経尿道的前立腺切除術後にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による尿路感染症さらに髄膜炎を併発した1例

横浜栄共済病院泌尿器科 (主任: 池田彰良部長)

瀬戸 親* 池田 彰良

金沢市立病院泌尿器科 (主任: 大川光央科長)

大川 光央

A CASE REPORT OF URINARY TRACT INFECTION AND MENINGITIS
CAUSED BY METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)
AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE

Chikashi Seto and Akiyoshi Ikeda

Department of Urology, Yokohama Sakae Kyosai Hospital

Mitsuo Ohkawa

Department of Urology, Kanagawa Municipal Hospital

We present a case of meningitis that developed following a urinary tract infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) after transurethral resection of the prostate. The patient, a 69-year-old man with diabetes mellitus, underwent transurethral resection of the prostate following a diagnosis of benign prostatic hypertrophy. On the 4th day after surgery, high fever occurred immediately after the removal of the indwelling urethral catheter. Cultures of urine and blood revealed MRSA. On the 6th day after surgery, severe lumbago was evident and MRSA was isolated from cerebrospinal fluid. Separate administration of arbekacin or vancomycin, to which the isolated MRSA was sensitive, was not effective. Combined therapy with fosfomycin, vancomycin and human immunoglobulin effectively relieved the inflammation. Although it is generally reported that the pathogenicity of MRSA is low in the urinary tract, this case suggests that a urinary tract infection caused by MRSA can advance to sepsis and meningitis.

Key words: MRSA, urinary tract infection, meningitis

要旨: 経尿道的前立腺切除術後にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による尿路感染症を発症し、敗血症、髄膜炎を併発した1例を経験した。患者は、69歳、男性で、糖尿病を有していた。前立腺肥大症にて経尿道的前立腺切除術を施行し、術後4日目に尿道留置カテーテルを抜去したところ、高度の発熱、血尿を認め、尿および血液培養でMRSAが分離された。術後6日目から腰痛を認め、髄液からもMRSAが分離された。感受性のあったarbekacinあるいはvancomycinの単剤投与は効果が認められなかったが、fosfomycin, vancomycin および人免疫グロブリンの併用療法は有効で、炎症は消退した。尿路におけるMRSAの病原性は低いとされるが、症例によっては敗血症、髄膜炎に進退する重症尿路感染症の発症もあり得ると考えられた。MRSAによる重篤な感染症例には、抗生剤の適切な選択とともに、人免疫グロブリンの使用も考慮すべきことが示唆された。

キーワード: MRSA, 尿路感染症, 髄膜炎

緒言

尿路におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌

(MRSA)の病原性は一般に低く、重篤化する症例は少ないといわれている。しかし、我々は、経尿道的前立

*現 新湊市民病院

腺切除術 (TURP) 術後に MRSA による尿路感染症 (以下, MRSA-UTI) を発症し, 敗血症および髄膜炎に進展した 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 69 歳, 男性。

主訴: 発熱, 排尿痛。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 61 歳より糖尿病に対し, インスリンを投与され, 血糖のコントロールは良好。

現病歴: 1996 年 7 月 14 日より, 38℃ 台の発熱, 排尿痛を認め, 市販の抗生物質を内服した。翌日, 当科を受診し, 急性前立腺炎の診断にて同日入院した。

現症: 体格中等度, 栄養良好。触診上, 前立腺は小鶏卵大, 弾性硬で, 圧痛を認めた。

入院時検査成績: 末梢白血球は $14,200/\text{mm}^3$ と増加しており, CRP は 10.8 mg/dl と上昇していた。検尿上, 尿糖陽性であり, 尿沈渣では白血球が $30\sim 50/\text{hpf}$ であったが, 尿培養は陰性であった。

入院後経過: imipenem (IPM)/cilastatin sodium (CS) による抗菌化学療法を施行し, 膀胱刺激症状は消失した。尿沈渣では膿尿は消失し, CRP は陰性化した。なお, 入院時から下痢が認められ, 糞便培養を施行するとともに止痢剤の投与を行った。後日, 糞便培養で MRSA の分離が報告されたが, 既に下痢は消失していたため, その時点では MRSA に対する抗菌化学療法は施行しなかった。抗生物質感受性試験では, clindamycin (CLDN), arbekacin (ABK) および vancomycin (VCM) のみに感受性が認められ, IPM/CS に対しては感受性が認められなかった。急性前立腺炎に対し, IPM/CS が有効であったことから, 急性前立腺炎の起炎菌は, 糞便から分離された MRSA とは異なるものと考えられた。

炎症の消退後, 経直腸の超音波断層にて前立腺内腺重量が 11 g の前立腺肥大症と診断された。I-PSS (International prostate symptom score) は 15 点であった。尿流動態検査では, 排尿量は 104 ml, 最大尿流率は 8 ml/s, 残尿は 30 ml であった。膀胱内圧測定では正常パターンを呈し, 神経因性膀胱を支持する所見はなかった。

8 月 2 日に一時退院したが, 患者の希望もあり, 8 月 16 日に TURP を施行した。2 回目の入院後経過を図 1 に示す。前立腺の切除量は 11.5 g で, 病理組織学的に benign prostatic hypertrophy および non-specific

prostatitis と診断された。術直後より生理食塩水による膀胱灌流を 12 時間行い, 術後 4 日目に尿道カテーテルを抜去した。術当日から術後 3 日目まで clavulanate potassium (CVA) /ticarcillin (TIPC) を予防的に投与した。

尿道カテーテル抜去約 12 時間後に, 38.5℃ の発熱と高度の血尿を認めたため, 尿道カテーテルを再留置するとともに尿および血液培養を施行した。糞便由来の MRSA による尿路感染症および敗血症を疑い, 8 月 21 日から ABK を 1 日 200 mg, 4 日間投与したが, 臨床所見の改善は認められなかった。このため, MRSA 以外の起炎菌を想定し, 初回入院時の急性前立腺炎に対して有効であった IPM/CS を 8 月 25 日から 1 日 2 g, 4 日間投与したが, 発熱および高度の血尿は持続した。培養の結果, 尿, 血液から MRSA が分離され, 抗生物質感受性試験ではともに, CLDM, ABK および VCM のみに感受性が認められたため, 8 月 29 日から VCM を 1 日 2 g, 5 日間投与した。

この間, 8 月 22 日より腰痛を認め, 当院整形外科で右根性坐骨神経痛と診断された。仙骨裂孔ブロックにても腰痛は改善せず, 頭痛および四肢のけいれんも出現したため, 髄膜炎を疑い, 8 月 29 日, 髄液検査が施行された。髄液の細胞数は $2,389/\text{mm}^3$ と増加しており, 培養の結果, MRSA が分離され, MRSA による細菌性髄膜炎と診断された。なお, 抗生物質感受性試験では, 糞便, 尿および血液培養の結果と全く同じであった。

VCM の単剤投与後, 尿培養にて MRSA は消失したものの, 38℃ 以上の発熱が持続したため, 9 月 3 日から以下の併用療法, すなわち, FOM 2 g 投与に続く VCM 1 g 投与 1 日 2 回を開始したところ, 解熱傾向がみられた。さらに 9 月 6 日から人免疫グロブリンを 1 日 5 g, 3 日間投与したところ, 9 月 12 日以降平熱化した。腰痛の消失および CRP の陰性化を確認するまで, さらに 13 日間, FOM と VCM の併用療法を継続した。なお, この併用療法による副作用は認められなかった。

その後の経過は良好で, 10 月 11 日に退院したが, 便培養で引き続き MRSA が分離されている。

考 察

多剤耐性菌として大きな社会問題にもなっている MRSA は, 尿路に限れば病原性は一般に低く, 尿路感染症を発症してもその予後は良好といわれている^{1) 2)}。しかし一方で, 自験例と同様, MRSA による尿

図1 入院後経過 (2回目の入院)

路感染症から髄膜炎に進展した症例も報告されている³⁾。

自験例では、当初、糞便培養で MRSA が分離され、感受性試験で糞便、尿、血液および髄液から分離された MRSA の薬剤感受性パターンが全く同じであったことから、糞便由来の MRSA が尿路へ侵入して MRSA-UTI が発症し、さらに血行性に髄膜へ播種したものと推察された。さらに、自験例は糖尿病を有するいわゆる易感染性宿主であり、このような基礎疾患の有無も本症が発症する重要な因子と考えられた。

本邦における黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合は、院内で 59~68%、外来で 17~32% と報告されており^{1) 2)}、外来における分離頻度は、院内に比して低いものの無視できない数値となっている。MRSA は、院内で他の患者から外因性に感染すると認識される傾向が強いが、保菌者として入院し、内因性に感染に至る場合も常に念頭に置く必要がある。

MRSA 腸炎には、腸管からほとんど吸収されない VCM の経口投与がもっとも有効とされているが⁴⁾、下痢などの症状が消失すれば、糞便から MRSA が検出されても単なる保菌状態と考えて、必ずしも積極的な除菌は要しないとされている⁵⁾。しかし、糖尿病を有する自験例のような易感染性宿主において、経尿道的手術を予定する場合は、消化管症状がなくとも手術に先立ち、MRSA を除菌しておく必要があると考えられた。

自験例では、MRSA が TURP 中の操作により、経尿道的逆行性に尿路へ感染したものと推測している。一

般に、TURP における菌血症発症の危険性は、術中、術直後に高いといわれている⁶⁾。自験例では、尿道カテーテル抜去後、自排尿の開始により膀胱内圧が上昇して腎盂腎炎もしくは前立腺炎を発症し、さらに菌血症から髄膜炎へと進展したものと考えられた。

ABK および VCM に対する MRSA の耐性率は各々、1.8、0% との報告など⁷⁾、両者は抗菌性が良好な薬剤として知られている。自験例における MRSA も、ABK、VCM に対する感受性は良好であったが、単剤静脈内投与で十分な効果は得られなかった。これら薬剤の静脈内投与後における髄液中有効濃度は不十分とされ^{8) 9)}、自験例でも髄膜炎に対して抗菌作用が十分に発揮されなかった可能性がある。一方、ABK あるいは VCM の髄腔内投与が有効であったとの報告がみられ、それによると、いずれも 1 日 1 回 10 mg の髄腔内投与が 9~16 日間施行され、副作用はなかったと記されている^{10) 11)}。自験例においてもこれらの薬剤の髄腔内投与の適応はあったと考えられるが、我々は VCM の単剤静脈内投与によって、臨床症状の改善は認めなかったものの、尿中 MRSA は消失したため、VCM の抗菌作用を高める目的に FOM を併用した。FOM は、細菌の peptidoglycan 合成の初期段階である UDP-N-acetyl-glucosamine に phosphoenolpyruvate が結合する反応を、不可逆的に阻害することが知られている¹²⁾。このため、FOM は単剤ではあまり強い殺菌作用を示さないものの、先行投与されることにより、MRSA の細胞壁が障害を受け、他の抗生剤の菌体内取込み量が高くなると報告されている^{13) 14)}。このことから、

我々は、FOMの先行投与後にVCMを投与した。本例では人免疫グロブリンを併用することによって、さらに良好な結果が得られたものと考えている。

結 語

TURP後に、MRSA-UTIから敗血症および髄膜炎に進展し、FOM、VCMおよび人免疫グロブリンの投与が有効であった1例を経験した。尿路におけるMRSAの病原性は低いとされているが、症例によっては、敗血症あるいは髄膜炎に進展し得ると考えられた。MRSAによる重篤な感染症例に対しては、FOMおよびVCMを中心とした抗菌化学療法も考慮すべきであると考えられた。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った金沢大学医学部泌尿器科学教室並木幹夫教授に深謝いたします。

本論文の要旨は、第374回日本泌尿器科学会北陸地方会において発表した。

文 献

- 1) 小六幹夫, 広瀬崇興, 田仲紀明, 松川雅則, 塚本泰司, 熊本悦明: 泌尿器科領域におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)―特にその分離背景と臨床経過について―. 日泌尿会誌, **83**, 197—204, 1992.
- 2) 伊藤康久, 徳山宏基, 山田伸一郎, 米田尚生, 高橋義人, 岡野 学, 斉藤昭弘, 出口 隆, 兼松 稔, 河田幸道: 泌尿器科領域におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の分離症例に関する検討. 日泌尿会誌, **84**, 514—520, 1993.
- 3) 中田俊之, 武重 徹, 久保田英, 矢口有乃, 泰川恵吾, 今 真人, 石川雅健, 鈴木 忠: 高気圧酸素療法が著効したMRSA 髄膜炎の1例. 日救急医会関東誌, **16**, 246—247, 1995.
- 4) 小西敏郎, 出月康夫, 小林寛伊, 岩井重富, 品川長夫, 島田 馨, 山口恵三: Vancomycinの経口投与によるメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌腸炎治療の臨床研究. Chemotherapy, **42**, 436—450, 1994.
- 5) 小西敏郎, 万代恭嗣, 幕内雅敏: 外科的MRSA腸炎. 臨床医, **21**, 320—323, 1995.
- 6) Ohkawa, M., Shimamura, M., Tokunaga, S. and Nakashima, T.: Bacteremia resulting from prostatic surgery in patients with or without preoperative bacteriuria under preoperative antibiotic use. Chemotherapy (Basel), **39**, 140—146, 1993.
- 7) 林 泉, 井上松久, 橋本 一: 全国規模におけるMRSAアンケート調査. Jap. J. Antibiotics, **47**, 606—617, 1994.
- 8) Moellering, R.C., Krogstad, D.J. and Greenblatt, D. J.: Pharmacokinetics of Vancomycin in Normal Subjects and in Patients with Reduced Renal Function. Rev. Infect. Dis. (Suppl.), **3**, 230—235, 1981.
- 9) 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 小林 裕: HKBの髄液中移行に関する実験的研究. Chemotherapy, **34**, 58—60, 1986.
- 10) 梶原浩司, 織田哲至, 泉原昭文, 鶴谷 徹: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による髄膜炎に対するアルベカシン(ABK)髄液療法. 腫瘍と感染, **6**, 21—24, 1993.
- 11) 江川直人, 岸田修二, 増田剛太: バンコマイシン髄注が奏効したメチシリン, セフェム耐性黄色ブドウ球菌による髄膜炎の1症例. 最新医学, **48**, 964—966, 1993.
- 12) Kahan, F.M., Kahan, J.S., Cassidy, P.J. and Kropp, H.: The mechanism of action of fosfomycin (Phosphonomycin). Ann. N.Y. Acad. Sci., **235**, 364—385, 1974.
- 13) 中田勝久, 荒川創一, 守殿貞夫: 緑膿菌およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症に対する抗菌薬併用療法に関する基礎的研究. Jpn. J. Chemother., **45**, 132—143, 1997.
- 14) 渡辺忠洋, 開野麻紀子, 蘇武建一, 高瀬幸男, 吉田隆: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対するArbekacinとFosfomycinの併用効果に関する基礎的研究. Jap. J. Antibiotics, **48**, 284—292, 1995.
(1998年2月4日受付, 7月7日受理)