日消外会誌　33（5）：567～571，2000年

原　著

食道癌手術におけるムピロシン軟膏の有用性

東海大学外科
田仲　曜　島田　英雄　千野　修　西　隆之
大芝　玄　木勢　佳史　姫野　信治　釼持　孝弘
田島　知郎　幕内　博康

ムピロシン軟膏の使用で食道癌術後のMRSA感染症が減少するかを検討した．食道癌手術予定の患者54例全例にムピロシン軟膏を使用した．術前に1日3回，3日間鼻前庭部に左右それぞれ30mgずつ塗布した．Historical controlとしてそれ以前の症例47例を対照とし比較検討した．対照群では47例中9例（19.1%）にMRSAが検出された．ムピロシン使用群では54例中2例（3.7%）にMRSAが検出され，MRSA感染症はそのうちの1例（1.85%）であった．培養された菌の中で最も多かったのは両群とも緑膿菌であった．食道癌手術に対しムピロシン軟膏を使用することでMRSA感染は減少させることが可能である．食道癌手術に対するムピロシンの投与は非常に有用であると考えられた．

目　的

食道癌においては，近年，その診断技術の進歩により表在癌の発見率が増加している．表在癌の中でも粘膜上皮内癌（m_1），粘膜固有層にとどまる癌（m_2）においては内視鏡的粘膜切除術の適応であるが，粘膜筋板に接する癌（m_3）以深のものではリンパ節転移があり半数は頸胸腹部の3領域リンパ節郭清を伴う外科手術の適応である[1]．粘膜切除と比べ，外科手術は侵襲が非常に大きく，胸腔鏡により侵襲を少なくするなどの試みが行われている[2]．現時点で食道癌手術の侵襲を軽減する最も確実な方法は，合併症を減らすことである．食道癌手術における頻度が高く重要視される合併症は呼吸器感染であろう[3)～8)]．食道癌の手術は①過大侵襲が加わること，②喫煙歴を有するものが多く慢性閉塞性肺疾患の合併が多いこと，③高齢者が多いことなどの理由で，術後易感染状態となる．また術後無気肺・肺炎などを来しやすいため，抗生物質の長期投与となる症例や多種類の使用となる症例も多く，薬剤耐性菌の発生が起きやすい土壌がある．

鼻腔用ムピロシン軟膏（mupirocin calcium hydrate）は*Pseudomonas fluoresens*から産生される抗生物質でありメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：以下，MRSAと略記）に対し優れた抗菌力を有する．全身投与すると速やかに加水分解を受け不活化されるため，鼻腔内のMRSAの除菌剤として開発され1988年に英国で承認され本邦では1996年より輸入承認されている．1997年11月より鼻腔用ムピロシン軟膏を食道癌術前患者全員に使用した．食道癌手術におけるムピロシン軟膏のMRSA感染症に対する予防効果について検討する．

方　法

1997年12月より1999年1月までに手術を行った食道癌患者54例全例に術前3日間1日3回，両側の鼻前庭部に左右それぞれ30mgずつムピロシン軟膏を塗布した．

1996年12月から1997年11月までに手術した患者47例を対照とした．両群の背景因子に差はなかった（**Table 1**）．両群とも原則として入院後に術前検査を行った．この間経口摂取可能な症例は，術前化学療法を行ったそれぞれ4例と5例を除いて中心静脈栄養は行わなかった．術前の消化管前処置は経口腸管洗浄液を用いた．術直前よりCefazolin 2～4g/日またはFlomoxef 2g/日を術後3～5日まで使用した．術後2日目より積極的に気管支鏡による喀痰吸引を行った．気管支鏡の所見で喀痰が著明に多い症例では喀痰培養を行うと同時にpiperacillinに抗生物質を変更し喀痰培養の結果を確認し，抗生物質を再検討した．術後創感染を認めた場合は創部の滲出液の培養を行った．38.5℃以上の発熱を認めたときには血液培養を行い，症例により中心

＜2000年2月23日受理＞別刷請求先：田仲　曜
〒259-1193　伊勢原市望星台　東海大学医学部外科学教室

Table 1 Clinical characteristics of the esophageal cancer patients＊

	Control	Mupirocin
number	47 cases	54 cases
age	62.3 years	62.1 years
male : female	41：6	49：5
preoperative thrapy	4 cases	5 cases
Location		
Ce	1	1
Ut	4	5
Mt	21	31
Lt	21	14
Ae	0	3
TNM		
T1	24	28
T2	2	5
T3	18	19
T4	2	2
N0	16	21
N1	31	33
M0	47	54
M1	0	0
lymphnodes disection		
one or two fields	10	14
three fields	37	40

＊ according to the Guide Lines for the Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus (9 thly edited by Japanese Society for Esophageal Disease)

Table 2 Infected complications of esophageal cancer operation

	Control n＝47	Mupirocin n＝54
respiratory infection	4(8.5%)	5(9.3%)
wound infection	3(6.4%)	1(1.9%)
anastomosis leakage	2(4.3%)	3(5.6%)
Total	9(19.1%)	9(16.7%)

静脈カテーテルによる発熱が疑わしければカテーテルを抜去し培養を行った．尿路感染，下痢など感染が疑われた場合にはそれぞれ培養を行った．それぞれに対し，培養の結果を確認し，抗生物質の再検討を行い改善が認められない感染症は3〜5日の間隔で培養を繰り返した．

我々の施設における MRSA 感染症の診断基準は，①血液または髄液からの MRSA 分離，②消化管感染の疑いのある患者の便あるいは消化管内容物からの MRSA 分離，③尿路感染が疑われる症例で10^4CFU/ml

Table 3 Culture from patients underwent esophageal cancer operation

	Control (n＝47)	Mupirocin (n＝54)
MRSA	9(19.1%)	2(3.7%)
Pseudomonas aeroginosa	13(27.7%)	12(22.2%)
Staphylococcus epidermidis	9(19.1%)	4(7.4%)
Haemophilus parainfuluenzae	7(14.9%)	1(1.9%)
Enterococcus spp.	5(10.6%)	4(7.4%)
Klebsiella pneumoniae	4(8.5%)	4(7.4%)
Candida albicans	4(8.5%)	3(5.6%)
Acinetobater baumannii	4(8.5%)	3(5.6%)
Enterobacter aerogenes	4(8.5%)	2(3.7%)
Xanthomanas maltophilia	3(6.4%)	3(5.6%)
Alpha hemolytic streptococcus	2(4.3%)	9(16.6%)
Candida spp.	1(2.1%)	7(13.0%)
Corynebacterium spp.	2(4.3%)	2(3.7%)

以上の菌量で MRSA 分離，④化膿創またはドレーンから，純培養で MRSA 検出，あるいは，他菌種より優勢に MRSA を分離，⑤呼吸器感染が疑われる症例で，喀痰または気管吸引物から純培養で MRSA 検出，あるいは，他菌種より優勢に MRSA を分離，⑥血管内留置カテーテルの先端培養で MRSA を分離，⑦その他感染症が疑われ，病巣を反映する検体から純培養で MRSA 検出，あるいは，他菌種より優勢に MRSA を分離，と定義されており MRSA 感染症か否かはこの診断基準を用いた．

以上の臨床データを分析し，①感染に関与する合併症，②細菌培養の結果，③MRSA の検出部位，④手術から MRSA 検出までの日数，⑤MRSA 感染症であったか，⑥その後の耐性菌の発生，について詳細に検討を行った．

統計処理は Student t-test を用い，p 値が0.05未満を有意差ありと判定した．

成　績

①感染に関与する合併症

感染に関与する合併症の発生は，対照群で呼吸器感染 4 例，創感染 3 例，頸部食道の縫合不全 2 例であった．ムピロシン使用群では呼吸器感染 6 例，創感染 1 例，頸部食道の縫合不全 3 例であった(**Table 2**)．両群間での合併症の発生率には差を認めなかった．

②細菌培養の結果

対象患者の細菌学的検査検体すべての培養の結果を**Table 3**に示す．対照群では MRSA が 9 例 (19.1%)，*Pseudomonas aeroginosa* が13例 (27.7%)，*Staphylococ-*

Table 4 MRSA detected periods after operation, MRSA culture foci, and MRSA infection

Case	Group	POD	MRSA culture foci	Colonization or infection
1	control	56	sputum	infection
2	control	22	wound	infection
3	control	4	pleural effusion, wound, and sputum	infection
4	control	5	pleural effusion, and sputum	infection
5	control	13	sputum, and blood	infection
6	control	18	pleural effusion	infection
7	control	63	blood	infection
8	control	11	wound	infection
9	control	24	abdominal abscess	infection
10	mupirocin	115	sputum	colonization
11	mupirocin	35	wound, sputum, and blood	infection

Infection rate

control 9/47 = 19.1%
mupirocin 1/54 = 1.85%
p = 0.037

cus epidermidis が9例（19.1%），*Haemophilus parainfuluenzae* が7例（14.9%），*Enterococcus spp.*が5例（10.6%）であった．ムピロシン使用群ではMRSAは2例（3.7%），*Pseudomonas aeruginosa* が12例（21.4%），*Alpha hemolytic streptococcus* が9例（16.1%），*Candida spp.* が7例（12.5%）であった．

③手術からMRSA検出までの日数

MRSAが検出された部位と，手術から検出までの日数を**Table 4**に示す．対照群でMRSAが検出された9例は術後4〜63日（平均24日）であり，このうち5例は細菌が検出された最初の培養でMRSAが検出された．ムピロシン使用群では，術後35日と115日であり対照群と比較しやや長い傾向を示した．

④MRSA感染症であったか

前記したMRSA感染症の診断基準を用い，MRSAが検出された症例を検討すると，対照群において，MRSAが検出された症例はすべてMRSA感染症であった．ムピロシン使用群のMRSAが検出された2症例のうち，1例は血液培養，化膿創の創培養でMRSAが検出されておりMRSA感染症であると考えられ，1例は喀痰からの検出であったが，呼吸器感染症としての臨床所見がなく，また，その後の培養で検出されなくなったことから，一過性の保菌状態と考えられた．

以上より，MRSA感染症の発生は対照群で9例（19.1%），ムピロシン使用群で1例（1.85%）となり有意差を認めた（p=0.037）．

⑤その後の耐性菌の発生

食道癌術前患者全員に対しムピロシンを使用することで，院内でムピロシン耐性のMRSAが発生していないかを1999年5月から1999年7月まで45株の施設内で検出されたMRSAのムピロシンに対する感受性を調べたが，44株が感受性を示し，1株に中等度耐性を認めた．

考　察

食道癌の手術は，麻酔法と術後管理の進歩によって著しく安全なものとなった．しかしながら頸胸腹部にわたって長時間の手術が行われ，侵襲が大きいことは事実である．合併症の大半は感染症であり呼吸器感染症例が大部分を占めている．そのうち食道癌手術術後合併症の原因菌としてはMRSAが多いことが報告されている[3]．現在は，各施設においてMRSA感染対策が行われており，食道癌術後のMRSA感染の比率は低下していると思われるが依然として無くなることはない．

今回，われわれは食道癌術前患者54例に対しムピロシン軟膏を使用し，MRSA感染症の予防を試みた．MRSAがいないことを証明するためには複数回の検体の培養を行う必要があり，対象患者のスクリーニングは行わなかった．今回，我々が経験したムピロシン使用例のうち，MRSAが検出された症例は2例のみでありそれぞれ感染のコントロールのため抗生物質を何度も変更した症例でありその間頻回に培養が行われている．経過を見ると術後1か月間はMRSAが検出されておらずムピロシン軟膏は多くの文献が示す通り有用と考えられる[9)10)]．肺合併症は食道癌手術の13.7〜25.5%を占めると報告されている[3)〜8)]．肺合併症を来した

際，抗生物質を選択するための材料は喀痰培養であるが結果がでるまで数日かかる欠点がある．MRSA 感染を考えなくて良いのであればおのずと選択する抗生物質は限られる．すなわち，Empiric therapy として *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性杆菌を想定した抗生物質，第 3 世代セフェムやモノバクタム系を選択することが可能となる．第 1 世代のセフェム系を選択するだけで MRSA 感染は減少させることが可能といわれているが[11]，MRSA 保菌患者は確実に病院内に存在しているのも事実である．術後の易感染状態において，ある程度 MRSA の付着防止が期待できるムピロシン軟膏は食道癌の術前処置として非常に有用であると考えられる．

MRSA を感染または保菌している患者に対し適切な隔離，適切な MRSA 治療を行うことが院内感染予防の本来の考え方であることはいうまでもない．しかし，培養結果が判明する以前の MRSA 患者の隔離は行われないこと，MRSA 感染症は集中治療室など重症患者管理に置いて発生しやすいことなどを考慮すると，食道癌術前患者に対し積極的にムピロシンを使用することも MRSA 対策の 1 つであると考える．常在している可能性のある MRSA を除菌し，なおかつ集中治療室や一般病棟での重症患者管理期間における付着予防効果が期待できれば，食道癌周術期管理に有用であろう．MRSA 感染を防止することはこれらの患者からの更なる蔓延を予防する効果も期待できる．

ムピロシンは海外において，皮膚感染症治療薬として1985年より使用されており高度耐性株の報告が1987年より報告されるようになった[12)~15)]．耐性菌は抗菌薬の長期投与により発生することが多く，ムピロシンにおいても同様である．つまり，同一患者に続けて長期使用したり，複数回使用することで耐性菌の発生が起きやすいわけである．医療従事者や，病棟内での MRSA 保菌者および感染者に対しムピロシンを使用することで MRSA 除菌を行っている報告[16)~18)]が多く見られるが，この方法は，複数回使用することにより耐性菌を生み出す可能性を否定できない．単回使用で最も効率良く MRSA 感染を減少させるためには，感染症を来しやすい手術患者に対しムピロシンを使用することが効果的と考えられる．

耐性菌の発生については，45株中 1 株に中等度耐性株が検出された．中等度耐性株は，自然界に存在するものであり，検出された患者は，対象患者およびそれにかかわる医療従事者との接触はなく食道癌患者にムピロシンを使用したことで発生した可能性はないと考えられた．

以上，食道癌手術におけるムピロシン軟膏の有用性について述べた．MRSA 感染症を減少させるためには，医療従事者の啓蒙を含めた院内感染防止対策が大切であろう．また食道癌手術患者のようなリスクの高い症例には可能な限り MRSA の感染予防にも努めたいと考えている．

本論文の要旨は第54回日本消化器外科学会総会（平成11年 7 月名古屋市）にて発表した．

文　献

1）幕内博康，島田英雄，千野　修ほか：m_3・sm_1食道癌に対する EMR の可能性．胃と腸　**33**：993―1002, 1998

2）樋口則男，金田　巌，赤石　隆：食道癌に対する胸腔鏡下胸部食道切除・縦隔リンパ節郭清．臨外　**52**：1285―1291, 1997

3）松原敏樹：食道癌の術後管理と処置(1)術後肺炎．日外会誌　**97**：437―441, 1996

4）草地信也，炭山嘉伸，碓井貞仁ほか：食道癌術後 MRSA 感染対策とその効果―基礎的・臨床的検討―．日胸外会誌　**43**：663―665, 1995

5）斎藤貴生，木下忠彦，重光祐司ほか：食道癌術後 MRSA 感染とその対策―特に易感染者の術前予測について．日外会誌　**93**：895―897, 1992

6）北村道彦，西平哲郎，平山　克ほか：胸部食道癌術後の肺合併症―過去10年間の症例の検討―．日消外会誌　**20**：2706―2711, 1987

7）川崎勝弘，小川嘉誉，田根　叡ほか：食道癌術後肺合併症，原因と対策について．外科治療　**50**：657―663, 1984

8）篠沢洋太郎，安藤暢敏：食道癌，診断と治療，治療の進歩―術後管理，術後，肝，腎合併症．消病セミナー　**41**：235―248, 1990

9）Casewell MW, Hill RLR：Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* with mupirocin (‘pseudomonic acid’)-a controlled trial. J Antimicrob Chemother **17**：365―372, 1986

10）Reagan DR, Doebbling BN, Pfaller MA et al：Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasalapplication of mupirocin calcium ointment. Ann Intern Med **114**：101―106, 1991

11）花谷勇治，蓮見直彦，浅越辰男ほか：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による消化管術後感染症の現状と対策．感染症誌　**67**：24―29, 1993

12）Rahman M, Noble WC, Cookson B：Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet **2**：387, 1987

13）Baird D, Coia J：Mupirocin-resistant *Staphylococ-*

cus aureus. Lancet **2**: 387—388, 1987
14) Smith GE, Kennedy CTC：*Staphylococcus aureus* resistant to mupirocin. J Antimicrob Chemother **21**：141—142, 1988
15) Cookson BD, Lancey RW, Noble WC et al：Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet **335**：1095—1096, 1990
16) 山田雅明, 高橋立子, 丹野　仁ほか：新生児集中治療室でのムピロシン鼻腔用軟膏塗布によるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌除菌効果の検討．周産期医　**28**：1647—1651, 1998
17) 梅木茂宣：全身の MRSA 管理におけるムピロシン鼻腔内塗布の有用性について．環境感染　**13**：245—249, 1998
18) Cederna JE, Terpenning MS, Enberg M et al：*Staphylococcus aureus* nasal colonization in a nursing home：eradication with mupirocin. Infect Control Hosp Epidemiol **11**：13—16, 1990

The Efficacy of Calcium Mupirocin for Esophageal Cancer Operation

Hikaru Tanaka, Hideo Shimada, Osamu Chino, Takayuki Nishi,
Gen Oshiba, Yoshifumi Kise, Shinji Himeno, Takahiro Kenmochi,
Tomoo Tajima and Hiroyasu Makuuchi
Department of Surgery Tokai University School of Medicine

The efficacy of Mupirocin in methcillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）infection after esophageal operations was evaluated. Mupirocin ointment（30 mg per nostril）was applied to the vestibule three times a day for three days preopratively in all of the 56 cases of esophageal cancer before the operation, and was compared the MRSA infection rate with the historical control of 47 cases without Mupirocin use. MRSA infection was detected only in one case out of 54（1.85%）in the Mupirocin group, though 9 cases of 47（19.1%）in control group. The most frequent bacterium detected in both groups was *Pseudomonas aeruginosa*.We conclude that Mupirocin is very useful in reducing the MRSA infection rate after excessively invasive esophageal cancer operations.

Key words：methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）, esophageal cancer, perioperative period, Mupirocin

〔Jpn J Gastroenterol Surg 33：567—571, 2000〕

Reprint requests：Hikaru Tanaka　Department of Surgery, Tokai University School of Medicine
Boseidai, Isehara, 259-1193 JAPAN