

重症術後 MRSA 腸炎の検討

順天堂大学附属浦安病院外科

射場 敏明 福永 哲 杉山 和義
福永 正氣 木所 昭夫 八木 義弘

胃亜全摘、結腸切除術後、第2病日に胃管排液量の増加、麻痺性イレウス症状で発症し、通常の治療に抵抗して比較的急激な転帰をとったメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus; MRSA) 腸炎を経験した。本症例では下痢症状が認められず、第4病日にはショック症状を呈し、急速輸液、カテコールアミン類の投与を行ったが十分な反応がみられなかった。その後、腎不全、肝不全、DICが進行性に増悪し、持続的血液濾過、血漿交換をはじめとする集中治療を行ったが第10病日に死亡した。術後 MRSA 腸炎の治療上のポイントはいかに早期に診断し治療を開始するかということであるが、術後早期には腹部所見から麻痺性イレウスの診断は困難である場合も多く、胃管排液量の増加に十分注意し、下痢症状がみられなくとも本症を考慮する必要があると考えられた。

Key words: methicillin-resistant staphylococcus aureus, staphylococcal enterocolitis, continuous hemofiltration

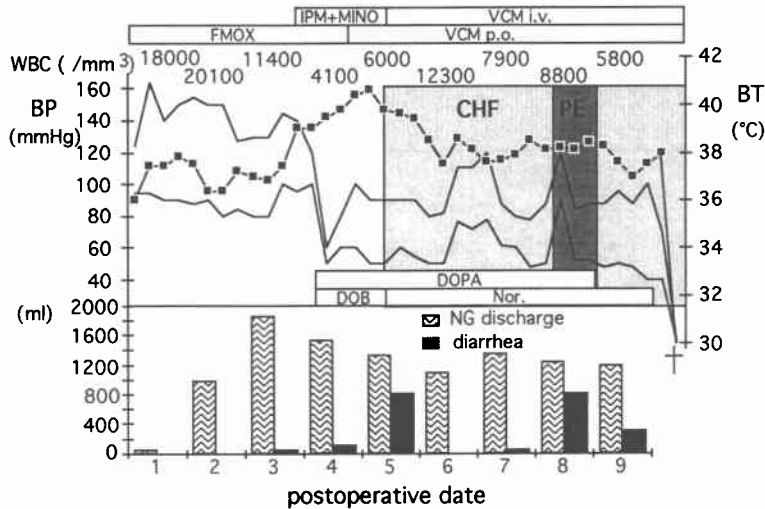
I. はじめに

術後 methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) 腸炎は、当教室でも1980年代後半よりみられるようになった重篤な合併症で、通常は大量の水様性下痢と発熱で発症する。MRSA 腸炎は特徴的な症状と発症経過から臨床診断はそれほど困難ではなく、vancomycin (VCM) の経口投与により1週間程度で症状の改善をみることが多い。また最近では術後の MRSA 感染症は、MRSA 患者の隔離、医療従事者の手指消毒の励行、健康保菌者の治療などの院内感染予防や、適切な術後抗生剤の選択をはじめとする MRSA 感染症対策により、院内発生件数も増加傾向が鈍りつつある。しかし治療の開始が遅れるとショック状態、multiple organ failure (MOF) に進行することもあり十分な注意と迅速な対処が必要な疾患である。またこのような対処を行っても重症化する毒性の強い MRSA 腸炎も存在し、このような例ではエンドトキシンショックや敗血症の治療と同様に、血液浄化法による各種 humoral mediator の除去効果が期待される。今回、われわれが経験した術後重症 MRSA 腸炎症例を、血液浄化法による治療の有用性も含めて検討を行った。

II. 症 例

症例は63歳の男性で、既往歴、家族歴に特記すべきことはなかった。胃および横行結腸の重複癌の診断で胃亜全摘術と横行結腸切除術およびリンパ節郭清を施行した。術前の状態と術中には問題は認められなかった。術後第1病日の胃管排液は黄色透明50mlであったが、第2病日に緑色950mlと増加し、さらに第3病日には1,850mlに増加した。また同日より39度台の熱発を認めるようになった。これに対し輸液量の調節で対応していたが、第4病日夜間、突然の血圧低下と意識障害を来しショック状態となった(Fig. 1)。直ちに1,000 ml/hrを越える急速輸液とカテコールアミン類の投与を開始したが十分な昇圧効果はみられなかった。この時点で MRSA 腸炎を想定し、抗生剤は術後予防的に4日間投与していた flomoxef (FMOX) 4.0g/日から imipenem (IPM)/2.0g/日と minocycline (MINO) 200 mg/日に変更した。皮膚症状として第4病日より陰囊部に紅斑も落屑を認めていた。第5病日腎不全対策と水分バランスの補正を目的として1日5lの濾液量を目標とした continuous hemofiltration (CHF) を開始した。また抗生剤は、VCM 500mgを1日4回、胃管から投与開始し、さらに第6病日からは1.0g/日の静脈内投与を開始した。本症例では、その後 DIC を併発、肝機能も次第に悪化し第8病日には血漿交換を実施し

Fig. 1 Clinical course after the operation. The fluid discharge from nasogastric tube (NG discharge) increased from second POD. The blood pressure suddenly fell on fourth POD and did not recover through the course.



た。しかし、症状は進行性に増悪し第10病日死亡した。剖検は得られなかった。経過中、胃ゾンドの排液と便から MRSA、コアグララーゼ II 型、エンテロトキシン A、C、toxic shock syndrome toxin (TSST)-1 産生株が分離された。また、3 回施行した動脈血培養はいずれも陰性で、血中エンドトキシンの上昇も認められなかった。

検査所見

腹部単純レントゲン：術後第3病日の腹部単純写真で拡張した小腸が認められる。腸内容は、ガスよりも液状の成分が主体と考えられた。

腹部超音波検査：第5病日に施行した超音波検査では軽度の腸管壁の肥厚と多量の液状腸内容が確認されたが、腸管壁の3層構造やヒダの破壊などの所見はなかった。

腹部 computed tomography (CT)：第6病日に施行した CT 検査でも拡張した小腸と多量の液状の腸内容、及び肥厚した腸管壁が確認された。

血液検査：術後第1, 2 病日に $18,000/\text{mm}^3$ と高値を示していた白血球数は第3病日以降急速に低下し、第4病日には $4,100/\text{mm}^3$ と最低値となった。この時点で桿状白血球が55%と著明な核の左方移動が認められた。また血小板も第4病日以降漸減し、第8病日には血小板輸血にもかかわらず血小板数は $10,000/\text{mm}^3$ 以下となった。この時プロトロンビン時間は延長し、

FDP の増加を認めたので厚生省の診断基準に基づいて DIC と診断した (score 7)。

Swan-Ganz カテーテル検査：急速輸液により pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) が $12\sim 14$ mmHg と正常化し、cardiac index (CI) は $4\sim 6$ とむしろ亢進状態であったにもかかわらず arterial mean pressure (AMP) は $50\sim 75$ mmHg と低値を示した。これは systemic vascular resistance index (SVRI) が $400\sim 800$ dyne \cdot sec/cm 2 と低値をとっていたためで、dopamine (DOPA), dobutamine (DOB), ノルアドレナリンなどにたいして抵抗性であった。

血液浄化

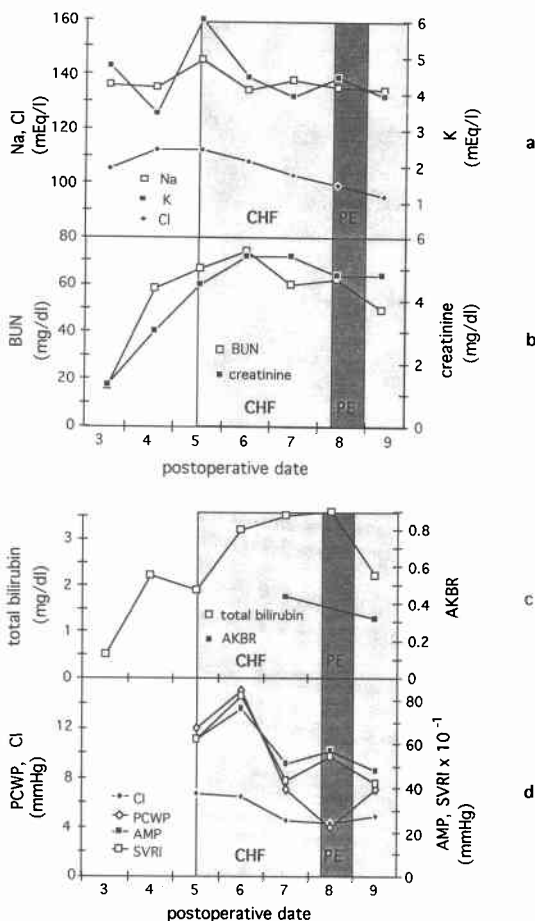
第4病日以降乏尿となり血中 BUN、クレアチニンは漸増したため急性腎不全と診断し、血行動態が不安定であったために CHF を開始した。CHF はフィルトレックス CHF-1 (ウベ循環) をもちいておこない hemofilter は Filtrizer HF-0.3U (TORAY) を用いた。blood access は大腿静脈に挿入した flexible double lumen (FDL) カテーテルを用い、血液回流量 (Q_B) は $80\text{ml}/\text{min}$ 、濾液量 (Q_F) は $5\text{l}/\text{日}$ を目標とした。補液には乳酸多電解質液 (HF-ソリタ、清水製薬) を使用し、抗凝固剤としてはヘパリンを用いた。その結果、漸増していた血清 K は正常化し (Fig. 2a)、血中 BUN とクレアチニン値は安定した (Fig. 2b)。しかし血中ビリルビン値の上昇は続いたため、第8病日には CHF

Fig. 2a Changes of serum electrolytes before and during hemofiltration. Elevated serum K level was decreased after the initiation of CHF.

2b Changes of BUN and creatinine. Increased BUN and creatinine were stabilized during the hemofiltration.

2c Changes of total bilirubin and AKBR. Elevated total bilirubin level was improved only by plasma exchange but not CHF. However, hepatofailure represented by AKBR did not recover even by plasma exchange.

2d Changes of hemodynamics. AMP, SVRI and PCWP were improved transiently after the initiation of CHF. However, these parameters declined again along with the progression of the disease.



肝不全は進行した(Fig. 2c), また CHF 開始後, 低下していた末梢血管抵抗は一時的に改善し, 平均動脈圧も上昇がみられたが, やがて, 症状の増悪とともに, 血行動態も再度悪化した (Fig. 2d). これらの血液浄化法施行中, 水分バランスの補正, 電解質の補正が容易であり, 無尿状態にもかかわらず2,000Cal/日以上 の栄養補給も可能であった.

III. 考 察

本邦における術後 MRSA 腸炎は, 保里ら¹⁾のアンケート調査によれば1980年から1987年までの8年間に25施設から59例の報告があり, そのうち6例が死亡している. 術後の MRSA 腸炎は特に胃癌術後に下痢(19/34), 熱発(10/34)で発症する例が多く, 下痢便は特徴的で白色水様性で米のとぎ汁様と表現される. この色調は死滅した白血球によるとされ経過中白血球減少をともなうことも多い. しかし, 下痢便や胃管排液が常にこのような性状を示すとは限らず, 本症例でも白血球数は20,100/mm³から4,100/mm³に減少がみられたが, 胃管排液は通常の緑色胆汁酸で特徴的な臭気も認められなかった.

発症は死亡例の場合, 術後3日~5日で生存例に比較すると早期に発症する傾向がある. われわれの経験症例では特徴的な下痢はみられず術後第2病日に緑色の胃管排液が増加, 麻痺性イレウスで発症し, 第4病日にショック状態となった. 第2病日に腹部所見より麻痺性イレウスを診断することは困難な場合も多いが, 胃切除術後のこの時期の500mlをこえる胃管からの排液は異常で, 術後早期発症例では初期治療が遅れた場合には重症化する危険性もあることから, 下痢を伴わなくても本症に留意し, 治療を開始する必要があったと反省させられた. なお, 下痢を認めず, 麻痺性イレウスで発症した症例の報告は文献上他に2例報告され, いずれも術後第3病日に発症した重症例であった²⁾³⁾.

重症例では大量の輸液にもかかわらず hypovolemic shock に陥ることが多いが, このとき, エンドトキシンショックと同様に SVRI の低下が顕著であった. 本症例でも SVRI は, 400dyne·sec/cm⁵/m²と著明な低下がみられ, カテコールアミン類への反応がきわめて不良であった.

術後 MRSA 腸炎の誘発因子として, 胃癌術後の消化管の低酸状態と術後第3世代のセフェム系抗生剤の使用は周知の事実である. しかし, 1980年代後半には予防的に投与された抗生物質としては第3世代セフェ

ポンプを用いた血漿交換 continuous plasma exchange (CPE), (血漿40U)を行った. その結果ビリルビン値は低下した. しかし, 肝ミトコンドリア機能の指標となる動脈血ケトン体比の改善はみられず,

ム系が圧倒的に多かったものの、最近ではこれらの抗生物質が用いられることは少ない。本症例では術後、MRSAにたいしても感受性が期待されている FMOX⁴⁾⁵⁾が投与されているが、分離された MRSA は FMOX 耐性菌であり、術後の抗生剤の選択については今後さらに考慮する必要があると考えられた。また本症例の感染経路については、治療に従事した担当の医療関係者の鼻腔と咽頭の検索を行ったが、キャリアは同定できなかった。また発症時に当施設で発生していた MRSA 感染症例の起因菌とは抗生剤感受性の異なる、おそらくは別株で、院内感染によるものではなく、患者自身がキャリアであった可能性も考えられる。いずれにしても本症例の感染経路については明確な答えが出せなかった。

MRSA 腸炎の重症化の要因としては、①診断及び治療の遅れ、②菌自体の毒性、③宿主の抵抗力の低下などがあげられる。このうち①については本症例のように初段階では下痢をとまわず、麻痺性イレウスとして発症し、急激な経過をとることもあるので、術後早期の麻痺性イレウスの診断が困難な時期には胃管排液量の増加に十分注意する必要があると考えられた。②の毒性を規定にはいくつかの因子がありエンテロトキシン C、TSST-1産生型、コアグララーゼ II 型は病原性が高い⁶⁾⁷⁾とされている。本症例でも分離された MRSA は最近、他施設においても頻度の高い強毒性とされているコアグララーゼ II 型、エンテロトキシン A、C、TSST-1産生株であった。また Overturf ら⁸⁾は新生児に壊死性腸炎を惹起させる delta toxin 産生株の MRSA を報告している。③の宿主の感染防御能については高齢やリンパ球数の減少がリスクファクターであるとの報告もあるが⁹⁾、われわれの施設においては乳癌再発に対する化学療法施行中に発生した MRSA 腸炎が、VCM の経口投与により発症後 5 日間程度の経過で症状の消失した例を経験している。同症例では白血球数は下痢発症時 400/mm³であった。したがってリンパ球の減少は白血病のような造血器悪性疾患に合併したものでない限り①②に比較し大きなリスクファクターにはならないと考えられた。

治療は現在最も有効な抗生剤とされている VCM の投与を主体に行った。投与経路は、腸蠕動のある例では VCM の経口投与が有効であるが、麻痺性イレウス状態では効果は期待できない。したがって VCM は経管に加え、経静脈的にも投与したが、本剤は副作用として腎障害や血圧低下があるため¹⁰⁾重症例でも経静脈

投与は慎重に行うべきである。しかし、他に感受性のある薬剤が少ない現状では、経静脈投与もやむおえず、その場合、特に腎機能障害が認められる症例では CHF などの血液浄化法により腎に対する負担は軽減しつつの投与が望ましいと考えられる。しかし、経静脈的投与を行っても患部へ到達するか否かは疑わしいとする説もあり¹¹⁾、本症例でも症状の改善は認められなかった。一方、高橋²⁾と花谷ら¹¹⁾はおのおの、術後に麻痺性イレウス症状で発症した MRSA 腸炎症例に回腸瘻を造設し腸内容のドレナージを行うことによって救命した 1 例を報告しているが、手術的治療に関しては、今後症例を重ねて検討する必要があると考えられた。

今回 CHF 施行中に合併症はみられず、水分、電解質の補正効果に優れ、腎機能の補助も可能であった。また CHF には近年 MOF 発症原因として注目を集めている humoral mediator の除去能も期待されている¹²⁾。しかし本症例においては CHF によるショック状態の改善は得られず通常の使用法では十分なショックの改善効果を得ることは雄しいと考えられた。したがって hemodialysis あるいは hemo adsorption, plasma adsorption と組み合わせて溶質の除去能力をあげるか、中分子量除去能に優れたポリスルホン製中空糸膜 (PSP フィルター、クラレ) を用いて行うなどの工夫を加える必要があると考えられた。

文 献

- 1) 保里恵一, 由良二郎, 品川長夫ほか: 術後染色性腸炎, 特に MRSA 腸炎の実態. 感染症 63: 701-707, 1988
- 2) 高橋政弘, 佐藤泰彦, 浅沼義博ほか: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌性腸炎の経験と MRSA の分離状況の検討. 日外会誌 90: 517-523, 1989
- 3) 小西敏郎, 吉田純司, 平田 泰ほか: 外科手術後の MRSA 感染症—とくに胃切除後の腸炎型 MRSA 感染症の診断と対策. 最新医 44: 2531-2537, 1989
- 4) 由良二郎: 術後感染・創感染. 臨外 42: 1959-1966, 1987
- 5) 菊池 賢, 戸塚恭一, 清水喜八郎: MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 感染症. 腎と透析 27: 485-486, 1989
- 6) 竹末芳生, 横山 隆, 児玉 節ほか: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) における病原性に関する臨床的検討. 日臨外医会誌 50: 2301-2307, 1989
- 7) 高橋政弘, 成沢富雄, 小棚木均ほか: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の外科病

- 棟内感染の解析と MRSA の毒性産生性, 日外会誌 91 : 1554—1559, 1990
- 8) Overturf GD, Sherman MP, Sheifele DW et al : Neonatal necrotizing enterocolitis associated with delta toxin-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 9 : 88—91, 1990
- 9) 加藤正久, 橋本 肇, 野呂俊夫ほか : 高齢者手術後の MRSA 感染症について. *日臨外医学会誌* 51 : 2345—2351, 1990
- 10) 添田耕治, 小野田昌一, 磯野可一ほか : 術後 MRSA 感染症に対する Vancomycin の経静脈的投与とその薬物動態. *日外会誌* 91 : 1052, 1990
- 11) 花谷勇治, 蓮見直彦, 高見 博ほか : mrsa 腸炎の現状, 当科における検出と状況と術後感染性腸炎について. *帝京医* 13 : 334—338, 1990
- 12) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか : 安全かつ簡便な Continuous Hemofiltration (CHF) 施行法. *腹部救急診療の進歩* 9 : 703—709, 1989

A Case of Severe Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* Enterocolitis

Toshiaki Iba, Tetsu Fukunaga, Kazuyoshi Sugiyama, Masaki Fukunaga, Akio Kidokoro and Yoshihiro Yagi
Department of Surgery, Juntendo University Urayasu Hospital

A case of methicillin-resistant staphylococcal (MRSA) enterocolitis following subtotal gastrectomy and colectomy is presented. MRSA enterocolitis is characterized clinically by high fever and frequent watery diarrhea. In this case, however, the patient had increased fluid discharge from the nasogastric tube beginning on the second postoperative day (POD), fell into shock on the fourth POD without typical diarrhea and failed to recover in response to conventional fluid therapy, infusion of dopamine and norepinephrine, antibiotic therapy and intensive care, including continuous hemofiltration and plasma exchange. The patients died on the tenth POD because of progression of renal failure, liver failure and DIC. Because it is sometimes difficult to diagnose MRSA associate with paralytic ileus in the postoperative state, it is important to be attentive to fluid discharge from nasogastric tubes. If MRSA enterocolitis is suspected, because of its high mortality rate, even though typical diarrhea is not observed, appropriate treatment for MRSA should be promptly instituted before a bacteriological diagnosis is made.

Reprint requests: Toshiaki Iba Department of Surgery, Juntendo University Urayasu Hospital
2-1-1 Tomioka, Urayasu, 279 JAPAN
