日消外会誌　27（5）：1049～1054，1994年

消化器術後におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症発生要因の検討

広島大学第1外科，同　総合診療部*

竹末　芳生　　横山　　隆*　　児玉　　節
村上　義昭　　山東　敬弘　　宮本　勝也
沖田　光昭　　水流　重樹　　松浦雄一郎

消化器術後メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下，MRSA）感染の発生要因をMRSA以外の細菌感染例と比較し分析した．まず宿主側因子において，術前入院期間が2週間以上の症例はMRSA感染例41.1%，他の細菌感染例17.6%とMRSA感染例で有意に高率であった．術前基礎疾患の有無は両者間で差はなかったが，手術侵襲大，縫合不全，血糖コントロー不良はMRSA感染発生に重要な因子であった．また挿入異物の数もMRSA 3.1種類，その他の細菌2.2種類と有意差を認めた．抗生剤に関してはMRSA感染例は2.4種類と多く，使用期間も9.7日と他の細菌感染例と比べ有意に長期であった．弱毒グラム陰性桿菌による日和見感染は基礎疾患による易感染状態において発生するが，MRSA感染は基礎疾患の有無よりむしろ抗生剤の長期使用，長期異物留置を必要とする縫合不全などの術後合併症の有無が重要な因子であることが推察された．

Key words: methicillin-resistant Staphylococcus aureus, nosocomial infection, antibiotics, invasive devices

はじめに

一般にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin resistant Staphylococcus aureus：以下，MRSAと略記）はcompromised hostに好発するといわれている．とくに内科領域では寝たきり老人や基礎疾患を有する免疫能の低下した患者に高率にMRSA感染がみられるとの報告が多い[1)2)]．しかし，はたして手術という感染成立に大きな影響をあたえる因子が加わる外科領域でも同様であろうか．また術後感染症自体，宿主免疫能の低下した患者に発症することが多い傾向があり[3)4)]，これをMRSA感染の特徴ととらえることに問題はないだろうか．そこで消化器術後に発生するMRSA感染を宿主，薬剤，細菌の3者からその発生要因を分析し，検討を行ったので報告する．

対象・方法

1）対象

平成3年1月から平成4年12月までの2年間に当科で経験した術後感染症例（術後C-reactive protein，末梢血中白血球数再上昇，38℃以上の発熱を認めたもの）114症例において，全経過中感染要因の主体をなした細菌を1症例につき1株を選び，それをMRSA感染59症例とMRSA以外の細菌感染55症例に分け比較した．

また昭和63年1月から平成4年12月までの期間において検出された（感染兆候を認めない保菌者も含む）MRSA 132株を対象とし，MRSA感染症に関与する菌側の因子として，細菌を逆受身ラテックス凝集反応を用いたエンテロトキシン検出キット（デンカ生研）にて型別分類し，腹腔内感染，腸炎（1日10回以上，1,500 ml以上の水様性下痢），その他（肺炎，敗血症，創感染）のエンテロトキシン型別の発生頻度を検討した．

2）検討した因子

宿主の背景因子として，術前因子では，高齢（75歳以上），耐糖能異常（75g経口的糖負荷試験で異常または薬剤による治療中の患者），ステロイド使用，肝硬変，ショック，Prognostic nutrition index[5)]（血清アルブミン値×10＋末梢リンパ球数×0.005），術前入院日数を，術中，術後の因子として手術侵襲大（術中出血量1,500ml以上または手術時間360分以上），腫瘍遺残，血

＜1994年1月12日受理＞別刷請求先：竹末　芳生
〒734　広島市南区霞1－2－3　広島大学医学部第1外科

糖コントロール不良，総ビリルビン値2.0mg/dl以上，縫合不全，挿入異物の数を比較した．

また術後感染菌に関与する薬剤の因子を検討する目的で，MRSA感染例ならびにその他の細菌感染例における，菌検出時までの投与抗生剤の数，投与期間を比較した．さらにこの両感染例における細菌分離直前の投与抗生剤（3日前まで抗生剤を使用していない場合は除外）の内訳を，①1，2世代セフェム使用（1，2世代群），②1，2世代セフェムより広域な感受性を有するβラクタム剤（広域群），③その他の抗生剤（その他），④併用薬剤としてアミノ配糖体を使用した症例（アミノ配糖体併用群）に分け検討した．

統計学的有意差検定はχ^2検定またはStudent's t-testにおいて行い，$p<0.05$をもって有意差ありと判定した．

成　績

1）MRSA感染例とその他の細菌感染例における宿主背景因子の比較

術前因子と術中，術後因子に分けMRSA感染例と他の細菌感染例を比較した．術前因子では術前入院期間がMRSA感染例では0～86日（中央値11日），他の細菌感染例では0～36日（中央値7日）であり，2週間以上の症例が前者は41.1%，後者は17.6%と有意の差を認めた（$p<0.01$）．一方，高齢，糖尿病，ステロイド，肝機能低下，ショック，栄養状態不良などの免疫不全状態と考えられる因子では差を認めなかった．

術中，術後因子では出血量1,500ml以上または手術時間360分以上の手術侵襲が大きいものはMRSA検出例28.8%，他の細菌検出例9.3%で有意差を認め（$p<0.01$），以下同様に，術後血糖コントロール不良（MRSA 27.1%，他の細菌3.7%，$p<0.01$），縫合不全例（25.8%，11.1%，$p<0.05$），挿入異物の数（3.1±1.7，2.2±1.3，$p<0.01$）で有意の差を認めた（**Table 1**）．MRSAと他の細菌の腹腔内ドレーンから検出時における術後経過日数はMRSA感染例では14.4±10.4日，他の細菌感染例では8.2±3.7日で有意にMRSA感染例で長期であった（**Fig. 1**）．

2）MRSA感染例と他の細菌感染例に関与する薬剤の因子の比較

MRSA感染例と他の細菌感染例を比較すると使用抗生剤の数（MRSA 2.39±1.44種類，他の細菌1.49±0.81種類），使用期間（9.67±5.59日，6.24±3.15日）

Table 1　Background of the hosts in postoperative infection

(1) Preoperative factor

Factor		Infection		P Value
		MRSA(n=59)	Other Bacteria(n=55)	
Age75y ↑	(%)	18.6	7.3	N.S.
DM	(%)	15.3	5.6	N.S.
Steroid	(%)	1.7	9.3	N.S.
Liver cirrhosis	(%)	3.4	7.4	N.S.
Shock	(%)	10.2	10.9	N.S.
Prognostic nutrition index		42.3±6.7	43.2±7.4	N.S.
Duration of hospital stay before op, ≧2weeks	(%)	41.1	17.6	<0.01

(2) Intraoperative and postoperative factor

Factor		Infection		P Value
		MRSA(n=59)	Other Bacteria(n=55)	
Op. bleeding 1,500 ml ↑ / time 360 min ↑	(%)	28.8	9.3	<0.01
Residual tumor	(%)	10.2	9.3	N.S.
Blood sugar uncontrollable	(%)	27.1	3.7	<0.01
T. Bil 2.0mg/dl ↑	(%)	18.6	7.4	N.S.
Leakage	(%)	25.8	11.1	<0.05
Invasive devices	(No)	3.1±1.7	2.2±1.3	<0.01

Fig. 1 Mean interval from operation to the first bacterial isolate from intraabdominal drains.

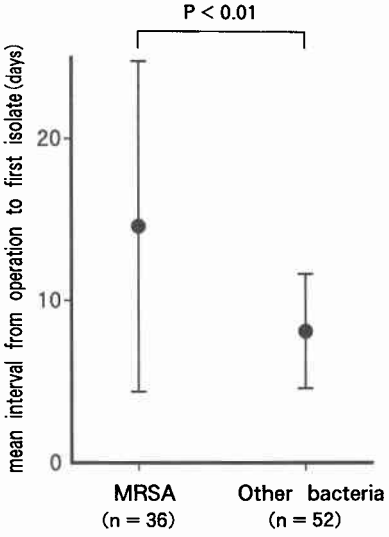
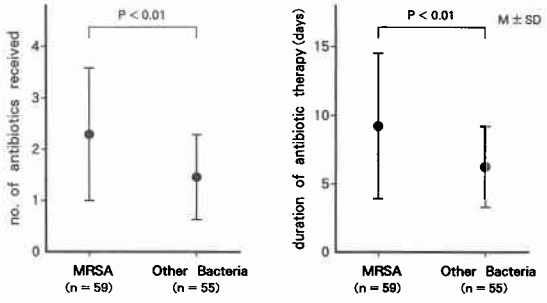


Fig. 2 Administrated antibiotics before postoperative bacterial isolation



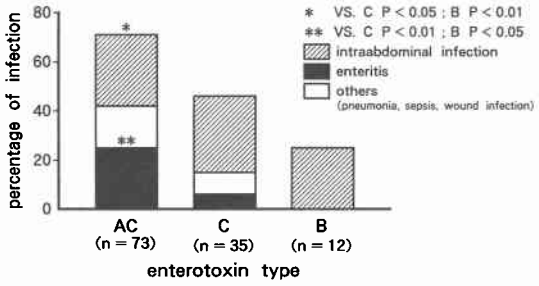
といずれもMRSA感染例で高値を呈した（**Fig. 2**）.

細菌分離前の最終投与抗生剤の内訳は，MRSA感染例においては53例中，1，2世代群は8例（15.1%），広域群は36例（67.9%），その他3例（5.7%），アミノ配糖体併用群6例（11.3%）であった．またその他の細菌感染例においては55例中1，2世代群は16例（29.0%），広域群は31例（56.4%），その他2例（3.6%），アミノ配糖体併用群6例（10.9%）であり，MRSA感染例，その他の細菌感染例の間で最終投与抗生剤の使用状況に有意の差は認められなかった．

3）MRSA感染症に関与する細菌側の因子

MRSAエンテロトキシン型別感染発症頻度は，エンテロトキシンA，C同時産生株（以下，AC型）71.2%，エンテロトキシンC産生株（以下，C型）51.5%，エンテロトキシンB産生株（以下，B型）25.0%でありAC型で有意に高率であった．また腸炎を引き起こす頻度はAC型30.1%であり，C型5.7%，B型0.0%に比較し有意に高率であった．しかし腹腔内感染発症頻度は3者間で有意の差を認めなかった（**Fig. 3**）.

Fig. 3 Percentage of infection in each enterotoxin type of MRSA



考　察

MRSA感染流行以前から問題となってきた緑膿菌やセラチアなどの弱毒グラム陰性桿菌や腸球菌などによる術後の日和見感染の発症に，低栄養や細胞性免疫の低下の関与が報告されている[2)6)]．しかしMRSAにおいては，斉藤ら[6)]はMRSA易感染者の術前予測には肺炎球菌ワクチンに対する抗体産生能低下やimmunoglobulin（以下，Igと略記）Gのサブクラスである IgG2の低値など抗体産生能の低下のみが有意の差を認めたと報告し，MRSA感染例と非感染例との間では細胞性免疫や好中球機能，補体系，栄養状態に差はなかったと述べている．このように感染防御の障害という点においてMRSA感染は日和見感染と好対照をなしていると考えられる．

また児玉ら[7)]は腸球菌とMRSAにおける感染例を比較し，腸球菌感染例はなんらかの易感染因子のある症例に好発したが，MRSA感染例は易感染因子のない症例にも発症しており，強毒菌として扱う必要があることを報告している．

以上のことを考慮すると，MRSA術後感染は以前の日和見感染と異なったととらえ方が必要と考える．たしかにMRSAは発育速度はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（methicillin sensitive Staphylococcus aureus：以下，MSSAと略記）と比較し極めて遅く[8)]，そのため感染巣自体の拡大化，重篤化がまれであり低病原性ととらえられることが多いが，宿主の防衛力に対抗したり，組織に定着するための毒素，酵素はMSSA

よりむしろ高率に産生しており[8]，この点において弱毒グラム陰性桿菌や腸球菌と全く異なることを認識しておく必要がある．

われわれの検討でも高齢，糖尿病，ステロイド使用，肝機能障害，ショック状態，低栄養状態など術前における免疫不全状態は強毒菌を含む他の細菌感染例と比較しMRSA感染例に有意の影響を与えておらず，前述の術前状態からのみで術後におけるMRSA感染発症を予測することは困難と考えた．一方，術後の因子では手術侵襲大，血糖コントロール不良，縫合不全の有無が他の細菌と比較しMRSA感染例で有意に高率であった．以上よりMRSA感染は他の弱毒菌と異なり，術前状態が一見良好な患者にも発症すること，また術後合併症の有無に影響を受けることが示唆された．

この術後合併症の頻度は手術術式別にかなり異なり，とくにPDでは膵腸吻合部の縫合不全を併発した場合，当初はグラム陰性桿菌など他の細菌による感染であったのが，長期抗生剤投与，長期ドレーン留置する必要があり，MRSA感染に移行することがよく経験される．

患者への異物挿入もMRSA感染の危険因子の1つとされているが[1)9)]，われわれの検討でも挿入異物の数がMRSA感染例3.1種類，その他の細菌感染例2.2種類と有意差を認めており，不必要なモニター，高カロリー輸液，ドレーン留置などは早期抜去することがMRSA感染の予防となることはいうまでもない．

Crossleyら[10)]は最初に菌が検出されるまでの期間はMRSAでは27日，MSSAでは14日であったと述べ，これはMRSAがより長い入院期間を要する重篤な基礎疾患を有する患者に感染したためと推察している．同様にBoyceら[11)]はMRSA感染例では平均40日の入院期間，対照は15日であったと報告しており，Peacockら[12)]もICUにおいてMRSAとMSSAが検出された患者を比較し，在室期間はMRSA患者でより長期であったと報告している．

われわれの検討では術前入院期間が2週間以上であった症例はMRSA感染例では41.1%，他の細菌感染例では17.6%であり，有意にMRSA感染例で長期入院患者が高率にみられた．この理由として第1に，長期入院した患者は術前に鼻腔などのMRSA保菌者になりやすいことが推察されること，第2にMRSA感染率の高いPDなどは閉塞性黄疸減黄のため術前入院期間が長期になることが多いことから疾患による因子の関与も考えられることなどがあげられる．

薬剤に関しては抗生剤投与例にMRSA感染が好発するとの報告が多く，Crossleyら[10)]は2種類以上の抗生剤投与例はMSSAでは19%であったのに比べMRSAは50%と高率であったと述べ，Boyceら[11)]はMRSA患者における検出前の使用抗生物質の数，使用期間はMRSA 5.1種類，21.8日，MRSA 1.4種類，9.4日と年齢，性，診断，手術術式が同様な2群間で比較し有意差を認めたと報告している．Peacockら[12)]は多剤やより広域なスペクトラムの抗生剤を使用した患者にMRSA感染例が多かったとしている．

われわれの結果でもMRSA感染例と他の細菌感染例の間では，細菌分離直前の使用抗生剤の内訳では有意の差は認められなかったが，それまでの使用抗生剤の数はそれぞれ2.4種類，1.5種類，使用期間は9.7日，6.2日といずれもMRSA感染例で高値であり，MRSA感染発症の危険因子として抗生剤の使用が考えられた．

一般にヒトの腸管内などの常在細菌叢は一定の細菌数を保つ働きがあり，抗生剤投与によりその抗生剤に感受性のある細菌が急速に減少すると，その数に見合うだけMRSAのような抗生剤に耐性の細菌に置き換えられていく[13)]．これがMRSA腸炎発症の機序の1つとされているが，腸炎以外でも縫合不全の場合，当初は腸内の常在細菌であるグラム陰性桿菌が分離されることが多いが，抗生剤を投与するうちにその薬剤に耐性のMRSAに分離菌が変化することはよく経験される．これらがMRSA感染例において抗生剤の投与期間が長期であった原因にあげられると考えられ，抗生剤投与はMRSA術後感染の要因になると推察された．

以上よりMRSA感染の予防は，腸内細菌叢を乱さない予防的抗生剤の選択や抗生剤投与期間の規制，挿入異物の早期抜去，術前入院中におけるMRSA保菌予防があげられる．しかし術後縫合不全などの合併症が併発した場合は，長期間の広域スペクトラムの抗生剤投与を避けることはできず，また高カロリー輸液，腹腔ドレナージなどのための挿入異物の数も多くなり，MRSA感染の条件が整うこととなる．このことは今回の結果でも術前因子よりもむしろ術後の因子がMRSA感染発症に大きな影響を与えたことからも理解可能である．

つまり難治例の終末感染として，MRSAが検出されたことが予想され，免疫不全による易感染状態により

MRSAが感染可能となったととらえるよりも，異物による菌付着の場の提供と抗生剤投与による菌交代現象の結果ととらえるほうが考えやすい．以前のグラム陰性桿菌による日和見感染は易感染状態と菌交代現象の両者の結果(これらが同時におこることが多いが)，感染が引き起こされたが，この点が強毒菌に分類される黄色ブドウ球菌との違いと考えた．

MRSA感染症に対する，宿主，抗生剤の関与を中心に検討を行ってきたが，最後に菌側の因子について述べる．MRSAはいくつかの型があり，コアグラーゼ型ではII型，IV型に分類され，II型による感染の方が炎症反応は強かったとの報告[14]や腸炎発症例はII型に多いとの報告がある[15]．われわれはエンテロトキシン型で分類を行い，コアグラーゼII型をさらにAC型，B型，C型の3タイプに分類し報告を行ってきた[8)15)16)]．B型は1980年代の流行株であり，AC型は1990年以降に検出された高度抗生剤耐性のMRSAである[16]．

今回の結果では腸炎発症率はAC型で最も高率である一方，B型では腸炎例はみられなかった．このように腸炎の発症には菌側の因子も関与するとされており，この原因を毒素産生性の違いから検討した報告もある[15]．MRSAは時間の推移とともに抗生剤に耐性化する一方，宿主防御機構に対抗したり，組織への定着のためのコアグラーゼ，toxic shock syndrome toxin-1などの毒素，酵素を最近のMRSAは高頻度に産生するようになっている[8]．その2次的な結果として宿主に障害を与える性質をもつようになった可能性が想定される．つまりMRSAは刻々と病原性を変えつつあると考えられる．

しかし今回の結果では腸炎を除いた腹腔内感染発症率は20～30%でこの3タイプ間で差は認められなかったように，高率に各種毒素，酵素を産生するAC型でも，腸炎例以外では毒素血症の症状を呈し重篤化することは実際の臨床上では高率ではないと推察された．

文　献

1) 紺野昌俊：MRSA感染症の患者背景因子．紺野昌俊編．MRSA感染症のすべて．医薬ジャーナル，大阪，1991，p169—188
2) 稲松孝思，島田　馨：高齢者のMRSA感染症．集中治療　2：1337—1342，1990
3) 児玉　節，横山　隆：術後感染症の発症要因．品川長夫，横山　隆編．術後感染症予防指針．医薬ジャーナル社，大阪，1990，p38—44
4) Meakins JL, Pietsch JB, Christon NV et al: Predicting surgical infection before the operation. World J Surg 4: 439—450, 1980
5) 小野寺時夫，五関謹秀，神前五郎：stage IV，V(Vは大腸癌)消化器癌の非治癒切除，姑息手術に対するTPNの適応と限界．日外会誌　85：1001—1005，1984
6) 斉藤貴生，重光祐司，木下忠彦ほか：感染防御機構からみた易感染者の術前診断．外科治療　67：277—282，1992
7) 児玉　節，横山　隆，竹末芳生ほか：術後感染症における背景因子の検討—特にMRSA，Enterococcusについて—．日外会誌　92：1284—1287，1991
8) 竹末芳生，児玉　節，横山　隆：臨床からみたMRSAの病原性．集中治療　5：41—48，1993
9) 平澤博之，菅井桂雄，大竹喜雄ほか：インテンシブ．ケア中の感染対策．消外　13：623—631，1990
10) Crossley K, Loesch D, Landesman B et al: An outbreak of infections caused by strains of Staphylococcus aureus resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical studies. J Infect Dis 139: 273—279, 1979
11) Bouce JM, Landry M, Peetz TR: Epidemiologic studies of an outbreak of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Infect Control 2: 110—116, 1981
12) Peacock JE Jr, Marsik FJ, Wenzel RP: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: introduction and spread within a hospital. Ann Intern Med 93: 526—532, 1980
13) 紺野昌俊：予防対策．紺野昌俊編．MRSA感染症のすべて．医薬ジャーナル社，大阪，1991，p280—294
14) 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
15) Takesue Y, Yokoyama T, Kodama T et al: Toxin involvement in methicillin resistant Staphylococcus aureus enteritis in gastroenterological surgery. Gastroenterol Jpn 26: 716—720, 1991
16) Takesue Y, Yokoyama T, Kodama T et al: A study on postoperative enteritis caused by methicillin resistant Staphylococcus aureus. Surg Today 23: 4—8, 1993

The Factors Associated with Postoperative Acquisition of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus in Gastroenterological Surgery

Yoshio Takesue, Takashi Yokoyama*, Takashi Kodama, Yoshiaki Murakami, Takahiro Santou, Katsunari Miyamoto, Mitsuaki Okita, Shigeki Tsuru and Yuichiro Matsuura
First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
*Department of General Medicine, Hiroshima University Hospital

The authors investigated the factors associated with postoperative acquisition of MRSA in gastroenterological surgery. Surgical patients from whom MRSA was isolated had a longer hospital stay before the operation than the patients acquiring infections with other organisms. Although the underlying disease did not affect the acqusition of MRSA, a postoperative complication like suture insufficiency or blood sugar uncontrollability, or massive operative trauma caused MRSA infection. Regarding the number of invasive devices, there was a significant difference between the patients acquiring MRSA (3.1) and the patients acquiring other bacteria (2.2). Among the patients who acquired MRSA, a mean of 2.4 kinds of antibiotics were administered before isolation of the organism compared with 1.5 antibiotics among the patients with other bacteria. The duration of antimicrobial therapy before isolation was also significantly longer in the patients acquiring MRSA (9.7 days) than in the patients acquiring other bacteria (6.2 days).

Reprint requests: Yoshio Takesue First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734 JAPAN