

# 博士論文要旨

(2022年 1月 19日 提出)

## 論文題目

呉地区の医療施設で分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌  
(MRSA) の分子疫学解析および抗菌薬使用状況の調査

指導教員 三宅 勝志



補助教員 佐和 章弘



大学院

薬学 研究科

医療薬学 専攻

申請者氏名 前田 龍人



広島国際大学大学院

学生番号 G18-402	氏 名 前田 龍人
<p>題 目 呉地区の医療施設で分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の分子疫学解析および抗菌薬使用状況の調査</p> <p>英文題目 Molecular Epidemiological Analysis of Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Isolated at Hospitals in Kure City, Japan, and Research on the Usage Status of Antibacterial Agents.</p>	
<p>&lt;緒言&gt; 新規抗菌薬の開発が滞る中、薬剤耐性(Antimicrobial resistance：AMR)の進展が問題となっており、不適切な抗菌薬の使用が耐性菌選択圧を高め、耐性菌による院内感染の拡大、医療経済の損失など多くの問題を生じている。本研究は地域の医療事情に合致した新たな抗菌薬管理プログラムを策定する基盤構築を目指し、医療施設と連携して注射用抗菌薬の使用密度 (Antimicrobial Use Density：AUD)、使用日数 (Days of Therapy：DOT) を指標とした抗菌薬使用動向を調査した。さらに臨床現場で問題となる Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) の分離状況と遺伝子型調査を行い、院内や地域内の耐性菌株の拡大状況を明らかにした。</p> <p>&lt;方法&gt; 1. 調査施設と調査期間 調査施設：国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター（以下当院） 調査期間：2015年～2019年（遺伝子解析：2017年～2019年）</p> <p>2. 調査対象の注射用抗菌薬と AUD, DOT 並びに AUD/DOT 比の算定 調査対象は当院採用の 12 種類（29 薬剤）とし、AUD (1) と DOT (2) を以下の式を用いて算定した。対象薬の AUD, DOT を種類別に算定後、AUD/DOT を調査年別に求めた。 (1) <math>AUD = (\text{抗菌薬使用量 (g)}) / DDD^* (\text{g}) \times \text{入院患者延べ日数} \times 1000</math> (*DDD：規定 1 日投与量 (Defined Daily Dose)) (2) <math>DOT = (\text{抗菌薬使用日数} / \text{入院患者延べ日数}) \times 1000</math></p> <p>3. 臨床分離菌と薬剤耐性率の算定 臨床分離菌は入院患者の各種検査材料から検出された MRSA とし、全診療科からランダムかつ同一患者の同種材料から検出された同一菌の重複例が無いように選出した。なお、MRSA 分離率は、当院で検査された全 <i>Staphylococcus aureus</i> 数に占める MRSA 数の割合とした。</p> <p>4. MRSA 臨床分離株の分子疫学的解析 以下の 7 種類を実施した。 (1) パルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE) (2) SCCmec タイピング (3) POT 法 (PCR-based ORF Typing)</p>	

学生番号 G18-402

氏名 前田 龍人

- (4) コアグララーゼ遺伝子 (*coa*) タイピング
- (5) MLST (Multilocus sequence typing)
- (6) *Pvl* (Panton-Valentine leukocidin) の検出
- (7) 毒素 (食中毒原因毒素(Enterotoxin)、毒素性ショック症候群毒素 1(TSST-1)、表皮剥脱毒素) の検出

#### <結果>

##### 1. 注射用抗菌薬の AUD/DOT 比の経年推移

全注射用抗菌薬の AUD/DOT 比は、2015 年から 2019 年にかけて増加した。種類別ではアンピシリンが約 1.4 倍と大きく、第 1 世代セファロスポリン、同第 3 世代では約 1.2 倍に増加した。その他の抗菌薬は僅かな増加、または変化なしであった。

##### 2. MRSA 分離率の経年推移

MRSA 分離率は 2015 年から 2019 年にかけて 66.1% から 50.1% と経年的に減少した。

##### 3. 全注射用抗菌薬および各種注射用抗菌薬の AUD/DOT 比と MRSA 分離率の関係

全抗菌薬、アンピシリン、第 1 世代セファロスポリン、同第 2 世代、同第 3 世代で有意な負相関が認められた。前述以外の抗菌薬でも負の傾向は観られたが統計的な相関は無かった。

##### 4. MRSA 臨床分離株の分子疫学的解析

2017 年から 2019 年に呉地区の医療施設で分離された MRSA237 株について遺伝子型別分類を実施した。PFGE 解析を実施した結果、12 の遺伝子クラスター (PFGE type A~L) が含まれることが明らかになった。また、PFGE type A~L に含まれる菌株の各種抗菌薬に対する耐性には大きな変化は認められなかった。一方、分離年代に着目すると、2017 年から 2018 年には PFGE type C, F, G が、2018 年は主に B と E が、2018 年から 2019 年には A, D, H, I, J, K, L がそれぞれ検出された。次に、分離された年代ごとの SCC<sub>mec</sub> 遺伝子型、MLST、*coa* 遺伝子型や *pvl* 遺伝子の保有状況について調べた。その結果、2018 年は SCC<sub>mec</sub> type IV が 53 株 (2018 年全体の 66%)、CC1 が 24 株 (30%)、*coa* type 7 が 20 株 (25%)、*pvl* 陽性菌は検出されなかった。一方、2019 年は SCC<sub>mec</sub> type IV が 38 株 (2019 年全体の 47%)、CC1 が 9 株 (9%)、*coa* type 7 が 8 株 (10%)、*pvl* 陽性菌は 4 株検出された。

#### <考察>

全抗菌薬の AUD/DOT 比の増加と MRSA 分離率の低下には相関が認められ、AUD/DOT での評価の有用性が示された。とくにグラム陽性菌にスペクトルを有す抗菌薬の AUD/DOT を上昇させることが MRSA 分離率抑制に繋がることが示唆された。AUD/DOT の改善には AST 業務による抗菌薬適正使用推進が寄与していると考えられるため継続した介入が重要である。

2017 年から 2019 年に分離された菌株の遺伝子型別分類を実施した結果、分離年代ごとの当該地域における主要なクローンとその特徴が明らかになった。経時的な遺伝子型の推移を明らかにすることで、アウトブレイクによる菌の分布を知ることができ、迅速な感染防止対策を講じるための重要な情報となると考えられる。

抗菌薬使用状況と MRSA の遺伝子型との関係性については、各年代における注射薬の AUD/DOT 比の増加が、分離された MRSA の遺伝子型に変化を及ぼした可能性もあるが、

学生番号 G18-402

氏 名 前田 龍人

今回実施した調査期間や範囲が限定されており、明確な関係性を示すデータの取得には至っていない。我が国において医療施設の抗菌薬使用状況に加え MRSA の遺伝子型解析を行った報告例は無く、本研究は新たな抗菌薬管理プログラムの策定に向けた取り組みの一つとして役立つと考えている。