症 例

急性虫垂炎手術後にメチシリン耐性ブドウ球菌腹膜炎を発症し、 toxic shock syndrome に至った 1 例

焼津市立総合病院外科

谷 若 弘 一 平 松 毅 幸 内 田 宏 昭
金 沢 孝 満 高 林 直 記 小 林 亮
位 田 保 之 原 宏 介 富 山 次 郎

外科領域で Toxic shock syndrome (以下 TSS) を惹起するブドウ球菌の大部分はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, 以下 MRSA) であり、術後 MRSA 感染症は TSS 発症の重要な因子である。従来術後 MRSA 感染症の原因として第 3 世代セフェムの濫用により MRSA が誘導され、日和見感染的に大きな手術侵襲後や全身状態が不良な合併症患者に発症するとされてきた。しかし最近ではこれらの要因がなくても病毒性の強い MRSA の暴露により発症する可能性が指摘されている。今回われわれは非穿孔性急性虫垂炎の手術後に MRSA 腹膜炎を発症し、急速に重症化して TSS に至った成人男性症例を経験したが、たとえ患者側に明らかな発症要因がなくとも MRSA 感染により状態が急変し、最悪の場合 TSS にまで重症化することを再認識し、改めてその予防に努めることが日常の臨床において重要と思われた。

索引用語：メチシリン耐性ブドウ球菌感染症, Toxic shock syndrome

はじめに

Toxic shock syndrome (以下 TSS) は 1978 年に Todd ら¹⁾により初めて報告された特殊なブドウ球菌感染症で、発熱や発疹とともにショック症状を呈し短期間のうちに多臓器障害を引き起こす。一方、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, 以下 MRSA) による感染症は 1980 年代から急激に増加し、特に外科領域では術後に腸炎や肺炎のかたちで発症し、重症化することが多い。こうした術後 MRSA 感染症から TSS への移行例についての報告は散見されるが、主として悪性腫瘍や比較的侵襲の大きな手術後の大きな手術後の発症が多く、いわゆる免疫低下状態での発症が疑われる。一方、今回われわれは非穿孔性急性虫垂炎の手術後に MRSA 腹膜炎を発症し、急速に重症化して TSS に至った成人男性症例を経験したが、この患者は明らかな発症素因を欠き、MRSA の病毒性が強いために TSS を発症したと考えられた。そこで、本稿では菌の

病毒性からの検討も加味した術後 MRSA 感染および TSS 発症の機序について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：52 歳、男性。

既往歴：昭和 61 年胆石症にて胆嚢摘出術施行。平成元年急性心外膜炎。以後当院内科通院中。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 6 年 12 月 4 日より上腹部痛が出現し、次第に右下腹部痛に移行した。発熱、下痢、嘔吐などの症状は伴わず普通便がみられていた。12 月 7 日当科を受診し、急性虫垂炎の診断にて緊急入院となった。

入院時現症：身長 155cm、体重 55kg、体温 36.3℃。血圧 120/80mmHg、脈拍 90/分。右下腹部に限局性圧痛を認めた。

入院時検査成績：血液生化学検査では CRP 4.6mg/dl と軽度上昇したほかには特に異常値を認めなかった。

経過(表 1)：入院当日腰麻下にて虫垂切除術を施行した。所見は acute phlegmonous appendicitis で虫垂

表 1 臨床経過表

周囲の腹膜炎所見は軽度であった。Douglas 窩および皮下にドレーンを留置して手術を終了した。術直後から術後4日目まで cefmetazole sodium 計18g が投与された。術後1日目から経口摂取を開始し、術後6日目までは順調に経過したが、術後7日目より突然39°Cの熱発とともに全身性紅斑を呈した。収縮期血圧は50 mmHg、脈拍は75/分で直ちにカテコラミンを投与した。血液生化学検査では白血球13,700/ μ l、CRP 1.4 mg/dl と軽度増加したほかに異常値を認めず、また腹部エコー、CT 上腹水や膿瘍形成を認めなかった。腹腔内感染症を疑い、ceftazidime 2g/日の投与を開始したが、術後8日目も39°Cの熱発が続き腹痛が増強したため ceftazidime は無効と考へて投与総量5g で投与を中止した。白血球は21,500/ μ l と増加し血液像で左方移動を認め、CRP も17.3mg/dl と急増したために全身麻酔下に再開腹した。腹腔内には膿瘍の貯留はみられ

なかったが、粘調性を認めぬ軽度白濁した腹水を少量認めたため洗浄・ドレナージを行った。あらためて Douglas 窩、肝下面、左横隔膜下にドレーンをおいた。術後9日目に熱発は40°Cに増悪し、血圧低下、頻脈が進行したため敗血症性ショックを強く疑ったが、エンドトキシン定性で陰性、エンドトキシン定量にてもトキシカラー法、エンドスペシー法ともに陰性であった。この間ドレーンからの浸出液は少量で、肉眼的には漿液性であった。術後10日目、全身に紅斑が出現し、血小板4.9万、プロトロンビン時間82%、活性化部分トロンボプラスチン時間60秒、アンチトロンビンIII53%、フィブリノーゲン603mg/dl、プラスミノーゲン47%と凝固系にも異常をきたしたためメシル酸ガベキセート1,500mg/日を開始した。この時点で Douglas 窩ドレーン最深部の浸出液から MRSA が単独で (2+) 検出された。MRSA の判定は、oxacillin 添加培地(6 μ g/

ml) にて 35°C で 24 時間培養後に菌の発育がみられることに加え, ceftizoxime ディスク (30 µg) にて 16mm 以下の阻止円直径を呈するものとした。血液培養は陰性であった。以上の所見から TSS を確診し, 直ちに ar-bekacin sulfate 200mg/日を 8 日間投与し, 高カロリー輸液, γ グロブリン製剤・アンチトロンビン III 製剤などを併用して栄養強化と凝固因子補充に努めた。全身状態は次第に改善し, 術後 13 日目にドレーン抜去, その後は順調に経過した。全経過を通して MRSA 感染症に特徴的な肺炎や下痢症状は認めなかった。細胞性免疫能は術後 10 日目の PHA 28,432cpm (Control 61cpm), Con A 3,650cpm (Control 61cpm), リンパ球分画 CD3 85.1%, CD4 68.4%, CD8 14.0% で, CD4/8 が 4.89 と上昇していた。最終的な培養結果はドレーンから (1+) ~ (3+), 再開腹時の腹水から (1+), 咽頭から (1+) の MRSA が単独で検出され, エンテロトキシン C 型, コアグラゼ II 型, TSS toxin-1 (以下 TSST-1) 産生能陰性であった。動脈血と IVH カテ先の培養結果は陰性であった。

考 察

MRSA による術後感染症は 1980 年代から急激に増加し, その発生, 治療および予防に関してさまざまな報告がなされている。従来術後の MRSA 感染症の発生原因として, 第 3 世代セフェム系抗生物質の濫用により MRSA が誘導され, 菌交代現象として日和感染的に全身状態が不良な患者に発症するとの考え方が一般的であった^{2)~4)}。しかし, 最近では必ずしもこうした要因を持たなくても病毒性の強い MRSA の暴露により発症する可能性が指摘されている⁵⁾。竹末は術後の MRSA 感染症の発生要因を宿主, 薬剤, 細菌の 3 者から分析し, 入院期間の長期化や手術侵襲の大きさ, 縫合不全などの術後合併症および抗生剤の多種類投与や長期投与の影響を報告している⁶⁾。また MRSA 感染症全般について医療業務と環境汚染が院内感染の原因としている⁷⁾。

一方, 外科領域での TSS 産生 *Staphylococcus aureus* の大部分は MRSA であり⁸⁾, 術後の MRSA 感染症は常に TSS 発症の危険を内包していると考えられる。事実胃切除後や⁹⁾, 肝門胆管癌手術後¹⁰⁾に MRSA 感染症から TSS を合併した報告や, 術後の MRSA 感染症例の約 1% に TSS の発症をみたとの報告⁸⁾がある。ただし, これらの報告は悪性腫瘍や比較的侵襲の大きな手術後に集中しており, 本症例のように侵襲の軽い術後の発症は数少ないと思われる。

TSS の診断基準は 38.9°C 以上の熱発, 発疹や落屑などの皮膚症状, 血圧低下, 多臓器障害, および細菌培養と血清反応が陰性であることとされ¹¹⁾, 本症例ではそのほとんどが満たされていた。ブドウ球菌による感染は通常化膿性炎症像を示し多核白血球を主体とした膿瘍形成を特徴とするが, 本症例では MRSA による広範な腹膜炎を発症したにもかかわらず明らかな膿瘍は形成せず, 細胞成分に乏しい白濁した膿性腹水を認めた。ドレーンからも同様の浸出液がみられ, これは一見漿液性に見えたものの培養の検体をドレーンのなるべく奥の部分からネラトンで吸い取るように採取したところ MRSA が単独で検出された。腹水の培養結果も同様であり, この粘濁性を認めぬ軽度白濁した膿は MRSA により産生されたものと考えられた。MRSA 感染症においてこのような特殊な膿が産生される機序については十分に明らかではないが, 文献的には TSST-1 を産生する黄色ブドウ球菌は必ずしも化膿性反応を惹起しないとされ¹²⁾, TSS 発症時の手術創は一見正常のようにみえるので注意を要すると指摘する報告もある⁸⁾。ブドウ球菌が産生する毒素の一つである leukocidin は多核白血球やマクロファージを破壊することが知られており¹³⁾, また TSST-1 により産生された Tumor necrosis factor により多形白血球の遊走が阻止される¹²⁾ことから, こうした毒素が直接, あるいは活性化された T 細胞や過量のサイトカインを介して関与しているものと思われる。本症例とは多少異なるが, 小西らは胃切除術後の MRSA 感染症例において経鼻ゾンデや小腸チューブから白濁した特有の臭いのする流出液がみられ, また米のとぎ汁様の白色の水様便も認めたと報告している¹⁴⁾。

本症例の MRSA は TSST-1 非産生であるが, TSS を引き起こす MRSA のすべてに TSST-1 の産生がみられるわけではなく, エンテロトキシンそのものも TSS を引き起こし得る¹⁵⁾。また TSST-1 とエンテロトキシン C との混合産生の場合の毒性は, それら単独の場合よりも強力であるとの報告もある¹⁶⁾。MRSA のエンテロトキシンの型別では, B 型や C 型は 1980 年代の流行株で, AC 型は 1990 年以降に検出された高度抗生剤耐性の MRSA であり, TSST-1 を産生して MRSA 腸炎を発症することが報告されている¹⁷⁾。またコアグラゼ型では, 1982 年までは IV 型が, 1983 年からは II 型が流行し¹⁸⁾, 現在では II 型が日本で最も広く分布しているが, その中には TSST-1 産生株だけではなく, 非産生性のものも少なからず存在している¹⁹⁾。さらに最

近ではグラム陰性菌のエンドトキシンが TSST-1 と協調して TSS の症状を引き起こす可能性や、逆にエンテロトキシン C 型がグラム陰性桿菌敗血症の引き金となり得ることも報告されている²⁰⁾。

本症例は術前の免疫能や栄養状態は良好で血液生化学検査上特に異常所見がなく、上腹部手術の既往や H₂ blocker 投与歴もなかった。病態は非穿孔性の虫垂炎で麻酔は腰椎麻酔、手術は侵襲の軽い虫垂切除術であり、術後 6 日目まで順調に経過していることから術後 MRSA 腹膜炎の発症に関して宿主側に感染防御能の低下をきたす因子は求めにくい。一方、抗生物質の使用は術後 4 日間に CMZ 18g を投与しており、MRSA を誘導した可能性がある。また、本症例における MRSA のエンテロトキシンの型は C 型、コアグラゼ II 型、TSST-1 産生能は陰性で、これは同時期に当科で発生した他の MRSA 症例の検査結果と一致せずに孤立しており、患者同志の接触が原因とは考えにくいものの医療従事者から感染した可能性は残った。

結 語

虫垂切除術後 7 日目に MRSA 腹膜炎を発症し、TSS を呈した 1 例を経験した。MRSA による術後感染症は大きな問題であり、抗菌剤の濫用、大きな手術侵襲や重篤な合併症、および院内感染対策の不徹底などがこれを助長するとされてきた。しかし本症例のようにさほどの合併症をもたない、侵襲の軽い手術後であっても重篤な MRSA 感染症が起こり得ることを再認識し、改めてその予防に努めることが日常の外科臨床において重要と思われた。

東京大学医学部第 1 外科武藤徹一郎教授の御校閲を感謝する。

文 献

- 1) Todd J, Fishaut M, Kapral F, et al: Toxic-shock syndrome associated with phage-group-1 staphylococci. *Lancet* 25: 1116—1118, 1978
- 2) 望月弘彦, 杉山 貢: 外科系救急領域における MRSA 感染症の背景と対策. *日外会誌* 93: 902—905, 1992
- 3) 南出純次, 小泉博義, 小沢幸弘他: 食道癌術後合併症としての MRSA 感染症の防止—常在菌の温存に努めて—. *日臨外医会誌* 55: 524—526, 1994
- 4) 斉藤貴生, 重光祐司, 木下忠彦他: 感染防御機構からみた易感染者の術前診断. *外科治療* 67: 279—282, 1992
- 5) 森越栄太, 佐藤薫隆, 向井佐志彦他: 術後 MRSA 感染症の臨床的検討—特に発症要因とその対策について—. *日臨外医会誌* 53: 1507—1515, 1992
- 6) 竹末芳生, 横山 隆, 児玉 節他: 消化器術後におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症発症要因の検討. *日消外会誌* 27: 1049—1054, 1994
- 7) 竹末芳生, 横山 隆, 児玉 節他: MRSA 院内感染発症要因の検討. —環境汚染, 保菌者, 医療業務を中心に—. *日臨外医会誌* 55: 513—518, 1994
- 8) 斉藤英昭, 黒岩厚二郎, 武藤徹一郎他: 外科領域の TSS. *外科* 53: 1041—1049, 1991
- 9) 古川良幸, 瀬川 豊, 増田勝紀他: Methicillin cephem 耐性ブドウ球菌 (MRSA) による Toxic Shock Syndrome 3 症例の臨床経験. *感染症誌* 60: 1147—1153, 1986
- 10) 棚橋美文, 大和田進, 中村正治他: 消化器外科術後のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染—感染予防対策を中心に—. *日臨外医会誌* 55: 519—532, 1994
- 11) Shands KN, Schmid GP, Dan BB, et al: Toxic-shock syndrome in menstruating women: Association with tampon use and staphylococcus aureus and clinical features in 52 cases. *N Engl J Med* 303: 1436—1442, 1980
- 12) Resnick SD: Toxic shock syndrome: Recent developments in pathogenesis. *J Pediatr* 116: 321—328, 1990
- 13) 黒坂公生: 黄色ブドウ球菌の細菌学と MRSA—特に型別分類と産生毒素について—. *日臨* 50: 932—937, 1992
- 14) 小西敏郎, 吉田純司, 平田 泰他: 外科手術後の MRSA 感染症—とくに胃切除術後の腸炎型 MRSA 感染症の診断と対策—. *最新医* 44: 2531—2537, 1989
- 15) 内山竹彦: エンドトキシ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* 6: 1313—1321, 1991
- 16) Crass BA, Bergdoll MS: Toxin involvement in toxic shock syndrome. *J Infect Dis* 153: 918—926, 1986
- 17) 竹末芳生, 児玉 節, 山東敬弘他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌と緑膿菌の比較からみた院内感染の動向についての検討. *日外会誌* 95: 141—147, 1994
- 18) 竹末芳生, 横山 隆, 児玉 節他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) におけるコアグラゼ型と薬剤感受性に関する検討. *日外会誌* 90: 5—

- 11, 1989
- 19) 木村昭夫, 五十嵐英夫, 潮田 弘他: 全国国立大学
病院より分離された黄色ブドウ球菌のコアグラ
ゼ型別及びエンテロトキシン並びに Toxic
Shock Syndrome Toxin 1 産生性に関する疫学的
研究. 感染症誌 66: 1543—1549, 1992
- 20) Schlievert PM: Enhancement of host suscepti-
bility to lethal endotoxin shock by staphylococ-
cal pyrogenic exotoxin type C. Infect Immun
36: 123—128, 1982

A CASE OF TOXIC SHOCK SYNDROME CAUSED BY METHICILLIN RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS AFTER APPENDECTOMY

Koichi TANIWAKA, Takeyuki HIRAMATSU, Hiroaki UCHIDA, Takamitsu KANAZAWA,
Naoki TAKABAYASHI, Ryo KOBAYASHI, Yasuyuki INDEN,
Kosuke HARA and Jiro TOMIYAMA
Department of Surgery, Yaizu Municipal Hospital

Staphylococcus causing toxic shock syndrome (TSS) in the surgical field is Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in most cases. Postoperative MRSA is an important factor to provoke TSS. Postoperative MRSA infection has been speculated mostly as a result of the prophylactic use of third-generation cepheems on the immunologically compromised patient. However, the virulence of the bacteria may possibly overpower the defence mechanism of the host who has undergone minimum surgical stress. Recently we experienced an adult male patient with non-perforated acute appendicitis who developed MRSA peritonitis after an appendectomy causing TSS in an acute clinical course. We have reconfirmed that even patient without any risk factors can develop MRSA infection followed by TSS, if things come to the worst. The importance of the careful monitoring and management of postoperative MRSA infection even after the less invasive abdominal surgery should be emphasized.