

治療に難渋し反復した重症 MRSA 感染症の 2 例

¹⁾千葉県こども病院感染症科, ²⁾同 小児外科, ³⁾同 泌尿器科, ⁴⁾同 検査科

黒木 春郎*¹⁾ 中村 明¹⁾ 真家 雅彦²⁾

江東 孝夫²⁾ 長 雄一³⁾ 川上 浩⁴⁾

*現 千葉大学医学部小児科

(平成 5 年 4 月 2 日受付)

(平成 5 年 6 月 1 日受理)

Key words: MRSA infection, sinusitis, abscess

序 文

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は臨床上的重要課題として登場して久しく、現在もなお深刻な問題を惹起している。

我々は MRSA が血液、膿瘍より分離された 2 例を経験した。これらの症例は、MRSA 感染症の臨床的特徴、その問題点をいくつか提起したと考えられた。若干の考察を加えてここに報告する。

症 例

症例 1

患児：S.T. 1988 年 7 月生まれ、女児。

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

経過 (Fig. 1)：1989 年 12 月に virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) の診断のもとに当院入院となった。入院後より上顎洞炎を反復し、当初鼻汁からは Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) が分離されていた。原疾患は増悪と寛解を繰り返し、増悪に伴い肝脾腫の増大、汎血球減少症、炎症徴候の悪化がみられた。起炎菌は明確でなかったが併発の疑われた感染症対策として、clindamycin (CLDM), cefotaxime (CTX), ceftadizime (CAZ), imipenem/cilastatin (IPM/CS), amikacin (AMK) を使用した。

1990 年 1 月 17 日鼻咽腔より、同 19 日痰より

MRSA が分離された。痰からは簡易定量培養により 10^5 /ml、純培養状に分離された。抗菌療法に imipenem/cilastatin (IPM/CS), vancomycin (VCM), 顆粒球増加時にはさらに minocycline (MINO) を加えて対応した。この頃より granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) の持続静注も併用している。VCM, MINO による治療に反応したが、上記薬剤による治療中にも鼻咽腔、痰からの MRSA の分離は持続し、除菌は困難であった。

1990 年 3 月下旬、炎症徴候の増悪、顔面頰部の腫脹、発赤と共に、3/28 の静脈血培養より、それまでとは型の異なる MRSA が分離された。VCM 静注により治療し、原疾患の軽快、白血球数の増加に伴い敗血症は治癒し、上顎洞炎も軽快した。しかし、その後も原疾患の増悪に伴い、白血球数の減少、炎症徴候の悪化、上顎洞炎の増悪を反復した。上顎洞炎の再燃の度に、鼻汁からは MRSA が繰り返し分離された。抗菌療法には IPM/CS, MINO, gentamicin (GM) も使用した。原疾患が軽快し、顆粒球数が増加するに従い上顎洞炎も軽快したが、原疾患の増悪と共に上顎洞炎、下気道炎も増悪を繰り返すという経過を辿った。その後、原疾患に長期の寛解がみられ、上顎洞炎も軽快し、90 年 7 月 26 日の喀痰からの分離を最後に、MRSA の分離も見られなくなった。

分離された MRSA の MIC 等を Table 1 に示

別刷請求先：(〒260) 千葉市中央区亥鼻町 1-8-1
千葉大学医学部小児科 黒木 春郎

平成 5 年 9 月 20 日

Fig. 1

abbreviations : rhino. : rhinorrhea, NP : nasopharynx, SP : sputum, Ferr : ferritin, IPM : IPM/CS

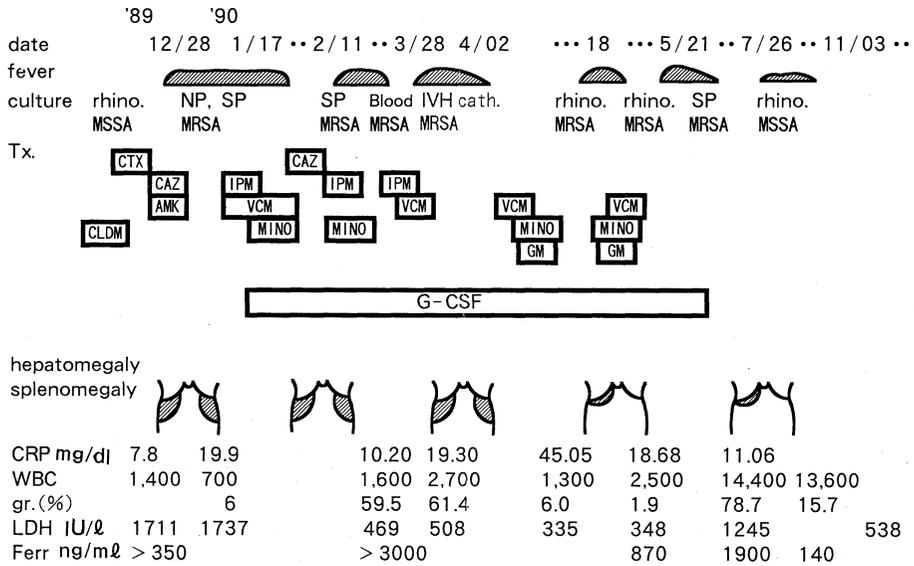


Table 1 MICs of isolated MRSA in case 1

Data	'89 12, 28	'90 01, 17	'90 02, 11	'90 03, 28	'90 04, 18	'90 05, 21	'90 07, 26
Site	rhinorrhea	sputum	sputum	blood	rhinorrhea	rhinorrhea	sputum
Coag. type	II	II		III			
Beta-lac.	pos.	pos.		pos.			
API-STAPH	6736153	6336151		6726152			
TSST-1		pos.		neg.			
DMPPC	2		—				
MPIPc	—	32<	32	32	32	32	32
MCIPC	0.5	8	8	8	8	8	8
CET	1	16	16	16	16	16	16
CCL	8	16	16	16	16	16	16
CMZ	2	16	16	16	16	16	16
CZON	0.5	16	16	16	16	16	16
IPM	0.25	16	16	0.25	16	4	4
GM	0.5	16	16	16	0.5	16	0.5
NTL	0.5	4	4	8	0.5	4	0.5
MINO	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
OFLX	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5
EM	0.5	8	8	8	8	8	8
CLDM	0.25	8	8	8	8	8	8
FOM	32	32	32	32	32	32	32
ABPC	8	8	8	8	8	8	8
PCG		8	8		8	8	8

(MIC μ g/ml)

abbreviations: DMPPC: methicillin MPIPc: oxacillin MCIPC: cloxacillin CET: cephalothin CCL: cefaclor CMZ: cefmetazole CZON: cefuzonam NTL: netilmicin OFLX: ofloxacin EM: erythromycin FOM: fosfomycin ABPC: ampicillin PCG: penicillin G

す。当初の株から次第に、多剤耐性化、高度耐性化していく傾向が窺われる。

症例 2

患児：S.D. 1989年 1 月生まれ， 女児。

家族歴， 既往歴： 特記すべきこと無し。

経過 (Fig. 2)： 1989年 6 月生後 5 カ月時に尿路感染症により当院に入院となる。このときの分離菌は *Escherichia coli* であった。抗生剤静注 (CTX, tobramycin: TOB) により治療を開始したが， 解熱， CRP 陰性化までに時間を要し， CTX は 3 週間， GM は 10 日間使用した。同 7 月， 腎盂造影， 腹部超音波検査により左異所性尿管瘤が発見され， 左の腎， 尿管の部分切除を施行した。手術後 ceftizoxime CZX, IPM/CS, TOB を各々約 1 週間使用した。その後の経過は順調であった。

翌年 4 月 (手術後 9 カ月) に 37~38℃ の発熱が 1 週間ほど続くことを主訴に受診。CRP 14.4mg/dl と高値を示し， 腹部 CT により術後の後腹膜膿瘍と診断された (Fig. 3)。左後腹膜腔， 腎尿管摘出部の跡と思われる部位に膿瘍の形成がみられた。

同年 5 月， 皮下より膿瘍を穿刺し， 穿刺膿汁培養より MRSA が分離された。膿瘍摘出術と共に，

Table 2 MICs of isolated MRSA in case 2

Data	'90 05.28	'90 10.05	'91 02.13
Site	pus	pus	pus
Coag.	II		II
TSST-1	pos.		pos.
MPIPC	32<	32	32
MCIPC	8	8	8
CET	16	16	16
CCL	16	16	16
CMZ	16	16	16
CZON	16	16	16
IPM	8	16	8
GM	0.5	0.5	0.5
NTL	0.5	1	0.5
MINO	0.25	0.25	0.25
OFLX	0.5	0.5	0.5
EM	8	8	8
CLDM	8	8	8
FOM	32	32	32
ABPC	8	8	8
PCG	8		8

MIC: μg/ml

VCM 45mg/kg/day, 14 日間の経静脈的投与を行い， 軽快したが， 同年 9 月に再び 37℃ 台の微熱を主訴に受診， 腹部 MRI の所見により残存尿管上部の後腹膜膿瘍の再発と診断された。

Fig. 2

abbreviations: MCIPC: cloxacillin, CFX: cefoxitin

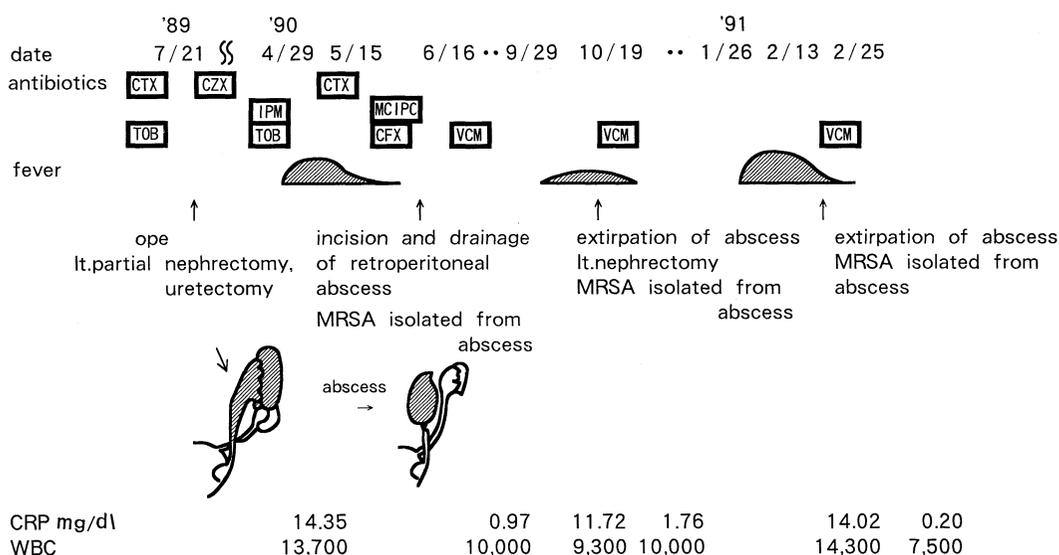


Fig. 3 abdominal CT of case 2
CT scan demonstrates retroperitoneal abscess at the site of left nephrectomy.



膿瘍摘出、左腎摘出と共に、VCMの経静脈的投与により治療を行ったが、本症例はこの3カ月後にみたびMRSAによる皮下及び腹腔内膿瘍を再発し、同様に膿瘍摘出とVCMの経静脈的投与により治療を行った。

分離されたMRSAのMICをTable 2に示す。3株ともほぼ同様のMICを示す。

考 察

症例STはVAHSに慢性副鼻腔炎を合併していたcompromised hostの症例であり、MRSA敗血症を発症した。その病巣は、慢性副鼻腔炎のMRSAによる急性増悪と考えられた。

本症例の特徴として以下の点をあげることができる。①原疾患の増悪、寛解と共に上顎洞炎も増悪と緩解を繰り返した。②鼻腔からのMRSAの除菌はきわめて困難であった。③上顎洞炎から敗血症を発症した。

MRSA感染症は一般に β -lactam剤により耐性菌が選択された菌交代症である場合が多く¹⁾、本症例でも、当初の抗菌療法が鼻腔においてMRSAを選択したと考えられた。compromised hostにおける副鼻腔炎は難治であり²⁾、また鼻腔からのMRSAの除菌は困難であることが多い³⁾、compromised hostにおいては、colonizationしていた菌が原疾患の増悪時に、合併する感染症の原因菌となる危険性は高いと考えられる⁴⁾。本症例においては、VAHSの増悪による感染防御の

破綻をきっかけとして慢性副鼻腔炎の急性増悪を来し、MRSA敗血症の発症に到ったと考えられた。

本症例は、鼻腔に於けるMRSAの除菌の困難性と共にcompromised hostにおけるMRSA感染症の難治性を物語ると思われた。

MRSAの“菌力”については古くから研究報告がなされているが、感染系、使用動物の条件設定により大きく変動が生じたためその結論は必ずしも一定していない^{5)~7)}。しかし、MRSAのvirulenceはMSSAよりも弱いとする報告もある⁵⁾⁸⁾。一方、MRSAの*in vitro*での発育はMSSAと比べて遅い⁹⁾。

症例2の膿瘍の特徴のひとつは、膿瘍の顕在化までに術後9カ月を要した緩徐な経過である。このことは、MRSAのvirulenceの弱さという菌の性格を反映すると推測される。

また、本症例の頻回の再発は除菌の困難性を物語るが、同時に、術後の感染症に関して深刻な問題を提起した。本症例での感染の経路を特定することはできないが、最初の尿路感染症の治療時、及び第一回目手術の前後での使用抗生剤によりMRSAが選択された可能性を否定することはできない。従って、本症例は、第三世代セフェム剤を初めとする広域抗生剤の使用に関してより厳密な基準を導入する必要があることを示唆していると思われた。

以上MRSA感染症の2例に関して報告し、検討を加えた。MRSA感染症は、その診断、治療上の問題のみならず、医療全般に於いていくつもの問題を惹起した。今後、こうした問題を検討し、解決への道筋を示すことがさらに必要となると考えられた。

文 献

- 1) 島田 馨, 岡 慎一, 鈴木宏男, 稲松孝思, 浦山京子: 黄色ブドウ球菌敗血症の研究. 第1報. メチシリン・セフェム剤耐性黄色ブドウ球菌敗血症について. 感染症誌, 59: 459-463, J 1985.
- 2) Cherry, J.D. & Dudley, J.D.: Sinusitis. In Textbook of Pediatric Infections Disease. Second edition. (Feigin, R.D. & Cherry, J.D., ed.), p. 161-167, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1987.

- 3) 目黒英典, 田島 剛, 田村健一, 白石裕昭, 西村修一, 柱新太郎: 小児科領域における MRSA 感染症. 最新医学, 44: 2538—2543, 1989.
- 4) 青木泰子, 柏木平八郎: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 院内感染における医療従事者鼻腔保有株の意義に関する検討. 感染症誌, 64: 549—556, 1989.
- 5) 尾花芳樹, 西野武志, 谷野輝雄: マウスに対するメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* の菌力について. 感染症誌, 60: 1133—1139, 1986.
- 6) Peacock, J.E. Jr., Moorman, D.R., Wenzel, R.P. & Mandell, G.R.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Microbiologic characteristics, antimicrobial susceptibilities, and assessment of virulence of an epidemic strain. J. Infect. Dis., 144: 575—582, 1981.
- 7) Melish, M.E.: Staphylococcal infection. In Textbook of Pediatric Infectious Disease. Second edition. (Feigin, R.D. & Cherry, J.D., ed.) p. 1261—1291, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1987.
- 8) 大成 滋: 血液培養により分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌について. 感染症誌, 62: 564—569, 1988.
- 9) Kloos, W.E. & Lambe, J.R.: *Staphylococcus*. In Manual of Clinical Microbiology 5th edition. (Barlows, A., ed.) p. 222—237, American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1991.

Two Cases of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infection

Harou KUROKI*¹⁾, Akira NAKAMURA¹⁾, Takao ETOH²⁾, Masahiko MAIE²⁾,
Yuuichi OSA³⁾ & Hiroshi KAWAKAMI⁴⁾

¹⁾Division of Infectious Diseases, Chiba Children's Hospital

²⁾Division of Pediatric Surgery, Chiba Children's Hospital

³⁾Division of Urology, Chiba Children's Hospital

⁴⁾Division of Laboratory Medicine, Chiba Children's Hospital

*Department of Pediatrics, School of Medicine, Chiba University

We have experienced 2 cases of MRSA infection.

Case 1: A 16 month-old girl, whose underlying disease was VAHS, had chronic sinusitis. MRSA was isolated from the blood and rhinorrhea. Her sinusitis was very intractable and it was difficult to eradicate MRSA from the nare.

Case 2: A 6-months-old girl was admitted to our hospital with urinary tract infection. She had an ectopic uretelocele. Partial nephrectomy and uretectomy was performed.

Retroperitoneal and intraperitoneal abscess had recurred three times during 17 months after the first operation. This abscess was slowly progressive and MRSA was very difficult to eradicate.

These 2 cases showed characteristics of MRSA infection.