琉球大学学術リポジトリ

[シンポジウム]消化器外科手術後におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症例の検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, nosocomical infection, gastrointestinal surgery 作成者: 草野, 敏臣, 原, 淳二, 青木, 啓光, 白石, 祐之, 山田, 護, 山里, 将仁, 出口, 宝, 松本, 光之, 武藤, 良弘, Kusano, Toshiomi, Hara, Junji, Aoki, Hiromitsu, Shiraishi, Masayuki, Yamada, Mamoru, Yamazato, Masahito, Deguchi, Shigeru, Matsumoto, Mitsuyuki, Muto, Yoshihiro メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015992

消化器外科手術後におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症例の検討

草野敏臣、原　淳二、青木啓光、白石祐之、山田　護
山里将仁、出口　宝、松本光之、武藤良弘

琉球大学医学部外科学第一講座

Investigation on postoperative infectious disease caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in gastroenterological surgery

Toshiomi Kusano, Junji Hara, Hiromitsu Aoki, Masayuki Shiraishi, Mamoru Yamada, Masahito Yamazato, Shigeru Deguchi, Mitsuyuki Matsumoto, Yoshihiro Muto

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

ABSTRACT

[Objective] Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an increasingly common cause of nosocomical infections. The purpose of this study was to investigate prognostic factors of the postoperative MRSA infection in gastrointestinal surgery. [Materials and Methods] The clinical strains of MRSA were detected from 46 (40 men and 6 wemen) out of 1869 patients who were hospitalized in Department of surgery 1, University of the Ryukyus during January 1989 and July 1993. [Results] Twenty two patients died and 24 patients recovered. In this series, 40 patients (87%) recieved gastrointestinal surgery for malignant diseases. Four patients died of the causes directly related to the postoperative MRSA infection. Two of these patients died of sepsis with anastmotic leakage and other two, MRSA pneumonia. MRSA strains were detected from only pharyngeal culture at initial stage, however, the local infection developed MRSA pneumonia in proportion as the general states of patients becoming worse. [Conclusion] The postoperative MRSA infections were originated from compromised hosts such as the patients with intractable complications following major invasive surgery for malignant disease. *Ryukyu Med. J., 16(2)93～96, 1996*

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, nosocomical infection, gastrointestinal surgery

はじめに

最新医学の進歩は、疾病の診断および治癒率を向上させ延命期間の大幅な改善をみたが、易感染性患者（Compromised host）の数を急増せしめ、院内感染などの種々の問題を引き起こしている。その中で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）感染症は、外科領域で最も問題となっている。今回は特に消化器手術後におけるMRSA感染症について琉球大学医学部付属病院一般外科病棟の現況を述べ、MRSA感染症の予後不良因子とその誘因を明らかにする目的で以下の検討を行った。

対　象

1989年１月から1993年７月における当科入院症例中、種々の病巣からの細菌培養にてMRSAが検出された46例を対象にした。同期間の入院総数は1869名で、その2.5%の患者の病巣からMRSAが検出された。

46例中死亡例を22例に認め、うち癌死17例を除いた５例中、縫合不全に起因する汎発性腹膜炎が直接死因と考えられた外傷性十二指腸穿孔の１例を除いた４例をMRSA感染死亡例とし、MRSAの検出状況、混合感染の有無など諸条件について生存例と死亡例に分類し比較検討した。

結　果

１）対象症例の基礎疾患

生存例24例の基礎疾患は、悪性腫瘍（食道癌８例、大腸癌８例、胃癌３例）が19例（79.2%）と多く、良性疾患では重症の急性膵炎や腹膜炎など治療に難渋し入院期間が長期

におよんだ症例であった。

死亡例22例の基礎疾患は、外傷1例をのぞく21例が悪性腫瘍であり、直接死因がMRSA感染による症例の基礎疾患は、いずれも手術侵襲が大きい悪性腫瘍でまた術後合併症を併発したものであった。基礎疾患症例の性差をみると、生存例24例中21例、死亡例22例中19例が男性で、性差が顕著であった（表1）。

2）MRSA感染の誘因になった病態

生存例では、縫合不全3例、その他の術後合併症による再手術3例、二次的な気道感染や創感染6例であった。死亡例では、進行した悪性腫瘍で悪液質を呈した症例が5例と最も多く、次いで食道全摘後の縫合不全による体腔内廃液から4例に検出された。また化学療法に起因するMRSA感染症が4例に認められた。

MRSA感染死亡4症例は，縫合不全から敗血症へ移行した2例と、初期においては咽頭培養のみ検出されていたMRSAが、全身状態の悪化と共に、喀痰から検出されるようになりMRSA肺炎へ進展した2例であった（表2）。

3）混合感染の菌株と症例数

生存例の混合感染例は16例（66.7％）で、菌種はEnterococcus 8例、Pseudomonas 5例、Enterobacter 5例と常在菌が上位を占めていた。死亡例の混合感染例は16例（72.2％）で、Pseudomonas 11例、Candida 8例と弱毒菌による日和見感染の合併が更に顕著に認められ、常在菌による混合感染も多かった。しかし、MRSA感染死亡例4例中、混合感染なしが2例にみられ、混合感染とMRSA感染死亡においては、因果関係は認められなかった。また他の2例は、Staphylococcus, Candida感染1例、Proteus, Pseudomonas, Enterococcus感染1例であった（表3）。

表1　基礎疾患

生存例24例（男性21例・女性3例）		
食道癌	8	悪性疾患率（79.2％）
大腸癌	8	
胃癌	3	
急性膵炎	1	
難治性皮膚瘻	1	
腹膜炎	1	
胆石・総胆管結石	1	
胃潰瘍穿孔	1	

死亡例22例（男性19例・女性3例）		
大腸癌	8（1）	悪性疾患率（95.5％）
胃癌	3（1）	
食道癌	2（2）	
膵臓癌	2	
肝細胞癌	2	
肺癌（食道転移）	1	
胆嚢癌	1	（　）内はMRSA感染死亡例
総胆管癌	1	
会陰癌	1	
外傷	1	

表2　MRSA感染の誘因

生存例（24例）		死亡例（22例）	
気道感染	6	悪液質	5
創感染	6	縫合不全	4（2）
縫合不全	3	化学療法	4
再手術	3	再手術	4
糖尿病	1	肺炎	3（2）
結腸穿孔	1	尿路感染	1
ガス壊疽	1	薬物中毒	1
死腔感染	1		
化学療法	1	（　）内はMRSA感染死亡例	
悪液質	1		

表3　混合感染（菌株と症例数）

生存例（16/24例：66.7％）		死亡例（16/22例：72.2％）	
Enterococcus sp.	8例	Pseudomonas sp.	11例
Psedomonas sp.	5例	Enterococcus sp.	8例
Enterobacter sp.	5例	Candida sp.	5例
Staphylococcus sp.	5例	Citrobacter sp.	3例
Candida sp.	4例	Serratia sp.	2例
Neisseria sp.	3例	Xanthomonas sp.	2例
Klebsiella sp.	3例	Acinetobacter sp.	1例
Serratia sp.	2例	E. coli	1例
Xanthomonas sp.	2例	Klebsiella sp.	1例
Streptococcus sp.	2例	Enterobacter sp.	1例
Acinetobacter sp.	2例	Proteus sp.	1例
E. coli	1例	Staphylococcus sp.	1例

MRSA感染による死亡症例の概要

4症例の概要（表4）は、全例男性で、年齢は53歳から72歳であり、悪性腫瘍の術後3例と手術不能例の化学、放射線療法施行後に併発した1例であった。

症例1は、進行食道癌に対し食道全摘術が施行され、術後縫合不全を併発し抗生物質を多剤併用する中で、咽頭よりMRSAが検出されたものである。その後頚部ドレーンからも検出され敗血症に移行し死亡した。

症例2は比較的早期の胃癌であったが、術後癒着性イレウスによる2回の開腹術を受けcompromised host化し、MRSA肺炎へ進展した。

症例3は、大腸癌切除術後早期は、特に合併症なく経過したが、疼痛に対する鎮痛剤を多用するようになり、全身の衰弱および易感染性の状態を呈しMRSA肺炎を併発した。

症例4は、手術適応がない食道癌に対し化学療法および放射線療法を施行したところ、骨髄抑制が出現し、中心静脈栄養カテーテル刺入部およびカテ先より検出されたMRSAが敗血症を惹起した。

使用された抗生剤は、MRSA感染前は第三世代を中心に、2から6種類投与されていたが、他の症例と比較し特別な組み合わせではなかった。MRSA感染後は、バンコマイシン、ミノサイクリンを中心に一般的な投与法で治療されていた。

表4 MRSA感染症による死亡例

	症 例 1	症 例 2	症 例 3	症 例 4
年齢・性別	72歳 男性	68歳 男性	63歳 男性	53歳 男性
疾 患	食道癌（stage Ⅳ）	胃癌（stage Ⅰ）	大腸癌（stage Ⅲ）	食道癌（stage Ⅳ）
治 療 法	胸部食道全摘	幽門側胃切除 イレウス解除術	S字状結腸切除術	化学療法、放射線療法
MRSA 感染誘因	縫合不全部の感染	頻回のイレウスによる全身状態の悪化	薬物中毒による日和見感染	癌化学療法、放射線療法による骨髄抑制
感染前の 抗 生 剤	CTM, PIPC, FMOX, TOB, CLDM, CAZ	CPZ, AMK, LMOX, CLDM	PIPC, CTM	CTM, FMOX, PIPC, CPZ, CLDM
感染後の 抗 生 剤	MINO, VCM, FMOX, ABPC/MC, IPM/CS	IPM/CS, CFS, MINO	VCM, FMOX, MINO	VCM, ABK
混合感染菌	staphylococcus sp., Candida sp.	Proteus sp., Pseudomonas sp., Enterococcus sp.	な し	な し
臨床経過	術後早期から、咽頭培養ドレーンより検出され、敗血症に移行し術後32日目に死亡。	２度のイレウス解除術後に咽頭より検出され、肺炎へと移行し術後79日目に死亡。	術後、咽頭分泌物より検出され、肺炎へ進展し術後466日目に死亡。	化学療法、放射線療法後骨髄抑制が出現し敗血症を惹起し化学療法開始後83日目に死亡。

考 察

病院感染の中には、易感染性患者に起こってくる感染と医療従事者に発生する感染と２つが挙げられる。外科領域の中で、易感染性患者急増となっている原因を列挙すると、1）輸液療法の進歩：血管内カテーテル長期留置患者の増加（中心静脈栄養）、2）臓器移植に伴う免疫抑制療法の進歩、3）種々の観血的医療機器の進歩、4）手術適応の拡大：ハイリスク患者の手術増加、5）ICUやNICUの整備：ハイリスク患者の増加、6）終末期医療の進歩。などがあり、我々の施設においても同様な避けられない問題の一つである。

今回、ここ数年消化器外科領域で特に注目されているMRSA感染症について琉球大学医学部付属病院一般外科病棟における状況を報告した。

MRSA感染症とは、ペニシリナーゼ産生黄色ブドウ球菌用ペニシリンとして開発されたメチシリンに耐性を示す黄色ブドウ球菌に起因する感染症を称する。しかしMRSAはメチシリンのみでなく、他の抗生物質に対しても高度の耐性を有し、その治療には非常に難渋することがある[1]。前述のごとく拡大外科手術の前後に、第３世代セフェム系抗生物質が治療に頻用されるようになったが、第３世代セフェム系は黄色ブドウ球菌に対する抗菌力に乏しく、ブドウ球菌が増殖したところへ染色体遺伝子が突然変異を起こしMRSAが出現した[2]。またMRSAは、日頃我々の口腔、鼻腔、咽頭皮膚、尿路、腸管内に存在する常在菌であり健常人すなわち通常の抵抗力を持っている人には全く影響を及ぼさないが、術後患者、免疫病患者など、感染に対する抵抗力の落ちている易感染性患者にとっては重篤な感染となり得る。当科においても、院内感染の原因菌としてMRSAに対処し、特に消化器外科手術術後においては、MRSA感染症の中でも手術直後から発症し典型的な臨床経過をとると死亡率が最も高いMRSA腸炎予防は、最重要課題としてきた。最も頻度の高い胃切除術や、H_2ブロッカー投与による胃内の低酸状態[3]、大腸手術における術前の抗生物質による腸管内前処置[4]などがMRSA腸炎の発症機序と推察され、その重症化には、toxic shock syndrome toxin-1（TSST-1）などの毒素が関与しているとされている[5]。このTSST-1やエンテロトキシンはmajor histocompatibility complex（MHC）クラス２分子に結合して過度にT細胞を活性化し大量のinterferon（IFN）-rやinterleukin-2などのリンフォカインの産生を誘導し、またこのIFN-rを介してマクロファージを刺激し、IL-1やtumor necrosis factor（TNF）などのモノカインも同時に産生し、発熱、白血球減少、血圧低下などの異常反応が惹起される。MRSA感染症死亡例の重症化はTSST-1やエンテロトキシンが関与している可能性が高い[6]。今回のMRSA死亡例４例の検討では、典型的な腸炎の形態は、とっていなかったものの類似した症状は少なからず認められた。

基礎疾患の内訳は、全例男性で、食道癌２例、胃癌、大腸癌がそれぞれ１例の計４例であり、MRSAの検出状況は、入院当初より３例に咽頭分泌物よりMRSAが証明されており、入院後接触、空気などを介して院内感染された可能性が高い。

これまで琉球大学院内感染症対策委員会が平成７年３月に改定した、院内の感染症に対する予防と消毒の手順の第１章 MRSA感染症に対する管理に従ってきた。すなわち、1）感染患者の早期発見と隔離（抗菌力が強い薬剤を大量使用しなければならない患者や、胃切除後の患者が大量の下痢を併発した場合など、MRSA感染を予測し拡大を防止する）、2）保菌者のスクリーニングと処理（MRSAを院内に持ち込ませないためのチェックおよび院内保菌者のチェック）、3）適切な消毒（院内汚染の防止、特に手洗い）、4）抗生物質の適正使用（MRSAの残存と高度耐性化を止める）、5）教育による正しい知識と理解の普及（MRSAに対する十分な認識を持つことが必要で、無菌的手技［消毒、手洗い］など

基本を忠実に実行するようにする)。

また我々独自の方法として、回診の順序や、全身状態が安定している患者は一時退院させることや、一般病棟には、MRSAが常在しているものとし、MRSAに感染していない術後の重症患者を逆に隔離することなども試みとして行っている。

今後の課題としては、感染制御チームの専任化と医師、患者を含めた感染防止教育の徹底であることは論を待たない。

文　献

1) 山口恵三：MRSA感染者の病像．内科 70: 613-618, 1992.
2) 炭山嘉伸，草地信也：術前・術後のMRSA感染症対策．臨床外科 48: 725-731, 1993.
3) 石川　周：術後感染とMRSA．集中治療 2: 1343-1350, 1990.
4) 横山　隆，児玉　節，竹末芳生：MRSA腸炎．臨外 47: 74-75, 1992.
5) Takesue, Y., Yokoyama, T., and Kodama, T.: A study on postoperative enteritis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Surgery Today 23: 4-8, 1993.
6) 内山竹彦：エンドトキシンショックと毒素性ショック症候群の発症機序—内因性因子の関与—．小児診療 54: 1313-1321, 1991.