原 著

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 腸炎の検討

—早期発症例と晩期発症例を比較して—

広島大学第1外科 (主任: 松浦雄一郎教授), 同 総合診療部*

竹 末 芳 生 横 山 隆* 児 玉 節

山 東 敬 弘 村 上 義 昭 宮 本 勝 也

津 村 裕 昭 立 本 直 邦 松 浦 雄 一 郎

過去5年間に於いて当科で経験した術後MRSA腸炎24例を対象とし、発症時期によりMRSAを分類し、その病態、発症機序につき検討した。術後6日以内の早期発症は16例、7日以降の晩期発症は8例認められた。早期発症例は中等、重症例が75.0%を占め、また末梢血中白血球減少例が62.5%であり、晩期発症例の25.0%、12.5%と比較し高率であった。これは早期発症例では術後腸管運動が回復しておらず、MRSAが産生した毒素が腸管内にとどまり血中に吸収されたためと考えた。晩期発症例の特徴は長期絶食(11.8 ± 3.1 日)、抗生剤長期投与(13.9 ± 8.2 日)であった。これらは常在細菌叢の変化を生じ、MRSAへの菌交代現象をおこし易いが、腸管運動が正常のため毒素血症は稀であり、軽症例が多くを占めたと推察した。晩期発症例は内科領域で経験されるMRSA腸炎と類似の発症機序が考えられ、早期発症例が術後腸炎の特徴を有していると考えた。

索引用語: 術後感染, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, 腸炎, 常在細菌叢, 院内感染

結 言

消化器外科術後においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 腸炎は、現在常に念頭においておく必要のある合併症である。術後MRSA腸炎発症要因として胃切除術やH₂ブロッカー投与による胃内の低酸状態¹⁾、大腸手術における抗生剤による腸管内前処置²⁾などが推察されており、また重症化にはtoxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)などの毒素が関与しているとされている³⁾。

しかし同じ腸炎でも毒素血症の関与が推測される臓器障害をおこす重篤なものから、ただ頻回の下痢のみの軽症例まであり、また内科領域で経験される腸炎と外科領域のそれでは重症度がかなり異なるとされている⁴⁾。さらに発症時期も術直後から術後やや遅れて発症するものがあり、MRSA腸炎を全て同じ範疇にいてとらえることは問題があると考え、そこで今回われわれはとくに発症時期を中心にMRSA腸炎を2つのタイプに分類しその病態、発症機序につき検討を

行ったので報告する。

研究対象及び方法

1) MRSA 腸炎発症時期による検討

昭和63年1月より平成4年12月までの過去5年間に当科で経験した消化器術後のMRSA腸炎24例を対象とした。術後6日以内に頻発する症例を早期発症、術後7日以降に散発する症例を晩期発症とし(図1)、絶食期間、抗生剤投与期間、腸炎重症化の有無、6,000/mm³以下の末梢血中白血球数減少例、術後合併症の有

図1 MRSA 腸炎における手術後の発症時期

1993年11月24日受付 1994年5月18日採用

無, 食道, 胃切除, 膵頭十二指腸切除などの低酸素状態となる手術の有無, H_2 ブロッカー投与の有無, 術前入院期間を比較した。なお発熱 $39^{\circ}C$ 以上, 収縮期血圧 90mmHg 以下の血圧低下, 動脈血中酸素分圧 70mmHg 以下の低酸素血症のいずれかを認めたものを腸炎中等, 重症例とした。なお日本化学療法学会の標準法⁵⁾で測定したメチシリンにおける最小発育阻止濃度 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の黄色ブドウ球菌をMRSAとし検討を行った。

2) MRSA における型別の腸炎発症頻度

MRSA 腸炎発症と菌側の因子の関係を調べる目的で, 腸炎発症のみられなかった時期を加え, 昭和58年1月より平成4年12月までの過去10年間に於いてMRSAをエンテロトキシン型別並びにコアグラゼ型別に分類し検討を行った。

被検菌をハートインフュージョンブイヨン培地(栄研KK)で $37^{\circ}C$ 18時間振盪培養後, $3,000\text{rpm}$, 30分間遠心して菌体を除き上清を採取, これを検体とした。コアグラゼ型別分類は検体にI型からVIII型までのコアグラゼ型別血清を加え, 反応後10倍希釈免血漿を混和した。血漿凝固を阻止している管が一つになるまで反応を続け, その管の抗血清型をもって被検菌のコアグラゼ型とした。

エンテロトキシン型は精製およびエンテロトキシンA-Dを兎に免疫してえた各エンテロオキシンに対する免疫グロブリンをアフィニティクロマトグラフィーで精製シラテックス粒子に感作して作成したブドウ球菌エンテロトキシン検出用キット(デンカ生研)を用い, 逆受身ラテックス凝集反応で判定した。統計処理はt検定, χ^2 検定にて行い, 危険率5%以下を有意差ありとした。

成 績

1) MRSA 腸炎例の背景と発症の年次推移

性別ではMRSA腸炎症例は24例中23例(95.8%)が男性であり, MRSA定着化例の62.5%($n=32$)と比較し有意に男性例が多かった($p<0.01$)。平均年齢は69.1歳であり, 疾患の内訳は胃癌12例(50.0%), 大腸癌4例(16.7%), 食道癌3例(12.5%), 膵, 胆管癌3例(12.5%), その他2例(8.3%)であった。またこれらの疾患の手術時間は 208.8 ± 109.9 分, 出血量は $882.2\pm 720.6\text{ml}$ であった(表1)。

術前状態では80歳以上の高齢者3例(12.5%), 糖尿病1例(4.2%), 肝機能障害3例(12.5%), ステロイド使用0例(0.0%), 放射線治療2例(8.3%)で, 基

表1 MRSA 腸炎例の背景因子

	年 齢	性別 (男:女)	疾 患	手術時間(分) 出血量(ml)
MRSA 腸炎例 ($n=24$)	69.1 ± 10.0	23:1	胃癌 50.0% 大腸癌 16.7% 食道癌 12.5% 膵, 胆管癌 12.5% その他 8.3%	208.8 ± 109.9 882.2 ± 720.6

礎疾患のない症例が16例(75.0%)を占めた。術式別のMRSA腸炎発症頻度は, 胸部食道全摘15.0%, 胃切除7.8%, 膵頭十二指腸切除5.6%, 大腸切除4.1%であり, これらの術式全体では6.3%の発生率であった。

MRSA腸炎発症の年次別推移は昭和63年1例, 平成2年9例, 平成3年6例, 平成4年8例であった。その間MRSA検出症例は99例であり, 内訳は腹腔内感染32例(32.3%), 腸炎24例(24.2%), 肺炎4例(4.0%), 敗血症3例(3.0%), 創感染2例(2.0%), 定着化32例(32.3%)であった。

2) MRSA 腸炎発症時期による検討

MRSA腸炎は術後2日目まで6例, 4日目以内に12例, 6日目以内に16例(66.7%)と術後早期に集中して発症しており, 7日目以降の8例は散発していた(最長16日目)(図1)。6日目以内の早期発症16例と7日目以降の晩期発症8例を以下検討した。

早期発症例では $39^{\circ}C$ 以上の発熱, 血圧低下, 低酸素血症などを認めた中等, 重症例が75.0%を占め, また $6,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少例も62.5%認めており, いずれも晩期発症例と比較し有意に高率であった($p<0.01$)。なお中等, 重症例の中で下痢発症前に不穏状態を42.9%に, 胃液排出量増加を50.0%に認めた(表2)。

一方晩期発症例の特徴は絶食期間が 11.8 ± 3.1 日と長期にわたること, 抗生剤投与期間が 13.9 ± 8.2 日と長期であること, 術後全身状態が不良な症例が75.0%を占めたこと(肝不全3例, イレウス2例, 抗癌剤投与2例, 血糖コントロール不良1例)があげられ, いずれも早期発症例と比較し有意の差を認めた。

術後胃酸分泌能の低下が認められる胸部食道全摘, 胃切除, 膵頭十二指腸切除などの術式の占める割合は, 早期例, 晩期例間で差を認めなかった。一方術中, 術後の H_2 ブロッカー投与例の占める割合は早期発症例で有意の差は認めなかったが50.0%と高率であった。術前入院期間は両者間で差は認められなかった。

表2 MRSA 腸炎発症時期による各因子の比較

因 子	早期発症 (0～6日) n=16	晩期発症 (7日～) n=8	P 検定
絶食期間 (日)	3.4±1.4	11.8±3.1	<0.01
抗生剤投与期間 (日)	4.2±2.5	13.9±8.2	<0.01
腸炎, 中等, 重症例* (%)	75.0	25.0	<0.05
白血球6,000/mm ³ ↓ (%)	62.5	12.5	<0.05
術後合併症 (%)	25.0	75.0**	<0.05
食道, 胃手術, PD (%)	62.5	62.5	N.S.
H ₂ -blocker (%)	50.0	12.5	N.S.
術前入院期間 (日)	15.1±16.0	13.3±11.1	N.S.

*発熱39°C以上, 血圧90mmHg ↓, PaO₂70mmHg ↓, のいずれかを認めるもの
(このうち不穏状態42.9%, 胃液排出量増加50.0%を認めた).

**肝不全3, イレウス2, 抗癌剤2, 血糖コントロール不良1

表3 MRSA における各エンテロトキシン型別の腸炎発症頻度

エンテロトキシン型	コアグララーゼ型	腸炎例 No. (%)	総分離株数 No.	腸炎例/総分離株 %
AC	II	22 (91.7)	120	18.3
C	II	2 (8.3)	45	4.4
B	II	0	34	0
A	IV	0	32	0
その他	II III VII	0	9	0
計		24 (100.0)	240	10.0

p<0.01

3) MRSA におけるコアグララーゼ型別, エンテロトキシン型別の腸炎発症頻度

MRSA の全分離株におけるコアグララーゼ型別分類はII型201株, IV型32株, III型5株, VII型2株であり, 腸炎例は全株II型であった. エンテロトキシン型では腸炎例24例中 AC型が22例, 91.7%を占め, C型は2例, 8.3%であり, B型, A型では腸炎発症例は認められなかった. またエンテロトキシン型別の全分離株中に占める腸炎発症頻度は AC型18.3%, C型4.4%, B型0.0%, A型0.0%であり, 他と比較し AC型において有意に高率であった (p<0.01) (表3).

考 察

腸管内常在細菌叢に影響をあたえる因子として, 術後に特徴的なものは, ①抗生剤投与, ②絶飲食, ③術後腸管麻痺の存在, ④胃切除などの胃酸分泌の低下, ⑤経鼻胃管などの留置, ⑥院内感染菌の術前における保菌, などがあげられる⁹⁾. ①～③は主に既存の細菌叢の変化をおこす因子, ④～⑥は主に細菌叢への院内感染菌の侵入を許す因子と大別される.

常在細菌叢を構成している細菌は外来細菌の侵入を防いでおり, 常在細菌叢の恒常性を維持している⁶⁾. この機序として栄養素の競合⁷⁾, 接着部位の競合⁷⁾, 嫌気性菌の揮発性脂肪酸産生による腸管内酸性化^{8)～11)}, 抗菌作用を有する高分子量蛋白であるバクテリオシンの腸内細菌による産生¹²⁾, などが考えられている. このため術後常在細菌叢に変化が生じた場合, 前述の④～⑥の因子の存在と相まって, 院内感染菌の侵入を許すこととなる.

腸内常在細菌叢の変化はMRSA 腸炎や偽膜性腸炎などのように, 臨床的には腸炎が問題となることが多いが, 消化器外科領域では, 縫合不全の場合, 漏出する腸液が感染源になるため, 細菌叢の変化が直接感染に影響する. また患者が重篤でエンドトキシン血症を併発しているような場合では bacterial translocation が起こり腸管内細菌による感染が様々な形で起こり得る.

MRSA 腸炎症例では高熱にもかかわらず末血中白血球数減少が認められることが特徴とされているが, これは TSST-1などの毒素血症によるものとされている¹³⁾. MRSA 腸炎の原因菌となるコアグララーゼII型MRSA 株は高率に TSST-1やエンテロトキシンを産生するとされており, とくにこのII型株のうち, 腸炎との関与が指摘されているエンテロトキシンC型やAC型MRSA はほとんどの株が TSST-1を産生する¹⁴⁾.

この TSST-1やエンテロトキシンは major histocompatibility complex (MHC) クラスII分子に結合して過度にT細胞を活性化し大量の interferon (IFN)- γ や interleukin (IL)-2などのリンホカインの

産生を誘導し、またこの IFN- γ を介しマクロファージを刺激し IL-1 や tumor necrosis factor (TNF) などのモノカインも同時に産生し、発熱、白血球減少、血圧低下などの異常反応が惹起されるとされている¹⁵⁾。MRSA 腸炎の原因毒素はまだ明らかにされていないが、TSST-1 やエンテロトキシンが病態の重篤化に関与している可能性は高い。

一般的に MRSA 腸炎は著明な白血球減少を示し、ショックを併発するような重篤な症例にあたえられた疾患名であり、毒素血症の症状を示さない下痢のみの症例は MRSA 下痢症とし、MRSA 腸炎と区別するほうがより適切と考える。しかし、最近では本来の MRSA 腸炎と呼べるような重篤な症状を呈する症例が減少していることも確かであり、また以前報告された白色下痢便や便の純培養で MRSA のみが検出される症例¹⁶⁾も稀になってきている。

その理由として、バンコマイシン胃ゾンデ投与などの治療が早期に行われるようになったこと以外に、以前の症例は MRSA 腸炎の診断がつかないまま、術後の高熱に対し他の感染症を考え、より強力で広域なスペクトラムを有する抗生剤を使用し、腸管内における MRSA への菌交代現象を逆に促進し、さらに病態が悪化した可能性も否定できない。

一般的に抗生剤投与により、まず術後 2～3 日目までに常在細菌叢の菌数が減少し、その後徐々に菌交代現象がおこりその薬剤に耐性の細菌におきかわっていくことにより、細菌叢が一定の細菌数を保つとされている¹⁷⁾。つまり感染を惹起する菌量に MRSA が達するためにはある程度の期間が必要となることが推察される。

しかし MRSA 腸炎は術後 2 日目からでも発症することは稀ではない。MRSA への菌交代がまだ充分おこっていないはずの時期に腸炎が発症し、また術後早期のものほど逆に重症例が多かった理由として、第 1 に術前にすでに患者の鼻前庭、咽頭などに MRSA が定着しており、胃ゾンデなどの異物の挿入により腸管に早期より出現し易いこと、第 2 に消化器術後は腸管麻痺状態であり、少量の菌でも MRSA がとどまり毒素を産生し続け、この毒素が血中に吸収され、発症したことが推察される。このため腸管運動が回復していないことの多い早期発症例では毒素血症の症状が前面にでており、重症化例や白血球減少例が高率であった原因と推察した。

一方術後 1 週間以後に発症する晩期発症例は長期絶

食、長期抗生剤投与と MRSA の菌交代現象が起こりやすい条件が整っているが、腸管運動が正常のため菌が毒素を十分量産する前に排出され、毒素血症になりにくく、軽症例が多くを占めたと考えた。稲松ら⁴⁾は内科領域で経験される MRSA 腸炎は開腹手術例と比較すると下痢と共に著明な腹部膨満やショックに陥った例はなく下痢症状や全身症状の軽い症例が多かったと報告しており、腸管麻痺がない点において晩期発症例は内科領域の症例と類似した発症の機序が考えられる。

晩期発症例において肝不全、イレウス、抗癌剤投与、血糖コントロール不良など術後全身状態が不良な症例が 75% を占めたが、その理由として全身状態不良が誘因となり腸炎が発症した可能性以外に、このような症例が長期絶食、長期抗生剤投与の対象になったことも原因になったと考えられた。

結 語

術後 6 日以内の早期発症 MRSA 腸炎は重症が多く白血球減少も高率にみられた。一方術後 7 日以降の晩期発症例は軽症が多く、特徴として長期絶食、長期抗生剤投与があげられた。早期発症例は術後腸管麻痺が病態に重要な関与をしており、晩期発症例は内科領域で経験される MRSA 腸炎と類似すると考えた。

文 献

- 1) 石川 周：術後感染と MRSA. 集中治療 2: 1343—1350, 1990
- 2) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生：MRSA 腸炎. 臨外 47: 74—75, 1992
- 3) Takesue Y, Yokoyama T, Kodama T, et al: Toxin involvement in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) enteritis in gastroenterological surgery. *Gastroenterol Jpn* 26: 716—720, 1992
- 4) 稲松孝思, 巨鳥文子, 増田義重他：MRSA 腸炎. 日臨 50: 169—174, 1992
- 5) 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* 29: 76—79, 1983
- 6) Nord CE, Kager L, Heimdahl A: Impact of antimicrobial agents on the gastrointestinal microflora and the risk of infection. *Amer J Med* 76: 99—106, 1984
- 7) Simmon GL, Gorbach SL: Intestinal microflora. *Med Clin North Amer* 66: 557—574, 1982
- 8) Levison ME: Effect of colon flora and short-

- chain fatty acids on growth in vitro of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*. *Infect Immun* 8: 30—35, 1973
- 9) Heimdahl A, Nord CE: Effect of erythromycin and clindamycin on the indigenous human anaerobic flora and new colonization of the gastrointestinal tract. *Eur J Clin Microbiol* 1: 38—48, 1982
 - 10) Bonhoff M, Milleri CP, Martin WR: Resistance of the mouse's intestinal tract of experimental *Salmonella* infection. *J Exp Med* 120: 805—816, 1964
 - 11) Boarthen L, Heimdahl A, Lindqvist L: Determination of avolatile fatty acids in saliva and faeces by gas-liquid chromatography—A rapid method for detection of antibiotic-induced changes in the oropharyngeal and gastrointestinal microflora. *Int J Microbiol* 1: 35—45, 1983
 - 12) Sanders CC, Sanders WE: Enosin: An antibiotic produced by *Streptococcus salivarius* that may contribute to protection against infections due to group A streptococci. *J Infect Dis* 146: 683—690, 1982
 - 13) 竹末芳生, 児玉 節, 横山 隆: 臨床からみた MRSA の病原性. *集中治療* 5: 41—48, 1993
 - 14) Takesue Y, Yokoyama T, Kodama T, et al: A study on postoperative enteritis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Surgery Today* 23: 4—8, 1993
 - 15) 内山竹彦: エンドシキンショックと毒素性ショック症候群の発症機序—内因性因子の関与—. *小児診療* 54: 1313—1321, 1991
 - 16) 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性腸炎の経験と MRSA 分離状況の検討. *日外会誌* 90: 517—523, 1989
 - 17) 紺野昌俊: 予防対策. 紺野昌俊 編, MRSA 感染症のすべて, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991, P280—294

INVESTIGATION ON ENTERITIS CAUSED BY METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) —A COMPARISON BETWEEN CLINICAL CASES WITH EARLY AND DELAYED ONSET OF THE DISEASE—

Yoshio TAKESUE, Takashi YOKOYAMA*, Takashi KODAMA, Takahiro SANTO,
Yoshiaki MURAKAMI, Katsunari MIYAMOTO, Hiroaki TSUMURA,
Naokuni TATSUMOTO and Yuichiro MATSUURA

First Department of Surgery and General Medicine*, Hiroshima University, School of Medicine

Twenty-four cases of postoperative enteritis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) experienced at the department in a past 5-year period were classified by times of clinical manifestation, and the course and mechanisms of the onset of this disease were investigated. There were 16 cases of early onset which manifested clinically within 6 days after the operation and 8 cases of delayed onset after the 7th postoperative day. Moderate and severe cases represented 75.0% of all early onset cases, and peripheral leukopenia was noted in 62.5% of them. These figures were greater than 25.9% and 12.5% in delayed onset cases, respectively. This might be arisen from a fact that in the early onset cases bowel movement was not recovered after the operation and MRSA-caused toxin remained in the intestine to be absorbed into the blood stream. Delayed onset cases were characterized by long-lasting fasting (11.8 ± 3.1 days) and prolonged administration of antibiotics (13.9 ± 8.2 days). These conditions were liable to cause alteration in intestinal bacterial normal flora to lead to bacterial alteration phenomenon to MRSA, but toxemia was hardly induced because of normal bowel movement. For this, mild case's dominance was observed in the delayed onset cases. It is considered that the delayed onset cases have a similar mechanism of occurrence to that of MRSA enteritis in the internal medicine, and hence early onset cases may actually have features characteristic of postoperative enteritis.