

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の外科手術術前除菌操作の是非に関するFeasibility Study

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 澤 芳樹

平成 22 (2010) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告		
MRSAの外科手術術前除菌操作の是非に関するFeasibility Study	-----	2
澤 芳樹		
II. 分担研究報告		
1. MRSAの外科手術術前除菌操作の是非に関するFeasibility Study	-----	11
前原喜彦		
2. MRSAの外科手術術前除菌操作の是非に関するFeasibility Study	-----	18
大門貴志		
3. MRSAの外科手術術前除菌操作の是非に関するFeasibility Study	-----	23
李 千萬 (資料) 資料名		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	33
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	37

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の外科手術術前除菌操作の是非に関する Feasibility Study

研究代表者 澤 芳樹 大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

本研究は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の外科手術における術前除菌操作が必要であるか否かの検討を行なうことを目的としている。これまで、MRSA 保菌者であると明らかとなれば、あらかじめ除菌操作を行ったのち、外科的手術を行っていた。しかし、その医学的根拠は実は薄弱であって、訴訟対策であるとまで述べている大学病院 HP さえある。従前、MRSA は院内感染の元凶であるとされ、隔離なども行なわれてきた。しかし、常在菌として MRSA は多くの患者に定着しており、術前除菌操作が本当に必要なのか、むしろ菌交代現象を惹起しているのではないかと議論されている。漫然と行なわれてきた MRSA 保菌者にたいする術前除菌が有用であるかを検討するため、そのエビデンスとなる情報収集をはかり、また当該情報・症例情報をもとに次年度以降の臨床研究プロトコールを作成、それを基に大規模前向き臨床研究を行なうための Feasibility Study である。本臨床研究では、後ろ向き症例情報解析にあつては、過去の研究申請者らの施設における心臓血管外科領域、消化器外科領域、呼吸器外科領域の手術例とし、疫学研究として行なう。前向き研究にあつては、MRSA 保菌者でありながら、除菌操作を行なう前に外科手術を行った症例と除菌操作を行った症例を対象とする。後ろ向き研究の術後感染症発生率の検討では、除菌・非除菌の両群間で有意差を認めなかった。また前向き研究では、MRSA 保菌者の症例数が少なく、術後感染症とのかかわりを解析するに至らなかった。今後 MRSA 保菌者の症例数を蓄積するために、多施設共同無作為比較試験を大規模に行い、症例の背景因子をきめ細かく分析することで、スクリーニングと除菌を行うべき対象疾患症例を同定し、術前除菌の適正化を行う予定である。

A. 研究目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA; Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus）による医療関連感染は、1972 年の時点では米国疾病予防管理センター（CDC）に報告された黄色ブドウ球菌の医療関連感染件数の 2%を占めるにすぎなかったが、今日では 60%を超えている。英国においても同様の傾向を認めており、1990 年代の初頭は黄色ブドウ球菌による菌血症のうち MRSA の占める割合は 2%にすぎなかったが、現在で

は約 40%を占めている（European Antimicrobial Resistance Surveillance System: EARSS, 2006）。日本は世界的にみると MRSA 感染の発生率が高く、2001 年に血液感染患者から分離した黄色ブドウ球菌のうち、70%近くがメチシリン耐性であり、これまでの Surveillance により入院患者の 5～10%が MRSA 保菌者であることが判明している（Fujita N. : MRSA 保菌のリスクと除菌の意義は？;EBM ジャーナル 2008; 9 (3) 46-50）。

現在多くの施設で、MRSA 保菌者であれば、術前に予めムピロシンによる除菌を行ってから手術を

行っているが、手術後感染症防止のための MRSA 術前除菌については、CDC の MRSA 対策でも勧告はない。ムピロシンによる除菌の効果は、MRSA を含む黄色ブドウ球菌において一過性であり、その有効性に関しては十分なエビデンスが得られていない (Loeb M. et al.: Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003340)。

これまでに術前鼻腔の黄色ブドウ球菌保菌が SSI の発症に関与することや、カテーテル感染との関係が示されているが、Wilcox らは、術前5日間のムピロシンの塗布と2%トリクロサン浴が、術後 MRSA 感染を有意に減少させ、耐性菌も問題とならなかったことを報告している (Wilcox MH, et al.: Use of preoperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect* 2004; 58:90-91)。しかし、2002年には891例の鼻腔に黄色ブドウ球菌を保菌する患者に術前ムピロシン軟膏塗布による除菌を行った Randomized controlled trial を行い、黄色ブドウ球菌による院内感染が、7.7%から4.0%へと有意に減少したと報告しているが、SSI の発症率は、5.9%から3.7%と有意差を認めず、3,864例を対象とした全手術症例にムピロシンを塗布する RCT では、SSI 発症率は、2.3%と2.4%で、SSI の発症頻度を減少させることはできなかつたと報告している。このように MRSA の除菌ならびに術前除菌による術後感染症に対する有効性は、十分なエビデンスが得られていない。

これまで、MRSA 保菌者であれば、予め除菌操作を行ったのち、外科的手術を行なっていた。しかし、その医学的根拠は実は上記の如く薄弱である。CDC の MRSA 対策でも手術後感染症防止のために鼻腔にムピロシンを塗布し除菌することについての勧告はなく、またムピロシンを多用するとムピロシン耐性 MRSA が増加することが懸念される。

術後 MRSA 感染症は、MRSA 術前検査を行うことで術後感染症発症リスクは低減したのではないかとされているが、MRSA 対策とはほぼ同時期にわが国に米国 CDC 院内感染予防ガイドラインが導入されたこともあり、これが大きく寄与しているとの議論もある。MRSA の除菌がどれほど寄与しているか不明であり、術前除菌操作が本当に必要なのか、むしろ菌交代現象を惹起しているのではないかと想定される。

それゆえ、現状行なわれている MRSA 保菌者に対する除菌操作の有用性に関する検証は不十分である。本研究は、漫然と行なわれてきた MRSA 保菌者に対する術前除菌が有用であるかを検討するため、そのエビデンスとなる情報収集をはかり、また当該情報・症例情報を基に次年度以降の臨床研究プロトコルを作成、それを基に大規模前向き臨床研究を行なうための Feasibility Study である。本臨床研究の primary endpoint を術後感染発生割合とし、secondary endpoint を感染発症時の感染徴候持続期間、術後在院日数等とした。本臨床研究の結果は、科学的な根拠に基づいた質の高い医療の提供と医療経済の効率化に貢献できると考える。

本研究における目的は、MRSA の術前除菌操作が必要であるか否かの検討を行なうことである。MRSA 保菌者への術前除菌の術後感染症に対する有効性について十分なエビデンスは得られていない。それ故、本邦においては、MRSA 保菌者に対する術後感染症制御のための術前除菌について、術前 MRSA スクリーニングの有無を含め、各施設が独自の方針を立てている。本研究は、漫然と行なわれてきた MRSA 保菌者に対する術前除菌が、術後感染症の発生抑制に有用であるかを検討するため、そのエビデンスとなる情報収集をはかり、

「MRSA 保菌者に対する術前除菌の有用性の検討」のための大規模前向き臨床研究に向けた科学的かつ倫理的なエビデンスを担保し、次年度以降の臨床研究プロトコルを作成することを目的とした。

B. 研究方法

MRSA 術前除菌に関する日本の現況を把握するために、日本外科学会指定施設ならびに大阪大学外科学講座関連施設における術前 MRSA スクリーニングならびに術前 MRSA 除菌操作についてのアンケート調査を行った。

また、術前 MRSA 除菌操作と術後感染症発生率との関連性について、後ろ向き研究では MRSA 保菌者を対象とし、前向き研究では MRSA スクリーニングを実施された症例を対象とし、年齢、PS、Physical Status、術式などの背景因子を検討、術前 MRSA 除菌群と術前 MRSA 非除菌群の術後 (MRSA) 感染症の発生割合、感染症治癒までの日数、術後在院期間などを比較、術前 MRSA 除菌の有用性について検討した。

C. 研究結果

アンケート調査結果：

大阪大学外科学講座関連施設 72 施設 (一般消化器外科 39 施設、心臓血管外科 16 施設、呼吸器外科 17 施設) 中術前 MRSA スクリーニングを行っている施設は 48 施設 66.7% (一般消化器外科 22 施設 56.4%、心臓血管外科 13 施設 81.3%、呼吸器外科 13 施設 76.5%) であり、術前症例全例にスクリーニングを行っているのは 20 施設 27.8% (一般消化器外科 12.8%、心臓血管外科 62.5%、呼吸器外科 29.4%) であった (Fig. 1)。

MRSAスクリーニング'施行施設 (阪大関連施設)

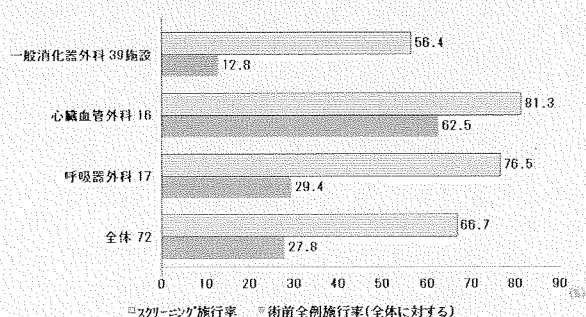


Fig. 1 大阪大学外科学講座関連施設における術前 MRSA スクリーニングに関する現況

次に MRSA 陽性症例に対し、術前 MRSA 除菌操作を行っている施設は、48 施設中 31 施設 64.6% (一般消化器外科 59%、心臓血管外科 84.6%、呼吸器外科 53.8%) であった (Fig. 2)。

また、除菌が成功したか否かの確認は、除菌施行施設 31 施設中 24 施設 77.4% (一般消化器外科 76.9%、心臓血管外科 81.8%、呼吸器外科 71.4%) で行われていた (Fig. 2)。

MRSA除菌施行ならびに除菌確認について (阪大外科関連・スクリーニング施行施設において)

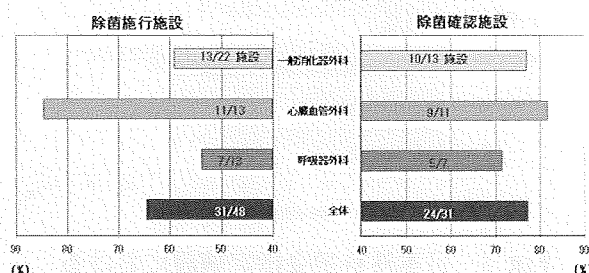


Fig. 2 大阪大学外科学講座関連施設における術前 MRSA 除菌とその確認についての現況

日本外科学会指定施設における MRSA 術前除菌に関するアンケート調査では、188 施設 (一般消化器外科 125 施設、心臓血管外科 30 施設、呼吸器外科 16 施設、小児外科 11 施設、乳腺内分泌外科 6 施設) 中術前 MRSA スクリーニングを行っている施設は 112 施設 59.6% (一般消化器外科 67 施設 53.6%、心臓血管外科 27 施設 90%、呼吸器外科 10 施設 62.5%、小児外科 6 施設 54.5%、乳腺内分泌外科 2 施設 33.3%) であり、術前症例全例にスクリーニングを行っているのは 46 施設 24.5% (一般消化器外科 15.2%、心臓血管外科 70%、呼吸器外科 31.3%、小児外科 9.1%、乳腺内分泌外科 0%) であった (Fig. 3)。

日本外科学会指定施設における MRSA 除菌の現状については、術前 MRSA 除菌操作を行っている施設は、112 施設中 86 施設 76.8% (一般消化器外科 68.7%、

心臓血管外科 100%、呼吸器外科 80%、小児外科 66.7%、乳腺内分泌外科 50%) であった (Fig. 4)。また、除菌が成功したか否かの確認は、除菌施行施設 86 施設中 67 施設 77.9% (一般消化器外科 71.7%、心臓血管外科 81.5%、呼吸器外科 87.5%、小児外科 100%、乳腺内分泌外科 100%) で行われていた (Fig. 4)。

**MRSAスクリーニング施行施設
(外科学会指定施設)**

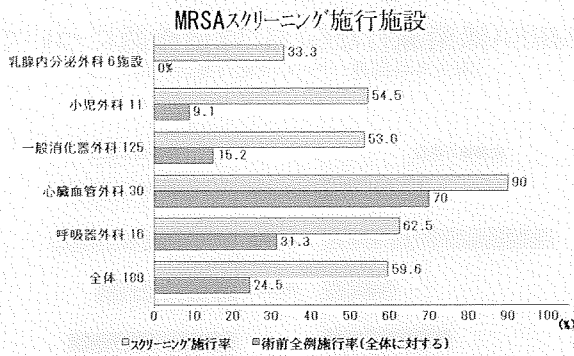


Fig. 3 日本外科学会指定施設における術前 MRSA スクリーニングに関する現況

**MRSA除菌施行ならびに除菌確認について
(外科学会指定施設スクリーニング施行施設において)**

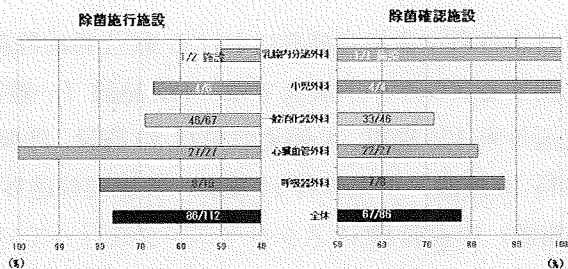


Fig. 4 日本外科学会指定施設における術前 MRSA 除菌とその確認についての現況

後ろ向き研究：

MRSA 術前除菌操作の有効性を検討するために、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院および関連病院において過去に行われた MRSA 保菌者手術症例 (心臓血管外科、消化器、呼吸器疾患) を対象として、MRSA を術前に除菌した群 (術前 MRSA 除菌群) と除菌しなかった群 (術前 MRSA 非除菌群)

の術後感染症の発生割合を比較し、術前 MRSA 除菌の有用性を検討した (Fig. 5)。

MRSA 保菌者 129 例の症例を登録し、術前除菌有群 (76 例)、術前除菌無群 (36 例)、除外症例 (17 例) で検討すると、術後感染症は、術前除菌有群で 16 例、術前除菌無群で 5 例であり、術後感染症発生割合は、術前除菌有群で 0.2105 (95%信頼区間: 0.1253~0.3192)、術前除菌無群で 0.1388

(95%信頼区間: 0.0466~0.2949) であった。術前除菌の有無での術後感染症発生割合の比較に対する Fisher の正確検定は、 $p=0.4410$ であり、両群間で有意差を認めなかった (Fig. 6)。

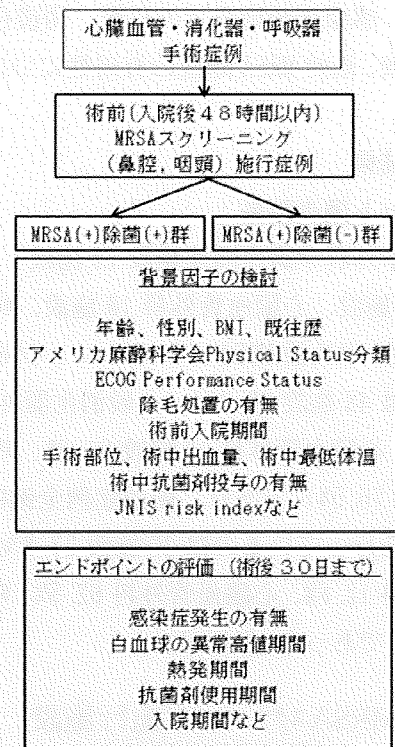


Fig. 5 後ろ向き研究の概要

後ろ向き研究による症例情報解析

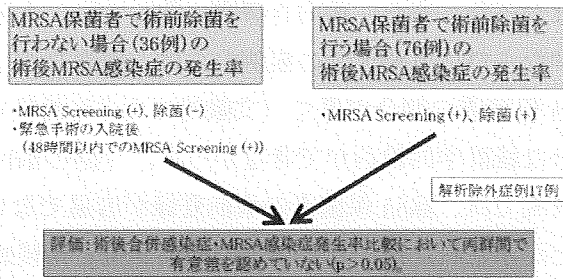


Fig. 6 後ろ向き研究における術後感染症発生率の検討

前向き研究:

MRSA 術前除菌操作の有効性を検討するために、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院において、良性・悪性を問わず、予定されていた手術においては術前に、緊急手術においては入院後 48 時間以内に鼻腔もしくは咽頭の MRSA スクリーニングが実施される症例（心臓血管外科、消化器、呼吸器疾患）を対象に、MRSA を術前に除菌した群（術前 MRSA 除菌群）と除菌しなかった群（術前 MRSA 非除菌群）の術後感染症の発生割合を比較し、術前 MRSA 除菌の有用性を検討した (Fig. 7)。

MRSA 除菌の方法は、ムピロシン軟膏ならびにイソジンを用い、除菌の確認を除菌開始後 1 週間目で行い、除菌が不十分な場合は再度除菌を行うこととした (Fig. 8)。

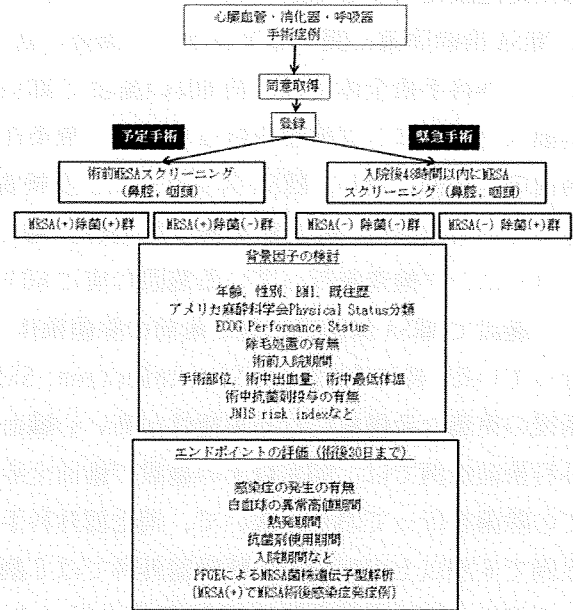


Fig. 7 前向き研究の概要

前向き研究では、登録症例数 87 例中逸脱症例 20 例を除いた（心臓・血管 15 例、呼吸器 17 例、消化器 34 例、呼吸器+消化器 1 例）で解析を行った。術後感染症症例は 9 例で発生割合は 0.1343（95%信頼区間: 0.0633~0.2397）であった。しかしながら、術前 MRSA 保菌者は 1 例のみと極端に少なかったため、背景因子ならびにエンドポイントの評価は解析ができなかった。

除菌の実際

緊急症例(コントロールとなる)

入院後、48時間以内に院内および外部用のサンプルを採る。

予定症例

外来初診時、鼻腔、咽頭培養の検体を、院内のみで提出。

鼻腔(+)の場合、バクロバン軟膏を3日間処方。1本/日
咽頭(+)の場合、イソジンガーグルを処方、歯磨きを行う。
MRSA(+)の場合、外注検体を提出。

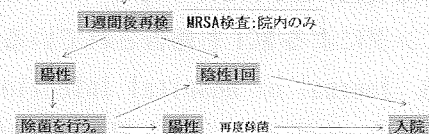


Fig. 8 MRSA 除菌方法ならびに除菌の確認方法

D. 考察

大阪大学外科学講座関連施設ならびに日本外科

学会指定施設に対する MRSA スクリーニングならびに MRSA 術前除菌に関するアンケート調査の結果より、外科手術全体では、約 60%の施設で MRSA の術前スクリーニング検査を行っており、無条件に術前の全症例に対し、MRSA スクリーニング検査を行っている施設は、約 25% であった。また、MRSA スクリーニング検査を行っている施設の実に 60% 以上の施設で MRSA 保菌者に対し術前の除菌操作を行っている。特に Surgical Site Infection; SSI が術後の重篤な合併症になる可能性が高い心臓血管外科術前症例では、90%以上の施設で術前全症例での除菌を行っており、次いで、消化器外科手術症例で 6 割以上の施設で、呼吸器外科では 5 割以上の施設で術前症例全例の MRSA 除菌を行っている。各領域について細かく検討すると、特に消化器外科手術前症例では、特に食道癌術前の MRSA 保菌者に対する除菌が多くなされており、これも SSI が術後経過に多大な影響を及ぼす可能性が高いためであると考えられる。

また、除菌方法は主にムピロシン軟膏の塗布がなされているが、除菌がうまくいかなかった症例や、手術までの日数が少ない場合には、抗生剤の点滴投与や経口投与がなされることもある。

これまでの結果より、各施設によって、MRSA スクリーニングに対する方針や、MRSA 保菌者に対する術前除菌に対して統一したプロトコルはなく、これまでも経験、術後のリスク、訴訟対策などの要因から各施設で独自の判断で行われていることが明らかとなった。

PCR 法により迅速に MRSA 保菌者の診断が可能となった現在、MRSA に対するユニバーサル・スクリーニングによる RCT も報告されているが (JAMA 2008, Journal of Hospital Infection 69, 315-320)、依然として MRSA 保菌者に対するムピロシン軟膏を用いた MRSA 除菌の効果に関する報告はなされておらず、日本外科学会が中心となり MRSA 保菌者に対する術前 MRSA 除菌のガイドラインを策定することが必要であると考えられた。

後ろ向き研究に関しては、大阪大学ならびに九州大学とその関連施設の症例を検討することで、術前 MRSA 除菌が術後感染症に有効であるとは言えなかった。また、前向き研究に関しては、大阪大学ならびに九州大学の症例からは、残念ながら MRSA 保菌者の割合が低く (文献的にも 3%前後)、十分な統計学的検討ができなかった。今回の前向き研究では、MRSA 保菌者の術前登録が容易でないことが示されたが、これまでの術前除菌と術後感染症との関連を考察した文献でも、やはり MRSA 保菌者の割合が少ないために、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌保菌者を対象とした術前除菌と術後感染症についての検討がなされている。今後は、少なくとも後ろ向き研究においては術前 MRSA 除菌操作が術後の感染症の発生率に影響を及ぼしていないため、また、各手術領域に関してリアルタイムのモニタリングを行う事で、MRSA 非除菌による術後感染症のリスクを軽減し、倫理的に大規模前向き研究を行う事は問題ないと考え、今後大規模多施設共同無作為化比較試験を行い、(Fig. 9, 10)、MRSA 保菌者の症例数を蓄積し、MRSA 術前除菌の適正化を図り、質の高いガイドラインが策定できると考えられた。また、大規模試験に伴うデータ解析などのノウハウも今回の Feasibility Study で蓄えられ、今後は他の施設の統計家とも協力し、体制を強化する予定である。

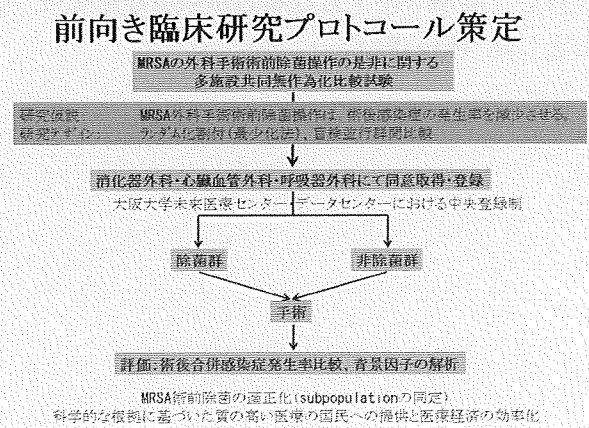


Fig. 9 前向き臨床研究 (多施設共同無作為化比較試験) のプロトコル

前向き臨床研究プロトコール策定

研究計画	
●試験材料:	MRSA菌液(メロニンカシカム水和物20 mg/1g含有) 白色マヒンククレブシエラ菌液
●対象疾患:	本研究課題研究組織に所属する分担者の所属研究機関で遂行される消化器外科、心臓外科、呼吸器外科の術前症例を本研究の対象疾患とする。
●術前管理:	術前管理、術前患者準備、各疾患における予防的抗菌剤投与方法は標準投与方法を作成、統一する。
●術後管理:	手術部位感染の有無を観察し、術後感染症が疑われた場合は細菌培養検査を行う。
●評価項目:	主要評価項目…術後合併感染症の発症率 副次評価項目…部位別感染発生率、感染兆候の出現日数、術後30日目までの評価、術後在院日数
●背景因子:	性別、年齢、身長、体重、糖尿病の有無、入院歴、皮膚病の有無、手術術式、術前検査(検血、肝腎機能、CRPなど)、PS、JNISスコアなど
研究方法	
●上記評価項目について、各機関での比較を行い、また背景因子について要約統計量を算出、データの型に応じた適切な統計的諸法を用いて解析を行う。	

Fig. 10 前向き臨床研究（多施設共同無作為化比較試験）のプロトコール

E. 結論

今回の Feasibility Study では、日本における外科手術術前の MRSA スクリーニングが、6 割以上の施設で行われており、そのうちの 6 割以上の施設で MRSA 保菌者に対する術前除菌操作が行われていた。しかしながら、これらの施設での除菌操作は独自のプロトコールで行われており、今後外科学会としてのガイドラインを策定する必要があると考えられた。

大阪大学、九州大学において後ろ向き研究ならびに前向き研究を行った。後ろ向き研究においては、術前 MRSA 除菌の有無が術後感染症の発生率に影響を与えなかった。また、前向き研究に関しては、症例数が少なく、MRSA 保菌者の割合が少なかつたために統計解析が十分に行えなかったが、今後外科学会臨床研究推進委員会の協力のもとに、大規模多施設研究を行い、その研究結果によって得られたエビデンスを基盤として「MRSA 保菌者に対する術前除菌についてのガイドライン」を策定する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. Adachi I, Matsumiya G, Sakaguchi T, Kuratani T,

Miyagawa S, Yamauchi T, Saito S, Sawa Y. Ventricular assist device infection necessitating device exchange following extensive myocardial resection. J Artif Organs. 2009; 12(4);271-273

2. Sawa Y, Tatsumi E, Funakubo A, Horiuchi T, Iwasaki K, Kishida A, Masuzawa T, Matsuda K, Nishimura M, Nishimura T, Tomizawa Y, Yamaoka T, Watanabe H. Journal of Artificial Organs 2008 the year in review. J Artif Organs. 2009; 12(1);1-7

3. Inoue M, Minami M, Fukushima N, Ichikawa H, Sawa Y, Okumura M, Date H. Bilateral lung transplantation with closure of ventricular septal defect in a patient with Eisenmenger syndrome. Gen Thorac Cardiac Surg. 2010 58(1);25-28

4. Shudo Y, Matsumiya G, Takeda K, Matue H, Taniguchi K, Sawa Y. Novel software package for quantifying local circumferential myocardial stress. Int J Cardiol. 2010, 9

5. Kitabayashi K, Siltanen A, Pättilä T, Mahar MA, Tikkanen I, Koponen J, Ono M, Sawa Y, Kankuri E, Harjula A. Bcl-2 Expression Enhances Myoblast Sheet Transplantation Therapy for Acute Myocardial Infarction. Cell Transplant. 2010 Jan 20

6. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Kuratani T, Sawa Y. Risk factor analysis of long-term support with left ventricular assist system. Circ J. 2010 Mar 25;74(4):715-22. Epub 2010 Feb 17.

7. Ohkawara H, Fukushima N, Kitagawa T, Ito T, Masutani Y, Sawa Y. Tissue procurement

- system in Japan: the role of a tissue bank in medical center for translational research, Osaka University Hospital. *Transplant Proc.* 2010 Jan-Feb;42(1):190-2.
8. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yamauchi T, Kuratani T, Sawa Y. Cardiac fibrosis and cellular hypertrophy decrease the degree of reverse remodeling and improvement in cardiac function during left ventricular assist. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Jun 29(6):672-679. Epub 2010 Feb 25.
 9. Okura H, Yamashita S, Ohama T, Saga A, Yamamoto-Kakuta A, Hamada Y, Sougawa N, Ohyama R, Sawa Y, Matsuyama A. HDL/Apolipoprotein A-I Binds to Macrophage-Derived Progranulin and Suppresses its Conversion into Proinflammatory Granulins. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Jun 30;17(6):568-577. Epub 2010 Mar 9.
 10. Hata H, Bär A, Dorfman S, Vukadinovic Z, Sawa Y, Haverich A, Hilfiker A. Engineering a novel three-dimensional contractile myocardial patch with cell sheets and decellularised matrix. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Mar 22. [Epub ahead of print]
 11. Kuratani T, Kato M, Shirakawa Y, Shimamura K, Sawa Y. Long-term results of hybrid endovascular repair for thoraco-abdominal aortic aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Mar 30. [Epub ahead of print]
 12. Takeda K, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yamauchi T, Shudo Y, Izutani H, Sawa Y. Impact of untreated mild-to-moderate mitral regurgitation at the time of isolated aortic valve replacement on late adverse outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Mar 31. [Epub ahead of print]
 13. Adachi I, Kuratani T, Shirakawa Y, Ueno T, Matsumiya G, Sawa Y. Application of a homemade stent graft to the pulmonary arteries in a patient with total cavopulmonary connection. *J Vasc Surg.* 2010 May;51(5):1268-71.,
 14. Matsumiya G, Saitoh S, Sakata Y, Sawa Y. Myocardial recovery by mechanical unloading with left ventricular assist system. *Circ J.* 2009 Aug;73(8):1386-92.
 15. Miyagawa S, Matsumiya G, Funatsu T, Yoshitatsu M, Sekiya N, Fukui S, Hoashi T, Hori M, Yoshikawa H, Kanakura Y, Ishikawa J, Aozasa K, Kawaguchi N, Matsuura N, Myoui A, Matsuyama A, Ezoe S, Iida H, Matsuda H, Sawa Y. Combined autologous cellular cardiomyoplasty using skeletal myoblasts and bone marrow cells for human ischemic cardiomyopathy with left ventricular assist system implantation: report of a case. *Surg Today.* 2009;39(2):133-6.
 16. Hoashi T, Matsumiya G, Miyagawa S, Ichikawa H, Ueno T, Ono M, Saito A, Shimizu T, Okano T, Kawaguchi N, Matsuura N, Sawa Y. Skeletal myoblast sheet transplantation improves the diastolic function of a pressure-overloaded right heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Aug;138(2):460-7.
 17. Hoashi T, Ichikawa H, Ueno T, Kogaki S, Sawa Y. Steroid pulse therapy for protein-losing

enteropathy after the Fontan operation. Apr;15(2):93-7.
Congenit Heart Dis. 2009 Jul;4(4):284-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

18. Saito S, Matsumiya G, Fukushima N,
Sakaguchi T, Fujita T, Ueno T, Miyagawa S,
Yamauchi A, Sawa Y. Successful treatment of
cardiogenic shock caused by humoral cardiac
allograft rejection. Circ J. 2009
May;73(5):970-3.

19. Saito S, Matsumiya G, Ueno T, Sakaguchi T,
Kuratani T, Ichikawa H, Sawa Y. Bench
replacement of donor aortic valve before
orthotopic heart transplantation. J Heart Lung
Transplant. 2009 Sep;28(9):981-3.

20. Saito S, Kawasaki T, Kuratani T, Matsumiya G,
Ichikawa H, Matsue H, Yoshitatsu M, Sawa Y.
Iliocrural Long bypaws using the deep femoral
artery as a midway outflow for lib salvage: Report
of a case. Int J Angiol 46(1):56-66:2009

21. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Fujita T,
Kuratani T, Ichikawa H, Sawa Y. Long-term
medical control of inflow cuff infection in a patient
with a left ventricular assist system. J Artif
Organs. 2009;12(1):58-60.

22. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Fujita T,
Kuratani T, Ichikawa H, Sawa Y. Fifteen-year
experience with Toyobo paracorporeal left
ventricular assist system. J Artif Organs.
2009;12(1):27-34.

23. Yamauchi T, Masai T, Takeda K, Kainuma S,
Sawa Y. Percutaneous cardiopulmonary support
after acute myocardial infarction at the left main
trunk. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の外科手術術前除菌操作の是非に関する Feasibility Study

研究分担者 前原喜彦 九州大学消化器・総合外科・教授

研究要旨

日本外科学会臨床研究推進委員会の協力のもと、日本外科学会指定施設の MRSA スクリーニングならびに MRSA 保菌者に対する術前除菌の現況を調査した。心臓外科、消化器外科、呼吸器外科などでのスクリーニング、術前除菌の施行施設の割合は異なるが、全体では 6 割近い施設でスクリーニングが行われ、そのうち 8 割近い施設で MRSA 保菌者に対する術前除菌操作が行われていた。九州大学においては MRSA 保菌者に対する術前除菌は行っておらず、MRSA 保菌者に対し術前除菌操作を行ってきた大阪大学との前向き研究において、術前非除菌群の症例集積を担当した。また、後ろ向き研究においては、関連施設とともに、症例を大阪大学医学部附属病院未来医療センター・データセンターに登録した。後ろ向き研究では、術前 MRSA 除菌操作の有無で術後感染症発生率に有意差を認めなかった。また、前向き研究では、MRSA 保菌者の症例数が少なかったために、統計学的解析が十分とは行えなかった。今回の結果をふまえ、今後日本外科学会臨床研究推進委員会が協力し、MRSA 術前除菌操作の多施設共同無作為比較試験を行い、適正な MRSA 術前除菌操作のためのガイドライン策定を行いたい。

A. 研究目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA; Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus）による医療関連感染は、1972 年の時点では米国疾病予防管理センター（CDC）に報告された黄色ブドウ球菌の医療関連感染件数の 2% を占めるにすぎなかったが、今日では 60% を超えている。英国においても同様の傾向を認めており、1990 年代の初頭は黄色ブドウ球菌による菌血症のうち MRSA の占める割合は 2% にすぎなかったが、現在では約 40% を占めている（European Antimicrobial Resistance Surveillance System: EARSS, 2006）。日本は世界的にみると MRSA 感染の発生率が高く、2001 年に血液感染患者から分離した黄色ブドウ球菌のうち、70% 近くがメチシリン耐性であり、これまでの Surveillance により入院患者の 5~10% が MRSA 保菌者であることが判明している

（Fujita N. : MRSA 保菌のリスクと除菌の意義は？; EBM ジャーナル 2008; 9 (3) 46-50）。

現在多くの施設で、MRSA 保菌者であれば、術前に予めムピロシンによる除菌を行ってから手術を行っているが、手術後感染症防止のための MRSA 術前除菌については、CDC の MRSA 対策でも勧告はない。ムピロシンによる除菌の効果は、MRSA を含む黄色ブドウ球菌において一過性であり、その有効性に関しては十分なエビデンスが得られていない（Loeb M. et al. : Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD003340）。

これまでに術前鼻腔の黄色ブドウ球菌保菌が SSI の発症に関与することや、カテーテル感染との関係が示されているが、Wilcox らは、術前 5 日間のムピロシンの塗布と 2% トリクロサン浴が、術後 MRSA 感染を有意に減少させ、耐性菌も問題とな

らなかつたことを報告している (Wilcox MH, et al.: Use of preoperative mupirocin to prevent methicillin-resistant Staphylococcus aureus orthopaedic surgical site infections. J Hosp Infect 2004; 58:90-91)。しかし、2002 年には 891 例の鼻腔に黄色ブドウ球菌を保菌する患者に術前ムピロシン軟膏塗布による除菌を行った Randomized controlled trial を行い、黄色ブドウ球菌による院内感染が、7.7%から 4.0%へと有意に減少したと報告しているが、SSI の発症率は、5.9%から 3.7%と有意差を認めず、3,864 例を対象とした全手術症例にムピロシンを塗布する RCT では、SSI 発症率は、2.3%と 2.4%で、SSI の発症頻度を減少させることはできなかつたと報告している。このように MRSA の除菌ならびに術前除菌による術後感染症に対する有効性は、十分なエビデンスが得られていない。

これまで、MRSA 保菌者であれば、予め除菌操作を行つたのち、外科的手術を行なつていた。しかし、その医学的根拠は実は上記の如く薄弱である。CDC の MRSA 対策でも手術後感染症防止のために鼻腔にムピロシンを塗布し除菌することについての勧告はなく、またムピロシンを多用するとムピロシン耐性 MRSA が増加することが懸念される。

術後 MRSA 感染症は、MRSA 術前検査を行うことで術後感染症発症リスクは低減したのではないかとされているが、MRSA 対策とほぼ同時期にわが国に米国 CDC 院内感染予防ガイドラインが導入されたこともあり、これが大きく寄与しているとの議論もある。MRSA の除菌がどれほど寄与しているか不明であり、術前除菌操作が本当に必要なのか、むしろ菌交代現象を惹起しているのではないかと想定される。

それゆえ、現状行なわれている MRSA 保菌者に対する除菌操作の有用性に関する検証は不十分である。本研究は、漫然と行なわれてきた MRSA 保菌者に対する術前除菌が有用であるかを検討するため、そのエビデンスとなる情報収集をはかり、また当

該情報・症例情報を基に次年度以降の臨床研究プロトコールを作成、それを基に大規模前向き臨床研究を行なうための Feasibility Study である。本臨床研究の primary endpoint を術後感染発生割合とし、secondary endpoint を感染発症時の感染徴候持続期間、術後在院日数等とした。本臨床研究の結果は、科学的な根拠に基づいた質の高い医療の提供と医療経済の効率化に貢献できると考える。

本研究における目的は、MRSA の術前除菌操作が必要であるか否かの検討を行なうことである。MRSA 保菌者への術前除菌の術後感染症に対する有効性について十分なエビデンスは得られていない。それ故、本邦においては、MRSA 保菌者に対する術後感染症制御のための術前除菌について、術前 MRSA スクリーニングの有無を含め、各施設が独自の方針を立てている。本研究は、漫然と行なわれてきた MRSA 保菌者に対する術前除菌が、術後感染症の発生抑制に有用であるかを検討するため、そのエビデンスとなる情報収集をはかり、

「MRSA 保菌者に対する術前除菌の有用性の検討」のための大規模前向き臨床研究に向けた科学的かつ倫理的なエビデンスを担保し、次年度以降の臨床研究プロトコールを作成することを目的とした。

B. 研究方法

MRSA 術前除菌に関する日本の現況を把握するために、日本外科学会指定施設における術前 MRSA スクリーニングならびに術前 MRSA 除菌操作についてのアンケート調査を行つた。

また、術前 MRSA 除菌操作と術後感染症発生率との関連性について、後ろ向き研究では MRSA 保菌者を対象とし、前向き研究では MRSA スクリーニングを実施された症例を対象とし、術前 MRSA 除菌の有用性について検討した。

C. 研究結果

アンケート調査結果：

日本外科学会指定施設における MRSA 術前除菌

に関するアンケート調査では、188 施設（一般消化器外科 125 施設、心臓血管外科 30 施設、呼吸器外科 16 施設、小児外科 11 施設、乳腺内分泌外科 6 施設）中術前 MRSA スクリーニングを行っている施設は 112 施設 59.6%（一般消化器外科 67 施設 53.6%、心臓血管外科 27 施設 90%、呼吸器外科 10 施設 62.5%、小児外科 6 施設 54.5%、乳腺内分泌外科 2 施設 33.3%）であり、術前症例全例にスクリーニングを行っているのは 46 施設 24.5%（一般消化器外科 15.2%、心臓血管外科 70%、呼吸器外科 31.3%、小児外科 9.1%、乳腺内分泌外科 0%）であった (Fig. 1)。

日本外科学会指定施設における MRSA 除菌の現状については、術前 MRSA 除菌操作を行っている施設は、112 施設中 86 施設 76.8%（一般消化器外科 68.7%、心臓血管外科 100%、呼吸器外科 80%、小児外科 66.7%、乳腺内分泌外科 50%）であった (Fig. 4)。また、除菌が成功したか否かの確認は、除菌施行施設 86 施設中 67 施設 77.9%（一般消化器外科 71.7%、心臓血管外科 81.5%、呼吸器外科 87.5%、小児外科 100%、乳腺内分泌外科 100%）で行われていた (Fig. 2)。

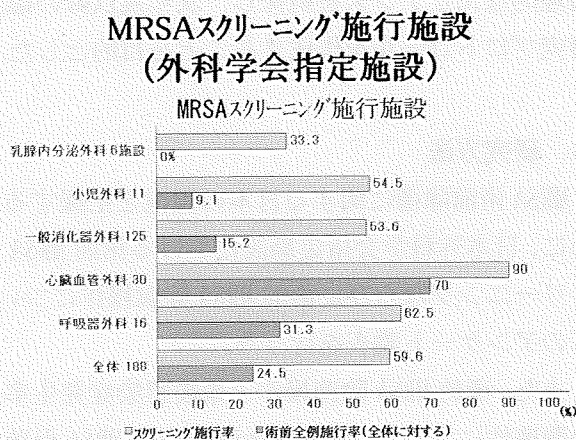


Fig. 1 日本外科学会指定施設における術前 MRSA スクリーニングに関する現況

MRSA除菌施行ならびに除菌確認について (外科学会指定施設スクリーニング施行施設において)

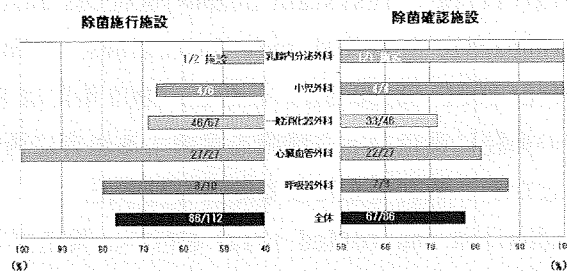


Fig. 2 日本外科学会指定施設における術前 MRSA 除菌とその確認についての現況

後ろ向き研究：

MRSA 術前除菌操作の有効性を検討するために、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院および関連病院において過去に行われた MRSA 保菌者手術症例（心臓血管外科、消化器、呼吸器疾患）を対象として、MRSA を術前に除菌した群（術前 MRSA 除菌群）と除菌しなかった群（術前 MRSA 非除菌群）の術後感染症の発生割合を比較し、術前 MRSA 除菌の有用性を検討した (Fig. 3)。

MRSA 保菌者 129 例の症例を登録し、術前除菌有群 (76 例)、術前除菌無群 (36 例)、除外症例 (17 例) で検討すると、術後感染症は、術前除菌有群で 16 例、術前除菌無群で 5 例であり、術後感染症発生割合は、術前除菌有群で 0.2105 (95%信頼区間: 0.1253~0.3192)、術前除菌無群で 0.1388

(95%信頼区間: 0.0466~0.2949) であった。術前除菌有無での術後感染症発生割合の比較に対する Fisher の正確検定は、 $p=0.4410$ であり、両群間で有意差を認めなかった (Fig. 4)。

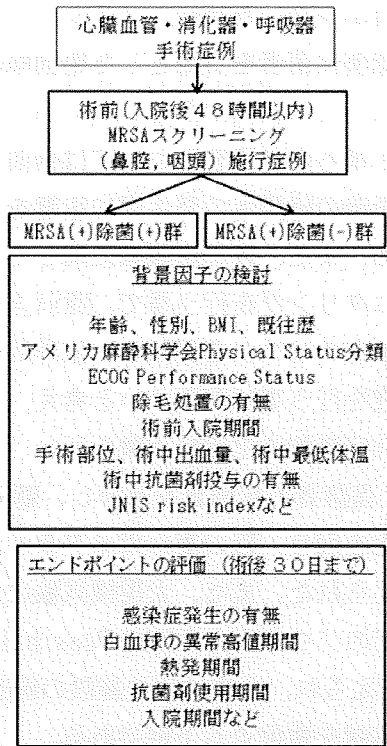


Fig. 3 後ろ向き研究の概要

後ろ向き研究による症例情報解析

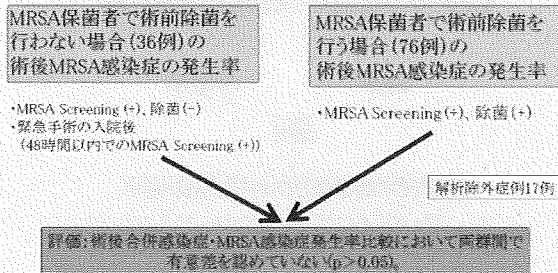


Fig. 4 後ろ向き研究における術後感染症発生率の検討

前向き研究：

MRSA 術前除菌操作の有効性を検討するために、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院において、良性・悪性を問わず、予定されていた手術においては術前に、緊急手術においては入院後 48 時間以内に鼻腔もしくは咽頭の MRSA スクリーニングが実施される症例（心臓血管外科、消化器、呼吸器疾患）を対象に、MRSA を術前に除菌した群（術前

MRSA 除菌群）と除菌しなかった群（術前 MRSA 非除菌群）の術後感染症の発生割合を比較し、術前 MRSA 除菌の有用性を検討した (Fig. 5)。

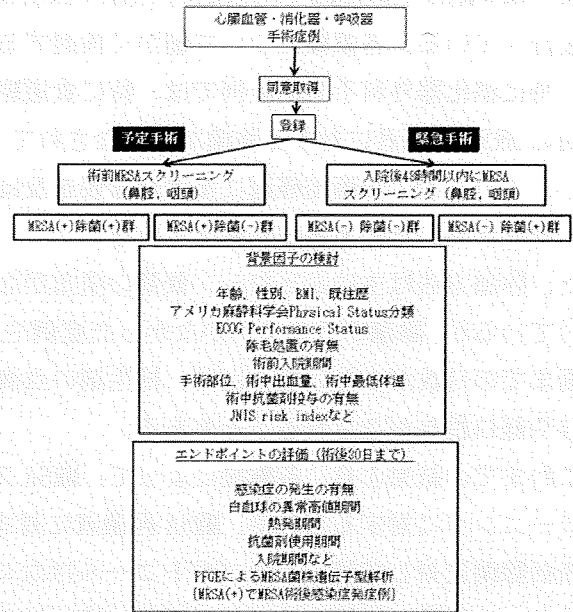


Fig. 5 前向き研究の概要

前向き研究では、登録症例数 87 例中逸脱症例 20 例を除いた（心臓・血管 15 例、呼吸器 17 例、消化器 34 例、呼吸器+消化器 1 例）で解析を行った。術後感染症症例は 9 例で発生割合は 0.1343（95%信頼区間：0.0633~0.2397）であった。しかしながら、術前 MRSA 保菌者は 1 例のみと極端に少なかったため、背景因子ならびにエンドポイントの評価は解析ができなかった。

D. 考察

日本外科学会指定施設に対する MRSA スクリーニングならびに MRSA 術前除菌に関するアンケート調査の結果より、外科手術全体では、約 60%の施設で MRSA の術前スクリーニング検査を行っており、無条件に術前の全症例に対し、MRSA スクリーニング検査を行っている施設は、約 25% であった。また、MRSA スクリーニング検査を行っている施設の実に 60%以上の施設で MRSA 保菌者に対し術前の除菌操作を行っている。特に Surgical Site Infection; SSI が術後の重篤な合併症になる可能

性が高い心臓血管外科術前症例では、90%以上の施設で術前全症例での除菌を行っており、次いで、消化器外科手術症例で6割以上の施設で、呼吸器外科では5割以上の施設で術前症例全例のMRSA除菌を行っている。各領域について細かく検討すると、特に消化器外科手術前症例では、特に食道癌術前のMRSA保菌者に対する除菌が多くなされており、これもSSIが術後経過に多大な影響を及ぼす可能性が高いためであると考えられる。

また、除菌方法は主にムピロシン軟膏の塗布がなされているが、除菌がうまくいかなかった症例や、手術までの日数が少ない場合には、抗生剤の点滴投与や経口投与がなされることもある。

これまでの結果より、各施設によって、MRSAスクリーニングに対する方針や、MRSA保菌者に対する術前除菌に対して統一したプロトコールはなく、これまでも経験、術後のリスク、訴訟対策などの要因から各施設で独自の判断で行われていることが明らかとなった。

PCR法により迅速にMRSA保菌者の診断が可能となった現在、MRSAに対するユニバーサル・スクリーニングによるRCTも報告されているが(JAMA 2008, Journal of Hospital Infection 69, 315-320)、依然としてMRSA保菌者に対するムピロシン軟膏を用いたMRSA除菌の効果に関する報告はなされておらず、日本外科学会が中心となりMRSA保菌者に対する術前MRSA除菌のガイドラインを策定することが必要であると考えられた。

後ろ向き研究に関しては、大阪大学ならびに九州大学とその関連施設の症例を検討することで、術前MRSA除菌が術後感染症に有効であるとは言えなかった。また、前向き研究に関しては、大阪大学ならびに九州大学の症例からは、残念ながらMRSA保菌者の割合が低く(文献的にも3%前後)、十分な統計学的検討ができなかった。今回の前向き研究では、MRSA保菌者の術前登録が容易でないことが示されたが、これまでの術前除菌と術後感染症との関連を考察した文献でも、やはりMRSA保

菌者の割合が少ないために、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌保菌者を対象とした術前除菌と術後感染症についての検討がなされている。今後は、少なくとも後ろ向き研究においては術前MRSA除菌操作が術後の感染症の発生率に影響を及ぼしていないため、また、各手術領域に関してリアルタイムのモニタリングを行う事で、MRSA非除菌による術後感染症のリスクを軽減し、倫理的に大規模前向き研究を行う事は問題ないと考え、今後大規模多施設共同無作為化比較試験を行い、(Fig. 9, 10)、MRSA保菌者の症例数を蓄積し、MRSA術前除菌の適正化を図り、質の高いガイドラインが策定できると考えられた。また、大規模試験に伴うデータ解析などのノウハウも今回のFeasibility Studyで蓄えられ、今後は他の施設の統計家とも協力し、体制を強化する予定である。

前向き臨床研究プロトコール策定

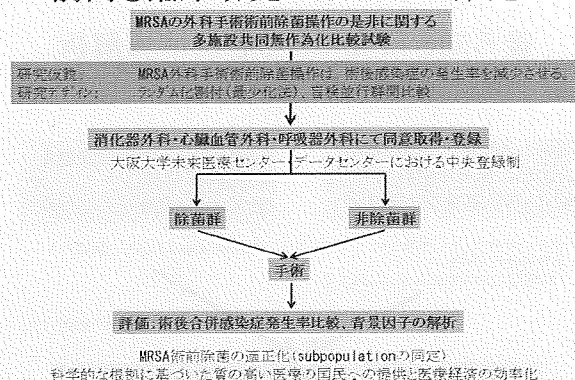


Fig. 9 前向き臨床研究(多施設共同無作為化比較試験)のプロトコール

前向き臨床研究プロトコール策定

研究計画	
●試験材料:	ミビロン軟膏(ミビロンカルキウム水和物20 mg/1g含有) 白色グレートグリセニウム軟膏
●対象疾患:	本研究課題研究組織に所属する分担者の所属研究機関で施行される消化器外科、心臓外科、呼吸器外科の術前症例を本研究の対象疾患とする。
●術前管理:	術前管理、術前患者準備、各疾患における予防的抗菌剤投与方法は標準投与方法を作成、統一する。
●術後管理:	手術部位感染の有無を観察し、術後感染症が疑われた場合は細菌培養検査を行う。
●評価項目:	主要評価項目…術後合併感染症の発生率 副次評価項目…部位別感染発生率、感染兆候の出現日数、術後30日目までの評価、術後在院日数
●背景因子:	性別、年齢、身長、体重、糖尿病の有無、入院歴、皮膚病歴の有無、手術術式、術前検査(検血、肝腎機能、CRPなど)、PS、JNISコアなど
研究方法	
●上記評価項目について、各群間での比較を行い、また背景因子について要約統計量を算出、データの型に応じた適切な統計的諸法を用いて解析を行う。	

Fig. 10 前向き臨床研究（多施設共同無作為化比較試験）のプロトコール

E. 結論

今回の Feasibility Study では、日本における外科手術術前の MRSA スクリーニングが、6 割以上の施設で行われており、そのうちの 6 割以上の施設で MRSA 保菌者に対する術前除菌操作が行われていた。しかしながら、これらの施設での除菌操作は独自のプロトコールで行われており、今後外科学会としてのガイドラインを策定する必要があると考えられた。

大阪大学、九州大学において行われた後ろ向き研究ならびに前向き研究において、後ろ向き研究では、術前 MRSA 除菌の有無が術後感染症の発生率に影響を与えなかった。また、前向き研究では、症例数が少なく、MRSA 保菌者の割合が少なかったために統計解析が十分に行えなかったが、今後外科学会臨床研究推進委員会の協力のもとに、大規模多施設研究を行い、その研究結果によって得られたエビデンスを基盤として「MRSA 保菌者に対する術前除菌についてのガイドライン」を策定する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. Oki E, Kakeji Y, Zhao Y, Yoshida R, Ando K, Masuda T, Ohgaki K, Morita M, Maehara Y. Chemosensitivity and survival in gastric cancer patients with microsatellite instability. *Ann Surg Oncol.* 16(9):2510-2515,2009
2. Iguchi T, Aishima S, Sanefuji K, Fujita N, Sugimachi K, Gion T, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Both fibrous capsule formation and extracapsular penetration are powerful predictors of poor survival in human hepatocellular carcinoma: a histological assessment of 365 patients in Japan. *Ann Surg Oncol.* 16(9):2539-2546,2009
3. Itoh S, Morita K, Ueda S, Sugimachi K, Yamashita Y, Gion T, Fukuzawa K, Wakasugi K, Taketomi A, Maehara Y. Long-Term Results of Hepatic Resection Combined with Intraoperative Local Ablation Therapy for Patients with Multinodular Hepatocellular Carcinomas. *Ann Surg Oncol.* 16(12):3299-3307,2009
4. Shirabe K, Kajiyama K, Harimoto N, Gion T, Tsujita E, Abe T, Wakiyama S, Nagaie T, Maehara Y. Early outcome following hepatic resection in patients older than 80 years of age. *World J Surg.* 33(9):1927-1932,2009
5. Sanefuji K, Kayashima H, Iguchi T, Sugimachi K, Yamashita Y, Yoshizumi T, Soejima Y, Nishizaki T, Taketomi A, Maehara Y. Characterization of hepatocellular carcinoma developed after achieving sustained virological response to interferon therapy for hepatitis C. *J Surg Oncol.* 99(1):32-37,2009
6. Iguchi T, Aishima S, Umeda K, Sanefuji K, Fujita

N, Sugimachi K, Gion T, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Fascin expression in progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol. 100(7):575-579,2009

7. Shirabe K, Kajiyama K, Harimoto N, Masumoto H, Fukuya T, Ooya M, Maehara Y. Prognosis of hepatocellular carcinoma accompanied by microscopic portal vein invasion. World J Gastroenterol. 15(21):2632-2637,2009

8. Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, Yamaguchi S, Uehara H, Hashimoto N, Tsutsumi N, Tomikawa M, Koushi K, Harada N, Ikeda Y, Korenaga D, Takenaka K, Maehara Y. Technical standardization of laparoscopic splenectomy harmonized with hand-assisted laparoscopic surgery for patients with liver cirrhosis and hypersplenism. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 16(6):749-757,2009

9. Takeuchi H, Muto Y, Tashiro H. Clinicopathological characteristics of recurrence more than 10 years after surgery in patients with breast carcinoma. Anticancer Res. 29(8):3445-3448,2009

10. Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Iguchi T, Hashimoto N, Maehara Y. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation. Transplantation 88(3):303-307,2009

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の外科手術術前除菌操作の是非に関する Feasibility Study

研究分担者 大門貴志 兵庫医科大学・数学教室・講師

研究要旨

大阪大学ならびに九州大学とその関連施設により術前MRSA除菌操作と術後感染症発生割合に関する後ろ向き臨床研究ならびに、大阪大学と九州大学により術前MRSA除菌操作と術後感染症発生割合に関する前向き臨床研究を行い、そのデータ登録ならびにデータ解析を担当した。後ろ向き研究では、術前MRSA除菌操作の有無で術後感染症発生率に有意差を認めなかった。また、前向き研究では、MRSA保菌者の症例数が少なかったために、統計学的解析が十分には行えなかった。

A. 研究目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA; Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus）による医療関連感染は、1972年の時点では米国疾病予防管理センター（CDC）に報告された黄色ブドウ球菌の医療関連感染件数の2%を占めるにすぎなかったが、今日では60%を超えている。英国においても同様の傾向を認めており、1990年代の初頭は黄色ブドウ球菌による菌血症のうちMRSAの占める割合は2%にすぎなかったが、現在では約40%を占めている（European Antimicrobial Resistance Surveillance System: EARSS, 2006）。日本は世界的にみるとMRSA感染の発生率が高く、2001年に血液感染患者から分離した黄色ブドウ球菌のうち、70%近くがメチシリン耐性であり、これまでの Surveillance により入院患者の5~10%がMRSA保菌者であることが判明している（Fujita N. : MRSA保菌のリスクと除菌の意義は？;EBMジャーナル2008; 9(3)46-50）。

現在多くの施設で、MRSA保菌者であれば、術前に予めムピロシンによる除菌を行ってから手術を行っているが、手術後感染症防止のためのMRSA術前除菌については、CDCのMRSA対策でも勧告はない。ムピロシンによる除菌の効果は、MRSAを含む

黄色ブドウ球菌において一過性であり、その有効性に関しては十分なエビデンスが得られていない（Loeb M. et al. : Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization. Cochrane Database Syst Rev 2003;4:CD003340）。

これまでに術前鼻腔の黄色ブドウ球菌保菌がSSIの発症に関与することや、カテーテル感染との関係が示されているが、Wilcoxらは、術前5日間のムピロシンの塗布と2%トリクロサン浴が、術後MRSA感染を有意に減少させ、耐性菌も問題とならなかったことを報告している（Wilcox MH, et al. : Use of preoperative mupirocin to prevent methicillin-resistant Staphylococcus aureus orthopaedic surgical site infections. J Hosp Infect 2004; 58:90-91）。しかし、2002年には891例の鼻腔に黄色ブドウ球菌を保菌する患者に術前ムピロシン軟膏塗布による除菌を行った Randomized controlled trial を行い、黄色ブドウ球菌による院内感染が、7.7%から4.0%へと有意に減少したと報告しているが、SSIの発症率は、5.9%から3.7%と有意差を認めず、3,864例を対象とした全手術症例にムピロシンを塗布するRCTでは、SSI発症率は、2.3%と2.4%で、SSIの発症頻度を減少させることはできなかったと報告してい

る。このように MRSA の除菌ならびに術前除菌による術後感染症に対する有効性は、十分なエビデンスが得られていない。

これまで、MRSA 保菌者であれば、予め除菌操作を行ったのち、外科的手術を行っていた。しかし、その医学的根拠は実は上記の如く薄弱である。CDC の MRSA 対策でも手術後感染症防止のために鼻腔にムピロシンを塗布し除菌することについての勧告はなく、またムピロシンを多用するとムピロシン耐性 MRSA が増加することが懸念される。

術後 MRSA 感染症は、MRSA 術前検査を行うことで術後感染症発症リスクは低減したのではないかとされているが、MRSA 対策とほぼ同時期にわが国に米国 CDC 院内感染予防ガイドラインが導入されたこともあり、これが大きく寄与しているとの議論もある。MRSA の除菌がどれほど寄与しているか不明であり、術前除菌操作が本当に必要なのか、むしろ菌交代現象を惹起しているのではないかと想定される。

それゆえ、現状行なわれている MRSA 保菌者に対する除菌操作の有用性に関する検証は不十分である。本研究は、漫然と行なわれてきた MRSA 保菌者に対する術前除菌が有用であるかを検討するため、そのエビデンスとなる情報収集をはかり、また当該情報・症例情報を基に次年度以降の臨床研究プロトコールを作成、それを基に大規模前向き臨床研究を行なうための Feasibility Study である。本臨床研究の primary endpoint を術後感染発生割合とし、secondary endpoint を感染発症時の感染徴候持続期間、術後在院日数等とした。本臨床研究の結果は、科学的な根拠に基づいた質の高い医療の提供と医療経済の効率化に貢献できると考える。

本研究における目的は、MRSA の術前除菌操作が必要であるか否かの検討を行なうことである。MRSA 保菌者への術前除菌の術後感染症に対する有効性について十分なエビデンスは得られていない。それ故、本邦においては、MRSA 保菌者に対する術

後感染症制御のための術前除菌について、術前 MRSA スクリーニングの有無を含め、各施設が独自の方針を立てている。本研究は、漫然と行なわれてきた MRSA 保菌者に対する術前除菌が、術後感染症の発生抑制に有用であるかを検討するため、そのエビデンスとなる情報収集をはかり、

「MRSA 保菌者に対する術前除菌の有用性の検討」のための大規模前向き臨床研究に向けた科学的かつ倫理的なエビデンスを担保し、次年度以降の臨床研究プロトコールを作成することを目的とした。

B. 研究方法

MRSA 術前除菌に関する日本の現況を把握するために、日本外科学会指定施設における術前 MRSA スクリーニングならびに術前 MRSA 除菌操作についてのアンケート調査を行った。

また、術前 MRSA 除菌操作と術後感染症発生率との関連性について、後ろ向き研究では MRSA 保菌者を対象とし、前向き研究では MRSA スクリーニングを実施された症例を対象とし、術前 MRSA 除菌の有用性について検討した。

C. 研究結果

後ろ向き研究：

MRSA 術前除菌操作の有効性を検討するために、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院および関連病院において過去に行われた MRSA 保菌者手術症例（心臓血管外科、消化器、呼吸器疾患）を対象として、MRSA を術前に除菌した群（術前 MRSA 除菌群）と除菌しなかった群（術前 MRSA 非除菌群）の術後感染症の発生割合を比較し、術前 MRSA 除菌の有用性を検討した（Fig. 1）。

MRSA 保菌者 129 例の症例を登録し、術前除菌有群（76 例）、術前除菌無群（36 例）、除外症例（17 例）で検討すると、術後感染症は、術前除菌有群で 16 例、術前除菌無群で 5 例であり、術後感染症発生割合は、術前除菌有群で 0.2105（95%信頼区間：0.1253～0.3192）、術前除菌無群で 0.1388（95%信頼区間：0.0466～0.2949）であった。術