原 著

血液透析患者での MRSA 感染例に対する治療経験と 透析センターとしての感染予防対策

添田 耕司 小高 通夫* 藤井 京子* 磯野 可一

千葉大学第2外科 同附属病院人工腎臓部*

key words : 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), 血液透析患者, 院内感染, 個室透析, ガウンテクニック

〈要旨〉

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の院内感染が出現しており, 透析センターとしても対策が必要となっている。千葉大学の第2外科と人工腎臓部での MRSA 感染例について, その治療と対策について検討した。

千葉大学第2外科では, MRSA が1981年より認め1985年に急増し, 1991年6月まで181例分離され76例が重症例であった。1989年より手術症例に MRSA 感染例を認めた。その後はICUで治療をうけた急性腎不全例や慢性透析患者手術症例合計11例に MRSA 院内交叉感染が認められた。血液透析患者手術後 MRSA 感染症例5例のうち3例に, MRSA 肺炎のためバンコマイシンを経静脈的に投与し治療した。その初期投与として1.0 g/日を2日間投与し, 以後は0.5 g/日を週2~3回血液透析後に投与するのが推奨される。感染予防対策として, 重症例では個室透析, ガウンテクニック, 手指消毒が必要であり有効であった。

Clinical experience with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in hemodialysis patients and our dialysis center's system against nosocomial infection with MRSA

Koji Soeda, Michio Odaka*, Kyouko Fujii*, Kaichi Isono

Second Department of Surgery, Chiba University School of Medicine, Dialysis Center of Chiba University Hospital*

Since nosocomial infection with MRSA is common, a preventive system is essential for any hospital dialysis center. This study was undertaken to investigate the annual number of MRSA strains isolated from clinical specimens from 1980 to June 1991 in our surgical ward and dialysis center, and our treatment and system for preventing nosocomial MRSA infection.

Isolated MRSA strains were first detected in 1981 and increased remarkably from 1985 on ward in our surgical ward. One hundred and eighty one strains of MRSA were isolated and 76 cases who developed critical infections. Among hemodialysis patients, an MRSA strain was detected first in a postoperative case in 1989. Cross-infections in the intensive care unit were subsequently recognized in acute renal failure and postoperative hemodialysis patients. After recovery from the critical infections, these patients received maintenance hemodialysis in our dialysis center and continued to have isolated MRSA strains. Intravenous administration of vancomycin for MRSA pneumonia in 3 postoperative hemodialysis patients cured their MRSA pneumonia.

We recommend intravenous administration of vancomycin, which is administered as 1.0 gram a day dose during two days and then in 0.5 gram doses after regular hemodialysis. Our system of prophylaxis against nosocomial infection with MRSA consists of hemodialysis in a private room, a gown technique and sterilization of hands and fingers with a rubbing alcohol sterilizer. Because there has been no evidence of nosocomial MRSA infection in our dialysis center, we are confident that our system is effective in preventing nosocomial MRSA infection in hospital

添田 耕司 千葉大学第2外科 〒280 千葉市亥鼻1-8-1 (0472-22-7171)

〔受付: 平成3年7月29日, 受理: 平成3年9月25日〕

dialysis centers.

緒言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の院内感染が問題となっている^{1~4)}。大学病院における透析センターとしても、この問題から逃れることができず、その予防対策の確立が望まれている。また、血液透析患者では、免疫能が低下している⁵⁾ので、MRSA 重症感染例では死亡することも考えられる⁵⁾。今回我々は、千葉大学第2外科と同附属病院人工腎臓部での MRSA 感染例を検討し、その治療と対策について検討を加えたので報告する。

対象症例および方法

1980年から1991年6月までの千葉大学第2外科および同附属病院人工腎臓部における MRSA 感染例を年代別に検討した。症状がなくても MRSA が分離同定されたものを MRSA 分離例とし、MRSA による関連腸炎、肺炎、敗血症例と多臓器不全症例における MRSA を含む混合感染例を MRSA 重症感染例とした。特に血液透析患者の手術症例の原疾患、術式、MRSA 同定検体⁶⁾、MRSA 感染症に対する治療および転帰について検討し、MRSA 肺炎例においてバンコマイシンを経静脈的投与し、その血中濃度の推移を測定した。さらに、我々が施行した人工腎臓部における院内感染予防対策とその効果について検討した。

結果

1. MRSA 感染例の年代別推移 (図1)

千葉大学第2外科においては、1981年より分離例が、1982年より重症感染例が出現し、1985年より両症例ともに急激に増加した。1991年6月まで181例より MRSA を分離し、76例の重症感染例を認め、関連腸炎は1987年より出現し計10例であった。

血液透析患者では、手術症例では、1989年に2例、1991年に3例で、1989年の1例を除いて重症感染例であった。非手術施行例では、内科的原疾患による急性腎不全例で、1990年に4例、1991年に2例であり、いずれもICUにおける外科的 MRSA 感染症患者からの交叉感染例であり、利尿期になりICUを退室して、人工腎臓部で血液透析を施行した。1990年の1例を除いて重症感染例であり、1991年の症例では、Verotoxin によると考えられる急性腎不全にてICUで集中治療をうけていたが、関連腸炎が出現した。利尿期となり人工腎臓部で血液透析施行時には、バンコマイシンの経腸投与にて MRSA の便からの排菌はなくなっていた。

2. 血液透析患者手術症例における MRSA 感染例(表1)

手術のための原疾患は、S状結腸軸捻転、褐色細胞腫、

図1 MRSA 分離同定例の年代別推移
(■重症感染例, *関連腸炎例)

クモ膜下血腫、脾癌、後腹膜膿瘍であり、それぞれ主にS状結腸切除、腎・副腎摘出術、脳動脈瘤クリッピング、脾頭十二指腸切除、腹腔ドレナージを施行した。症例1は浅部創部膿より MRSA を分離したが、重症例ではないので MRSA 感染に対する抗菌剤投与による治療は行わなかった。他の4例はいずれも痰より MRSA を認め肺炎を併発し気管切開も行われ、重症感染例であった。症例5では敗血症性多臓器不全 (Septic MOF) となり、死亡前日に腸球菌、緑膿菌とともに MRSA が混合感染として認められたもので、この症例も MRSA に対する抗菌剤投与による治療は行わなかった。症例2, 3, 4においては、バンコマイシンの経静脈的投与を行い、3例とも肺炎は治癒した。しかし、症例4では、術後203病日に、MRSA 感染と関連のない、重症脾炎と低リン性心不全にて死亡した。

3. MRSA 肺炎例でのバンコマイシン経静脈投与による治療とその血中濃度の推移

症例3では、術後透析中に急にショックとなり、意識障害が出現し、ノルアドレナリンの持続注入により血液を維持しながら血液透析を3週間施行した。髄液と動脈血を細菌学的に検索したが病原菌は検出されなかった。しかし、喀痰より MRSA が分離同定されたので、バンコマイシン (VCM) を経静脈的に投与したところ、高熱もなくなり肺炎像も消失し VCM 投与を中止した (図2)。VCM を連日5日間0.5gを経静脈的に投与したところ、5日目には、ピーク適正値の30~40 $\mu\text{g/ml}$ を越え65 $\mu\text{g/ml}$ となったため2日間休業し、以後は、週3

表 1 血液透析患者の術後症例に MRSA 感染を併発した症例

No	年齢/性	原疾患	手術疾患 (術式)	MRSA 同定 検体と感染症	MRSA に対する 治療	転帰 (病日・死因)
1	60/M	外傷(脊損)後 慢性腎不全	S 状結腸軸捻転, 壊死 (S 状結腸切除)	創部膿	(-)	生
2	56/F	慢性腎炎 による腎不全	褐色細胞腫 (左腎, 副腎摘出手術)	痰・肺炎	・バンコマイシン 経静脈的投与	生
3	40/F	多発性嚢胞腎 による腎不全 (造影剤によ る急性増悪)	クモ膜下血腫・脳栓塞 (脳動脈瘤クリッピング)	痰・肺炎	・バンコマイシン 経静脈的投与	生
4	61/M	慢性腎炎 による腎不全	脾癌 (脾頭十二指腸切除・止血術)	痰・肺炎	・アルベカシン ・バンコマイシン 経静脈的投与	死(203 病日) (・低リン性 心不全 ・肺炎)
5	72/M	慢性腎炎 による腎不全	後腹膜膿瘍・汎発性腹膜炎 (腹腔ドレナージ, 結腸切除術)	痰・肺炎 腹部深部膿 ・汎発性腹膜炎	(-) イセパシン クリンダマイシン セフメタゾン	死(14 病日) (・Septic MOF)

図 2 症例 2. 56 歳女性. 慢性腎不全, 褐色細胞腫手術後

図 3 バンコマイシンの経静脈的投与中および投与中止後のその血中濃度の推移 (症例 2)

回の血液透析終了時に VCM 0.5 g を生食 100 ml に溶解し, 中心静脈栄養用カテーテルから 120 分かけて投与した。後には, 血液透析終了時シャント静脈側から 60 分かけて投与したが, いずれの方法によっても, 血圧低下等の副作用は認められなかった。VCM 投与中止後 47 日目でも, 谷間適正值に近い $4.7 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度が測定され, 異常に長期間の VCM の血中残留が認められた (図 3)。

4. 人工腎臓部における MRSA 感染流行に対する院内感染予防対策 (表 2)

各科から患者の依頼があるときに, その科での MRSA 感染流行の状況と, 依頼された患者における MRSA 感染症の有無についてたずね, MRSA 感染を認めるときには, その病状と治療および患者および患者の家族に対し

ての MRSA についての説明を確認し, 病室で行われている予防対策に対して家族側に問題があるか否かをたずねた。次に, 受持医には, 週 2 回位に, MRSA が分離同定された検体を細菌学的検討してもらい, 逐次報告を求め, 発熱がなく 2 回続けて MRSA が陰性の場合と発熱はあっても 3 回続けて MRSA が陰性であった場合, MRSA 感染予防対策を解除した。

予防対策としては, 症状のない単に MRSA が分離同定された症例には, ついでいる菌 (MRSA) が患者自身に悪さをしないが, 他の患者さんにうつされるとこまることをていねいに説明し, 病室でポビドンヨード (イソジン®) でうがいをしたり鼻腔を消毒したりしてマスクを着用して透析センターに来てもらい, 血液透析およびその後の消毒は平常通り行った。

表 2 MRSA 院内感染の流行に対する透析センターとしての院内感染予防対策

症例	場所	病棟↔病室	透析センター	
			入室→透析中	退室後
保菌者		イソジンで鼻腔消毒、マスク装着、イソジנגアングルでうがい。	理解を求め、維持透析患者との接触をできるだけ避け、マスク装着を義務づける。通常ベッドでの透析。	他の維持透析患者と同様にベッド清拭し、機械消毒を行う。
肺炎例 気切例 下痢例 褥創例 創部化膿例		MRSA 検出部位をイソジンで消毒し、新しいシーツに変えて担送。センター入口では担送車の車をアルコール噴霧にて消毒。	個室透析。ガウンテクニック。部屋への入口に擦式アルコールをおき出入りの際には手指消毒。附添の家族、他科の医療従事者の理解と協力を求める。	平日は床、機械は界面活性剤で清拭。ベッドはアルコール消毒。週末にはアルコール噴霧による壁、床消毒で個室閉鎖。

患者の依頼時に MRSA 感染の有無について担当医に確認する。

確認例については上表のように対策を励行するとともに、定期的に感染巣からの細菌学的検体の提出とその結果の報告を求める。(敗血症、多臓器不全例を除く)

このような carrier ではなく、MRSA が分離同定され、肺炎例、気管切開施行例、下痢のある関連腸炎例、褥創例および創部化膿の著しい例では、まず本人(説明が可能な状態の場合)と家族に、MRSA 感染により症状が出ていることを告げ、MRSA に対する治療を進めているが、これが他の患者さんに感染すると同じように苦しむ患者さんがでるので、個室透析でガウンを着用し、入退室には、擦式アルコールで必ず手指消毒をすること、汚物、分泌物についても特別に処理すること等を告げ了解を求める。これは同伴する医師についても看護についても同様で、特に吸痰等処置の前後の手指消毒を徹底してもらっている。ヒビテン®には耐性が認められるので消毒は創部はイソジン®, 器械や床はテグー51®, 病室はアルコール消毒をした⁷⁾。また、患者が病室を出る際に MRSA の同定分離された部分のイソジン消毒後、新しいシーツに変えて担送し、担送車の車をセンター入口でアルコール噴霧にて消毒した。このような対策の実行により、透析センター内での院内感染例は認められなかった。

考案

MRSA 院内感染の流行は、各診療科を有する病院では全国的に認められてきている。1991 年 7 月には報道特集もされた。この報道により、患者、その家族および全ての医療従事者が MRSA で死亡すると恐怖心をいだいており、病院内の透析センターとしても、どのように対応し、MRSA 院内感染を予防するかは、非常に重要な問題となってきている。また MRSA carrier の透析施設間の転医が拒否されることも出現している。図 4 に示すように、MRSA の院内感染の流行には多数の因子が関与している^{7,8)}。医師側は、抗生剤の選択のみが MRSA 感染予防対策と考えがちであり⁹⁾、看護側は、交叉感染の対策のみを MRSA 感染予防対策と考えがちであり、両者

図 4 MRSA 院内感染流行の要因

のギャップが大きい、両者の協力がなければ MRSA 感染予防対策は成功しない¹⁰⁾。しかし、この他に、長期入院患者や医療従事者に carrier がいること、病棟環境の整備とくにシーツ交換時に MRSA が室内空中に飛散すること、oversurgery や広域高度感受性抗生剤の大量長期間投与がある。

さらに ICU での交叉感染があり、ICU は院内感染に対しては無防備な構造となっている。ICU で MRSA 関連腸炎¹¹⁾や MRSA 肺炎が出現すると、急性腎不全例や慢性透析患者術後症例に MRSA 感染重症例が出現している。これらの症例が、急性期や周術期をのり越えると、透析センターで血液透析が引き続いて行われることになる。

我々は、以前報告したごとく^{12,13)}、血液透析患者のパンコマイシンの血中動態について検討しているので、パンコマイシンを少量で有効に投与することにより通常透析でも MRSA 感染症のコントロールができた。しかし、Septic MOF の終末像として、症例 5 のように死亡直前に MRSA を含む混合感染例の救命は困難であり、これ

表 3 パンコマイシン (VCM) による MRSA 感染症に対する治療指針

関 連 腸 炎：	経腸管的に VCM 0.5 g×3～4 回を 7～10 日間投与。
肺炎，敗血症：	経中心静脈的に VCM を 200 ml 生食に 0.5 g を溶解し，1 日 3 回 60～120 分間で投与。1 日投与量：CCr×15 mg。初期投与として 2 日間は 40 mg/kg/日で 2 g/日を超えない。
腎 不 全：	週 3 回の血液透析終了後，VCM 0.5 g を生食 100 ml に溶解し，60～120 分間で投与。1 週投与量：1.0～1.5 g。初期投与として 2 日間は 1.0 g/日。

は，MRSA 感染が原因で死亡したものではないと考えている。

バンコマイシンの経静脈的投与法は，腎不全例では，初期投与として 2 日間は，1.0 g/日投与し，その後は，血液透析終了後に週 2 から 3 回，0.5 g/回を投与することにより十分な血中濃度が得られるものと考えている（表 3）。この際，できれば血中濃度を測定しながら投与することが推奨される。腎不全症例回復期では，バンコマイシンによる腎毒性が心配されるので，他の抗菌剤，たとえばミノサイクリン，アルベカシンやリファンピシンに感受性があれば症例 4 のようにアルベカシンを用いるが，それぞれに腎毒性を考慮に入れる必要がある。バンコマイシンしか有効でないときは，週 3 回投与で内因性クレアチニンクリアランス（CCr）×15 mg/日の半量を投与すると，一般的投与量の 1/4 になるので安心して投与できると考えている（表 4）。Verotoxin により急性腎不全となった症例で MRSA 関連腸炎から MRSA 肺炎を併発したときに，急性腎不全回復期でもこのような投与法で肺炎が治癒し，腎不全からも回復した。

我々は，外来透析患者に MRSA carrier が発生しても MRSA による感染症は出現しないと考えている。しかし，この患者が経静脈的に第三世代セフェム剤を投与したときは^{9,14)}，嚥下性に MRSA 肺炎や，H₂ ブロッカー投与が重なると胃内の低酸から MRSA 関連腸炎が出現する可能性があると考えている。したがって血液透析患者においても安易な第三セフェム剤や H₂ ブロッカーの常用量投与は控える必要があると考えている。

マスメディアを通して，いたずらに MRSA が生体につくと，すぐショックになり死亡するような印象を与えているが，これは正しくない。MRSA は原核細胞と遺伝情報量の限られた中で，β ラクタム剤耐性の mecA という遺伝子を獲得した菌であり¹⁵⁾，ふつうの黄色ブドウ球菌より増殖能は劣るとされている。したがって，抗生剤それも広域高感受性の抗生剤の投与されない病棟においては，大流行はありえない。しかし，各病院，各病棟で

表 4 パンコマイシン (VCM) 経静脈的投与時における問題点と注意点

- 1) VCM の血中濃度は初期投与から維持投与に入る投与前と投与終了時に採血して行い，後値で血中濃度 30～40 μg/ml を目標とし 60 μg/ml は超えないことを確認する。
- 2) VCM は腎毒性があるので週 1 回 1) と同様にして血中濃度を測定するとともに CCr，尿中 NAG，CRP 等を測定するのが望ましい。
- 3) 腎障害時は血中濃度と CCr を測定し慎重に投与する。VCM 以外に感受性があれば VCM の投与を中止し，なければ週 3 回投与とし，1 回投与量は CCr×15 mg/2 を増減し投与する。
- 4) 血液透析時は通常膜透析器使用時は上記の方針でいくが，高品位膜透析器やベッドサイドの持続的濾過透析（CHDF）使用時は VCM が除去されるので増量する必要がある。

常在菌化した今日では，最近の MRSA は toxic shock syndrome toxin-1 産生株なので¹⁶⁾，MRSA 感染により重篤なショックが出現することがあり，医療従事者としては MRSA の病態と予防対策を熟知する義務があると考えている。したがって院内感染予防委員会を設立し定期的な情報交換の体制づくりも，医療経営者としての義務であると考えている。

今回我々が提示した透析センターとしての予防対策は，千葉大学医学部附属病院の院内感染予防委員会の内容にそったものであり^{17～19)}，当透析センター内での院内感染は予防できた。各病院，各透析センターにおいて，我々の提示した対策を参考に独自の対策をたて実行され，MRSA 感染により重症化する血液透析患者を一人でも減らし，出現させないように努力することが必要で，我々も今後，院内感染予防対策を着実に実行し続けたいと考えている。

結語

1. 千葉大学第 2 外科では，1981 年より MRSA が分離され，1991 年 6 月まで分離例 181 例，このうち感染重症例は 76 例であった。1985 年以後 MRSA 院内感染症例が著しく増加していた。

2. 血液透析患者では，1989 年より手術症例に MRSA 感染例を認めたが，その後は ICU で治療を受けた急性腎不全例や慢性透析患者手術症例に MRSA 院内交叉感染が認められた。

3. 血液透析患者手術症例では，MRSA 感染例は 5 例経験し，MRSA 肺炎 3 例をバンコマイシンの経静脈的投与にて治癒した。

4. 腎不全症例では初期投与としてバンコマイシン 1.0 g/日を 2 日間行い，以後は 0.5 g/日を週 2～3 回血液透析後に投与すれば，安全で有効と考えている。バンコ

マイシンの経静脈的投与は、血中濃度を測定しながら投与することが推奨される。

5. MRSA 院内感染流行予防に対しては、透析センターとして、重症感染例では、個室透析、ガウンテクニックおよび関係者全員の入退室時擦式アルコールによる手指消毒等を行った。Carrier では、患者に良く説明し理解を求め、イソジン® による鼻腔や口腔の消毒をしてマスク装着をし、他は一般血液透析患者と同様にした。このような院内感染予防対策により、透析センター内での院内感染は認められなかったことから、この対策で十分であると考えたとともに、今後も確実に実行することが最も大切であると考えている。

なお、本論文の要旨は、第 36 回日本透析療法学会（神戸、1991 年）にて発表した。発表後フロアで MRSA 感染に対する恐怖を訴える看護婦さん達に出会い論文にまとめた。

文献

- 1) 谷村 弘，石本喜和男：外科感染症の最近の動向と対策。外科治療 61：250-253，1989
- 2) 添田耕司：消化器手術後の感染症（2）。MRSA 感染，消化器外科展望（日本短波放送，放送内容集 1990 年 10 月～1990 年 12 月）：24-30，1991
- 3) 中浜 力，黒川幸徳，藤井千穂，副島林造：MRSA 院内感染流行と呼吸器感染。最新医学 44：2522-2530，1989
- 4) 添田耕司，小野田昌一，吉田正美，磯野可一，菅野治重，渡辺正治：消化器外科における Methicillin-resistant Staphylococcus aureus 感染とその流行。臨外 44：269-273，1989
- 5) 西村 正，今分 茂，喜納美津男，田中靖士，板倉丈夫，尾崎かつ子，南 一弘，高谷直知：イレウス解除術後の腸炎型 MRSA 感染症の 1 例—減圧チューブに関する問題点—。日臨外医会誌 52：1017-1023，1991
- 6) 菅野治重：細菌検査における MRSA の判定基準。最新医学 44：2510-2514，1989
- 7) 添田耕司，菅野治重，磯野可一：消化器外科領域における MRSA 感染予防対策とその効果。腹救診 10：648-655，1990
- 8) 添田耕司，小野田昌一，磯野可一，菅野治重：術後メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染流行の対策。外科治療 64：111-116，1991
- 9) 磯野可一，添田耕司：外科的 MRSA 感染症と術後予防薬。Modern Physician 11（11）；印刷中
- 10) 炭山嘉伸，草地信也：消化器外科手術後における methicillin resistant staphylococcus aureus 感染症の対策。日消外会誌 24：1262-1271，1991
- 11) 添田耕司，磯野可一，菅野治重：術後感染性腸炎—MRSA 関連腸炎および偽膜性大腸炎—。外科感染症治療指針。品川長夫，横山 隆編，p 167-175，医薬ジャーナル社，大阪，東京，1991
- 12) 添田耕司，磯野可一，菅野治重，渡辺正治，小高通夫：血液透析患者の MRSA 感染症に対する vancomycin の経静脈投与とその薬物動態。透析会誌 23：1197-1199，1990
- 13) 添田耕司，磯野可一，菅野治重：消化器外科術後 MRSA 感染症に対するバンコマイシンによる治療。外科 53：957-961，1991
- 14) 添田耕司，小野田昌一，磯野可一：術後 Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) 感染症についての検討。腹救診 8：885-891，1988
- 15) 生方公子：MRSA の疫学的特徴とその耐性メカニズム。最新医学 44：2499-2509，1989
- 16) 添田耕司，小野田昌一，磯野可一：術後 Methicillin-resistant Staphylococcus aureus 感染の特徴の意義。日外会誌 90：995，1989
- 17) 菅野治重：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の病態とその対策。臨泌 44：659-667，1990
- 18) 千葉大：診療ノート，MRSA に対する院内感染防止指針。日経メディカル（1991 年 5 月 10 日号）：104，1991
- 19) 菅野治重：千葉大学における MRSA 院内感染防止指針について。千葉県感染症談話会記録（第 25，26，27 回），菅野治重編，p 84-93，1991