

医療を変えた多剤耐性黄色ブドウ球菌 MRSA

太 田 美智男*

MRSA, Multi-Resistant *Staphylococcus Aureus*, Resulted in a Change
in Japanese Medical Care System

Michio OHTA

本稿では MRSA を医療文化史の観点から述べてみたい。MRSA は代表的な多剤耐性菌であり、MRSA が世界の医療に引き起こした問題が非常に大きいばかりではなく、その問題を克服するべく努力してきた過程もまた貴重な経験であるからである。しかし後に述べるように MRSA の問題には十分に対処しえたとはいえず、依然として医療現場の大きな課題である。

A. 抗生物質の歴史

抗生物質とはカビなどの微生物が産生する抗菌物質であり、最初に発見されたのがペニシリンであった。イギリスの A. フレミングが1928年にしばらく放置された培地に汚染した青カビから偶然に発見したのだが、その当時の技術では薬剤として実用化することができなかった。第二次世界大戦が始まり、参戦した米国にとっての悩みは、戦闘で死亡する兵士よりもずっと多くの兵士が戦場の些細な怪我が元で感染症を発症し死亡することだった。そこで合衆国政府は有効な感染症治療薬を開発することを国家プロジェクトとして開始した。そのプロジェクトの中でユダヤ人の E. B. チェインとオーストラリア人の H. W. フローリーは過去の文献を調べてペニシリンを候補として選び、1940年に大量培養と精製技術の開発に成功した¹⁾。ペニシリンの効果は劇的であり、戦場において細菌感染症による死亡はほとんど見られなくなった。ここから抗生物質 antibiotics の時代が始まったわけである。1945年にはその功績でフレミング、チェイン、フローリーはノーベル賞を受賞した。日本でも戦争中にドイツの雑誌からペニシリンの存在を知り、理化学研究所で研究が開始されて1944年には少量のペニシリン（日本では碧素といった）の産生に成功していた。碧素の大量生産技術の開発は明治製菓(株)に委託されたが、しかし実用化には至らなかった²⁾。その経験を基に戦後改めて抗生物質の生産が開始された。日本には昔から発酵技術が発達していたので、微生物を大量培養して抗生物質を生産することができたので

* 看護学部 看護学科

ある。

抗生物質あるいは化学的に合成された抗菌薬は、細菌の増殖に必要な機能を阻害することによって抗菌活性を示す。一方で人には有害な作用を持たないことが望まれる。そのために細菌の細胞機能の中で人細胞と異なった部分を作用の標的とする薬剤が望ましい。細菌の構造の中で抗生物質の標的となるのは、細胞壁合成過程、タンパク合成過程、DNA合成過程などである。1940年代以降ペニシリンの発見に倣って、次々と新たな抗生物質が種々の微生物から発見された。1952年にはS. A. ワックスマンが放線菌からストレプトマイシンを発見し、ノーベル賞を受賞した。ストレプトマイシンによってはじめて結核の治療が可能になった。なお、国立予防衛生研究所の梅澤濱夫は1956年に国産初の抗生物質であるカナマイシンを発見し、文化勲章を受章した³⁾。カナマイシンの発見はその後多くの抗生物質が日本で発見され、世界をリードする端緒となった。大村智は日本におけるこの分野の最後の研究者の一人であり、微生物から寄生虫薬であるイベルメクチンを発見して2015年のノーベル賞受賞者となった。

現在使われている主な抗生物質には、細胞壁合成阻害を示す β -ラクタム系および糖ペプチド系、タンパク合成阻害剤としてテトラサイクリン系、アミノグリコシド系、マクロライド系の薬剤があり、核酸合成阻害薬としてリファンピシン、合成薬のキノロン系、葉酸拮抗薬のサルファー剤などがある。

ここでペニシリンに話を戻す。第二次世界大戦の戦死者を劇的に減らしたペニシリンに対して、その数年後には早くもペニシリン耐性菌が広がり、ペニシリンの効果が低下してきた。特に人に化膿性の感染を起こす黄色ブドウ球菌には、ペニシリンを加水分解するペニシリナーゼ(β -ラクタマーゼ)を産生する菌が世界中に広がって、1950年代には半数以上の黄色ブドウ球菌がペニシリン耐性となった¹⁾。黄色ブドウ球菌は人の鼻腔に生息する菌で、健常者の多くが保菌しているありふれた菌である。本学看護学部の学生の演習において毎年鼻腔培養を行っている。その結果、学生の半数以上が鼻腔に黄色ブドウ球菌を保菌している。しかしこの菌はトビヒなどの皮膚感染を起こすばかりではなく、創傷部位に化膿性感染を起こし、また肺炎、敗血症などの重症感染を起こす。放置すれば死亡することもまれではない。ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌は菌体内にペニシリナーゼ遺伝子を持ち、 β -ラクタム環構造を加水分解するペニシリナーゼをつくる。ペニシリナーゼ遺伝子は寄生DNAユニットであるプラスミドあるいは細菌ウイルスであるバクテリオファージによって運ばれて、他の菌株に移入されていく。このようにして瞬くうちに世界中の多くの黄色ブドウ球菌にペニシリナーゼ遺伝子が拡散してしまった。またペニシリン耐性黄色ブドウ球菌の蔓延には、抗菌薬による感受性菌の淘汰が深くかかわっている。ペニシリン系抗生物質(あるいは β -ラクタム系抗生物質)の特徴は、①強い殺菌効果を持つこと(いわゆる切れ味のよい作用)、②人の細胞には無い構造である細菌の細胞壁を作用の標的とするために、副作用が少ないこと、③次々と同系統の抗生物質が開発されていること、などである。そのために現在でも最もよく使われる抗生物質である。高頻度に用いられれば多くの感受性菌は殺されるが、ごく一部存在した耐性菌が生き残り、空いた生息環境を満たしていく。すなわち耐性菌が選択されて置き換わっていく。

ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌による感染症の治療が従来のペニシリン系薬剤では困難になったために、新たに開発されたのがペニシリン耐性黄色ブドウ球菌用ペニシリン製剤であり、methicillin, oxacillin などである。しかしそれらの薬剤が使われ始めた直後に、早くも methicillin に耐性の黄色ブドウ球菌が生まれてきた。それが MRSA である。

B. MRSA の誕生

MRSA とは methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) の略であり、ペニシリン類、セフェム類、カルバペネム類などの β -ラクタム系抗生物質に耐性化した黄色ブドウ球菌である。ペニシリンをはじめとする β -ラクタム系抗生物質は、細菌細胞壁を合成する酵素である各種の PBP (ペニシリン結合タンパク) の活性を阻害する。そのために細菌は細胞壁を合成できず死滅する。しかし MRSA は *mecA* 遺伝子を持ち、*mecA* 遺伝子の産物である PBP2' が β -ラクタム系抗生物質の阻害を受けず細胞壁合成機能を持つために、 β -ラクタム系抗生物質が存在していても増殖を継続できる⁴⁾。したがって MRSA は methicillin のみならず全ての β -ラクタム系抗生物質に耐性化している。この性質が MRSA による感染症の治療を難しくしている。なお、*mecA* 遺伝子は東京大学の松橋らによって1986年に発見された⁵⁾。当時松橋研の大学院生だった Song がアミノグリコシド耐性遺伝子のクローニングを試みていて、偶然クローニングされたのが *mecA* 遺伝子だった。それ以降 MRSA の定義は methicillin に耐性を示すか、あるいは *mecA* 遺伝子を保有する黄色ブドウ球菌とされた。

methicillin が使用開始されたのが1960年であるが、すでにその直後には MRSA の出現がヨーロッパで報告されている。現在わかっている最初の MRSA 検出の報告は1960年にイギリスの病院からで、英国中から黄色ブドウ球菌ファージ型別レファレンス・ラボに送られた5440株のなかで3株(同一病院由来)が methicillin 耐性であった⁶⁾。

1963年には英国、デンマークで重症感染患者から methicillin 耐性株が分離され、デンマークでこの当時分離された methicillin 耐性株が保存されていて、その菌株から2000年に *mecA* 遺伝子が検出されて、MRSA であることが確かめられた。日本では1980年代になって methicillin 耐性黄色ブドウ球菌の分離が次第に見られるようになった。1980年代末には病院で患者から分離される黄色ブドウ球菌の80%が MRSA となった。

MRSA の全ゲノム配列解析の結果によれば、MRSA の特性である *mecA* 遺伝子は細菌染色体上の特定の場所に存在している⁷⁾。その領域は SCCmec と命名され、全長がおおよそ45kb (45,000塩基対) である。ちなみに黄色ブドウ球菌の全ゲノムの長さは約3,000kb であり、その中に3,000ほどの遺伝子を持つ。SCCmec 領域はもともと黄色ブドウ球菌が持っている領域ではなく、バクテリオファージなどによって運ばれて入り込んだもので、外来性の遺伝子領域である。SCCmec の源は不明だが、恐らく異種のブドウ球菌が起源だといわれる。SCCmec 領域は黄色ブドウ球菌以外の多種類のブドウ球菌にも入り込んでいて、それらの菌は全て methicillin に耐性化している。SCCmec 領域には構造上のバリエーションがかなりあり、大まかに I から VIII のタイプに分類されている⁸⁾。SCCmec 領域には *mecA* 遺伝子だけではなく、しばしばアミノグリコシド耐性遺伝子、マクロライド耐性遺伝子、

テトラサイクリン耐性遺伝子などが存在する。すなわち耐性遺伝子の集積している領域であり、そのような SCCmec 領域を獲得することによって黄色ブドウ球菌は多剤耐性化する。したがって MRSA は多剤耐性菌であり、multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) とも解釈できる。

C. MRSA の変遷

mecA 遺伝子座は PBP2' を産生する *mecA* と *mecA* の発現を抑制する *mecR* ならびに *mecI* から構成されている。そのために初期の MRSA は誘導型で、 β -ラクタム系抗生物質などの誘導物質によって *mecR* による抑制がはずれ、*mecA* からの PBP2' の産生が行われる。したがって β -ラクタム系抗生物質に対する耐性度はそれほど高度ではなく、感染の早期に β -ラクタム系の carbapenem 系薬を用いれば時には治療効果が得られた。しかし 1980 年代後半以降に広く日本国内の病院で分離された MRSA の多くは、*mecA* 遺伝子座の *mecR* あるいは *mecI* に変異が生じて抑制作用が消失してしまったために、*mecA* から PBP2' が絶えず大量に産生されるようになり、その結果 β -ラクタム系抗生物質に対して高度耐性を示すようになった⁹⁾。それらの菌はしばしば外科病棟などで院内感染を起こし、日本の医療に大きな問題を引き起こした。高度耐性菌の蔓延はその後 20 年以上続き、病院内で患者から分離される MRSA の 80% 以上が高度耐性菌であった。このような高度耐性 MRSA の蔓延は日本の医療に特有であって、欧米ではそのような傾向はなかった。またそれらの MRSA は多くの場合テトラサイクリン系、アミノグリコシド系、ニューキノロン系にも耐性を示した。そのためにその当時使える抗菌薬が限定され、わずかにバンコマイシンのみという深刻な状況が生まれた。バンコマイシンは確かに有効だったが、殺菌的に働くのではなく静菌的に働く抗菌薬であり切れ味が良くないこと、感染局所への移行性が悪いこと、副作用として腎機能を悪化させることなど問題があり、実際の MRSA 感染症に対する治療効果（有効率）は 70% を超えるぐらいだった。すなわち MRSA 感染をバンコマイシンで治療しても、10 人の患者のうち 3 人は死亡する可能性があった。そこで欧米を中心に新薬の開発が進められ、テイコプラニン、リネゾリド、キヌプリスチン／ダルホプリスチン（シナシッド）、チゲサイクリン、最近ではダプトマイシンなどが開発された。なおシナシッドおよびチゲサイクリンは日本ではまだ販売されていない。これらの新薬はバンコマイシンと同等またはより良い効果を示したが、特に効果が高いリネゾリドについて、欧米では耐性菌が生じて次第に増加しているため、ダプトマイシンが期待されている。

1990 年代には MRSA が外来患者や健常者からも次第に検出されるようになった。そのような市中感染 MRSA を community-acquired MRSA (CA-MRSA) といい、病院内で患者から分離される耐性傾向の高い MRSA を hospital-acquired MRSA (HA-MRSA) という。HA-MRSA は SCCmec のタイプ II 型が大部分であるのに対し、CA-MRSA は IV 型あるいは VII 型などが多く、また耐性度も比較的中程度であり他の抗菌薬に対する耐性も少ないなどの特徴がある。我々が調べたところ、近年の一般の人の鼻腔培養をすると、50-60% の人に黄色ブドウ球菌が検出される。その中の 5-10% の菌株はメチシリン耐性、すなわち MRSA である。同様の傾向は全国から報告されているので、MRSA は全国の健常者に広がって

いることがわかる。

D. MRSA の病原性

MRSA の病原性とは黄色ブドウ球菌の病原性のことである。したがって黄色ブドウ球菌の人に対する病原性を述べる。

黄色ブドウ球菌は常在菌として人の鼻腔に生息しているが、しばしば肺炎、敗血症などの重症感染を起こすことがある。傷口に感染して黄色の膿を出すこともある。また皮膚感染してトビヒやせつ、癬などの感染を起こすことがある。また菌が汚染した食品によって食中毒を起こすことがある。病院内では侵襲の大きな治療を受けたり免疫抑制剤や抗がん剤投与などによって生体防御能の低下した患者（易感染患者）に敗血症などの重症感染症を引き起こす。したがってまったく無害な常在菌とはいえない。普通に保菌されているとはいえ、むしろ比較的病原性の強い細菌である。

黄色ブドウ球菌の病原性の性質として、①菌の生体内への侵入 (invasion)・定着 (colonization) と増殖、②各種の酵素・毒素の分泌による生体組織の傷害、がある。これらに関する病原因子として、表 1 にこれまでに明らかとなった主要な病原因子を列挙する。

表 1 黄色ブドウ球菌の主要な病原因子

● 細胞障害毒素	● 菌体外分泌酵素
hemolysins (α -, β -, γ -, δ -hemolysin)	Proteases (V8 protease, staphopain, aureolysin)
Leukocidin (P-V leukocidin など)	DNase
Exfoliative toxin A, B	Lipases
● スーパー抗原毒素	Coagulase
TSST-1	Staphylokinase
Enterotoxins (A, B, C, D, E, G, H)	Hyaluronidase
● 付着に関係した表層成分	● その他
fibronectin binding protein FnBP A, FnBP B	Protein A
collagen binding protein	teichoic acid
fibrinogen binding protein	clumping factor (bound coagulase)
Polysaccharide intracellular adhesin PIA	
Biofilm associated protein BAP	

病原因子である毒素の多くは黄色ブドウ球菌が本来持っている属性ではなく、外から染色体中に入り込んだ遺伝子によって産生される。染色体中の毒素遺伝子などが入り込む場所を Pathogenicity Island (PI) といい、特定の場所であって黄色ブドウ球菌染色体中には 3, 4 か所が知られている。毒素遺伝子を菌体中に運び込むのは細菌のウイルスであるバクテリオファージ (ファージ) であり、毒素遺伝子とともに染色体中に挿入されたファージゲノムは容易に離脱してファージとして他の菌に感染して毒素遺伝子を運び込む。感染するファージの種類によって運ばれる毒素遺伝子の種類に違いがあり、結果として菌株ごとに保有する毒素遺伝子のレパートリーが異なって病原性に多様性が生じる。次に黄色ブドウ球菌が産生する毒素の中で、主要なものを 2 種類あげる。

TSST-1 (毒素ショック症候群毒素)

アミノ酸数216の小さなタンパク性毒素であり、1980年に報告された¹⁰⁾。当時米国で女性のショック(急激な血圧低下)による突然死が続き、原因を調べたところ生理用タンポンに黄色ブドウ球菌が汚染し、その菌から特殊な毒素が分泌されていることが分かった。その毒素がTSST-1である。TSST-1がなぜショックを起こすのか不明だったが、1986年にその作用が明らかとなった¹¹⁾。それによれば本毒素は免疫担当細胞であるTリンパ球を非特異的に多数活性化し、IL1などの炎症性サイトカインの大量分泌を引き起こす。炎症性サイトカインは少量であれば生体防御に働くのだが、大量に作用するとショック、血小板減少、凝固異常(DIC)、多臓器不全などを引き起こし、死に至らしめる。このような作用を示す毒素をスーパー抗原と呼ぶ。

我々は2008年に国立感染症研究所との共同研究で日本の病院で分離されるHA-MRSA株を全国の病院から取り寄せ、各種毒素遺伝子保有を調べたところ、TSST-1遺伝子を保有する株が非常に多く、80%を超えていた¹²⁾。これは日本のHA-MRSAの際立った特徴であり、対照的に欧米で分離されるMRSA株はTSST-1の保有率が低い。すなわち日本のHA-MRSAは病原性が高いともいえる。

食中毒毒素(エンテロトキシン, SEA, SEB, SEC, SED)

黄色ブドウ球菌は毒素性食中毒を起こす。菌に汚染された食品を食べることによって2, 3時間でおう吐や下痢などを起こす。この症状は菌から分泌された食中毒毒素(エンテロトキシン)が食品に大量に汚染し、その毒素を喫食したことによる。黄色ブドウ球菌エンテロトキシンには各種があるが、SEA, SEBによる食中毒が多い。これらのエンテロトキシンの構造は類似していて作用も同じであり、中枢神経のおう吐中枢に作用する。菌株によって保有するエンテロトキシンが異なり、最も食中毒を起こす頻度の高いSEAの遺伝子を保有する株は、健康者が保菌する菌の約10%である。本学の管理栄養学科の学生の保菌調査結果でも同様の傾向であった(椋山女学園大学研究助成金(学園研A)2012)。これらのエンテロトキシンは構造的にTSST-1に類似していて、実験的にはスーパー抗原活性を示すが、実際の感染患者症例でショックを引き起こした報告は見られない。

E. MRSA 院内感染

黄色ブドウ球菌は人に寄生する常在細菌であるが、これまで述べたように比較的病原性が強い細菌である。したがって感染抵抗力が低下した人が感染すると、重症感染になりやすい。その中でもMRSAは多くの抗菌薬に対して耐性のため、治療が難しくなる。感染抵抗力の低下とは一般に免疫力の低下と思われるが実はそうではない。例えば、心臓手術を受けた患者は自然免疫ならびに適応免疫といわれる免疫力が低下しているわけではない。しかし術後にMRSAによる心嚢炎や縦隔炎などの重症感染をしばしば起こすことがある。その原因は、本来無菌的である心嚢や縦隔内に手術による侵襲が加えられ、外部から菌が直接汚染することや、手術によって出血した血液の凝固塊に汚染した菌が付着・侵入すること、手術によって局所の血流が乏しくなりその部位に汚染した細菌を食細胞に

よって殺菌処理しにくくなることなどである。このような易感染性は心臓手術のみならず他の臓器でも侵襲の大きな手術では常に起こりやすくなる。したがって侵襲性の大きな手術を多く行う急性期病院では、このような易感染患者が日常的に大量に生み出されている。人工血管や人工骨、心臓の人工弁、埋め込み型ペースメーカーなどの人工臓器が取り付けられている患者もまた易感染患者である。体内のこれらの人工物の周囲には血流が乏しいために、その部位に MRSA が感染すると抗菌薬が到達しにくく治癒が難しい。時にはその人工臓器を取り除く必要も生じて患者に大きな負担となる。皮下に埋め込まれたペースメーカー周囲に MRSA が感染して死亡した例もある。また重症患者には各種の管が挿入されている。術後の患者には 7, 8 種類の管が挿入されていることもあり、患者の周囲が管だらけで冗談にスパゲッティ症候群などと呼ばれる。このような管は直接血管内や腹腔内、脊髄腔内などに挿入されるために、管あるいは投与される液が細菌に汚染されると、敗血症などの重症感染を起こす。その原因菌として最も頻度が高いのが MRSA である。

さらに、薬剤治療による患者の易感染化が起こる。強力な抗がん剤による治療によって、副作用として骨髄抑制が起こり造血機能が低下する。その結果好中球の減少による感染防御能の低下が見られる。このような状態を発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia) という。また自己免疫疾患や膠原病などの治療にはステロイド薬が大量に用いられる。ステロイド薬は炎症反応を強力に抑制するが、一方で好中球機能やリンパ球による免疫機能を抑える。そのために肺炎などの感染症を起こすことがある。

以上のような易感染患者の多くは病院内で治療中に発生し、一般社会ではほとんど見られない。MRSA をはじめとする多剤耐性菌や常在菌によって引き起こされる病院内の易感染患者の感染を院内感染 hospital-acquired infection あるいは医療関連感染 healthcare-associated infection という。特に MRSA などの多剤耐性菌は患者から患者へと感染が広がり、特定の病棟内の多くの患者に同時に感染を起こし、時には患者を死亡させて問題となる。これは特定の菌株による院内感染のアウトブレイクである。院内感染を起こす細菌として、MRSA、カルバペネム耐性緑膿菌 (MDRP)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) (クレブシエラ、大腸菌、エンテロバクターなど)、多剤耐性アシネトバクター (MDAB) などの耐性菌があり¹³⁾、耐性ではない低病原性の常在菌である黄色ブドウ球菌、大腸菌、クレブシエラなども院内感染を起こす。

F. 院内感染対策の進歩

病院内で治療中に易感染患者に起こる院内感染について、1980年代以前は“仕方のない合併症”としてそれほど問題にされず、感染症の治療による医療費の増加や入院期間の延長が患者の負担として転嫁されていた。しかし1980年代以降の MRSA による院内感染患者の急激な増加が訴訟になるなどによって社会問題となり、厚生労働省は院内感染対策に本腰で取り組むことになった。平成18年に院内感染防止対策が適切に行われている病院では入院患者に50点(1点10円)の保健点数加算(入院時のみ)がなされることになった。防止対策の内容は、専任の院内感染対策専門医療者(医師 infection control doctor, ICD あるいは看護師 infection control nurse, ICN)が設置され、定期的に病院長直属の院内感染

対策委員会が開催されていること、その内容が院内にフィードバックされ、マニュアルの定期的見直しがされていること、手洗いなどが適切に行われていることなどが条件となった。院内感染対策が医療安全対策の中の一部となり、医療安全対策の一部門として専任の医療者が置かれることになった。その後平成22年には感染防止対策が医療安全から切り離され、感染防止対策加算が入院初日に100点に増加され、平成24年には感染防止対策加算1（大病院）が入院初日に400点、感染防止対策加算2（300床以下の中小病院）が100点に増額された。平成26年、平成28年にも若干の改訂が行われたが、保健点数並びに骨子は変更がない。感染防止対策加算を行うためには以下の条件が必要であるとされた。

(A) 「感染防止対策加算」実施上の留意点について

（＊平成28年3月4日厚生労働省告示第52号「平成28年度診療報酬改定資料：A234-2 感染防止対策加算」より一部抜粋）

(1) 感染防止対策加算は、第2部通則7に規定する院内感染防止対策を行った上で、更に院内に感染制御のチームを設置し、院内感染状況の把握、抗菌薬の適正使用、職員の感染防止等を行うことで院内感染防止を行うことを評価するものである。

(2) 感染制御チームは以下の業務を行うものとする。

① 感染制御チームは、1週間に1回程度、定期的に院内を巡回し、院内感染事例の把握を行うとともに、院内感染防止対策の実施状況を把握し、適切な防止対策の指導を行う。また、院内感染事例、院内感染の発生率に関するサーベイランス等の情報を分析、評価し、効率的な感染防止対策に役立てる。院内感染の増加が確認された場合には病棟ラウンド（巡回）の所見及びサーベイランスデータ等を基に改善策を講じる。さらに巡回、院内感染に関する情報を記録に残す。

② 感染防止対策チームは微生物学的検査を適宜利用し、抗菌薬の適正使用を推進する。バンコマイシン等の抗MRSA薬及び広域抗菌薬（カルバペネムなど）等の使用に際して届出制又は許可制等を取り、投与量、投与期間の把握を行い、臨床問題となると判断した場合には、投与方法の適正化をはかる。

③ 感染制御チームは院内感染対策を目的とした職員の研修を行う。また院内感染に関するマニュアルを作成し、職員がそのマニュアルを遵守していることを巡回時に確認する。

(3) 「注2」に掲げる地域連携加算は、感染防止対策加算1を算定する複数の医療機関が連携し、互いに感染防止対策に関する評価を行っている場合に算定する。

(B) 感染防止対策1の施設基準

（＊平成28年3月4日厚生労働省告示第52号「平成28年度診療報酬改定資料：A234-2 感染防止対策加算」より一部抜粋）

(1) 専任の院内感染管理者が配置されており、感染防止対策部門を設置していること。

(2) 以下からなる感染防止対策チームを組織し、感染防止に係る日常業務を行うこと。

① 感染症対策に3年以上の経験を有する専任の常勤医師

② 5年以上感染管理に従事した経験を有し、感染管理に係る適切な研修を修了した専任の看護師

医療を変えた多剤耐性黄色ブドウ球菌 MRSA

*適切な研修とは、国および関係する医療団体が行う研修であり、6か月以上かつ600時間以上の研修期間があり、終了証が交付される研修をいう。

研修の例

- ・日本看護協会認定看護師教育課程「感染管理」の研修を修了
 - ・日本看護協会が認定している看護系大学院（修士課程）の「感染症看護」を修了
- ③ 3年以上の病院勤務経験をもつ感染防止に係る専任の薬剤師
- ④ 3年以上の病院勤務経験をもつ専任の臨床検査技師
- (①又は②のうち1名は専従であること)

*専従とは業務のうちで当該業務が80%以上、専任とは当該業務が50%以上の場合をいう。専従者はほとんどの医療機関で看護師が任命されている。

- (3) 年4回以上、感染防止対策加算1を算定する医療機関は、感染防止対策加算2を算定する医療機関と共同カンファランスを開催すること。これにより感染防止地域連携加算100点を入院初日に算定できる。

以上の感染防止対策加算(400点+100点)から名古屋大学病院について加算金額を計算する。病院ホームページより、初回入院患者数を約12,000人/年とする¹⁴⁾。概算すると $(12,000 \times 500) \times 10 = 6,000$ 万円/年の増収となる。2名の専従看護師が配置されているので、その給料を $700 \times 2 = 1,400$ 万円として差し引くと、病院の実収入は年に4,600万円となる。これだけの医療費を得るためには感染防止対策活動が現実に行われていることが厳しく評価される。

上記の院内感染防止対策が日本の医療に導入されたのは、やはりMRSAによる深刻な院内感染の蔓延が契機となったのであり、国を挙げての感染防止対策によりMRSAによる院内感染は次第に減少している。また抗菌薬使用についての注意喚起により、かつての歯止めのない使い方から注意深い投与方法に変わり、その結果と思われるが患者からのMRSAの分離数(すなわち病院内のMRSAの浸潤)の全国的な減少が見られる。また感染防止地域連携加算によって地域全体の感染防止対策のレベルが向上しつつある。

G. 看護師の新しい専門職

新たに制定された感染防止対策により、院内感染防止対策を専従(専門)として行う看護師ICNが職種として確立された。看護師関係の職種でその業務によって保健点数(医療費)が請求できるのはICNと助産師だけである。医師であるICDはほとんどの病院では専従ではなく、呼吸器内科や外科、あるいは臨床検査などの医師が兼任(専任)している。専従のICNが居ないと保健点数加算が得られないので、全国の病院にはICNが1名ないし2名置かれている。したがってその総数は5千名を超えると推定される。中小病院の専任ICNを含めれば1万名に近いICN業務を行う看護師が配置されている。

ICNの資格を得るために、初期には厚労省が日本感染症学会に委託した講習を受けていた。この講習会の立ち上げには筆者も加わってきた。その後日本看護協会による講習の開催、各地の看護系大学院の感染症看護課程の設置などにより、それらの講習を受けること

が推奨された。ICN 制度が産声をあげて20数年を経過し、各地に十分な感染防止対策の経験を有する ICN が育ち、その一部が指導者として講習内容をさらにレベルアップさせている。このような日本の医療の現状は以前に比べて隔世の感がある。

H. 問題点

日本の感染防止対策は格段の進歩を遂げているといっても、問題点がないわけではない。それらを列挙する。

- ① MRSA による院内感染は減少しているがゼロになったわけではなく、依然として院内感染の中で頻度が一番高い。また市中感染 MRSA が病院内に持ち込まれている。新たな病原性を獲得した MRSA も散発的に検出される。さらに院内感染を起こすのは MRSA ばかりではない。大腸菌、クレブシエラ、緑膿菌、エンテロバクターなどの細菌ばかりではなく、インフルエンザウイルス、水痘ウイルスなどのウイルスや疥癬などの寄生虫による院内感染もある。さらに多剤耐性大腸菌など (CRE) が欧米で深刻な院内感染を引き起こしている¹³⁾。それらの微生物による院内感染の備えをする必要がある。
- ② 日本の大学医学部、看護学部における感染症・微生物学を専門とする教員が非常に少なく、また年々減少している。そのために多くの大学において十分な感染防止の教育がなされていない。したがって ICN を志す看護師の基礎学力が不足して ICN 講習の理解・習得に苦勞する。このことは現在の大学教育と臨床現場とのかい離が大きいことと関係しているので、容易に解決できる問題ではない。
- ③ 感染防止対策に定められた感染対策チームによる毎週の全病棟ラウンドやミーティングなどが過大な負担で、その努力に見合った結果が得られるか疑わしい。したがって院内感染発生などの必要に応じてチームのなかの手の空いたものが行えばよいのではないかと、という批判がある。一見もつものように思われるが、それは感染防止対策に熟練した医師や看護師がいる場合はそれでいいとしても、全国の多くの病院ではそのような人材がいないことのほうが多い。その場合一定のルールの下に行わないと、感染防止対策が次第に形骸化する。これはクリニカルパス (治療の標準化) の考え方と似ていて、医療レベルの高い病院ではクリニカルパスに基づいた医療はむしろ医療レベルの低下を招くことがあって歓迎されない。しかし医療レベルの低い病院ではクリニカルパスの導入は医療レベルを上げる。厚労省としては日本の医療施設全体を考慮しなければならないので、一律に定めているのはやむを得ないだろう。ただし内容的に不合理であったりそれほど意味のない対策については、絶えず見直しをしていくことを要請したい。
- ④ 医療関係者の中には、感染防止対策を保健点数加算を得るために無理やりやらされている、と考える人も少なからずいる。そのような医療施設では感染防止対策が十分に行われていないことが多い。多くの場合 ICN は非常にまじめに取り組んでいるが、医師の協力が不十分であるとの不満も聞こえる。

1. 最後に

MRSA 院内感染の頻発により、日本の医療において感染防止対策が構築されてきた。感染防止対策はより良い医療を目指すなかでの一つの方法であり、そのような医療が構築できたとしても継続のための不断の努力がなされなければたちまちレベル低下していく。特に病院では医療スタッフの入れ替わりが絶えずあるので、良い感染防止対策システムを継続させるためにはスタッフへの絶えざる啓発の努力が必要である。厚労省の定めた感染防止対策には全国の医療施設を一定の型に嵌めようという強引なところもある。しかし全国の病院施設のレベルを一定の水準に保つためには、多少の強引きも必要かもしれない。院内感染による多数の患者死亡の経験の上に現在の対策が行われていることを忘れてはならない。

参考文献

- 1) 橋本一『薬はなぜ効かなくなるか——病原菌は進化する』, 中公新書, 2000年。
- 2) 角田房子『碧素・日本ペニシリン物語』, 新潮社, 1978年。
- 3) Umezawa, H., et al. Production and isolation of a new antibiotic: kanamycin, *J. Antibiot (Tokyo)*. 10: 181–188, (1957).
- 4) Ubukata, K., Yamashita, N., Konno, M. Occurrence of a beta-lactam-inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 851–857, (1985).
- 5) Matsuhashi, M., Song, M. D., Ishino, F., et al. Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.* 167: 975–980, (1986).
- 6) Jevons, M. P. “Celbenin”-resistant Staphylococci. *British Med. J.* 1: 124–125, (1961).
- 7) Ito, T., Okuma, K., Ma, X. X., Yuzawa, H., Hiramatsu, K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist. Updat.* 6: 41–52, (2003).
- 8) Ito, T., Kuwahara, K., Hiramatsu, K. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC *mec*) analysis of MRSA. *Methods Mol. Biol.* 391: 87–102, (2007).
- 9) Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M., Ito, T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 9: 486–493, (2001).
- 10) Shands, K. N., et al. Toxic-shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *N. Engl. J. Med.* 18; 303: 1436–1442, (1980).
- 11) Micusan, V. V., et al. Production of human and murine interleukin-2 by toxic shock syndrome toxin-1. *Immunology.* 58: 203–208, (1986).
- 12) Ohkura, T., et al. Nationwide epidemiological study revealed the dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying a specific set of virulence-associated genes in Japanese hospitals. *J. Med. Microbiol.* 58: 1329–1336, (2009).
- 13) van Duin, D., et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 75: 115–20, (2013).
- 14) <http://www.med.nagoya-u.ac.jp/hospital/1406/1586/clinical.html>