原 著

高齢者手術後の MRSA 感染症について

東京都老人医療センター外科

加藤 正久 橋本 肇 野呂 俊夫
高橋 忠雄 平島 得路 山城 守也
同 感染症科
稲松 孝思

高齢者を対象とする当院において、外科手術患者にも MRSA 感染が多発している。その実体を明かにする目的で、当科において手術後に MRSA 感染を併発した51例について検討した。MRSA 合併患者は平均77.3歳で男33例、女18例であった。感染は全例開腹術後であり、感染率は11.2%、悪性腫瘍術後14.0%、良性疾患術後6.4%であり有意差($p<0.01$)を認めた。感染はドレーン・創感染44%、呼吸器感染25.4%、腸管感染15.3%、その他の感染が15.3%であった。9例が死亡したが、このうち4例がMRSA 肺炎が直接死因であった。術後のMRSA 肺炎のrisk factorとして、術前の脳血管障害の合併及び術後の第三世代セフェム剤の投与が考えられた。またMRSA 腸炎では術前のリンパ球数の減少がrisk factorとして考えられた。高齢者の術後MRSA 感染発症の機序として、院内感染と宿主要因が重要である。

索引用語：術後 MRSA 感染、高齢者 MRSA 感染

はじめに

近年、多くの抗菌薬に耐性を示すメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(以下MRSAと略す)による感染症が増加しており¹⁾²⁾、1961年に初めてMRSAが報告されて以来³⁾⁴⁾、種々の施設でその実体が報告されている。高齢者を対象とする当施設においても1980年以降MRSAが検出されるようになり、その後も増加し、最近では検出される黄色ブドウ球菌の約60%がMRSAとなっている。当施設は高齢者専門の病院であるという特殊性から、寝たきり、低栄養、担癌患者といったcompromised hostが多く、MRSAによる院内感染は重大な問題となっている。外科においても1988年以降、術後にMRSA感染を合併する症例が急増してきた(図1)。これは、術後感染予防のためにセフェム系第三世代の抗生物質が繁用され始めた時期とも一致している。そこで今回、手術後にMRSA感染を併発した51症例について検討し、MRSA感染を起こす要因や、リスクファクター、投与抗生物質との関係等について検討し若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1988年1月から1989年12月までの2年間の当科における開腹手術症例455例のうち、手術後にMRSA感染を併発した51症例を対象とした。なお、ここで述べる術後のMRSA感染症とは、術前にMRSA感染が存在せず何等かの手術後に喀痰・ドレーン・創部・便・その他の部位の培養からMRSAが検出されたものを指すものとした。また、本論文では、当院細菌検査室でルチン検査として行われているKiruby-Bauer法による薬剤感受性テストで、cloxacillin, cefazolin含有ディスクに規定以下の阻止円しか示さず、耐性と判定された(推定最小発育阻止濃度 $>12.5\text{mcg/ml}$) *Staphylococcus aureus*を便宜上MRSAとして取り扱った。

成 績

1. 感染例の検討

1) 症例

1988年1月から1989年12月までの2年間に手術後のMRSA感染は51例あり、年齢は65~97歳、平均77.3歳で、男33例、女18例であった。

2) 基礎疾患

1990年2月1日受付 1990年9月5日採用

図1 MRSAの月別患者数及び検出件数(1988. 1~1989. 12)

悪性腫瘍が40例，良性疾患が11例で，感染例は全例開腹術後症例であり，血管手術，乳癌手術，ヘルニア手術等の無菌手術や，腸切除を伴わないイレウス手術に感染例はなかった(表1)。

3) 感染率

同期間に施行された開腹術は455例あり，開腹術後のMRSA感染率は11.2%であった。悪性腫瘍手術後の感染率は14.0%，良性疾患手術後では6.4%で，悪性腫瘍手術後が有意($p<0.01$)に高率であった。

基礎疾患別に感染率をみると，胃癌が大腸癌や他の良性疾患に比べ高い感染率を示したが，有意差はなかった(表2)。

2. 死亡例

51例中病院死亡は9例あり，そのうちMRSA感染が直接死因と考えられるものは4例で，死亡率は0.9%であった。この4例はいずれも喀痰からMRSAが検出されており，MRSA肺炎による呼吸不全と診断された。死亡例の平均年齢は77.1歳で，生存例との間に年齢による差はなかった(表3)。

3. MRSA 感染部位

MRSAの検出部位をみると，ドレーン・創部からの検出が26件(44.0%)と最もおおく，次いで喀痰15件(25.4%)，便9件(15.3%)となっており，その他は腸瘻3例，咽頭2例，胸水2例，腹水1例，胆汁1例であった。

年度別に検出部位をみると，1989年では喀痰からの検出が減少し，便からの検出が増加している(表4)。これを1988年1月から月別に検出件数をみてみると(図2)，ドレーン・創部から検出される局所感染と喀痰や便から検出される全身感染とは流行の時期が異

表1 術後MRSA感染患者の内訳

疾患	患者数
悪性腫瘍	
胃癌	21
大腸癌	9
膵癌	5
胆道癌	2
食道癌	2
卵巣癌	1
良性疾患	
総胆管結石症	2
急性胆嚢炎	3
胃穿孔	1
壊死性腸炎	1
虚血性腸炎	1
急性虫垂炎	1
イレウス	1
小腸穿孔	1

表2 高齢者外科手術患者におけるMRSA感染率

疾患	症例数 (n)	MRSA 感染		
		感染患者数 (f)	平均年齢	感染率 (f/n)
悪性腫瘍	284	40	76.7	14.0%
胃癌	118	21	77.6	17.8%
大腸癌	99	9	75.4	9.1%
膵癌	20	5	75.2	25.0%***
胆道癌	16	2	82.0	12.5%
食道癌	10	2	74.0	20.0%
その他	21	1	68.0	4.8%
良性疾患	171	11	79.5	6.4%
計	455	51	77.3	11.2%

*** $p<0.01$

表 3 術後 MRSA 感染の関与した死亡例の概略

症例	性別	年齢	病名	手術	検出部位	直接死因
1. M. K	♂	76	膵頭部癌	総胆管空腸吻合	胃瘻	癌死
2. S. W	♂	69	直腸癌 胆管癌	直腸切断 PD	創部 ドレーン	癌死
3. K. M	♂	86	直腸癌	直腸切断	喀痰 ドレーン	MRSA 肺炎
4. S. U	♂	75	胃癌	胃全摘	便	癌死
5. T. U	♂	75	胃癌	胃全摘	喀痰	MRSA 肺炎
6. M. K	♂	74	食道癌	食道亜全摘	喀痰 創部	MRSA 肺炎
7. Y. K	♀	84	胆嚢癌	Longmire	ドレーン	誤飲性肺炎
8. Y. T	♂	74	胃癌	胃全摘	喀痰	MRSA 肺炎
9. M. O	♀	78	小腸穿孔	小腸切除	腹水, 咽頭	急性肺水腫

表 4 MRSA 感染部位

(重複あり)

感染部位	1988年	1989年	全体
ドレーン・創部	12	14	26 (44.0)
喀 痰	12	3	15 (25.4)
糞 便	2	7	9 (15.3)
そ の 他	4	5	9 (15.3)
計	30	29	59

なっており、ことに肺炎・腸炎症例は短期間に集中的に出現する傾向にあった。

4. 感染患者の背景 (表 5)

1) 術前検査

術後 MRSA 感染合併症例について、術前の総蛋白、

図 2 術後 MRSA 感染部位別の検出状況 (1988. 1 ~1989. 12)

表 5 MRSA 患者の術前状態

	MRSA 感染患者	対 照 群	MRSA 検出部位別		
			喀痰	ドレーン・創部	便
TP (g/dl)	6.4±0.8	6.6~8.1	6.7	6.5	6.5
Alb (g/dl)	3.4±0.6	3.5~4.7	3.3	3.5	3.4
T Chol (mg/dl)	161.1±42.1	120~230	157.3	175.1	154.3
リンパ球数	1,601.9±591.4	1,440~2,900	1,564.3	1,791.3***	1,350.0***
術前合併症					
CVD	15/51 (29.4%)*	112/781 (14.3%)*	8/15**	4/24**	0/9
心疾患	11/51 (21.6%)	211/781 (27.0%)	2/15	8/24	1/9
その他	5/51 (9.8%)		2/15	1/24	3/9
なし	20/51 (39.2%)		3/15	11/24	5/9

TP; total protein Alb; albumin T Chol; total cholesterol CVD; 脳血管疾患

** p<0.02 *** p<0.01

表6 術後予防投与された抗生物質と MRSA 感染との関係

	投与例数 (n)	MRSA 感染			MRSA 検出部位別			
		感染患者数 (f)	感染率 (f/n)		ドレーン・創部	喀痰	便	その他
セフェム系								
第一世代	59	3	5.1%	*** **	2	1	1	0
第二世代	107	11	10.3%		5	4	2	3
第三世代	93	12	12.9%		2	8**	1	1
第四(?)世代	76	17	22.5%		9	2	5	3
ペニシリン系	44	8	18.2%		8	0	0	2
その他	8	0	0.0%		0	0	0	0
計	387	51			26	15	9	9

** P < 0.02 *** P < 0.01

アルブミン値、総コレステロール値、リンパ球数を検討した。総蛋白、アルブミン値、総コレステロール値は当院の平均値とくらべるとやや低い傾向を示したが、有意差はなかった。しかし、検出部位別にこれらの術前検査値を比較してみると、ドレーン・創感染症例と腸炎症例の間で術前のリンパ球数に有意差 ($p < 0.01$) を認めた。

2) 術前合併症

同期間内の781例を対照群として、MRSA 感染症例

の脳血管障害合併率と循環器疾患合併率を比較した。対照群の脳血管障害合併率は14.3%であるのに対して、MRSA 感染症例では脳血管疾患合併率は29.4%であり、有意 ($p < 0.01$) に高率であった。一方、循環器疾患合併率は有意差がなかった。検出部位別の比較では、喀痰検出症例において術前の脳血管疾患合併患者が他の検出部位に比し有意 ($p < 0.01$) に多かった。

5. 投与抗生物質との関係

手術後の抗生物質投与は開腹手術においては全例に行われていた。そこで、同期間内の開腹手術455例中387例について術後最初に投与された抗生物質を検討した。

術後投与した抗生物質は1988年で第三世代セフェム剤が36.6%と最も症例数が多かったが、1989年には12.7%に減少した。変わって、FMOX、CZON等の黄色ブドウ球菌には第一世代なみの抗菌力を、グラム陰性桿菌には第三世代セフェム剤なみの抗菌力を有するセフェム系の薬剤（以下便宜上第四世代セフェムと略するが、確立された分類ではない）の使用例が4.9%から32.8%に増加した（図4）。

各抗生物質の種類別に MRSA 感染率を検討すると

図3 疾患別の感染部位

図4 予防的投与抗生物質の変化

(表 6), セフェム系第一世代の感染率が最も低かった。

そしてセフェム系第一・第二世代の感染率は第三・第四世代の感染率に比し有意 ($p < 0.02$) 低率であった。

さらに, MRSA の検出部位別に投与抗生物質との関係を検討すると, 喀痰検出症例において術後の第三世代セフェム剤の投与例が他の検出部位症例に比し有意 ($p < 0.02$) に多く, MRSA 肺炎と第三世代セフェム剤との関連性が考えられた。そのほか第四世代において便からの検出例が多い傾向を示したが, 有意差はなかった。

考 察

MRSA 感染症については, ここ数年報告例や感染予防対策について多くの論文が発表されており, 現在ではその認識も深まってきている。外科領域においても術後感染症のうちかなりの割合を占めるようになってきた⁹⁾⁶⁾。由良ら⁷⁾は術後感染の40%, 炭山ら⁸⁾は38%にMRSAが検出されたと報告している。自験例では1988年1月から1989年12月までの455例の開腹手術後に何等かの感染症を合併した症例は86例(18.9%)あり, そのうちMRSAが検出されたのは51例で, 術後感染症の59.3%がMRSA感染であった。当施設は高齢者専門の病院であり, 他施設にくらべると術後感染症の率も高く, とりわけMRSA感染率が高かった。これまで高齢者の術後MRSA感染に関する報告はほとんどなく, 今回自験例を検討してみると, 他施設の報告例と多少違った傾向を示した。

いままでの報告によれば, 胃切除術後に腸炎型のMRSA感染症が多発し, 死亡した症例もみられ⁹⁾⁹⁾, 胃切除術後の胃内環境の生理的变化と腸炎型MRSA感染との関連が示唆されている¹⁰⁾¹¹⁾。

自験例では胃癌術後にMRSA感染が多い傾向を示したが, 大腸癌術後と有意差はなかった(表3)。基礎疾患別に感染部位を調べても胃癌に特別MRSA腸炎が多いとはいえなかった(図3)。しかしながら, 高齢胃癌患者の場合は, 術前より胃液の酸度が低く²¹⁾MRSAが殺菌されにくい環境にあると考えられる¹²⁾。そして胃と肺の間に感染経路が存在することや¹³⁾, 手術中に腹腔内が汚染される可能性を考えると, 術前術後に胃酸を下げる抗潰瘍剤の投与には注意を要すると考えられた¹⁴⁾。

また, 老年者の術後感染の特徴として局所感染の次にMRSA肺炎が多く, 予後も悪いことが挙げられる。この肺炎型や腸炎型を呈する全身感染は一時期に集中

的に多発する傾向がみられ(図2), 創感染等の局所感染に比べて院内感染的な要素が強いと考えられた。

1988年には術後MRSA肺炎が多発し, 死亡例もみられた。これは術後の投与抗生物質に第三世代セフェム剤を頻用していた時期に一致している。そのため1989年には第三世代セフェム剤の投与を最小限にし, 変わって黄色ブドウ球菌に抗菌力が強く, MRSAの耐性機構であるPBP-2'を誘導しにくいといわれている第四世代セフェム剤(FMOX)¹⁵⁾¹⁶⁾を従来第三世代の投与を必要とした症例に対し投与した。その結果1989年にはMRSA肺炎は減少した。従って第三世代セフェム剤の投与と術後MRSA肺炎との関連性が考えられた。

しかし全体としての術後MRSA感染症は1989年も減少せず, 第四世代セフェム剤の投与でもその発生を抑制できなかった(表6)。

術後にMRSA感染を合併した患者において, 術前の脳血管障害合併患者が有意に多く, とりわけMRSA肺炎患者症例に有意に多かったことは(表5), 高齢者術後のMRSA感染発症機序を考える上で重要である。すなわち, 寝たきりや何等かの障害が存在する老人の場合, すでに術前から口腔咽頭常在細菌叢が変化している可能性がある。このような状況に加え, 術後に第三, 第四世代セフェム剤の広域スペクトル抗生物質を投与することによって正常細菌叢の乱れがさらに増強される。老人におけるこの常在細菌叢の変化がMRSA感染の発症の基盤となっていることはすでに紺野が指摘している¹⁷⁾。

高齢者にとって第四世代セフェム剤は, 抗菌力が強く抗菌スペクトルが広いという点では第三世代セフェム剤と同様と考えるべきである。従って, 高齢者の術後に投与する抗生物質についてはその適応を考え, 適切に使用することが重要である。

術後のMRSA感染の発症においてもうひとつ大切なことは, 術後の免疫機能の低下である。老年者術後に免疫機能が著明に低下することはすでに知られており¹⁸⁾, さらに悪性腫瘍を基礎疾患に持つ患者でMRSA感染率が有意 ($p < 0.01$) 高かったことや, 腸炎型MRSA感染の術前リンパ球数が局所感染群に比し有意 ($p < 0.01$) に少なかったことから, 感染免疫の低下が発症の一因を担っていることが推測された。われわれの少数例の調査でも, 術後MRSA感染を合併した症例では合併しなかった症例に比べて, 術直後のNK細胞活性の著明な低下及び2週間後の回復が遅延

する傾向を示しており、現在検討中である。

これらのことから、老年者の消化器手術後の MRSA 感染症発症の機序として次のように考えた。

MRSA 感染は既存の黄色ブドウ球菌が抗菌剤の長期投与により耐性化するのではなく、患者の口腔咽頭内や胃内に常在してしまった MRSA が、術後の広域抗生物質の投与により相対的に優位となり、さらにこれが術直後の免疫機能低下時期と重なり日和見感染的に顕在化することによって発症する。

このように高齢者の MRSA 感染は宿主側の要因が強く、従って院内感染を防止することが最も大切なことである。まず病棟内から MRSA を完全に排除することが必要であり、病棟の事情が許せば MRSA 患者の隔離が望ましい。また空中浮遊 MRSA も感染の原因として重要であり¹⁹⁾、殺菌灯の設置等も必要と思われる。また、医療従事者からの感染も指摘されており⁹⁾²⁰⁾、MRSA 患者の包交、処置等には十分注意し、手洗いを励行することが肝要である。

しかし、既に病院内に広く MRSA が蔓延している条件下で完全に MRSA 保菌者を排除するのは多くの困難がある。また、一旦 MRSA 感染を発症した患者に対しては現在適切な薬剤がなく、当施設でも最近では MINO 耐性の MRSA が増加しており、治療に苦慮している状態である。当科では、ドレーン・創部等の局所感染には抗生物質の投与を止め、局所の洗浄のみを行っている。また肺炎、腸炎型の MRSA 感染に対しては、VCM や IPM、FOM、MINO 等の併用を行っており、1989年2月以降 MRSA 感染での死亡例をみていない。

結 語

高齢者消化器術後の MRSA 感染の特徴として、

- 1) 悪性腫瘍患者に多かった。
- 2) 術後 MRSA 肺炎が多くみられた。
- 3) MRSA 肺炎の予後は悪く、リスクファクターとして、術前の脳血管疾患の合併と術後の第三世代セフェム剤の投与が考えられた。
- 4) MRSA 腸炎患者では、術前のリンパ球数が減少している症例が多かった。
- 5) 術後の投与抗生物質では、第一・第二世代セフェム剤の感染率が、第三・第四世代に比べて有意に低かった。

高齢者の術後 MRSA 感染症は宿主要因によるものが強く、術前から栄養状態を改善したり、口腔内の清潔等の患者管理を徹底すること、院内感染を防止する

こと、さらに術後に投与する抗生物質を適切に選択することが術後の MRSA 感染を減少させることにつながる。

稿を終えるにあたり御指導ならびに御校閲を賜った当院感染症科の稲松孝思先生に感謝を表する。

なお本論文の要旨は第50回日本臨床外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 横田 健：メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、医の歩み 131: 951, 1984
- 2) 森岡恭彦：一般外科、日医新報 3330: 24, 1988
- 3) Jevons MP: "Celbenin"-resistant staphylococci. Brit Med J 1: 124—125, 1961
- 4) Barber M: Methicillin-resistant staphylococci. J Clin Pathol 14: 385—393, 1961
- 5) 由良二郎：手術と予防的抗生物質、日医師会誌 99: 2, 1988
- 6) 酒井克治：術後感染予防、臨と研 62: 1462—1467, 1985
- 7) 由良二郎：メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症。Medicament News 1143: 14—16, 1986
- 8) 炭山嘉伸、恩田昌邦、長尾二郎他：胃癌術後合併症としてのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による細菌性腸炎について。腹部救急診療の進歩 8: 1045—1049, 1988
- 9) 高橋政弘、佐藤泰彦、浅沼義博他：メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による術後ブドウ球菌腸炎の経験と MRSA 分離状況の検討、日外会誌 90: 517—523, 1989
- 10) 小西敏郎、吉田純司、平田 泰他：外科手術後の MRSA 感染症。最新医 44: 2531—2537, 1989
- 11) 保里恵一、由良二郎、品川長夫他：術後感染症腸炎、特に MRSA 腸炎の実体、感染症誌、63: 701—708, 1989
- 12) Sabath LD, Steven JW, Deborah AG, et al: Suppression of intrinsic resistance to Methicillin and other penicillins in Staphylococcus aureus. Antimicro Agent Chemot 2: 350—355, 1972
- 13) Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al: Nosocomial pneumonia in intubated patients randomised to sucralfate versus antacids and/or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonisation. New Engl J Med 317: 1376, 1987
- 14) Tryba M, Zevounou F, Wruck G, et al: Stress

- bleeding and pneumonia in patients under postoperative intensive care receiving Ranitidine or Pirenzepine. *Dtsch Med Wschr* 113: 930—936, 1988
- 15) 村上和久, 野村和秀, 土肥正善他: Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* に対する抗菌作用. *Chemotherapy* 35: 108—114, 1987
- 16) 清水喜八: Flomoxef. *The Jap J Antibi* 12: 1809—1821, 1988
- 17) 紺野昌俊: MRSA をめぐる問題. *感染症誌* 63: 896—897, 1989
- 18) 黒岩厚二郎: 高齢者の開腹手術後における防御・修復能の変動と栄養管理の効果に関する臨床及び実験的研究. *日外会誌* 89: 482—493, 1988
- 19) Crossley K, Barbara L, Zaske D: An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to Methicillin and aminoglycosides. II. Epidemiologic studies. *J Infect Dis* 139: 280—287, 1979
- 20) 炭山嘉伸: 術後感染症の最近の動向. *東邦医会誌* 35: 215—219, 1988
- 21) 谷内 昭, 檜崎義一, 藤井 謙他: 老年者胃癌と胃液. *Geriat Med* 21: 796—800, 1983

POSTOPERATIVE METICILLIN-CEFEM RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) INFECTION IN AGED PATIENTS

Masahisa KATOH, Hajime HASHIMOTO, Toshio NORO, Tadao TAKAHASHI, Tokuji HIRASHIMA, Moriya YAMASHIRO and Takashi INAMATSU*

Department of Surgery and Internal Medicine*, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

MRSA infection have occurred at a high rate among surgical patient at our hospital. In order to clarify substantial circumstances underlying such high incidence, we studied 51 patients complicated with MRSA infection. The patient group, with an average were age of 77.3 years, comprised 33 males and 18 females. All the 51 patients had MRSA infection after laparotomy, and accounted for 11.2% of overall surgical patients, 14.0% of those after operation for malignant tumor and 6.4% of those after operation for benign tumor, with significant differences ($p<0.01$). Out of the 51 patients, 44.0%, 25.4%, 15.3% and 15.3% had drain and/or wound infection, respiratory tract infection, intestinal tract infection and other infections, respectively. Nine patients died, and a direct cause of the deaths was found to be MRSA pneumonia in four. The preoperative existence of cerebrovascular complication and postoperative treatment with a third-generation cephem appeared to be risk factors for postoperative MRSA pneumonia, while a preoperative decrease in lymphocytes appeared a risk factor for postoperative MRSA enteritis. In conclusion, nosocomial infection and host's pre-dispositions are important factors involving in the pathogenesis of postoperative MRSA infection among aged patients.