日消外会誌　26（5）：1239～1245，1993年

術後 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 腸炎の予防対策とその治療
―とくに Vancomycin 経口・経腸投与の有効性について―

東邦大学外科学第3講座
草地　信也　　炭山　嘉伸　　長尾　二郎　　川井　邦彦
有馬　陽一　　栗田　　実　　吉田　祐一

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（以下 MRSA）による術後感染性腸炎の11症例を対象としてその対策と治療を検討した．下痢量の推移をみると Vancomycin（以下 VCM）投与症例では他剤投与例に比べ有意に減少していた．重症例では低アルブミン血症と MRSA の各種トキシンによる透過性の亢進から肺水腫となり，呼吸不全を呈した．このため後期に経験した5症例には発症早期から VCM の経腸投与と凍結人血漿の大量投与を行い，予後は良好であった．本症の早期には MRSA は腸管内にとどまることから VCM の経腸投与は副作用が少なくきわめて有効であった．また，本症では体液の喪失が激しく，脱水，低アルブミン血症から循環不全をきたすため，凍結人血漿の投与と厳重な輸液管理が必要となった．

Key words: managements of postoperative MRSA enterocolitis, prophylaxis of postoperative MRSA enterocolitis, vancomycin

はじめに

1980年代の後半から methicillin-resistant *staphylococcus aureus*（以下 MRSA）による術後感染が急増し[1]，全国の病院で猛威をふるっている．なかでも MRSA による術後感染性腸炎（以下本症）は，1日に3,000～4,000g の多量の下痢で急激に発症し，容易に脱水症をおこし，有効な治療が遅れると敗血症から細菌性ショックを起こすことから注目された[2]．教室では，1987年9月に本症の第1例を経験し，とくに，MRSA 感染対策として，ICD（infection control doctor）を定め，数々の感染対策を行い良好な成績を収めてきた[3]．本症については，保里ら[4]，阿久津ら[5]による全国集計や多くの臨床的検討がなされているが[6)~9)]，本症の予防対策や治療の実際を検討した報告は少ない．今回，教室で経験した本症例11例を検討し，院内感染対策と術後の抗菌剤の適切な使用とともに，早期診断，Vancomycin（以下 VCM）の早期投与，輸液管理，とくに，発症早期からの膠質液の大量投与が有効であったので，若干の文献的考察を含め報告する．

＜1993年1月13日受理＞別刷請求先：草地　信也
〒153　東京都目黒区大橋2―17―6　東邦大学付属大橋病院外科学第3講座

対象および方法

教室で経験した本症11例を対象として，年齢，性，原疾患，施行手術，おのおのの癌取扱い規約に準じた臨床病期（悪性腫瘍手術例のみ），術後感染予防の目的で第1選択された抗菌剤の種類，発症時期，治療開始時期，治療投与された抗菌剤，輸液開始時期および輸液内容，術後発症までの血圧，脈拍，中心静脈圧（以下 CVP）の変動，血液生化学的所見，体温，下痢量を検討した．なお，下痢量の測定は隔離室内の簡易便器の排便量またはオムツの重量とした．

また，本症の院内感染による発症を考慮し，同期間の教室消化器外科手術症例1,444例の術後感染発症率，MRSA 感染発症率，感染部位を1987年9月から1992年2月までを半年ごとに9期に分け，その推移を併せて検討した．

なお，下痢量と血清アルブミン値の統計学的有意差検定は，Student's test にて行い，$p<0.05$をもって有意とした．また，術後感染発症率，術後 MRSA 感染発症率は χ^2検定にて $p<0.05$を指標とした．

結　果

1．MRSA 感染対策と術後感染発症率の推移

対象期間の術後感染症および MRSA 感染症の発症

Table 1　Incidence of postoperative infection in digestive tract surgery

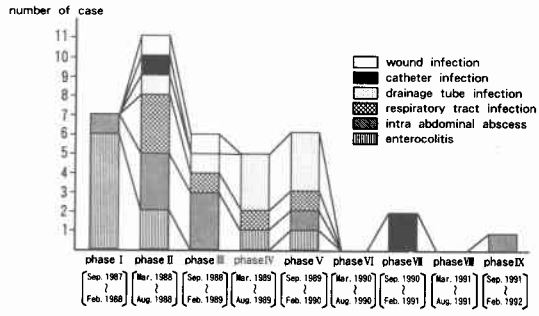
postoperative infection	13.4% (22/163)	17.5% (29/166)	11.3% (17/150)	12.3% (21/171)	10.4% (19/183)	11.5% (20/176)	12.0% (19/158)	10.7% (18/168)	11.2% (19/169)
postoperative MRSA infection	4.3% (7/163)	6.6% (11/166)	3.3% (5/150)	2.9% (5/171)	3.3% (6/183)	0%	1.3% (2/158)	0%	0.6% (1/169)
Phase	I (1987.9 -1988.2)	II (1988.3 -1988.8)	III (1989.9 -1989.2)	IV (1989.3 -1989.8)	V (1989.9 -1990.2)	VI (1990.3 -1990.8)	VII (1990.9 -1991.2)	VIII (1991.3 -1991.8)	IX (1991.9 -1992.2)

率の推移をみると，I期には術後感染は13.4%（22/163），MRSA 感染は4.3%（7/163）で，術後感染のうち31.8%(7/22)が MRSA 感染症であった．II期では，術後感染は17.5%（29/166）で MRSA 感染は6.6%（11/166）で，術後感染のうち37.9%(11/29)が MRSA 感染であった(**Table 1**)．各期間の MRSA 感染症を感染部位または感染症別にその推移をみると，I期では本症が6例にみられたが，以後，徐々に減少した．しかし，MRSA 感染はII期でむしろ増加していた．この間，院内感染対策として医療従事者の手洗い，うがいを徹底させ，第3世代セフェム剤の使用を制限した．その後 MRSA 患者を全例隔離する体制が整ったIII，IV，V期でやや減少したが有意ではなかった．そこでVI期から術後感染予防の抗菌剤を手術臓器別に定め，MRSA 感染発症率に有意な減少を認めた(**Fig. 1**)[3]．

2．MRSA 感染性腸炎症例の背景因子

MRSA 感染性腸炎は11例にみられた．年齢は34歳から78歳と幅広く，男性9例，女性2例と男性に多かった．原疾患では，胃癌が6例と最も多く，結腸癌2例，膵臓癌，食道癌，胆石が各1例ずつみられた．施行術式では，胃癌，膵臓癌など，胃を含めた切除がなされた症例が7例だった．発症病日は，術後第3病日が5例と最も多く，平均3.9日であった（**Table 2**）．

Fig. 1　Changes in site of postoperative MRSA infections (Sep. 1987～Feb. 1992)



3．発症まで使用されていた抗菌剤

手術後の感染予防の目的で投与された抗菌剤では，全例セフェム剤を中心とした抗菌剤が投与されていた．単独投与された抗菌剤は，第2世代セフェム剤の Cefotiam（CTM）が2例に，Cefmetazol（CMZ），

Table 2　11 cases with postoperative MRSA enterocolitis

No.	age & sex	original disease	procedure of surgery	antibiotics, used before onset	onset days after surgery	treatment	prognosis
1	55M	colon cancer	rs-hemicolectomy	CTM/DKB	6	—	alive
2	48M	pancreatic cancer	pancreatico-duodenectomy	CTM/AMK	5	—	alive
3	60M	gastric cancer	total gastrectomy	CMX/AMK	4	—	dead
4	78F	gastric cancer	subtotal gastrectomy	LMOX	4	Mino	alive
5	72M	gastric cancer	subtotal gastrectomy	CTM	3	CZON	alive
6	72F	gastric cancer	total gastrectomy	CMZ/DKB	3	CZON	alive
7	74M	gall ston	cholecystectomy	AZT	5	VCM	alive
8	59M	gastric cancer	subtotal gastrectomy	CZX	4	VCM	alive
9	34M	gastric cancer	total gastrectomy	CTM	3	VCM	alive
10	58M	colon cancer	partial colectomy	CZX	3	VCM	alive
11	78M	esophageal cancer	esophagectomy	CMZ	3	VCM	alive

CTM : cefotiam, DKB : dibekacin, CMX : cefmenoxime, AMK : amikacin, LMOX : latamoxef, CMZ : cefmetazole, AZT : aztreonam, CZX : ceftizoxime, Mino : minocycline, CZON : cefuzonam, VCM : vancomycin.

Aztreonam (AZT) がそれぞれ1例であった．また，これらのセフェム剤とともにアミノ配糖体剤が4例に併用投与されていた（**Table 2**）．

4．発症後の臨床症状および血液生化学的所見の推移

本症発症後の経過は，初期の症例でMinocycline (MINO) やCefuzonam (CZON) の全身投与を行った症例1，2，4，5，6を他剤治療例，症例3を重症例とした．また，術期の症例でVCMを経腸投与し，膠質液を使用するように治療方針を決定した症例7，8，9，10，11をVCM治療例として3群で比較した．

発症時の1日の下痢便の量は，全例とも3,000～4,000gで有意な差はなかった．VCM治療例では治療開始から直ちに下痢量が減少し，他剤治療例に比べ有意に減少した．しかし，重症例では下痢便は減少せず，3,000g以上の下痢が発症後4日間持続していた（**Fig. 2**）．

血清アルブミン値の推移をみると，他剤治療例と重症例では発症から急激に低下していた．VCM治療例では，発症早期から凍結人血漿を投与したため3.0g程度を維持できた（**Fig. 3**）．**BUN**，クレアチニン値は他剤治療例，**VCM**治療例とも正常範囲内にあったが，重症例では発症3日から上昇し，人工透析を要した（**Fig. 4**）．

6．症例3の臨床経過

胃全摘術後の第3病日に突然の高熱がみられ，翌4日から下痢が出現した．同日から時間尿が減少し，尿比重は1.040まで上昇した．さらに，血圧は低下し，本症発症後3病日にはショックとなり，同時に腎不全となったため，血液透析を行った．さらに，発症後4病日には喀痰量が増加し，PaO_2が52torrとなり，調節呼吸を要した．本例は発症後3病日より感受性を示したMINOの全身投与を行ったが，下痢は減少せず，高熱が続いた（**Fig. 5**）．

この症例の輸液をみると，手術後より1日2,200mlの電解質液が投与されており，肺水腫から呼吸不全を

Fig. 2 Changes in amount of diarrhea

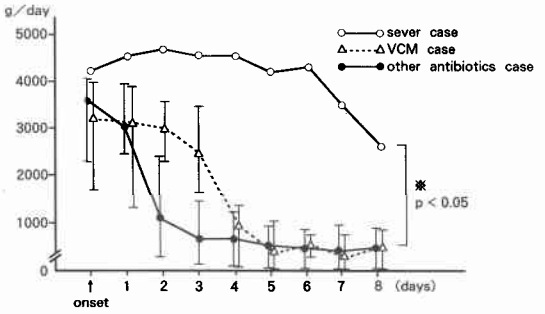


Fig. 3 Changes in serum albumin

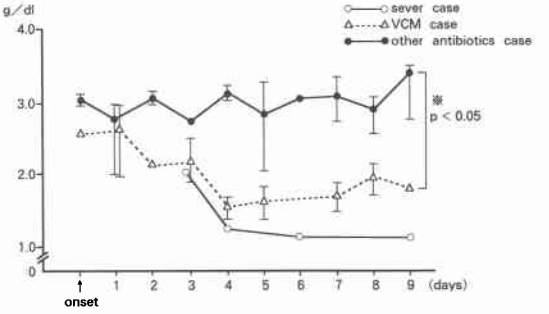


Fig. 4 Changes in BUN and creatinine

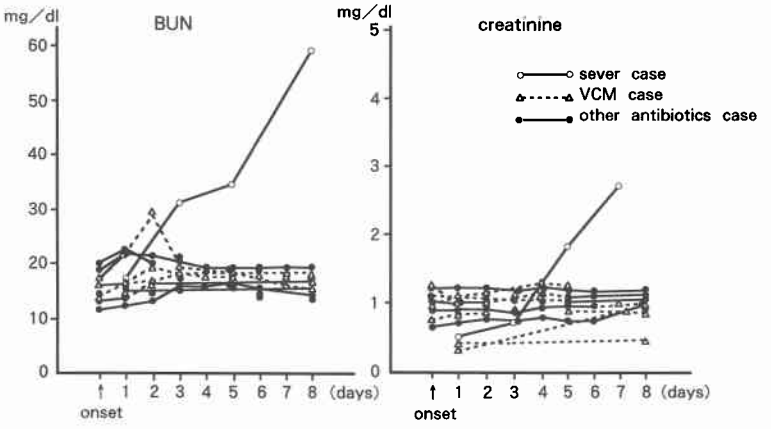
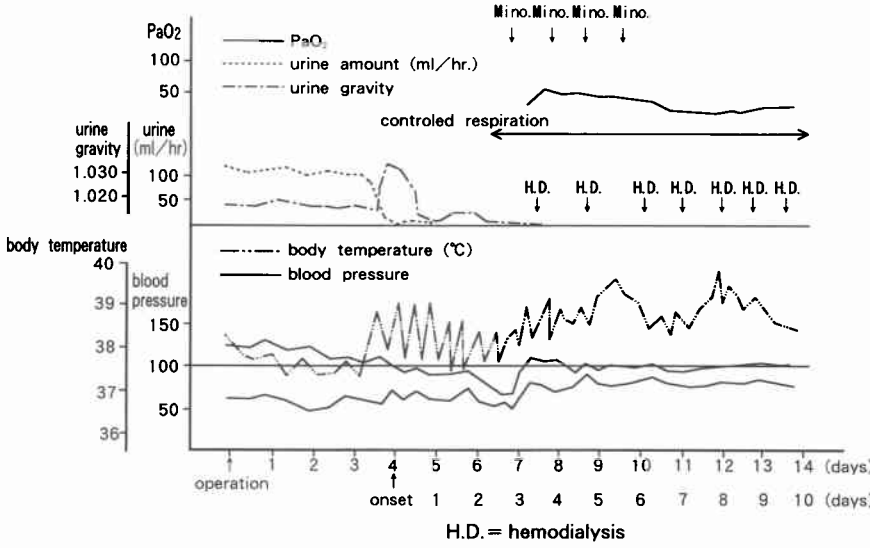


Fig. 5　Clinical course of case 3

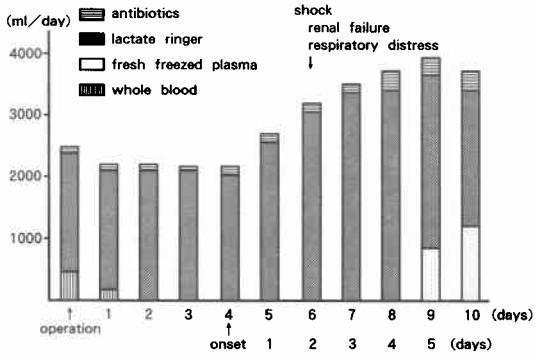


呈した（**Fig. 6**）.

7. 症例11の臨床経過

本症例は術後第3病日の夜間から高熱が出現し，術後第4病日早朝から下痢が発症した．発症直後に血圧は92/60mmHg まで低下し，尿比重は1.032まで上昇した．時間尿は10ml/hour まで一時的に減少したが，徐々に増加していた．発症直後から，経鼻胃管から VCM 500mg を1日2回経腸投与した．発症第3病日から下痢量は減少し第4病日には1,000g 以下となった．PaO_2は発症直後は一時的に上昇し237torr となったが，徐々に低下し，発症第1病日に PaO_2 62torr まで低下し，最低値となったが徐々に上昇した(**Fig. 7**). 術後第10病日から経口摂取を開始した．この症例の輸液をみると，術中から凍結人血漿を10～20ml/hour，電解質液は約130ml/hour，さらに800ml の全血が投与されていた．術後は，TPN として第2病日まで凍結人血漿14ml/hour，電解質液70ml/hour が投与されており，第3病日から50%ブドウ糖液500ml が投与された．術後第3病日に本症が発症してから凍結人血漿が約40 ml/hour，電解質液が130ml/hour，50%ブドウ糖液が300～500ml/day 投与されていた．下痢量の減少に応じて総輸液量を減少させ，発症後第5病日には50%ブドウ糖1,000ml，2,000Kcal が投与され，経口摂取の増加とともに輸液量を減量した（**Fig. 8**）．本例は VCM が早期から投与されたため下痢の減少が早く脱水が軽度であったこと，凍結人血漿を早期から投与していたため循環血液量が保たれたことが，術後の管理が難しいとされる食道癌術後の本症の治療に有効であった．

Fig. 6　Fluid resuscitation in case 3



考　察

MRSA による術後感染症は1980年代の後半から本邦でも急激に増加し，術後感染史上かってない衝撃を与えた[1]．黄色ブドウ球菌による下痢症は1950年代にはいくつかの報告があり，本邦でも報告されていた[10]が，抗黄色ブドウ球菌作用が強い第1世代，第2世代セフェム剤が使用されていた時期にはほとんど問題にならなかった．この期間が10数年間にもおよんだため，ほとんどの本邦の外科医は黄色ブドウ球菌による術後の下痢を経験していなかった．しかし，第3世代セフェム剤といわれる抗黄色ブドウ球菌作用が乏しい抗菌剤

Fig. 7 Clinical course of case 11

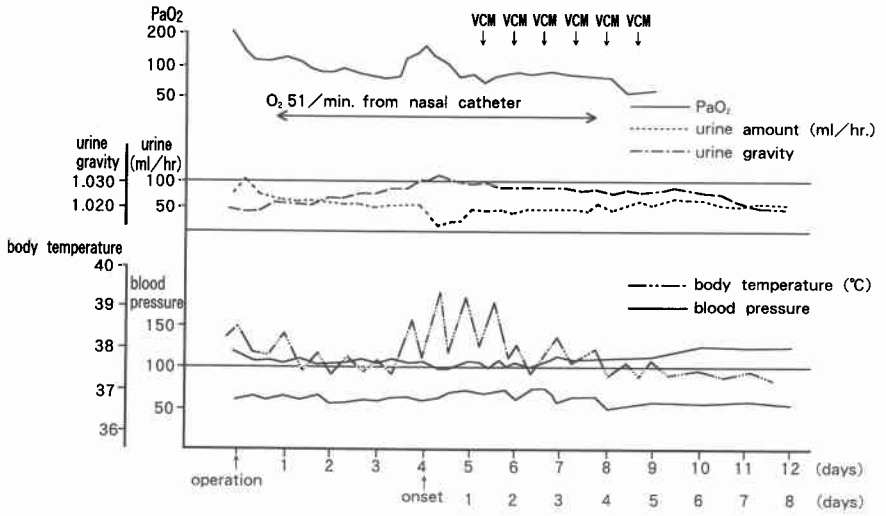
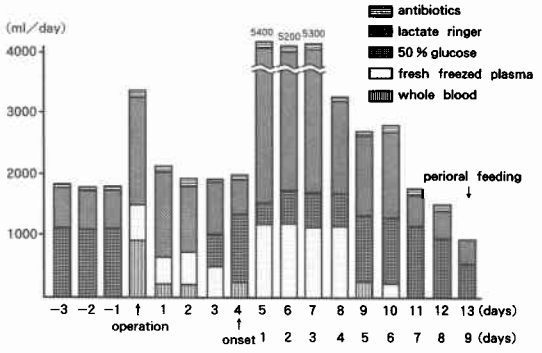


Fig. 8 Fluid resuscitation in case 11



が多用されるにいたってMRSA感染症が急増した．MRSAは，強毒菌であり，単独で抗菌力を示す薬剤が少なく，また，院内感染を起こしやすいことから，弱毒菌感染に慣れ，院内感染予防の基本的操作を軽視しがちであった現役の医療従事者をあざけるかのごとく院内感染が発症していた．

MRSAによる感染性腸炎の臨床像やその発症にいたる背景因子についてはすでに，保里ら[4]，阿久津ら[5]による全国集計や，多くの報告があり[6)~9)]，胃切除[6]，H_2-blockerの投与[7]，低酸・無酸状態[8]，術前・術後の抗菌剤[9]などが問題とされているが，いまだ不明瞭な点が多い．

本症の発症には，MRSAの腸管内への侵入と定着，さらに増殖の過程が必要とされる．MRSAが腸管へ侵入する経路は内因性と外因性に分かれるが，いずれも院内感染によってMRSAを保菌することが原因と思われる．このためその発症防止には院内感染対策が最も基本的で重要であることはいうまでもない．教室ではICDを中心としてMRSA感染経路の検索，患者の隔離を行っており，その有効性はすでに報告した[3]．しかし，本邦の医療現状では完全な院内感染対策は人的，物理的に困難であることも明らかになった[11]．Draserら[9]は腸管内の耐性菌の増殖には抗菌剤による腸内細菌叢の乱れが深く関与することを報告している．このことから抗菌剤の使用を適切にして菌交代症によるMRSAの増殖を防ぐことが第1と考え，抗菌剤の使用基準を作成したところ，MRSA感染発症率の有意な減少をみた[12]．

一方，本症の対策や治療についても極めて簡単な報告がなされているにすぎず[7)~9)]，とくに，発症後の治療と病状の推移から本症の治療方針を明確に示した報告はわれわれの検索したかぎりではみあたらない．今回，本症の発症から，病状，血液生化学的所見，理学的所見の推移をもとに，本症の治療方針を検討した．

MRSA腸炎の治療の第1歩は有効な抗菌剤の適切な投与にある．現在，MRSA感染の治療薬は，MINO，CZON，Imipenem/Cilastatin(IPM/CS)，Arbekacin(ABK)，VCMが一般的で，教室症例のうち初期群の5症例にはこれらの全身投与を行った．しかし，これらの抗菌剤はすでに耐性化された[13)14)]とする報告があること，全身投与の抗菌剤の腸管内移行が不明瞭なことから現在ではVCMの経口または経腸投与を第1と

している．剖検例の検討から本症ではMRSAは早期には腸管内にとどまること[10]，VCMは腸管からほとんど吸収されないため[15]副作用が少ないこと，VCMの耐性菌についていまだ報告がないことがあげられる．VCMの投与経路は，経口摂取が望ましいが，術直後で経口摂取ができない時期では経鼻胃管や腸瘻を介して行われる．投与量は1回500mgを1日2～3回投与しており，良好な結果を得ている．

また，本症では，多量の下痢による体液の喪失と，それによる循環不全に対する輸液管理が重要になる．とくに，悪性腫瘍の術後には広範囲なリンパ節郭清によって低アルブミン血症を呈しており，さらに下痢による体液の喪失から強度の低アルブミン血症を起こしていた．今回，血清アルブミン値をもとに検討したが，強度の脱水も伴っていることから実際はアルブミンの喪失はさらに多いと思われる．このような状態で投与された電解質液は低アルブミン血症のため血管内に保持されず，容易に間質に移動し，全身の浮腫を形成した．さらに，各種のトキシンによる透過性の亢進により肺水腫となり，組織酸素濃度を低下させた．後期群では発症早期から電解質液とともに多量の凍結人血漿を投与し，循環血液量を確保し，間質の浮腫が予防できたこと，また，凍結人血漿の中に含まれるフィブロネクチンやγグロブリンが感染防御に有効に働いたことが良好な結果を導いた．

なお，本論文の内容の一部は第4回日本外科感染症研究会（1991．11．東京），第18回日本腹部救急医学会（1992．3．松山）において発表した．

文　献

1）炭山嘉伸：術後感染症の最近の動向．東邦医会誌 35：215—219，1988
2）炭山嘉伸：MRSA陽炎．特集/MRSA感染症治療の最近の動向．Prog Med 12：739—742，1992
3）炭山嘉伸，草地信也：消化器外科におけるMRSA院内感染とその対策．日外会誌 93：898—891，1992
4）保里恵一，由良二郎，品川長夫ほか：術後感染性腸炎，特にMRSA腸炎の実態—全国アンケート調査結果を中心に—．感染症誌 63：701—707，1990
5）阿久津昌久，岩井重富，佐藤　毅ほか：外科領域における術後MRSA陽炎の全国アンケート調査結果について．日外感染症研 3：225—224，1991
6）炭山嘉伸，恩田昌邦，長尾二郎：胃癌術後合併症としてのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による細菌性腸炎について．腹部救急診療の進歩 8：1045—1049，1988
7）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（MRSA）による術後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—528，1989
8）Gray JDA, Shiner M: Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. Gut 8：574—581，1976
9）Draser BS, Shinner M, McLeod GM: Studies on the intestinal flora. Bacterial flora of the small intestine in patients with gastrointestinal disorders. Gut 10：812—819，1969
10）長岐佐武郎，斉藤　誠，関　盛久ほか：菌交代性ブドウ球菌腸炎の一剖検例並びにファージの応用による感染様式の追及．日医新報 1729：7—15，1957
11）炭山嘉伸，草地信也：消化器外科手術後におけるmethicillin resistant Staphylococcus aureus感染症の対策．日消外会誌 24：1252—1271，1992
12）草地信也，炭山嘉伸：胃癌術後MRSA感染症の臨床的検討．日臨外医会誌 53：1—6，1992
13）渡辺　彰，大泉耕太郎，青沼清一ほか：多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究（v），MRSAおよびMSSAに対するcefuzonamとminocyclineのin vitro併用効果．日化療会誌 37：131—136，1989
14）松田耕二，原田文吾，柴田兼良ほか：MRSA感染症に対するimipenem/cilastatin sodiumとcefotiamの併用療法．日化療会誌 40：789—798，1992
15）Kirby WMM, Divelbiss CL: Vancomycin: Clinical and laboratory studies. In Antibiotics Annual 1956—1957. Medical Encyclopedia, New York, p107—117

The Management and Therapy of Postoperative Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Enterocolitis —The Efficacy of Perioral or Enternal Administration of Vancomycin—

Shinya Kusachi, Yoshinobu Sumiyama, Kunihiko Kawai, Youichi Arima, Minoru Kurita, Yuichi Yoshida and Jiro Nagao
The Third Department of Surgery, Toho University

Eleven patients with postoperative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) enterocolitis were studied with regard to managements and antibiotic therapy with Vancomycin (VCM). The amount of diarrhea significantly decreased in the VCM-treated patients. The clinical effects of perioral or enteral administration of VCM and fluid restoration with fresh frozen plasma were good both diarrhea and respiration. Since MRSA remains in the intestine during the early stage of this disease, the enteral administration of VCM seemed to be very useful and had no sideeffects. Fluid restoration with fresh frozen plasma stabilizes the circulation and prevent pulmonary edema.

Reprint requests: Shinya Kusachi The Third Department of Surgery, Toho Ohashi Hospital
2-17-6 Ohashi, Meguroku, Tokyo, 153 JAPAN