

●原 著

市中肺炎, 医療・介護関連肺炎における入院時鼻腔 MRSA 培養検査の意義

豆鞆 伸昭^a 富岡 洋海^a 俣木 陽子^b 山下 修司^a 金子 正博^a

要旨：当院救急病棟に入院した、のべ730例の肺炎症例に対し入院時鼻腔MRSA培養検査を行った。培養陽性例は91例(12.5%)で、陽性率は市中肺炎で4.8%(13例)、医療・介護関連肺炎(NHCAP)で17.0%(78例)と、NHCAPで有意に高く($p < 0.01$)、NHCAPにおいては、陽性例で胃瘻の割合、肺炎重症度、初回治療失敗率が有意に高く、陰性例にMRSA肺炎臨床診断例は認めなかった。喀痰検査が困難なNHCAPにおいて、本検査は治療指針の一つとなる可能性が考えられた。

キーワード：MRSA, 市中肺炎, 医療・介護関連肺炎, active サーベイランス

MRSA, Community-acquired pneumonia, Nursing and healthcare-associated pneumonia, Active surveillance

緒 言

我が国における肺炎による死亡者数は、社会の高齢化に伴い年々増加し、ついに2011年、死因の第3位となった。このような高齢化社会を背景とした肺炎診療の重要性から、同年「医療・介護関連肺炎(NHCAP)診療ガイドライン」が発表された¹⁾。このNHCAP(nursing and healthcare-associated pneumonia)は、2005年に米国胸部疾患学会/米国感染症学会によって提唱されたhealthcare-associated pneumonia(HCAP)²⁾を、我が国と欧米の保険制度や医療情勢の違いを考慮して改変したものである。NHCAPにおける原因(分離)菌は、市中肺炎(community-acquired pneumonia: CAP)患者と異なり、耐性菌が多く、なかでもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)はNHCAPの分離菌として高頻度であるとされており¹⁾、初回のエンピリック治療を行ううえで、抗MRSA薬を選択すべきか否かについて、迷う場合も少なくない。同ガイドライン¹⁾では、NHCAPにおける耐性菌の危険因子として、過去90日以内の2日以上抗菌薬使用歴と、経管栄養を挙げている。さらに、MRSAが分離された既往がある場合に、MRSA感染のリスクありとしている。また、

2014年に改訂された「MRSA感染症の治療ガイドライン」³⁾では、「鼻前庭からMRSA分離陽性の既往歴のある場合にはMRSAを肺炎の原因菌の一つとして考慮する」とされている。当院ではMRSA保菌者対策として、救急病棟入院時に鼻腔MRSA培養検査をactiveサーベイランスとして実施してきた。心臓手術、胸部大血管手術、人工関節置換術等のMRSA感染高リスク手術においては、術前の鼻腔MRSA検査の有用性が報告⁴⁾されているが、肺炎症例における検討はきわめて少ない。そこで、当院救急病棟に入院した肺炎症例における鼻腔MRSA培養検査の結果を集計し、その意義について検討を行った。

研究対象と方法

2010年1月より2014年1月までの期間に、当院救急病棟に入院した肺炎症例のうちCAPあるいはNHCAPに相当する、のべ730例を対象とした。肺炎の診断は、発熱または湿性咳嗽を認め、白血球数、またはCRP値の上昇、画像所見で新たな浸潤影を認め、入院経過中に他疾患を除外しえた細菌性肺感染症を必要条件とし、NHCAP診療ガイドライン¹⁾に従い、①長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している、②90日以内に病院を退院した、③介護を必要とする高齢者・身障者、④通院にて継続的に血管内治療を受けている、のいずれかを満たすものをNHCAPとした。CAPは、2007年成人市中肺炎ガイドライン⁵⁾によりCAPと診断された症例のうち、NHCAPに該当しないものとした。これらの臨床背景、入院時身体所見・検査所見、初回投与・抗菌薬の内訳、経過・転帰について、後ろ向きに検討した。入院時に喀痰

連絡先：富岡 洋海

〒653-0013 兵庫県神戸市長田区一番町2-4

^a神戸市立医療センター西市民病院呼吸器内科

^b同 看護部

(E-mail: htomy@kcho.jp)

(Received 19 Aug 2016/Accepted 6 Dec 2016)

Table 1 Patient demographic characteristics of community-acquired pneumonia (CAP) according to the results of nasal cavity methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) culture on admission (n = 271)

	MRSA + (n = 13)	MRSA - (n = 258)	p value
Age (years)	77 ± 16	72 ± 16	0.255
Male sex	9 (69.2%)	151 (58.5%)	0.437
Underlying disease			
Cerebral infarction	0 (0%)	23 (8.9%)	0.611
Dementia	0 (0%)	24 (9.3%)	0.614
Parkinson disease	0 (0%)	1 (0.4%)	1.000
Diabetes	1 (7.7%)	46 (17.8%)	0.705
COPD	5 (38.5%)	60 (23.3%)	0.314
Percutaneous endoscopic gastrostomy	0 (0%)	1 (0.4%)	1.000
A-DROP score	1.9 ± 0.8	1.7 ± 1.2	0.547
First line antimicrobials			
Penicillins	13 (100%)	223 (86.4%)	
Cephalosporins	0	16 (6.2%)	
Macrolides	0	41 (15.9%)	
Carbapenems	1 (7.7%)	9 (3.5%)	
Fluoroquinolone	2 (15.4%)	25 (9.7%)	
Others	0	8 (3.1%)	
Initial empirical anti-MRSA regimen	0	0	
Initial treatment failure	2 (15.4%)	32 (12.5%)	0.911
30-day mortality	1 (7.7%)	11 (4.4%)	0.460
Length of hospital stay [days (median)]	14	12	0.366

Data are presented as number (%) or mean ± SD unless otherwise specified.

を採取できた症例は、その性状を Geckler 分類⁶⁾で評価し、グラム染色ならびに培養検査を行った。喀痰の自己咯出ができない場合には、吸引痰での提出を試みた。また、血液培養検査は来院時抗菌薬投与前に実施した。肺炎重症度は成人市中肺炎ガイドライン⁵⁾における A-DROP 分類を用いて評価した。MRSA 肺炎の臨床診断基準として、喀痰培養かつ血液培養から MRSA 陽性³⁾、あるいは、Geckler 4, 5 の良質喀痰より MRSA が 1+ 以上検出され、かつ抗 MRSA 薬による治療効果が得られた症例⁷⁾とした。また初回抗菌薬開始後、肺炎の治療経過として、解熱や呼吸状態、白血球数、CRP 値の改善を認めず、抗菌薬変更を要した症例を初回治療失敗例とした。鼻腔 MRSA 培養検査は、救急病棟に入院した全症例を対象とし、患者の同意を得たうえで、入院時に病棟看護師により滅菌スワブを用いて鼻前庭部粘膜拭い液として検体採取し、半定量培養を行った。培養方法は、チョコレート寒天培地（日水製薬）および MDRS-K 寒天培地（極東製薬工業）の 2 種類を使用し、スワブを直接塗抹し、好気環境下で 24~48 時間培養を行った。24 時間後に途中判定を行い、自動細菌同定感受性検査装置（VI-TEK2: SYSMEX bioMérieux Co., Ltd., Lyon, France）を用いて同定・感受性試験を行った。また、MRSA の可能性のあるコロニーには、ラテックス凝集試薬として、

PS ラテックス‘栄研’（栄研化学）を使用し、補助診断とした。本研究は観察研究として当院臨床研究審査委員会の承認を得た（第 15-008 号）。統計処理として、両群間比較として、数的データは Student t 検定、あるいは Wilcoxon 順位和検定、質的データは χ^2 検定、あるいは Fisher の正確検定を用いた。統計処理は JMP software package (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

成 績

対象となった、のべ 730 例（男性/女性 = 426/304、平均年齢 78 ± 14 歳）の内訳は、CAP 271 例（男性/女性 = 160/111、平均年齢 72 ± 16 歳）、NHCAP 459 例（男性/女性 = 266/193、平均年齢 82 ± 10 歳、治療区分 B/C/D 群 = 295/131/33 例）であった。鼻腔 MRSA 培養陽性例はのべ 91 例（全体の 12.5%）で、CAP の 13 例（4.8%）、NHCAP の 78 例（17.0%）と、有意に NHCAP で陽性率が高い結果であった ($p < 0.01$)。これら CAP および NHCAP それぞれについて、鼻腔 MRSA 培養陽性群と陰性群の比較を行った。CAP における両群の比較を Table 1 に示す。年齢、性別、基礎疾患、肺炎重症度、初回治療転帰、30 日以内死亡率、入院期間についてはいずれも統計学的有意差は認めなかった。一方、NHCAP における両群の比較 (Table 2) では、鼻腔 MRSA 陽性群で、

Table 2 Patient demographic characteristics of nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP) according to the results of nasal cavity methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) culture on admission (n = 459)

	MRSA + (n = 78)	MRSA - (n = 381)	p value
Age (years)	83 ± 9	81 ± 11	0.163
Male sex	50 (64.1%)	216 (56.7%)	0.224
Performance status ≥3	58 (76.3%)	258 (70.3%)	0.181
Underlying disease			
Cerebral infarction	16 (20.5%)	98 (25.7%)	0.324
Dementia	41 (52.6%)	195 (51.2%)	0.824
Parkinson disease	8 (10.3%)	24 (6.3%)	0.223
Diabetes	8 (10.3%)	50 (13.1%)	0.578
COPD	18 (23.1%)	62 (16.3%)	0.161
Percutaneous endoscopic gastrostomy	16 (20.5%)	25 (6.6%)	<0.01
A-DROP score	2.8 ± 1.1	2.4 ± 1.1	0.001
First line antimicrobials			
Penicillins	69 (88.5%)	330 (86.6%)	
Cephalosporins	4 (5.1%)	35 (9.2%)	
Macrolides	1 (1.3%)	19 (5.0%)	
Carbapenems	4 (5.1%)	16 (4.2%)	
Fluoroquinolone	4 (5.1%)	17 (4.5%)	
Others	1 (1.3%)	6 (1.6%)	
Initial empirical anti-MRSA regimen	3 (3.8%)	2 (0.5%)	0.048
Initial treatment failure	17 (21.8%)	50 (13.2%)	0.048
30-day mortality	11 (14.7%)	41 (10.9%)	0.369
Length of hospital stay [days (median)]	21.5	18	0.076

Data are presented as number (%) or mean ± SD unless otherwise specified.

胃瘻造設術 (percutaneous endoscopic gastrostomy : PEG) を施行されていた症例が有意に多かった (20.5% vs. 6.6%, $p < 0.01$). 両群とも初回抗菌薬としては、ペニシリン系が主体であったが、初回抗MRSA薬 [いずれもバンコマイシン (vancomycin : VCM)] 使用は鼻腔MRSA陽性群で有意に多かった (3.8% vs. 0.5%, $p = 0.048$). 鼻腔MRSA陽性群では、A-DROPによる肺炎重症度が高く (2.8 ± 1.1 vs. 2.4 ± 1.1, $p = 0.001$), 初回治療失敗率も有意に高かった (21.8% vs. 13.2%, $p = 0.048$) が、30日以内死亡率 (14.7% vs. 10.9%, $p = 0.369$) や入院期間 (中央値 21.5日 vs. 18日, $p = 0.076$) に有意差は認めなかった。

次に、鼻腔MRSA培養検査と入院時喀痰培養・血液培養検査との比較を、CAP, NHCAPそれぞれについて、Table 3および4に示す。

まず、CAPでは、鼻腔MRSA培養陽性群13例のうち11例 (84.6%) で喀痰検査が実施され、3例 (23.1%) で喀痰からも1+以上のMRSAを検出した。そのうちGeckler 4, 5の良質喀痰が得られたものに限り1例 (7.7%) であった。一方、鼻腔MRSA培養陰性群258例のうち224例 (86.8%) で喀痰検査が実施され、1+以上のMRSAを検出したのは3例 (1.1%) で、さらに、Geckler 4, 5の検体に限ると検出例は認められなかった。

以上より、CAPにおいて、鼻腔MRSA培養陽性群は、陰性群と比較し、喀痰MRSA培養検出率も有意に高い結果であった (すべての喀痰検体について $p < 0.01$, Geckler 4, 5の検体について $p = 0.034$)。血液培養検査については、鼻腔MRSA培養陽性群11例 (84.6%), 陰性群209例 (81.0%) で実施されていたが、MRSAが検出された症例は両群ともなく、MRSA肺炎と臨床診断された症例もなかった (Table 3)。

次に、NHCAPでは、鼻腔MRSA培養陽性群78例のうち61例 (78.2%) で喀痰検査が実施され、28例 (35.9%) で喀痰からも1+以上のMRSAを検出し、そのうちGeckler 4, 5の検体に限ると6例 (7.7%) であった。一方、鼻腔MRSA培養陰性群381例のうち323例 (84.8%) で喀痰検査が実施され、9例 (2.4%) で喀痰からも1+以上のMRSAを検出し、そのうちGeckler 4, 5の検体は1例のみ (0.3%) であった。以上より、NHCAPにおいても、鼻腔MRSA培養陽性群は、陰性群と比較し、喀痰MRSA培養検出率も有意に高い結果であった (すべての喀痰検体, Geckler 4, 5の検体について、ともに $p < 0.01$)。血液培養検査については、鼻腔MRSA培養陽性群74例 (94.9%), 陰性群312例 (81.9%) で実施されており、両群の実施率に有意差があるものの ($p = 0.007$), MRSAが検出された症例は、鼻腔MRSA培養陽性群の

Table 3 Results of the sputum and blood culture of community-acquired pneumonia (CAP) according to the results of nasal cavity methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) culture on admission (n = 271)

	MRSA + (n = 13)	MRSA - (n = 258)	p value
Examination of sputum	11 (84.6%)	224 (86.8%)	0.819
Sputum culture positive for MRSA			
All	3 (23.1%)	3 (1.1%)	<0.01
Geckler 4 or 5	1 (7.7%)	0	0.034
Sputum culture positive for organisms (Geckler 4 or 5)			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	14 (5.4%)	
Other <i>Streptococcus</i> spp.	0	0	
MSSA	1 (7.7%)	3 (1.2%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	
<i>Escherichia coli</i>	0	2 (0.8%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	4 (1.6%)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	13 (5.0%)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	2 (0.8%)	
Other organisms	1 (7.7%)	2 (%)	
Examination of bloodstream	11 (84.6%)	209 (81.0%)	0.745
Blood culture positive for MRSA	0	0	
Clinical diagnosis of MRSA pneumonia	0	0	

Data are presented as number (%) or mean \pm SD unless otherwise specified. MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

Table 4 Results of the sputum and blood culture of nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP) according to the results of nasal cavity methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) culture on admission (n = 459)

	MRSA + (n = 78)	MRSA - (n = 381)	p value
Examination of sputum	61 (78.2%)	323 (84.8%)	0.153
Sputum culture positive for MRSA			
All	28 (35.9%)	9 (2.4%)	<0.01
Geckler 4 or 5	6 (7.7%)	1 (0.3%)	<0.01
Sputum culture positive for organisms (Geckler 4 or 5)			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (2.6%)	4 (1.0%)	
Other <i>Streptococcus</i> spp.	1 (1.3%)	5 (1.3%)	
MSSA	1 (1.3%)	10 (2.6%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (2.6%)	5 (1.3%)	
<i>Escherichia coli</i>	1 (1.3%)	4 (1.0%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1.3%)	9 (2.4%)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1.3%)	8 (2.1%)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (2.6%)	1 (0.3%)	
Other organisms	1 (1.3%)	2 (0.5%)	
Examination of bloodstream	74 (94.9%)	312 (81.9%)	0.007
Blood culture positive for MRSA	2 (2.6%)	0	0.002
Clinical diagnosis of MRSA pneumonia	3 (3.8%)	0	0.002

Data are presented as number (%) or mean \pm SD unless otherwise specified. MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

2例のみであった (Table 4)。この2例は、いずれも A-DROP 4 点の NHCAP で、1 例は認知症がある 90 歳、女性で、喀痰検査でも Geckler 5、MRSA 3+ 培養検出あり、初回抗菌薬としてタゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC) が開始されたが、VCM、

リネゾリド (linezolid : LZD) に変更され、MRSA 菌血症・肺炎は軽快し、転院となった。もう 1 例は慢性腎不全、糖尿病を有する 87 歳、男性で、入院時に尿路感染症も合併しており、喀痰検査は Geckler 6、MRSA 2+ 培養検出、初回抗菌薬は TAZ/PIPC で、VCM に変更された

が入院8日目にMRSA菌血症・敗血症のため死亡した。これら2例のほか、喀痰検査でGeckler 4~5, MRSA 1+培養検出, 初回抗菌薬メロペネム (meropenem) に効果なく, アルベカシン (arbakacin: ABK) に変更後に軽快退院となった76歳, 男性のNHCAP症例を加えた計3例をMRSA肺炎と臨床診断した。これらは, いずれも鼻腔MRSA培養陽性であり, NHCAPにおけるMRSA肺炎臨床診断に対し, 鼻腔MRSA培養検査の感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率はそれぞれ, 100%, 83.6%, 3.8%, 100%であった。

最後に, 鼻腔MRSA培養陽性群のうち, 生存退院となった後, 肺炎を再び発症し再入院となった9例について検討した。このうち8例は再入院時にも抗MRSA薬は使用せず, 他の抗菌薬にて生存退院となっていた。残りの1例は, 上記の76歳, 男性のNHCAP症例で, 基礎疾患として, 骨髄異形成症候群, 慢性壊死性肺アスペルギルス症を有し, 喀痰からもMRSAが継続して検出された。しかし, 繰り返すMRSA肺炎としてLZD, ABKが計6回の入院で使用された後には, 喀痰からのMRSAは検出されなくなっていた。

考 察

今回, CAP, NHCAP症例における入院時鼻腔MRSA培養検査の意義について検討した。当院救急病棟に入院した肺炎症例の12.5%が鼻腔MRSA陽性であり, CAPと比較し, NHCAPで有意に陽性率が高い結果であった。CAP, NHCAPいずれにおいても, 鼻腔MRSA培養陽性群は, 陰性群と比較し, 喀痰MRSA培養検出率も有意に高く, 特にNHCAPにおいては, MRSA肺炎臨床診断との関連も有意であった。

MRSAは医療関連感染を起こす代表的な菌であり, 院内で分離される耐性菌として最も頻度が高い。MRSAの術前鼻腔内保菌者は, 手術患者において術後MRSA感染症のリスクとなること⁸⁾⁹⁾や, 術前の抗MRSA点鼻薬による除菌が手術部位感染¹⁰⁾や黄色ブドウ球菌による院内感染の予防¹¹⁾に有益であることなどから, 心臓手術, 胸部大血管手術, 人工関節置換術などのMRSA感染高リスク手術においては, 術前に鼻腔MRSAスクリーニング検査を行うことが推奨されている⁴⁾。このように鼻腔MRSAが単なるcolonizationではなく, 他部位の感染症の起炎菌となり, 治療経過や予後に影響する可能性が指摘されており, 特に欧米では, 積極的に鼻腔などの監視培養検査により, 対策を講じるactiveサーベイランスが行われている。MRSAのactiveサーベイランスを行う対象としては, 入院患者全員を対象としたuniversalスクリーニングと, ハイリスク病棟, ハイリスク患者などに限定して行うtargetスクリーニングがある。当院では, 救急病

棟での入院時鼻腔MRSA培養検査を, targetスクリーニングとして実施してきた。我が国における救急病棟でのMRSA targetスクリーニングの報告では, 培養あるいは分子解析法により, 6.7~31.4%の患者でMRSAが陽性であったとされ^{12)~14)}, 欧米と比較し, 高い頻度であることが報告されている。このように, activeサーベイランスとして行われる本検査は, MRSA保菌率が比較的高い我が国において, 入院施設内および退院後の介護施設などでの耐性菌の水平伝播対策としても, 社会的意義は高い。特にNHCAPでは鼻腔MRSA保菌率が高く, 急性期に増加が懸念される気道分泌物の取り扱いには注意が必要であろう。

HCAP, NHCAPを含めた高齢者の肺炎では, 誤嚥性肺炎の頻度が高く¹⁵⁾, 鼻咽頭に定着しているMRSAを下気道に誤嚥することで発症する機序が想定されることから, 鼻腔MRSA検査の重要性が示唆される。しかし, 肺炎症例, 特に院内肺炎以外の肺炎症例における鼻腔MRSA検査に関する報告はきわめて少ない。Boyceら¹⁶⁾は, 139例のHCAP症例における鼻腔および咽頭培養で, 12例(8.6%)でMRSAが陽性であり, さらに, MRSAが検出されなければ, 初回エンピリック治療で開始されたVCMを中止しても予後は変わらなかったと報告している。Dangerfieldら¹⁷⁾は, 培養検査と比較して, より感度が高いと考えられるポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) を用いて鼻腔MRSA検査とMRSA肺炎との関連を検討している。対象集団は主としてHCAP(54.7%)とCAP(34%)からなり, 鼻腔MRSA PCR陽性は14.3%にみられ, 鼻腔からMRSAが検出されない症例は, MRSA肺炎に対する高い陰性的中率(99.2%)が得られたことより, 抗MRSA薬のde-escalationの判断材料として有用であると報告している。今回の著者らの検討においても, MRSA肺炎と臨床診断された症例は, NHCAPの3例と少ないものの鼻腔MRSA培養陽性群に限られており, これらの研究を支持する結果であった。高齢者, 特にNHCAP症例では, 痰喀出能の問題で, 下気道からの良質の喀痰はおろか喀痰そのものも得られない場合も多く, NHCAPにおけるMRSA肺炎臨床診断に対する高い陰性的中率から, 鼻腔MRSA培養検査は, NHCAPにおける抗MRSA薬の使用・継続についての指針の一つとなる可能性がある。一方, CAP症例においては, 鼻腔MRSA培養検査結果によって, 肺炎重症度などの臨床背景や, 初回治療失敗率などの治療経過への影響は認められず, CAPにおいて本検査を行う意義は乏しいと考えられた。また, 昨今, 市中感染型MRSAが問題となっているが, 主に皮膚・軟部組織感染症の患者からの分離であるのに対し, 本研究でのMRSA肺炎臨床診断例はいずれもNHCAP症例であ

り、市中感染型 MRSA の関与はなかったと考えている。

本検討において NHCAP は、鼻腔 MRSA 培養陽性群では陰性群と比較し、肺炎重症度や初回治療失敗率で有意差を認めており、NHCAP において鼻腔 MRSA 保菌状態は、治療経過に影響を与える患者病態背景の一つといえる。特に NHCAP 症例の鼻腔 MRSA 陽性群では PEG 施行患者が有意に多く、NHCAP 診療ガイドラインに挙げられている「経管栄養をしている」という NHCAP における耐性菌の危険因子に一致していた¹⁾。ただし、鼻腔 MRSA 培養陽性群の多くは、初期治療薬として抗 MRSA 薬がほとんど使用されていなかったにもかかわらず、短期予後 (30 日以内死亡率) に関しては、鼻腔 MRSA 培養陰性群と比較しても有意差は認められず、MRSA が起炎菌となっていた可能性は低く、直接的な関与は少ないと考えられた。治療転帰に差がなかった理由は、NHCAP では誤嚥性肺炎が多く、その起炎菌として、通常の喀痰培養では検出されない口腔内嫌気性菌を含めた複数菌の関与が挙げられる¹⁸⁾。つまり、抗菌薬変更を必要とした初回治療失敗例でも、初回治療で選択されたβラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン製剤などで、原因となる複合菌種がおおむねカバーされていたために、その後、耐性菌カバーを広げた抗菌薬変更後の治療転帰に差がなかった可能性が考えられる。

さらに、鼻腔 MRSA 培養陽性であった肺炎症例が、肺炎を再発し再入院となった場合の抗菌薬選択とその転帰についても検討したが、鼻腔 MRSA 培養陽性の既往がある症例においても、ほとんどの症例で抗 MRSA 薬は使用されず、他の抗菌薬治療で生存退院となっていた。以上より、鼻腔から MRSA が培養検出されても、MRSA をカバーする抗菌薬治療の必要性は高くはないことが示唆され、「MRSA 感染症の治療ガイドライン」³⁾での「鼻前庭から MRSA の分離陽性の既往のある場合には MRSA を肺炎の原因菌の一つとして考慮する」必要性はあるものの、積極的に抗 MRSA 薬の使用を推奨する指標とはならないと考えられた。

本研究の limitation としては、第 1 に、単施設後方視的観察研究であり、当院初診時より以前の過去の MRSA 検出歴や、入院以前の抗菌薬使用状況については不明である点が挙げられる。そのため、直近の抗菌薬使用が培養検査結果に影響した可能性については検証できていない。第 2 に、鼻腔 MRSA の検出については、より感度が高いと考えられる PCR 法などの分子解析法は使用しておらず、鼻腔 colonization をすべては検出できていない可能性も考えられる。ただし、培養では検出できない程度の MRSA 菌量であれば、臨床的には問題とならない¹⁹⁾とされており、結果に与えた影響は少ないと思われた。第 3 に、active サーベイランスとして咽頭培養を実施し

ていない点がある。5~20%の患者では、鼻腔ではなく咽頭に MRSA が定着していると報告²⁰⁾²¹⁾されており、咽頭培養も併用した場合と比較し、本研究での MRSA 保菌者の検出感度は低い可能性がある。第 4 に、本研究では、気管支鏡による下気道の評価を行っておらず、MRSA 肺炎の臨床診断の妥当性が問題となる。また、この MRSA 肺炎臨床診断症例には、その診断が血液培養陽性結果からなされている症例が含まれるが、NHCAP の鼻腔 MRSA 陰性群では血液培養採取率が比較的少ないことも limitation の一つに挙げられる。最後に、MRSA 肺炎臨床診断症例数、また、抗 MRSA 薬使用症例数が少ないため、本検討から、鼻腔培養結果をもって抗 MRSA 薬の使用・継続の指標とすることの妥当性については慎重に判断すべきであるが、鼻腔 MRSA 培養検査の高い陰性的中率を考慮すると、鼻腔 MRSA 培養陰性例では、初期の治療薬選択から抗 MRSA 薬は除外できると考えられた。

以上、CAP, NHCAP における入院時鼻腔 MRSA 培養検査の意義について報告した。CAP, NHCAP 問わず、鼻腔に MRSA を保菌する肺炎患者においては、喀痰からも有意に MRSA が検出されるが、肺炎治療における抗 MRSA 薬の使用継続については、個々の症例において慎重な対応をすべきである。

謝辞：本研究にご協力を賜りました当院細菌検査室 北原 慎也、水谷文子、江上和紗各技師に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会. 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン. 2011.
- 2) American Thoracic Society/Infectious Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
- 3) 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. MRSA 感染症の治療ガイドライン—改訂版—2014. 2014.
- 4) Bratzler DW, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 1: 70: 195-283.
- 5) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎ガイドライン. 2007.
- 6) Geckler RW, et al. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. *J Clin Microbiol* 1977; 6: 396-9.

- 7) Nagaoka K, et al. Predictors of the pathogenicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Respirology* 2014; 19: 556-62.
- 8) Kalra L, et al. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection in patients with nasal MRSA colonization. *Am J Infect Control* 2013; 41: 1253-7.
- 9) Takahashi Y, et al. Value of pre- and postoperative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening in patients undergoing gastroenterological surgery. *J Hosp Infect* 2014; 87: 92-7.
- 10) Schweizer M, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f2743.
- 11) Perl TM, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002; 346: 1871-7.
- 12) Wakatake H, et al. Positive clinical risk factors predict a high rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in emergency department patients. *Am J Infect Control* 2012; 40: 988-91.
- 13) Taguchi H, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* based on culture and PCR in inpatients at a tertiary care center in Tokyo. *J Infect Chemother* 2012; 18: 630-6.
- 14) Morinaga Y, et al. Active Surveillance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Using a Fully Automated Molecular Test in an Emergency Medical Center. *Jpn J Infect Dis* 2015; 68: 376-80.
- 15) Teramoto S, et al. Health-care-associated pneumonia is primarily due to aspiration pneumonia. *Chest* 2009; 136: 1702-3.
- 16) Boyce JM, et al. A trial of discontinuation of empiric vancomycin therapy in patients with suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1163-8.
- 17) Dangerfield B, et al. Predictive value of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 859-64.
- 18) Noguchi S, et al. Bacteriological assessment of healthcare-associated pneumonia using a clone library analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0124697.
- 19) Ridgway JP, et al. Clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization on hospital admission: one-year infection risk. *PLoS One* 2013; 8: e79716.
- 20) Bignardi GE, et al. MRSA screening: throat swab are better than nose swabs. *J Hosp Infect* 2009; 71: 373-4.
- 21) Ide L, et al. The nose is not the only relevant MRSA screening site. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1192-3.

Abstract

Nasal surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired pneumonia and nursing and healthcare-associated pneumoniaNobuaki Mamesaya^a, Hiromi Tomioka^a, Yoko Mataka^b, Shuji Yamashita^a and Masahiro Kaneko^a^aDepartment of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center West Hospital^bDepartment of Nursing, Kobe City Medical Center West Hospital

We conducted a nasal culture surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in community-acquired pneumonia (CAP) and nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP) at our emergency ward. Out of 730 patients (271 CAP and 459 NHCAP), 91 (12.5%) had nasal MRSA-positive culture. The nasal MRSA-positive frequency was higher in NHCAP than in CAP [78 cases (17.0%) vs. 13 cases (4.8%), $p < 0.01$]. The nasal MRSA-positive group in NHCAP ($n = 78$) had higher severity of pneumonia (A-DROP score: 2.8 ± 1.1 vs. 2.4 ± 1.1 , $p = 0.001$); had higher frequency of initial treatment failures (21.8% vs. 13.2%, $p = 0.048$); and had higher frequency of placed percutaneous endoscopic gastrostomy tube (20.5% vs. 6.6%, $p < 0.01$), compared with the nasal MRSA-negative group in NHCAP ($n = 381$). In NHCAP, MRSA was more frequently isolated from the sputum culture (35.9% vs. 2.4%, $p < 0.01$) and the blood culture (2.6% vs. 0%, $p = 0.002$) in the nasal MRSA-positive group compared with the negative group. No patients were diagnosed with MRSA pneumonia in the nasal MRSA-negative group in NHCAP. For the diagnosis of MRSA pneumonia in NHCAP, the nasal MRSA culture screening showed 100% sensitivity and 83.6% specificity and had positive and negative predictive values of 3.8% and 100%, respectively. In conclusion, nasal culture surveillance may be beneficial in guiding empiric anti-MRSA therapy in NHCAP.