前立腺全摘除術後 MRSA による toxic shock syndrome を発症した 1 例

長野赤十字病院泌尿器科

天野 俊康 今尾 哲也 福田 護
三輪聰太郎 竹前 克朗

TOXIC SHOCK SYNDROME DUE TO METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) AFTER TOTAL PROSTATECTOMY

Toshiyasu Amano, Tetsuya Imao, Mamoru Fukuda,
Sotaro Miwa and Katsuro Takemae

Department of Urology, Nagano Red Cross Hospital, Nagano, Japan

A 55-year-old man with prostate cancer received a total prostatectomy. Two days after the operation, he suffered from high fever and shaking chilliness, followed by skin eruption, hypotension, diarrhea and chest pain. The results of blood bacterial culture and endotoxin were negative. Toxic shock syndrome was suspected, and the administration of vancomycin (VCM) and continuous hemodialysis-filtration (CHDF) were performed. The steroid pulse therapy for adult respiratory distress syndrome (ARDS) and the treatments for DIC were also done, and they were effective. The desquamation of the extremity was observed on 10 days after the operation. MRSA was finally identified from pus discharge of the operation wound 13 days after the operation. The prevention and treatments for toxic shock syndrome were discussed.

Key words: Toxic shock syndrome, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Total prostatectomy

要旨: 患者は 55 歳, 男性. 2000 年 2 月人間ドックにて前立腺特異抗原の高値 (PSA 29.1ng/ml) を指摘され, 3 月 16 日当科受診した. 前立腺針生検にて中分化腺癌を認め, 抗アンドロゲン剤の投与を開始した. 5 月 16 日入院し, 5 月 18 日恥骨後式前立腺全摘除術を行った. 5 月 20 日夕方より 39.8℃ の発熱と悪寒を認めた. さらに背部皮膚発赤, 血圧低下, 下痢, 腹痛, 胸痛など急激に症状が進行した. 静脈血培養やエンドトキシン, β -D-グルカンは陰性で, MRSA による toxic shock syndrome を疑い, 5 月 22 日よりバンコマイシン (VCM) 投与, 持続的血液濾過透析 (CHDF) を開始した. さらに合併した成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) に対しステロイドパルス療法, 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対し血小板輸血, ヘパリン投与も併用した. 発症 1 週後より四肢の皮膚の落屑を認めた. 全身状態が落ち着いた 5 月 31 日手術創部の半抜糸をしたところ, 排膿を認め MRSA が同定された. 手術創部の搔爬を行い, MRSA も陰性となり 7 月 7 日退院となった. 現在前立腺癌の再発もなく経過観察中である.

キーワード: 中毒性ショック症候群, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, 前立腺全摘除術

緒 言

中毒性ショック症候群 (toxic shock syndrome; TSS) は, 突然の高熱, 嘔吐, 下痢, 精神錯乱, 発赤などで発症し, 病状が急激に進行し, ショック, 多臓器不全を呈する症候群で, 黄色ブドウ球菌の菌体外毒素 (enterotoxin) により引き起こされる¹⁾. 1978 年に

Todd ら²⁾により最初に報告され, 子供や高吸収性生理用タンポン使用者に多く認められた. しかしながら, 最近では手術後のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による TSS は, その重症度や院内感染対策上, 重要な病態である³⁾⁴⁾. 泌尿器科領域では, 術後の MRSA による敗血症や腸炎の報告や⁵⁾⁶⁾, 入院患者の

MRSA の検討⁷⁾はあるが、TSS の発症例は検索しえた限りでは経皮的腎盂尿管移行部狭窄切開術後の1例の報告のみである⁸⁾。今回われわれは、前立腺癌に対して恥骨後式前立腺全摘除術2日後に発症したMRSAによるTSSの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：55歳、男性。

主訴：前立腺特異抗原（PSA）高値。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：23歳時、自然気胸手術。

現病歴：2000年2月、人間ドックにてPSA高値(29.1ng/ml)を指摘され、3月16日当初初診した。経直腸的前立腺針生検にて、中分化癌を認め、3月24日より抗男性ホルモン剤(酢酸クロルマジノン100mg/day)の投与を開始した。CT scan, MRI, 腹部超音波検査、骨シンチなどの精査にて転移は認められなかった。5月になり、四肢に蕁麻疹を認め、5月12日より抗男性ホルモン剤は中止した。5月16日手術目的に当科入院となった。

入院時現症：身長174.4cm、体重65.7kg、体温36.8℃、前立腺はクルミ大で、右葉の一部が弾性硬に触知。

検査成績：PSA 5.1ng/ml以外の異常値は認められなかった。

経過：5月18日全身麻酔下に、恥骨後式前立腺全摘除術を施行した。術中、前立腺と周囲組織との癒着や癌の浸潤などなく、リンパ節廓清、前立腺摘除、膀胱尿道吻合いずれも順調に施行でき、手術時間3時間15分、出血量445ml、予め採取保存してあった自己血400mlを輸血した。抗菌剤は手術当日を含め4日間CEZ(セファゾリンナトリウム)2g/dayを使用した。

5月19日手術創部に異常なく、5月20日排ガスもあり、夕方より飲水を開始した。5月20日の午後6時、突然39.6℃の発熱と悪寒を認めた。5月21日午前0時30分ごろ、背部皮膚全体に斑状の発赤、軽度膨隆を伴った発疹を認め、午前2時ごろより、腹痛、吐き気、尿量減少、午前3時30分血圧低下(収縮期血圧70mmHg)となり、補液増量、ドパミン、酸素投与を行い、収縮期血圧110~130mmHgに回復した。午前10時、再び悪寒戦慄、39.1℃の発熱を認め、この時点での検査成績は、RBC $372 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、WBC $6,800/\mu\text{l}$ (Neutro 93.3%, Lym 1.4%, Mono 1.4%, Eos 1.2%, Baso 0.0%), 血小板 $12.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、CRP 30.2mg/dl、T.Bil 1.6mg/dl、BUN 23.6mg/dl、Cr 1.24mg/dl、K 4.2mEq/lであり、リンパ球の低下とCRPの著しい高値を認めた。静脈血培養は、陰性であった。手術創には汚染も圧痛もなく、ドレーンも異常なかった。午後4時30分、下痢を認め、午後9時39.2℃の発熱、動脈血ガス

分析(O_2 5l/min)は、pH 7.520、 pO_2 78.1mmHg、 pCO_2 24.9mmHg、 HCO_3^- 20.4mmol/l、 SpO_2 81~88%であった。

5月22日午前3時、腹痛、下痢、嘔吐あり、午前9時30分胸痛が出現した。RBC $349 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、WBC $5,700/\mu\text{l}$ (Mye 115.0%, Meta 37.0%, Neutro 39.0%, Lym 1.0%, Mono 3.0%, Eos 5.0%, Baso 0.0%)、血小板 $9.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、CRP 31.3mg/dl、AST 40IU/l、ALT 15IU/l、CK 599IU/l、BUN 38.8/dl、Cr 2.15mg/dlと白血球の左方移動、腎機能障害などが認められた。心電図所見では、I, II, III, aVF, V4~6でのST上昇、胸部X-Pにおいて両肺野に肺門部より拡がる浸潤影を認め、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)の合併も疑われた。endotoxin、 β -D-グルカンは陰性、便、咽頭、鼻腔および脳脊髄液培養いずれもMRSAは検出されなかった。しかしながら、このような激しい症状と検査成績などよりMRSAによるtoxic shock syndrome(TSS)と考え、ICUでの全身管理とした。MRSAによるTSSに対しては、バンコマイシン(VCM)投与、持続血液濾過透析(CHDF)を行い、ARDSには、ステロイドパルス療法を開始した。

5月23日、血小板 $4.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、PT 11.5秒、フィブリノーゲン 630mg/dl、D-ダイマー 20.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、FDP 18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ATIII 58%で、DIC診断基準(1988年改訂)によるDICスコアは6点で補助的検査成績、所見からDICと判定され、血小板輸血、低分子ヘパリン(ダルテパリンナトリウム)などの投与を開始した。

以上の集中治療によりDIC、ARDSは徐々に改善し5月31日にCHDFから離脱できた。この時点で半抜糸をしたところ、同日の夜間に創部より排膿を認め、膿培養にてMRSAが同定された。創部の消毒および6月15日に創部の掻爬術を行い、7月7日に退院となった。皮膚症状に関しては、術後1週間目頃より背部の発赤、膨隆は徐々に消褪し、術後10日目頃より四肢を中心とした皮膚の落屑が著明となり、約1週間皮膚の落屑と掻痒感が続いた。全経過を図1に示す。

なお、摘出した前立腺の病理組織検査では右葉下半分を中心に黄色調の部分が見られ、moderately differentiated adenocarcinoma, pw(-), dw(+), INF β , cap(+), sv(-), n(-)であり、現在外来的に経過観察中である。

考 察

TSSは、生体内における黄色ブドウ球菌の増殖に伴い産生されるtoxic shock syndrome toxin-1(TSST-1)などのenterotoxinにより発症する病態である¹⁾。これらのtoxinはスーパー抗原と呼ばれ、短時間に多数のT細胞やTNF- α 、TNF- β 、IL-2、IFN- γ などのサイトカインを活性化させ、急激多彩で重篤な症状を引き起

図1 臨床経過

表1 Toxic shock syndrome(TSS)の診断基準

1. 発熱 38.9℃ (= 102° F)以上
 2. 発疹 びまん性の斑状紅皮症
 3. 落屑 発症より1～2週間 手掌, 足趾に顕著
 4. 血圧低下 収縮期血圧< 90mmHg
または起立性失神あるいは起立性めまい
 5. 多臓器障害(以下の臓器系のうち3つ以上)
①消化器(発症時の嘔吐, 下痢), ②筋(激しい筋痛, CPKの上昇), ③粘膜(腔, 口腔, 咽頭結膜の充実), ④腎(BUN, Crの上昇), ⑤肝(T. Bil, GOT, GPTの上昇), ⑥血液(血小板≤ 10万/mm³), ⑦中枢神経(神経学的果症状なく失見当識, 意識障害あり)
 6. 血液, 咽頭, 脳脊髄液の培養が陰性
- 上記6項目をすべて満足する症例のみ TSS

(文献1より引用改変)

するαヘモリジンを産生しないなどのために化膿性反応が置きにくく、一見正常のようにみえ¹³⁾、診断がつきにくい。MRSAが検出される敗血症⁶⁾や腸炎⁵⁾と異なり、TSST-1によるTSSは血液培養から黄色ブドウ球菌が分離されることは稀であり¹⁾、TSSの診断基準にもあるように、咽頭、脳脊髄液の培養も陰性である。本症例は、手術創部は正常で、血液、咽頭、脳脊髄液、便培養のいずれもMRSAはじめ陰性であった。したがって、発熱の原因が当初不明であったが、高熱や全身状態の急激な悪化より、MRSAによるTSSを疑い、確定診断の前にVCM投与、CHDFを開始した。ARDSに対してもステロイドパルス療法、さらにDICに対し血小板輸血、低分子ヘパリン投与など集学的治療を行い、救命可能であった。TSSの急性期の治療はショックと臓器不全の対策が第一である¹³⁾。さらに、TSSは治療開始が遅れることにより重症化し致命的ともなるので、原因菌の同定前に症状から判断し経験的抗生物質治療(empiric antibiotics therapy)が必要となる。ステロイド剤の投与やγグロブリン製剤なども有効とされている¹³⁾。一旦TSSが発症した場合には、このように全身管理を中心とした集学的治療にて対処しなくてはならない重篤な疾患であることを認識しておくことが重要である。

上述のようにTSSの治療も重要であるが、MRSAによるTSSはその予防が最も重要であるといえる。MRSAは非常に交差感染が起こりやすく、医療スタッフおよび患者の手指を媒介したものが中心と考えられている¹⁴⁾。われわれの病棟においても本症例の直前に術後2例の創感染部よりMRSAが検出されていた。本症例のMRSAとこれら2例のMRSAは、感受性結果において(MINOに対する感受性が異なる)必ずしも同じ菌株とは断定できなかった。TSST-1を産生する

こす¹⁾。死亡率は3.3～15%とされている¹⁾⁽⁹⁾。MRSAを含めて黄色ブドウ球菌の多くの菌種が、TSST-1などのTSSの原因毒素を産生する¹⁰⁾。MRSAとメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)とでは毒素産生頻度の差はない(51%と40%)との報告¹¹⁾もあるが、最近ではMRSAのTSST-1産生頻度が非常に高い(78～90%)と報告されている⁸⁾ことより、MRSAによるTSS発症がより注目される。

TSSの診断基準を表1に示す。本症例はこれらのTSSの診断基準を満たした。

TSSは、病状の進行が急激でかつ激烈であり、致死になる症例もある。以前は、子供や高吸収性生理用タンポン使用者に発症していたが、MRSAの拡がりに伴い手術後の創傷感染症からTSSを発症した症例の報告が増加してきている³⁾⁽⁴⁾。石川らは、1983～1999年までのprobable TSSとTSSの本邦83例を集計し、うち16例が手術が誘因となっていた¹²⁾。手術としては、胃切除術6例、副鼻腔手術3例が多く、TUR、子宮筋腫、鼠径ヘルニアなどの骨盤手術も散見されている。術後39℃を越える原因不明の高熱を認め、急激に全身状態の悪化を生じる場合、TSSを念頭において診断し早期に治療を開始する必要がある。しかしながら、発症時の手術創はTSST-1産生株の多くが炎症を惹起

黄色ブドウ球菌は高頻度に認められるものの、多くの成人が TSST-1 に対する中和抗体を保有しており、TSS の発症がわずかである⁸⁾。TSST-1 抗体価や患者側の遺伝的感受性の程度などもあり¹³⁾、なぜ本症例が TSS を発症し重症化したのかははっきりしなかった。しかしながら、断定はできないものの今回の MRSA の感染は、病棟内で先行した MRSA 患者さんから医療スタッフの手指を介した交差感染と考え本症例以後、交差感染の予防対策を徹底させ、標準予防策の上に感染経路別に接触予防策を行った。具体的にはまず患者さんのインフォームドコンセントを得て、入院が決定した時点で咽頭または鼻腔の MRSA 培養を行い、術前から予防対策をとれるようにした。また、医療スタッフ、患者、その家族すべてに手洗いを病室への入室前後で必ず行い、回診車などは病室に入れず、椅子類などは各患者さんごとに簡易セット化し、ディスポ手袋を使用し患者さんには手指で直接触れないようにした。これらのことは、以前より行ってきたことであるが、今回の症例を経験し認識を新たにして再度徹底して行った。さらに術中の創部感染の予防として、術前のイソジン消毒に加え、長時間の開放手術では手術終了前にも皮膚を含めた創部のイソジン消毒を再度追加してみることにした。術後感染症予防抗菌薬に関しては、皮膚に常在するブドウ球菌を対象にセファゾリン (CEZ) を本症例でも使用したが、MRSA には無効で TSS を発症した。病院内で分離されるブドウ球菌の 60~80% が MRSA である現状では、MRSA を考慮した予防投与が必要である¹⁵⁾。VCM などは耐性化を防ぐためにもルーチンでは使用すべきでないが、最小発育阻止濃度 (MIC) からスルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) やアンピシリン/クロキサシリン (ABPC/MCIPC) の使用が有効と考えられ¹⁵⁾、最近の長時間の開腹手術の感染予防薬として SBT/ABPC を短期間使用している。

以上述べたような MRSA に対する予防措置を行い、本症例以後現在のところ、TSS や MRSA による感染は発生していない。ただ今後も常に TSS 発症の危険性があることを医療スタッフ全員が危機感を持って自覚し、手洗い、抗菌剤の投与方法など常に注意していくことが重要と考えられた。

結 語

前立腺全摘除術後、MRSA による TSS の 1 例を経験し、その治療法や予防策につき、若干の文献的考察を加え報告した。

謝辞：本症例の診断、加療に際し多大なる御尽力、御助言をいただきました長野赤十字病院循環器科臼井達也先生に

深く感謝いたします。

文 献

- 1) 戸塚恭一：Toxic shock syndrome (TSS). 別冊日本臨牀 感染症症候群 I p15—19, 日本臨牀社, 大阪, 1999.
- 2) Todd, J., Fishaut, M., Kapral, F. and Welch, T.: Toxic-shock syndrome associated with phage-group-1 Staphylococci. Lancet 2: 1116—1118, 1978.
- 3) 中山雅康, 角田一真, 五十嵐元彦, 西川幸喜, 岡崎加代子：副鼻腔手術後に発症したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による中毒性ショック症候群の 1 症例. 麻酔, 45, 994—997, 1996.
- 4) 水取貴満, 仲川嘉之, 長谷川克純, 村田景一, 東山一郎, 谷口 晃：Toxic shock syndrome を発症した足関節脱臼骨折の 1 例. 整形外科, 51, 1318—1321, 2000.
- 5) 増田 均, 山田拓己, 永松秀樹, 長浜克志, 根岸莊治：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による腸炎の 1 例. 泌尿紀要, 38, 1425—1428, 1992.
- 6) 諏訪 裕, 桜本敏夫：恥骨後式前立腺摘出術後の MRSA 敗血症の 1 例. 泌尿紀要, 40, 1017—1020, 1994.
- 7) 斎藤 博, 山田拓己, 渡邊 徹, 鎌田成芳, 福田博志, 長浜克志, 谷沢晶子, 一柳暢孝, 酒井康之：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) 感染症. 泌尿器外科, 13, 653—658, 2000.
- 8) 清田 浩, 大石幸彦, 小野寺昭一, 三木健太, 上田正山：Staphylococcus aureus の Toxic Shock Syndrome Toxin-1 (TSST-1) 産生能と臨床像との関連性. 感染症学雑誌, 72, 593—598, 1998.
- 9) 塩見正司, 大國英和：ブドウ球菌性熱傷様症候群 (SSSS) と毒素性ショック症候群 (TSS). 救急医学, 19, 28—30, 1995.
- 10) 水兼隆介, 中富昌夫, 夫津本要二, 荒木 潤, 浅井貞宏, 猿渡克比呂, 平瀉洋一, 前崎繁文, 朝野和典, 河野 茂：MRSA 血液由来株における病原因子の検討. 感染症学雑誌, 72, 788—793, 1998.
- 11) Schmitz, F.J., MacKenzie, C.R., Geisel, R., Wagner, S., Idel, H., Verhoef, J., Hadding, U. and Heinz, H. P.: Enterotoxin and toxic shock syndrome toxin-1 production of methicillin resistant and methicillin sensitive Staphylococcus aureus strains. Eur J Epidemiol, 13, 699—708, 1997.
- 12) 石川博康, 小川俊一, 宮本貴庸, 鈴木昌幸：毒素性ショック症候群 (toxic shock syndrome) —典型的皮膚粘膜症状を呈した 1 例および本邦報告 83 例の統計的検討. 臨牀, 54, 385—391, 2000.
- 13) 斎藤英昭, 黒岩厚二郎, 武藤徹一郎, 森岡恭彦：外科領域の TSS. 外科, 53, 1041—1049, 1991.
- 14) 小六幹夫, 広瀬崇興, 田中紀明, 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). 日泌尿会誌, 83, 197—204, 1992.
- 15) 戸塚恭一：術後感染症阻止 (総論). 化学療法の領域, 16, 607—610, 2000.

(2001 年 1 月 6 日受付, 7 月 5 日受理)