

MRSA 便培養陽性18例の臨床的検討

—特に腸炎発症例と定着症例の比較について—

杏林病院内科

渡辺 浩 佐藤 哲史 栗田 伸一

同 検査室

佐藤 晃嘉

国立療養所川棚病院呼吸器科

吉嶺 裕之 田中 宏史

同 検査室

末長 宜弘

長崎大学熱帯医学研究所内科

渡辺貴和雄 力富 直人 永武 毅

(平成8年7月8日受付)

(平成8年8月27日受理)

Key words: MRSA, colonization, enterocolitis

要 旨

1991年6月より1995年5月までの4年間に当院および国立療養所川棚病院において便培養でMRSAが検出された18症例〔MRSA 腸炎群9例(男性7例, 女性2例, 平均年齢72.4歳), 定着群9例(男性5例, 女性4例, 平均年齢70.2歳)〕を対象とし, 基礎疾患, 身体所見, 直前の抗生剤使用・抗潰瘍剤投与の有無, 気道でのMRSA定着の有無, また細菌学的性質について比較検討した。

基礎疾患では悪性腫瘍, 脳血管障害等に大差はなかったが, 手術後の症例は腸炎群5例に対し定着群では1例であった。直前の抗生剤投与は, 腸炎群が全例であったのに対し定着群では5例, 抗潰瘍剤の使用は腸炎群7例に対し定着群4例といずれも腸炎群で多く見られたが, 経口摂取可能症例は腸炎群1例に対し定着群5例と腸炎群の方が少なかった。また両群とも多くの症例で気道でのMRSA定着を認めたが, 両群間のMRSAの薬剤感受性に差はなく, コアグララーゼ型は全てII型であった。

MRSA腸炎の発生機序として, ①上気道から胃へのMRSAの侵入, ②胃液pHの上昇に伴うMRSAの増殖および腸への侵入, ③抗生剤投与による腸内細菌叢の変動およびMRSAの選択, 増殖が考えられた。

序 文

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下MRSA)は1961年イギリスで最初に報告され¹⁾, 本邦においても1980年代に入り院内感染の原因菌としての増加が全国的な問題となった²⁾。MRSA感染症の中でも重要な位置を占めるMRSA腸炎は, 消化

管術後に広域抗菌剤投与下に出現するという外科側からの報告が多く見られ³⁾⁴⁾, 内科領域での検討は少ない⁵⁾⁶⁾。今回我々はMRSA便培養陽性症例について内科領域の症例も含めて検討し, 特に腸炎発症例と定着症例の比較検討を行なったので報告する。

対象と方法

1991年6月より1995年5月までの4年間に当院

別刷請求先: (〒859-32) 佐世保市早苗町491-14

杏林病院内科

渡辺 浩

および国立療養所川棚病院においては下痢の精査あるいは便へのMRSAの定着の有無を調べる目的で計235回の便培養がなされ、このうちMRSAが検出された18症例を対象とした。これらを発熱、下痢等の臨床症状が明確で、vancomycin(VCM)等の治療を必要とした腸炎群、腸炎症状が明らかでなく治療を必要としなかった定着群に分け基礎疾患、身体状況、直前の抗生剤使用・抗潰瘍剤投与の有無、気道でのMRSA定着の有無について比較検討した。また腸炎群5例、定着群3例の便およびそのうち3例については同時期の喀痰より分離されたMRSAの各種薬剤に対する最小発育阻止濃度(以下MIC)を日本化学療法学会標準法⁷⁾に準じ寒天平板希釈法により測定し、コアグラゼ型別はコアグラゼ型別血清(デンカ生研)を用いて判定した。MRSAの判定はmethicillin(DMPPC)のMICが12.5 μ g/ml以上かまたはディスク感受性試験でDMPPC, cloxacillinに感受性がないものとした。なおMRSAと同時に*Clostridium difficile*が検出された症例あるいは*C. difficile*のエンテロトキシンD-1毒素陽性であった症例は今回の検討より除外した。

成績

症例背景をTable 1に示した。腸炎群9例(男性7例, 女性2例), 定着群9例(男性5例, 女性4例)であり, 平均年齢はそれぞれ72.4歳, 70.2歳であった。基礎疾患では悪性腫瘍, 脳血管障害,

糖尿病, 胃潰瘍等には大差はないものの手術後の症例は腸炎群で5例に対し定着群1例と腸炎群に多く見られた。

便中MRSA陽性時の臨床症状および検査所見(Table 2)では腸炎群が全例38.0°C以上の発熱と下痢を認めたが, 定着群では38.0°C以上の発熱は

Table 2 Clinical features with 18 patients whom MRSA was detected from stool

	Enterocolitis	Colonization
Clinical symptoms		
Fever		
<38.0°C	0	7
38.0–38.9°C	4	2
39.0–39.9°C	3	0
≥40.0°C	2	0
Diarrhea		
+	9	4
–	0	5
Laboratory datas		
WBC (/mm ³)		
<10,000	0	6
10,000–14,999	3	0
15,000–19,999	4	1
≥20,000	2	0
unknown	0	2
CRP (mg/dl)		
0.0–4.9	2	3
5.0–9.9	2	1
≥10.0	4	0
unknown	1	5

Table 3 Nutrition and catheters when MRSA was detected from stool

	Enterocolitis	Colonization
Nutrition		
Intravenous drip	2	0
Total parenteral nutrition	5	3
Intubation feeding	1	1
Eatable	<u>1</u>	<u>5</u>
Catheters		
Urinary tract catheter	7	5
Central venous catheter	5	3
Drain tube	3	0
Endotracheal tube	0	1
Nasogasric tube	2	1
None	1	3

Table 1 Epidemiologic characteristics of analyzed cases

	Enterocolitis	Colonization
Case (male/female)	9(7/2)	9(5/4)
Median age	72.4 y.o.	70.2 y.o.
Underlying diseases		
Postoperation	<u>5</u>	<u>1</u>
Malignant diseases	5	5
Cerebrovascular damage	3	4
Diabetes mellitus	2	2
Gastric ulcer	2	2
Heart diseases	1	1
Cholelithiasis	1	0
Fracture	1	0
Abdominal abscess	1	0

2例のみで、下痢は4例であった。定着群における発熱はそのほとんどが呼吸器感染、尿路感染によるものと確認されており、下痢は下剤あるいは経管栄養食に起因するものであり、MRSA に対する治療を必要としなかった。また腸炎群では全例 WBC 10,000/mm³以上で CRP も定着群に比べて高値をとるものが多く、強い炎症所見を示した。

次に身体状況を Table 3 に示したが、腸炎群では定着群に比べて IVH 管理や点滴が施行されている症例が多く、経口摂取可能症例は、定着群 5 例に対し、腸炎群は 1 例のみであった。また尿道カテーテルやドレーンチューブなどの体内カテーテルは両群とも多くの症例で施行されていたが、やや腸炎群に多い傾向であった。

便中 MRSA 陽性時、喀痰、鼻腔、咽頭等での MRSA 定着は両群とも多くの症例で見られ大差はなかったが、H2ブロッカーやプロトンポンプインヒビターなどの抗潰瘍剤の使用は腸炎群 7 例に対し定着群 4 例、直前の抗生剤投与は腸炎群全例に対し定着群 5 例といずれも腸炎群で多かった (Table 4)。

腸炎群 5 例、定着群 3 例の便より分離された MRSA の各種薬剤に対する MIC は両群間で差は見られず多剤耐性を示した。その中でも minocycline (MINO)、arbekacin には感受性菌と

Table 4 Characteristics when MRSA was detected from stool

	Enterocolitis	Colonization
MRSA colonization in respiratory tract		
+	$\frac{7}{1}$	$\frac{6}{0}$
-	1	3
unknown	1	3
Use of anti-peptic ulcer's drug		
+	$\frac{7}{2}$	$\frac{4}{5}$
-	2	5
Administration of antibiotics		
+	$\frac{9}{0}$	$\frac{5}{4}$
-	0	4

耐性菌が混在していたが、VCM に対しては全て感受性をもっていた。また同時期の便と喀痰から MRSA が分離された 3 症例の薬剤感受性はそれぞれほとんどの菌株が同一のパターンを示しており、コアグララーゼ型は全て II 型であった (Table 5)。

次に Table 6 に手術後に MRSA 腸炎を起こした 5 例を示す。そのうちわけは消化器外科 3 例、脳外科 1 例、整形外科 1 例でこのうち悪性腫瘍は 2 例であった。発症は術後 2 日より 24 日であったが、消化器外科の 3 例はいずれも術後 8 日以内の

Table 5 Bacterial characteristics of MRSA

Antibiotic	Case	Enterocolitis							Colonization			
		1(st)	(sp)	2(st)	(sp)	3(st)	4(st)	5(st)	1(st)	(sp)	2(st)	3(st)
ABPC		25	25	25	25	25	100	50	50	50	25	50
MPIPC		/	/	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CEZ		100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CMZ		/	/	100	100	100	>100	50	100	50	50	>100
MIC	CAZ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	FOM	/	/	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
(μ g/ml)	IPM/CS	1.56	0.78	>100	>100	25	>100	0.78	50	25	50	100
	OFLX	6.25	12.5	12.5	12.5	12.5	50	12.5	12.5	12.5	50	50
	CLDM	>100	>100	>100	>100	>100	0.1	0.1	>100	>100	>100	0.1
	EM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.39	>100	>100	>100	0.39
	MINO	12.5	12.5	0.78	1.56	0.78	25	25	25	25	0.78	25
	ABK	/	/	0.78	0.78	1.56	12.5	6.25	1.56	1.56	0.78	12.5
	VCM	0.39	0.39	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	1.56	0.39	1.56	0.78
Coagulase type		II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II

st; stool sp; sputum

Table 6 Postoperative MRSA enterocolitis

Case	Age Sex	Underlying disease (method of operation)	Date after operation	Pre- antibiotics	Treatment	Clinical course
1	78 Female	Subarachnoid hemorrhage (Clipping)	24 day	CPZ	VCM	Remission
2	74 Male	Choledocholithiasis (Choledocholithotomy)	2 day	CTM	VCM	Remission
3	86 Female	Colon cancer (Sigmoidectomy)	8 day	CEZ	IPM/CS MINO	Unknown
4	92 Male	Femoral neck fracture (Femoral neck replacement)	13 day	SBT/CPZ	FMOX MINO	Remission
5	60 Male	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	5 day	IPM/CS	VCM	Remission

Table 7 MRSA enterocolitis of internal medicine

Case	Age Sex	Underlying disease	Situation	Pre- antibiotics	Treatment	Clinical course
1	76 Male	Gastric ulcer hepatoma	Hematemesis	FMOX	VCM	Remission
2	79 Male	Malignant lymphoma	During chemotherapy	CLDM	IPM/CS MINO	Remission
3	51 Male	Hepatoma	Pneumonia	CTM	IPM/CS CTM	Remission
4	56 Male	Abdominal abscess	During drainage	PIPC	VCM	Remission

早期に起こっていた。直前の抗生剤は4例がセフェム系で1例がカルバペネム系であった。5例中4例はVCM内服、MINO点滴静注等の治療で軽快しているが、症例3は進行癌の患者で治療後下痢は軽減しつつあったものの、経過中に肺炎、心不全を合併し死亡したため転帰不明とした。

Table 7に内科系でMRSA腸炎を発症した4例を示す。4例中3例には悪性腫瘍が存在し、Tableの如く化学療法施行中や肺炎合併時など全身状態不良時に腸炎が起こっており、また4例中3例は経口摂取不能で抗潰瘍剤の投与がなされていた。直前の抗生剤はセフェム系2例、ペニシリン系1例、リンコマイシン系1例で、全例VCM内服、MINOおよびimipenem/cilastatin+cefotiamの点滴静注等の治療で軽快した。

考 察

MRSA腸炎は胃切除後などの消化管手術後に多く見られ、術後早期に下痢、発熱などの症状が始まり、治療開始が遅れると敗血症にまで進行することがある重篤な疾患であり、今回の我々の検討ではその発生機序を明らかにすることを目的と

した。

MRSA腸炎群と定着群との比較では、いずれの群においても便培養でMRSAが検出される前に上気道にMRSAが定着している症例が多く、この点では差はみられなかったが、抗潰瘍剤の使用、直前の抗生剤投与はいずれも腸炎群で多く見られた。

既に岩井ら³⁾は術後MRSA腸炎症例は便以外の喀痰、胃液、ドレーン滲出液などからもMRSA検出率が高いことを報告しており、秋野ら⁵⁾も内科入院中の老年者で咽頭培養よりMRSAが検出された15症例中12例に便培養でMRSAが検出されたと報告している。今回の検討で同時期の便と喀痰から検出されたMRSAの各種薬剤に対するMIC、コアグララーゼ型の測定が可能であった3症例(腸炎群2例、定着群1例)においては、いずれも薬剤感受性はほぼ同一のパターンを示し、また全てコアグララーゼII型であったことより、気道に定着したMRSAが胃を通過し腸管に侵入した可能性が高いものと考えられた。またもう一つの問題点として腸炎を起こしたMRSAと定着にと

どまった MRSA の間に細菌学的性質の相違があるかどうかということが挙げられるが、今回エンテロトキシン型、Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) あるいは Pulse field 電気泳動法などの検討は行なっていないため正確には言及できないが、少なくとも薬剤感受性、コアグララーゼ型に関しては両群間に差はないものと思われた。

また臨床的には MRSA 腸炎は胃切除後や H2 ブロッカー投与後などの低酸状態のものに多く発症するとされている⁸⁾⁹⁾。鈴木¹⁰⁾は胃液 pH 4 以下では MRSA の発育はなかったこと、亀岡ら¹¹⁾は下部消化管術後においても H2 ブロッカー投与群は非投与群に比べて便中 MRSA 検出率、MRSA 腸炎発症率共に有意差をもって高率であったことを報告しているが、今回の我々の検討結果も同様であった。

また MRSA 腸炎は偽膜性腸炎と並び抗生剤によって誘発されたいわゆる菌交代性腸炎の一つとも定義される¹²⁾。松尾ら⁶⁾は便より MRSA が検出された34症例のうち内科領域の疾患を有する患者が68%を占め、MRSA 検出時82%の症例に抗生剤の投与がなされていたとしており、一方真崎ら¹³⁾は抗生剤の投与が行なわれていない時期の老人病棟入院患者の便からは上気道への MRSA 定着の有無にかかわらず、1 回も MRSA は検出されなかったと報告している。今回の我々の検討結果では MRSA 腸炎群では 9 例全例、定着群では 9 例中 5 例に抗生剤の投与がなされており、抗生剤投与による腸管細菌叢の変動もまた MRSA 腸炎の危険因子と考えられた。

以上より MRSA 腸炎の発生機序として、①上気道から胃への MRSA 侵入、②胃切除、抗潰瘍剤投与等による胃液 pH の上昇に伴う MRSA の増殖および腸への侵入、③抗生剤投与による腸管細菌叢の変動および MRSA の選択、増殖の 3 つの過程が考えられた。従って MRSA 腸炎の予防に際しては、まずポピドンヨード等を用いた上気道への MRSA 定着防止対策、次に抗潰瘍剤・抗生剤の適正使用が重要であり、特に MRSA 腸炎の発生率の高い消化器外科においては術前に上気道での MRSA 定着の有無を確認してから手術に入る

ことが望ましい。しかし、最も大切なことは諸家の報告¹⁴⁾¹⁵⁾にある様な院内感染防止対策を継続したうえで上記の MRSA 対策を行なっていくことと思われる。

本論文の要旨は第70回日本感染症学会総会（東京）において報告した。

文 献

- 1) Jevons MP: "Carbenin"-resistant Staphylococci. Br Med J 1961; 1: 124-125.
- 2) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 他: 本邦における最近の病原性明確な黄色ブドウ球菌. 第1報. β -lactam 剤感受性について. Chemotherapy 1984; 32: 344-353.
- 3) 岩井重富, 田中日出和, 阿久津昌久: MRSA 腸炎の診断と治療. 臨外 1993; 48: 741-748.
- 4) 渡会伸治, 江口和哉, 山崎安信, 那珂端和, 山岡博之, 嶋田 紘: 消化器外科手術後の感染性腸炎—とくに MRSA と緑膿菌について—. 横浜医学 1993; 44: 457-462.
- 5) 秋野公造, 谷川 健, 山下俊一, 柴田英俊, 柴田英徳: 内科入院の中の老年患者に発生した MRSA 腸炎. 老年消化器病 1994; 6: 73-77.
- 6) 松尾取二, 相原雅典, 高橋 浩: 便よりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出された34患者の臨床的および病理的検討. 感染症誌 1991; 65: 1394-1402.
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 1981; 29: 76-79.
- 8) 保里恵一, 由良二郎, 品川長夫, 桜井 敏, 真下啓二, 水野 章: 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 1989; 63: 701-707.
- 9) 黒坂公生: ブドウ球菌感染症. 日臨 1985; 43: 495-501.
- 10) 鈴木章一: 胃液酸度と MRSA の発育に関する研究, MRSA 腸炎の予防を目的として. 日医大誌 1994; 61: 563-571.
- 11) 亀岡信悟, 板橋道朗, 桐田孝史, 他: 下部消化管術後 MRSA 検出例および腸炎発症例の検討. 日本大腸肛門病会誌 1994; 47: 100-105.
- 12) 城 一也, 堅物久夫, 中村博史, 福永 潔: MRSA 腸炎の治療. 小児外科 1994; 26: 1441-1447.
- 13) 真崎宏則, 吉嶺裕之, 中西俊裕, 他: 老人病棟における院内感染対策継続中の胃液および腸管内細菌叢—上気道 MRSA 定着の有無による比較検討—. 感染症誌 1995; 69: 1260-1268.
- 14) 力富直人, 坂本 翊: II. MRSA の臨床. 5. 老人における MRSA 感染症. 日内誌 1992; 81: 1641-1645.
- 15) 坂本 翊: A 老人病院における MRSA 呼吸器感染症とその対策に関する研究—特に発病メカニズム, 化学療法剤選択による年次的コアグララーゼ型別変化と院内環境改善の成果—. Chemotherapy 1993; 41: 239-249.

Clinical Study of 18 Patients Whom MRSA was Detected from Stool
—Especially about Comparison Enterocolitis with Colonization—

Hiroshi WATANABE¹⁾, Satoshi SATO¹⁾, Shinichi KURITA¹⁾, Akiyoshi SATO²⁾,
Hiroyuki YOSHIMINE³⁾, Hirofumi TANAKA³⁾, Nobuhiro SUENAGA⁴⁾,
Kiwao WATANABE⁵⁾, Naoto RIKITOMI⁵⁾ & Tsuyoshi NAGATAKE⁵⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Kyorin Hospital

Department of Microbiology, Kyorin Hospital

³⁾Department of Respiratory Medicine, National Kawatana Hospital

⁴⁾Department of Microbiology, National Kawatana Hospital

⁵⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

We studied the clinical aspects of 18 patients from whom MRSA was detected from the stool and compared with 9 enterocolitis cases (7 male, 2 female, median age 72.4 y.o.) with 9 colonization cases (5 male, 4 female, median age 70.2 y.o.) from 1991 June to 1995 May. Cases of postoperative, use of anti-peptic ulcer drugs and administration of antibiotics for enterocolitis were more than that of colonization. On the other hand, eatable patients in the colonization group who could take food orally were more in number. Many patients of both enterocolitis and colonization were colonized in the respiratory tract. Drug sensitivity of MRSA in both cases were almost the same and the coagulase type were all that of II. Three courses on how MRSA enterocolitis occurs is considered. At first, colonization in the respiratory tract, second, proliferation of MRSA in the higher pH gastric juices as a result of gastrectomy or use of anti-peptic ulcer drugs, and third, selection of MRSA after administration of antibiotics.