frac{\text{抗菌薬使用量}(\text{g}) \times 100}{\text{DDD}(\text{g})^* \times \text{入院患者の総在院日数}}$$

\*1: DDD (Defined Daily Dose) は WHO の ATC/DDD index (<http://www.whocc.no/atcddd/>) から引用した。

### 2. 統計解析

統計解析には Statview5.0 (SAS コーポレーション) を用い,  $p < 0.05$  を統計学的に有意と判定した。

- ・全検体中および血培検体中の MRSA 分離率 (%) と系統別抗菌薬 AUD との相関分析ならびに MRSA 分離率を従属変数, 各系統別抗菌薬 AUD を独立変数としたステップワイズ法による重回帰分析を行った。各系統別抗菌薬は,  $\beta$ -ラクタム系薬 (第1世代・2世代・3世代・4世代セファロスポリン系, オキサセフェム系, カルバペネム系), フルオロキノロン系薬, グリコペプチド系薬について実施した。
- ・全検体中および血培検体中の MRSA 分離率 (%) と個々の抗菌薬, 擦式消毒用アルコール使用量 (L) との相関分析を行った。個々の抗菌薬は penicillin G

(PCG), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) + piperacillin (PIPC), cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), ceftazidime (CAZ), ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), cefpirome (CPR), cefepime (CFPM), ceftazopran (CZOP), latamoxef (LMOX), flomoxef (FMOX), meropenem (MEPM), imipenem/cilastatin (IPM/CS), panipenem/betamipron (PAPM/BP), biapenem (BIPM), doripenem (DRPM), ciprofloxacin (CPFX), pazufloxacin (PZFX), vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC) について実施した。

## II. 結果

### 1. 細菌検査全検体数と総在院日数

全検体数における血培検体数とそれ以外の検体数の内訳を Fig. 1 に示した。全検体数は 2007 年度まで減少し, 以降増加した。血培検体数は漸増した。

総在院日数は 2004 年度から 2005 年度にかけて減少したが, 2005 年度から 2009 年度は大きな変動はなく, 2010 年度以降増加した (Fig. 1)。

### 2. MRSA・MSSA 分離株数と分離率 (Fig. 2)

全検体中の *S. aureus* の分離株総数の推移は 2004 年度 1,568 株から 2011 年度 1,258 株まで減少した。

全検体中の MRSA 分離率は 2006 年度の 43.9% より減少傾向を示し, 2011 年度には 31.9% であった。

血培検体中の MRSA 分離率は 2004 年度 60.6% から減少傾向を示し, 2011 年度 40.6% で 20% の減少が認められた。

### 3. 各年度の MRSA 新規分離患者数

年間の MRSA 新規分離患者数は 2004 年度の 572 人から 2011 年度の 206 人へと減少した (Fig. 3)。

### 4. 抗菌薬使用量 (AUD) の年度推移

$\beta$ -ラクタム系薬の AUD を Fig. 4 に示した。ペニシリン系, 第1世代セファロスポリン系は漸増した。第2世代セファロスポリン系は減少傾向であった。第3世代セファロスポリン系および, 第4世代セファロスポリン系は増加傾向であった。セファロスポリン系全体としては, 2010 年度を除き増加していた。オキサセフェム系は 2006 年度以降減少していた。カルバペネム系は 2006 年度以降減少傾向を示したが, 2010 年度以降増加した (Fig. 4)。

フルオロキノロン系薬は 2007 年度をピークに 2009 年度まで減少傾向であった (Fig. 5)。

グリコペプチド系薬は, 全体として増加, VCM は毎年増加し, TEIC は 2005 年度以降減少した (Fig. 5)。

各抗菌薬では, ペニシリン系は 2009 年度から TAZ/PIPC が増加した。第3世代セファロスポリン系は CTRX が 78.5%, 第4世代セファロスポリン系は CFPM が 96.5%, カルバペネム系は MEPM が 79.3% を占めた (Fig. 6)。

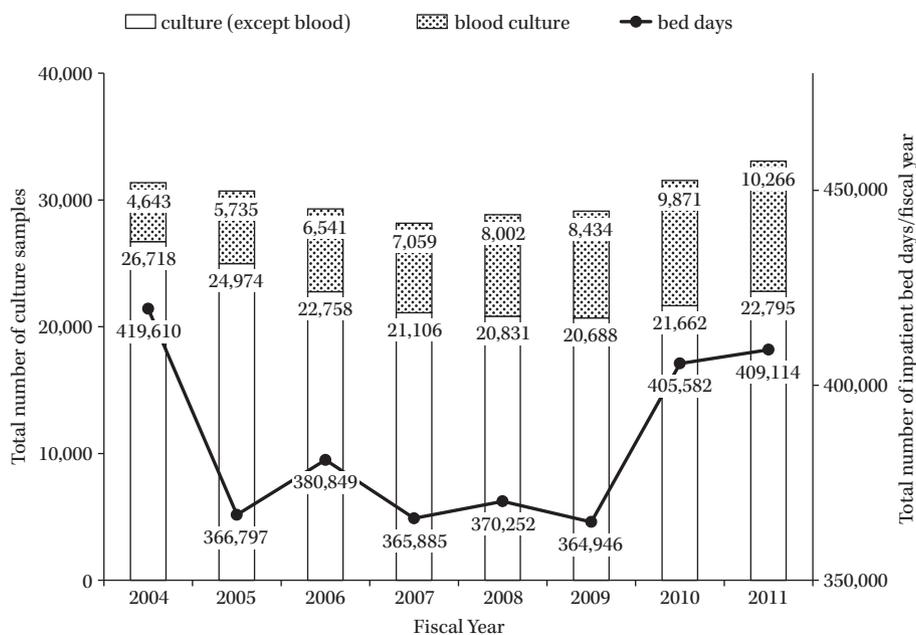


Fig. 1. Total number of culture samples and inpatient bed days.

The white columns represent the total number of bacterial culture samples (excluding blood culture samples) in each fiscal year, and the spotted columns represent the total number of blood culture samples in each fiscal year. The line graph represents the number of inpatient bed days for each fiscal year. All data were collated for April to March on a fiscal year basis.

#### 5. 擦式消毒用アルコール年間総使用量の年度推移

2004年度から漸増し、2009年度には新型インフルエンザの影響で約2倍に増加した。個人携帯用の消毒薬(60 mL)、病室前や包交車に設置されている消毒薬(350 mL)も同様に増加し、個人携帯用は20倍に増加した。ICU、検査室等で使用している消毒薬(1 L)は特に変化はみられなかった(Fig. 7)。

#### 6. 系統別抗菌薬AUD・擦式消毒用アルコール使用量とMRSA分離率

各系統別抗菌薬AUDおよび擦式消毒用アルコール使用量と、全検体および血培検体中のMRSA分離率の相関係数をTable 1にまとめた。全検体と血培検体の両方においてMRSA分離率の減少と $r=0.8$ 以上のきわめて強い相関を示したのは、第1世代セファロスポリン系、ペニシリン系、グリコペプチド系、擦式消毒用アルコールの使用量増加、ならびに第2世代セファロスポリン系のAUD減少であった(Table 1)。

重回帰分析では、最終的に相関性が最も強かった第1世代セファロスポリン系のみがMRSA分離率の有意な独立因子であった。

#### 7. 各抗菌薬AUDとMRSA分離率の相関

各抗菌薬AUDと全検体および血培検体中のMRSA分離率のいずれにおいても $r=0.75$ 以上で有意に相関した抗菌薬は、PCG( $r=-0.76$ ,  $r=-0.79$ ), TAZ/PIPC + PIPC( $r=-0.92$ ,  $r=-0.97$ ), CEZ( $r=-0.90$ ,  $r=-$

$-0.99$ ), CTRX( $r=-0.75$ ,  $r=-0.88$ ), CFPM( $r=-0.76$ ,  $r=-0.79$ ), VCM( $r=-0.85$ ,  $r=-0.80$ )であり、負の相関を示した。CMZ( $r=0.90$ ,  $r=0.89$ ), CAZ( $r=0.86$ ,  $r=0.85$ ), CPR( $r=0.87$ ,  $r=0.87$ ), PZFX( $r=0.87$ ,  $r=0.77$ )は正の相関を示した。

### III. 考 察

2005年度~2009年度は改築に伴い、総在院日数は減少したが、血培検体数は増加傾向にあった。アミノグリコシド系薬の使用量は全体の1%にも満たなく、MRSA分離率との関連の報告がないため今回は除外した。

JANISの公開情報では2011年の全検体提出患者における*S. aureus*の検出患者数は全体の16.1%、210,382人であり、MRSA分離率は54.6%と報告されている。Nakamuraら<sup>3)</sup>は自施設のMRSA分離率が68.5%(1995年)から53.8%(2008年)に減少したことを報告し、本邦全体としても減少傾向にあるが未だ高値にある。当院の2011年における全検体中のMRSA分離率は31.9%、血培検体は40.6%と低値を示した。医療機関におけるMRSAの検出増加は、すでに*mecA*遺伝子を有する*S. aureus*が抗菌薬の選択圧によって増殖し、水平伝播するという2つのステップにおける要因を考えなければならないが、MRSA分離率が低値を示してもどちらの要因が最も関連したかを区別することは必ずしも容易ではない。

抗菌薬の使用量の動向は、院内における抗菌薬の適正

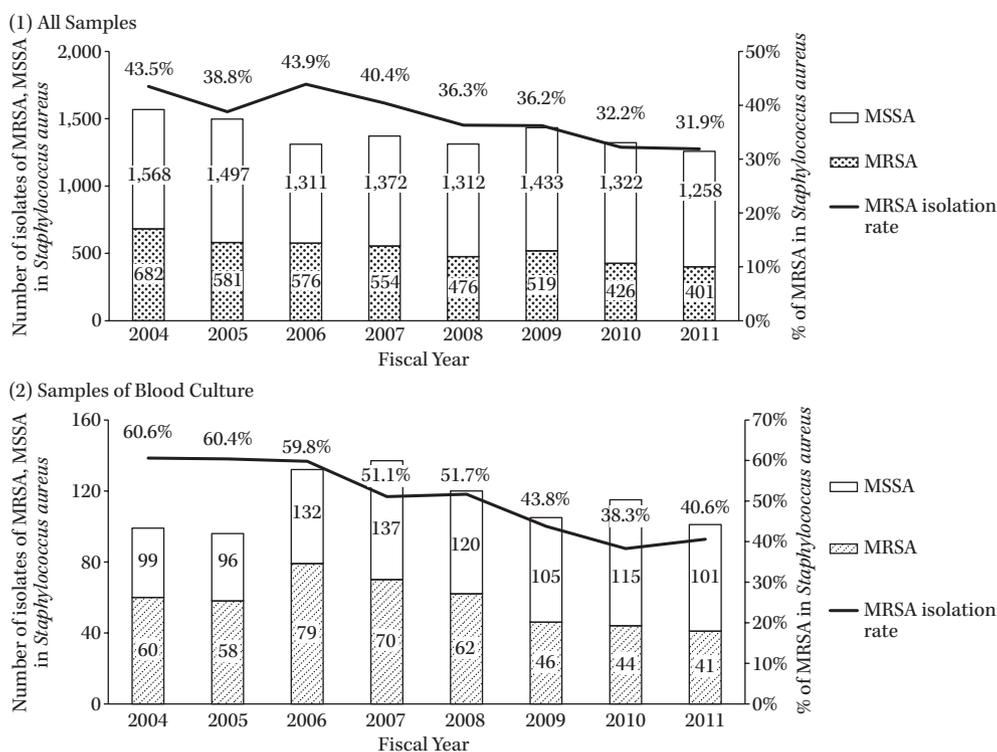


Fig. 2. Number of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates and the isolation rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

(1) All the bacterial culture samples (blood, sputum, pus, urine, and stool): The spotted columns represent the number of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates among the SA isolates in all the samples. The white columns represent the number of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) isolates among the SA isolates in all the samples. The line graph represents the isolation rates of MRSA (%) among the SA isolates in all the samples. (2) Blood culture samples: The shaded columns represent the number of MRSA isolates among the SA isolates in the blood culture samples. The white columns represent the number of MSSA isolates among the SA isolates in the blood culture samples. The line graph represents the MRSA isolation rates (%) among the SA isolates in the blood culture samples.

使用の推進に基づくところが大きく、2006年2月からカルバペネム系薬使用届出制を、4月からICTによる週1回の院内ラウンドを開始し、カルバペネム系薬の使用量は2009年までに約60%減少し(2010年度以降のカルバペネム系の増加は、MEPM添付文書改定に伴うもの)、フルオロキノロン系の使用量減少にも努めてきた。これに伴い第3・4世代セファロスポリン系のAUDは増加したが、さまざまな種類の第3・4世代セファロスポリン系の使用は、それぞれCTR、CFPMが主体となり、院内で使用される抗菌薬が管理されてきたことが明らかである(Fig. 6)。2007年からは携帯用アンチバイオグラムを毎年発行しており、2009年度以降にはリンクドクター会を毎月1回開催し抗菌薬使用動向等のフィードバックを行い、感染症科の介入時のみならずより広い範囲で処方管理が行われるようになったと考えられる。また薬剤部においても2006年よりTDMの介入が開始され、現在ほぼ全例がモニタリングされているために、VCMにおいては耐性化の進展防止に平均トラフ濃度が15  $\mu\text{g}/\text{mL}$

を超え、使用量増加の大きな要因になっている。

これらの抗菌薬使用動向の変化について、系統別抗菌薬AUDとMRSA分離率減少の関係を見ると、第1世代セファロスポリン系、ペニシリン系、グリコペプチド系の使用量増加、ならびに第2世代セファロスポリン系の使用量減少ときわめて強い相関が認められた。抗菌薬使用動向とMRSA分離率の関連については多くの報告がなされているが、Tacconelliらが76件のスタディから行ったMRSA分離率とリスクファクターとなる抗菌薬に関するシステマティックレビューでは、抗菌薬に曝露されることで危険比(risk ratio: RR)が1.8倍高まり、系統別ではフルオロキノロン系RR=3、グリコペプチド系RR=2.9、セファロスポリン系RR=2.2、その他の $\beta$ -ラクタム系RR=1.9とされている<sup>16)</sup>。また、セファロスポリン系の各世代別による報告では、第1~4世代いずれもがMRSA分離率や患者数の増加と関連し<sup>3,17)</sup>、第3世代セファロスポリン系薬の使用制限がMRSA分離率を減少させる報告が多い<sup>6,13)</sup>。ペニシリン系に関しては、SBT/

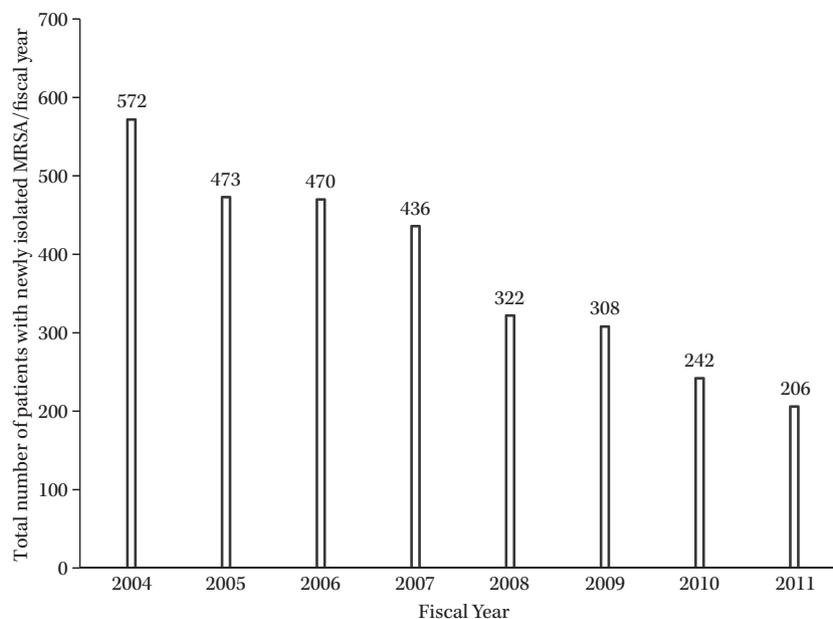


Fig. 3. Total number of patients per month with newly identified methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cultures. The monthly number of patients with a newly identified MRSA culture was added together to obtain the total number for each fiscal year.

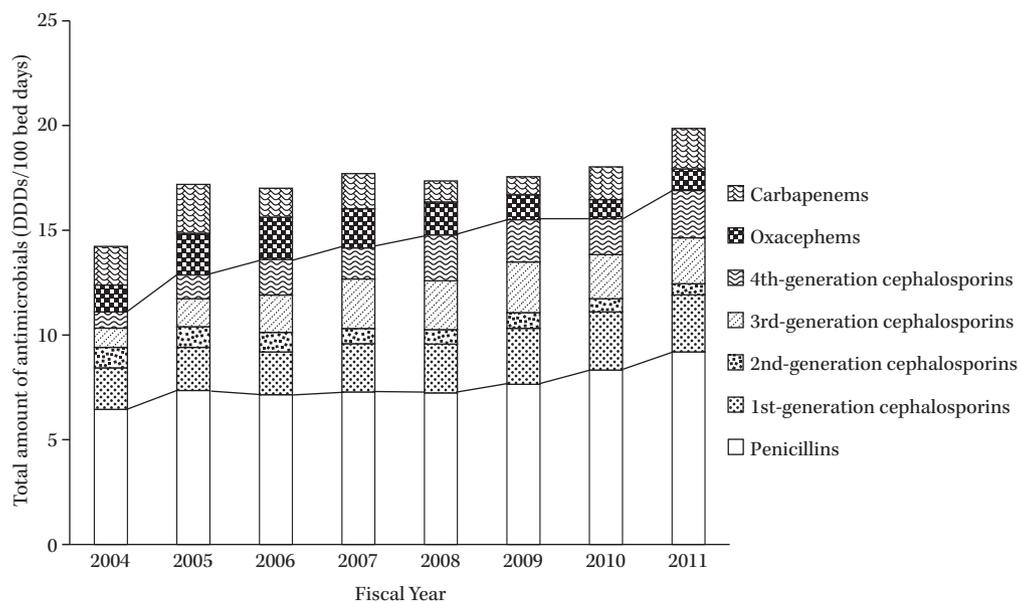


Fig. 4. Antimicrobial usage density:  $\beta$ -lactam antibiotics. The AUD of  $\beta$ -lactam antibiotics per 100 bed days was calculated on a fiscal year basis.

ABPCおよび広域スペクトルを有するTAZ/PIPCであっても、それらの使用を増加させ、セファロスポリン系やカルバペネム系を減少させることでMRSA分離率が減少することが報告されている<sup>6,18)</sup>。

既報とわれわれの使用動向を比較してみると、フルオロキノロン系に関しては、曝露によるMRSA分離率増加<sup>13,14)</sup>、使用制限によるMRSA分離率減少<sup>10,15)</sup>が数多く報

告されリスク因子である妥当性は高く、われわれも2007年度をピークにフルオロキノロン系AUDが減少し、同様の結果であった。次にリスク因子と考えられるVCMおよび第3世代セファロスポリン系のAUDは増加しているが、抗菌薬全体のAUDに占める割合はいずれも10%前後と少なく、変動としては全体の5%程度であること、われわれの施設では実際にMRSAの分離率が低下

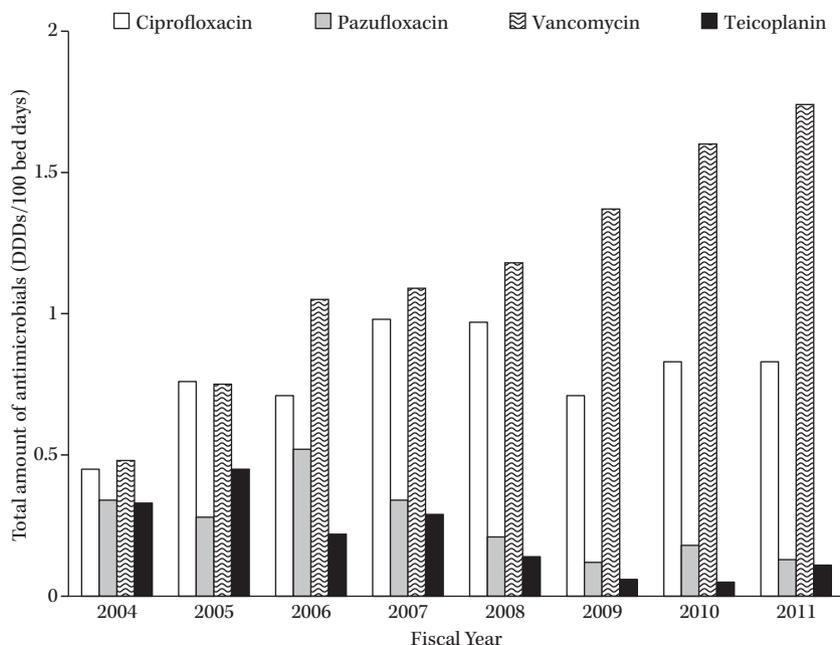


Fig. 5. Antimicrobial usage densities: fluoroquinolones and glycopeptides. The AUD of fluoroquinolones and glycopeptide antibiotics per 100 inpatient bed days was calculated on a fiscal year basis.

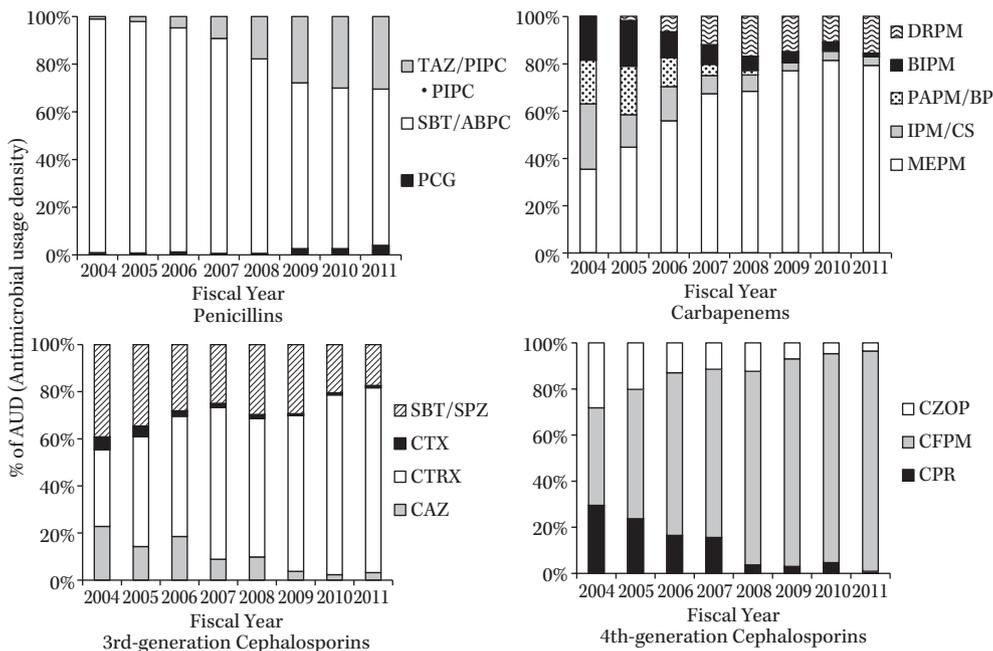


Fig. 6. Rate of antimicrobial usage densities: penicillins, 3rd-generation cephalosporins, 4th-generation cephalosporins and carbapenems. The rate (%) of AUD for penicillins, 3rd-generation cephalosporins, 4th-generation cephalosporins and carbapenems antibiotics per 100 inpatient bed days was calculated on a fiscal year basis.

していることから、単なる使用量の増加のみが影響するものではなく、全抗菌薬における比率なども考慮する必要性があると考えられる。

Westhらは、北欧においてMRSA分離率は非常に低く、先進国においては総じて高いとし、国々の使用特性を分析している<sup>1)</sup>。MRSA分離率の低下には、抗菌スペク

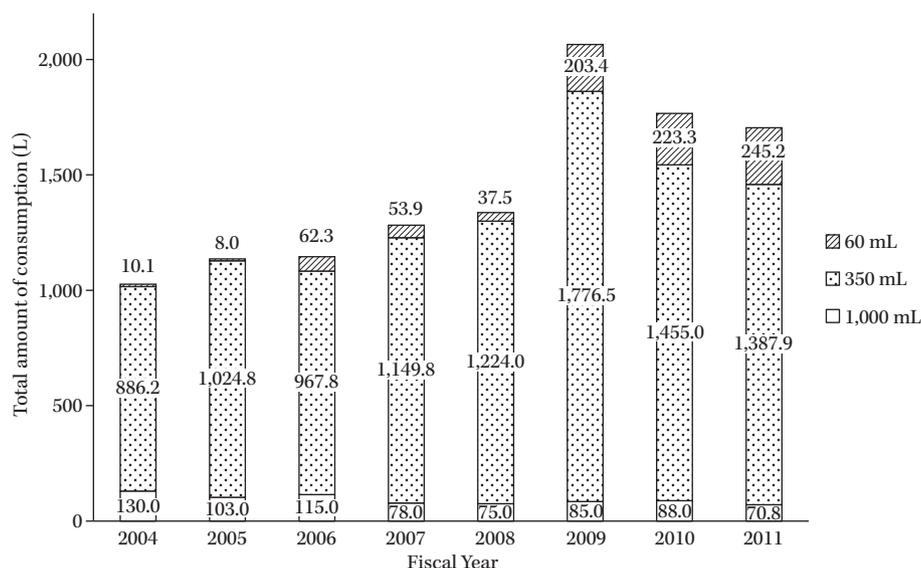


Fig. 7. Volume of use of alcohol-based hand rub.

This figure shows the total volume of use of ABHR for each fiscal year, according to the specifications: 60 mL (portable units for personal use), 350 mL (unit for use before entering a patient's room or at bedside), and 1,000 mL (unit used in the intensive care unit, laboratory, etc.).

Table 1. Correlation between methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates and antimicrobial usage density or alcohol-based hand-rub use

	AUD vs. MRSA isolation rate in all samples (%)	AUD vs. MRSA isolation rate in blood (%)
Penicillins	$r = -0.87$ $P < 0.01$	$r = -0.82$ $P = 0.01$
1st-generation cephalosporins	$r = -0.90$ $P < 0.01$	$r = -0.99$ $P < 0.01$
2nd-generation cephalosporins	$r = 0.85$ $P < 0.01$	$r = 0.91$ $P < 0.01$
3rd-generation cephalosporins	$r = -0.57$ $P = 0.14$	$r = -0.71$ $P = 0.05$
4th-generation cephalosporins	$r = -0.66$ $P = 0.07$	$r = -0.68$ $P = 0.06$
Oxacephems	$r = 0.69$ $P = 0.06$	$r = 0.77$ $P = 0.02$
Carbapenems	$r = 0.84$ $P = 0.08$	$r = 0.30$ $P = 0.48$
Fluoroquinolones	$r = 0.20$ $P = 0.63$	$r = 0.18$ $P = 0.67$
Glycopeptides	$r = -0.84$ $P < 0.01$	$r = -0.86$ $P < 0.01$
Alcohol-based hand rub	$r = -0.77$ $P = 0.03$	$r = -0.89$ $P < 0.01$

This table shows the correlation coefficients between the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation rates in all the samples and the antimicrobial use density (AUD) for each antibiotic class or the alcohol-based hand-rub (ABHR) use. Correlations between the MRSA isolation rates in the blood culture samples and the AUD of each antibiotic class or the ABHR use are also shown.

トル別の使用比率が寄与しており、Old (狭域スペクトル) 群 ( $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合を除くペニシリン系) と New (広域スペクトル) 群 (セファロsporin系, カルバペネム系, キノロン系など) に分けた場合, Old 群の使用量が 50% 以上を占める国々は MRSA 分離率が低い一要因であると報告している。一方, 第 1 世代セファロsporin系 CEZ は, *S. aureus* に対する選択圧となつてはいるが, 外科領域において第 3 世代からの切り替えによって MRSA 分離率を低下させることが報告されており<sup>19)</sup>, また, 当院の多変量解析結果において, MRSA 分離率の低下に最も寄与していたのは第 1 世代セファロsporin系の AUD 増加であった。同様に  $\beta$ -ラクタマーゼ

阻害薬配合ペニシリン系も MRSA 分離率低下が報告され, それぞれの系統は単独でも MRSA 分離率低下と高い相関性 ( $r = 0.8$  以上) が認められていることから, Old 群に第 1 世代セファロsporin系および  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系を加えた分類の AUD が占める割合は, MRSA 分離率と抗菌薬の選択圧を考えるうえでより論理的である。それらに群分けした場合の狭域スペクトル群の当院の総 AUD の値も全体の約 60% 以上と高く, 考慮すべき要因であると考えられた。

抗菌薬 AUD と MRSA 分離率に関する報告は施設により異なっているが, 擦式消毒用アルコールの使用量の増加と MRSA 分離率減少の報告は同傾向にある。擦式消

毒用アルコールによる手指衛生の奨励は抗菌薬使用量に関係なく MRSA 分離率を減少させ<sup>7,11)</sup>、また、すべての部屋に擦式消毒用アルコールを配置し医療行為の前後に使用すること<sup>8)</sup>、WHO の手指衛生 5 つのタイミングを遵守すること<sup>9)</sup>などは、MRSA 感染発生率の減少に寄与することが報告されている。本調査においても病室前に設置している消毒薬 (350 mL) は増加しているが、重要なことは一処置一消毒を実施することであり、病室前の消毒薬の対応だけでは難しい面もある。個人携帯用の消毒薬の使用は一処置一消毒を容易にするため、教育訓練によって、この使用量を増加させることが重要である。当院では手指衛生の向上を目的とし、1996 年より毎年 4 月に新入職員全員を対象とし、個別に手洗い実習と蛍光塗料を使用した手洗い検証、一処置一消毒による擦式消毒用アルコールの使用を指導してきた。2001 年には医療スタッフの院内教育として、毎年 1 回手洗い強化月間を設け、リンクナースおよび各部署 ICT が中心となり医療スタッフへのパームスタンプ法の導入、また個人携帯用の消毒薬の使用を推奨してきた。2008 年から年 2 回の院内感染対策講習会を実施し、医療スタッフ全員の出席をとり、手指衛生をはじめ感染対策にかかわる内容を受講させている。消毒薬の規格別消費データでは、2009 年以降は個人携帯用の消毒薬 (60 mL) の使用量が 2004 年比で約 20 倍の増加となっており、MRSA 分離率も低下していることから MRSA の水平伝播が回避されたと考える。

ICT 介入による処方管理も影響しており、MRSA 分離率低下と抗菌薬の選択圧との関係を単純な AUD とのレトロスペクティブスタディで明らかにすることは困難であるが、MRSA 増加リスクの高い抗菌薬の系統であっても相対的使用量が少なければ MRSA 増加要因とならない可能性があること、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合を含んだペニシリン系と第 1 世代セファロsporin 系の相対的使用量の多さは MRSA 分離率の低下に関連する要因であることが示唆された。さまざまな形で院内における抗菌薬選択の適正化を図り、手指衛生の向上によって水平伝播が抑えられなければ、新規 MRSA 患者減少につながる。MRSA 分離率改善には ICT を中心とした病院全体における感染対策を継続していくことが重要と考える。

#### 謝 辞

本論文の執筆にあたり、ご指導いただきました大友陽子副看護部長をはじめ、感染対策実務委員の皆様へ深謝いたします。

本論文の主要な部分は、第 58 回日本化学療法学会総会において発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

1) Westh H, Zinn C S, Rosdahl V T: An international

multicenter study of antimicrobial consumption and resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from 15 hospitals in 14 countries. *Microb Drug Resist* 2004; 10: 169-76

- 2) <http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>
- 3) Nakamura A, Miyake K, Misawa S, Kuno Y, Horii T, Hori S, et al: Association between antimicrobial consumption and clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 14-year study. *J Infect Chemother* 2012; 18: 90-5
- 4) Hanberger H, Walther S, Leone M, Barie P S, Rello J, Lipman J, et al: Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 331-5
- 5) Pastagia M, Kleinman L C, Lacerda de la Cruz E G, Jenkins S G: Predicting risk for death from MRSA bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1072-80
- 6) Smith D W: Decreased antimicrobial resistance after changes in antibiotic use. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 129S-32S
- 7) Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, et al: Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 2010; 170: 552-9
- 8) Gordin F M, Schultz M E, Huber R A, Gill J A: Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 650-3
- 9) Monistrol O, Calbo E, Riera M, Nicolás C, Font R, Freixas N, et al: Impact of a hand hygiene educational programme on hospital-acquired infections in medical wards. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 1212-8
- 10) Madaras-Kelly K J, Remington R E, Lewis P G, Stevens D L: Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 155-69
- 11) Mahamat A, MacKenzie F M, Brooker K, Monnet D L, Daures J P, Gould I M: Impact of infection control interventions and antibiotic use on hospital MRSA: a multivariate interrupted time-series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 169-76
- 12) Sroka S, Gastmeier P, Meyer E: Impact of alcohol hand-rub use on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of the literature. *J Hosp Infect* 2010; 74: 204-11
- 13) Paterson D L: "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38(Suppl 4): S341-5
- 14) Weber S G, Gold H S, Hooper D C, Karchmer A W, Carmeli Y: Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1415-22
- 15) Liebowitz L D, Blunt M C: Modification in prescribing practices for third-generation cephalosporins and ciprofloxacin is associated with a reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia

- rate. *J Hosp Infect* 2008; 69: 328-36
- 16) Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo M A, 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
- 17) Ota R, Takahashi C, Shiraiishi T, Tominaga M: [Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and selective antibacterial injection pressure]. *Kansenshogaku Zasshi* 2007; 81: 370-8
- 18) Landman D, Chockalingam M, Quale J M: Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1062-6
- 19) Fukatsu K, Saito H, Matsuda T, Ikeda S, Furukawa S, Muto T: Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on the incidence of wound infection. *Arch Surg* 1997; 132: 1320-5

## A study of the usage of antibiotics and hand disinfectants and their effect on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates

Toshiko Konishi<sup>1)</sup>, Aeko Goto<sup>2)</sup>, Yuji Hirai<sup>3)</sup>, Yusuke Ainoda<sup>3)</sup>,  
Takahiro Fujita<sup>3)</sup>, Toshimi Kimura<sup>1)</sup> and Kyoichi Totsuka<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Department of Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical University Hospital

<sup>3)</sup> Department of Infectious Disease, Tokyo Women's Medical University

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an important pathogenic bacterium causing nosocomial infections, accounting for 67% and 55% of all *S. aureus* isolates in Japan in 2004 and 2011, respectively. MRSA bacteremia is associated with a high mortality rate and is difficult to treat; therefore, the control and treatment of MRSA infections with antibiotics is important. Using data from patients hospitalized between April 2004 and March 2012, we examined how the use of antibiotics and hand disinfectants affected the MRSA isolation rates.

The prevalence of MRSA among *S. aureus* isolates from all the samples and blood culture samples (hereinafter referred to as the MRSA isolation rate) decreased from 43.5% and 60.6% in 2004 to 31.9% and 40.6% in 2011, respectively. The antimicrobial usage density (AUD) and the MRSA isolation rates from all the samples and blood culture samples were correlated for first-generation cephalosporins ( $r = -0.90, -0.99$ ), penicillin antibiotics ( $r = -0.87, -0.82$ ), glycopeptide antibiotics ( $r = -0.84, -0.86$ ), and alcohol-based hand rub (ABHR) ( $r = -0.77, -0.89$ ); the MRSA isolation rates decreased with the increased use of the above-mentioned antibiotics/disinfectants. In addition, as the use of second-generation cephalosporins ( $r = 0.85, 0.91$ ) decreased, the MRSA isolation rates also decreased. The AUDs of vancomycin and third-generation cephalosporins, which are correlated with the MRSA isolation rates, both increased. However, the AUD of the third-generation cephalosporins per total amount of the AUD was approximately 10%. The low comparative use of antibiotics did not affect the increase in the MRSA isolation rates. The AUDs of the first-generation cephalosporins and penicillin antibiotics increased by more than 60%. Our results suggested that the increasing AUDs of narrow-spectrum antibiotics might reduce the MRSA isolation rates. The use of ABHR, which has increased across institutions, appears to be strongly associated with the MRSA isolation rates. Improved hand hygiene after in-hospital education and the prevention of horizontal transmission through the use of infection control measures according to the infection transmission routes may also have contributed to the decrease in the number of patients with newly identified MRSA cultures. We consider it important to continue the implementation of hospital-wide infection control programs and antimicrobial stewardship, mainly by infection control teams.