

2)-② MRSA 呼吸器感染症

信楽園病院内科

青 木 信 樹

Clinical Investigations of MRSA Infection
in Respiratory Tract During the
Last 2 Years at Shinrakuen Hospital

Nobuki AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Clinical studies were performed in 508 cases with respiratory tract infections, from 1990 through 1991, at Shinrakuen Hospital. These cases consisted of 255 pneumonias, 6 pulmonary abscesses, 222 secondary infections to chronic respiratory tract diseases, 11 pyothoraxes and 14 other infections.

Causative organisms were unknown in 48.7 % of the patients with pneumonia or pulmonary abscess, gram-positive cocci were isolated in 19.2 % of them, gram-negative rods in 14.2 %, and mixed infections in 15.3 %. *S. aureus* was isolated in 23 patients (MRSA 14, MSSA 9 cases), and that (8.8 %) was the most frequent organism causing pneumonia or pulmonary abscess. In chronic respiratory tract infections, gram-negative pathogens were dominant in causative organisms (35.1 %), gram-positive cocci in 14.4 %, mixed infections in 14.0 %, and unknown in 36.5 %. Major six organisms were *P. aeruginosa* (10.8 %), *S. pneumoniae* (8.1 %), *S. aureus* (5.9 %), *H. influenzae* (5.9 %), *Haemophilus sp.* (5.9 %) and *B. catarrhalis* (4.1 %).

The mortality in pneumonia or pulmonary abscess with MRSA infection was 40.0 % and that in chronic respiratory tract infection was 30.8 %.

The over all clinical effect was good in 25 patients (53.4 %) poor in 21 with MRSA infection on pneumonia or pulmonary abscess. Bacteriologically, MRSA was eradicated in 8 patients (17.4 %), decreased in 6, and unchanged in 32.

From this study, β -lactam antibiotic combined with ABK or VCM was considered to be useful in the treatment of MRSA infection in respiratory tract.

Key words: MRSA infection in respiratory tract

MRSA 呼吸器感染症

Reprint requests to: Nobuki AOKI,
Department of Internal Medicine,
Shinrakuen Hospital, 1-27 Nishiariakecho,
Niigata City, 950-21, JAPAN.別刷請求先: 〒950-21 新潟市西有明町1-27
信楽園病院 青木信樹

近年 broad spectrum を有し、しかも黄色ブドウ球菌に対し抗菌活性を示さない抗菌剤が続々と開発され、臨床の場に供されて以来、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA) の分離頻度は年々高くなってきている¹⁾²⁾。

MRSA は methicillin のみでなく、大半の β -ラクタム剤に耐性で、MRSA に抗菌力を示す薬剤が限定されており、しばしば immunocompromised host において感染症を惹起し、極めて難治で予後も不良となることが多く、院内感染の様相を呈し、重大な問題となっている。

以下、当院において過去2年間に入院治療を行った呼吸器感染症を、特に MRSA に焦点を絞り述べてみたい。

1. 対 象

対象としたのは、平成2、3年の2年間に当院にて入院治療を行った508症例で、肺結核症を除いたものである。内訳(表1)は肺炎255例、肺化膿症6例と両者で261例、慢性気道感染症の急性増悪222例、膿胸11例、その他14例で、肺炎、肺化膿症が全体の51.4%を占めた。表2は扁桃炎、急性気管支炎例を除く年齢性別分布を示したもので、肺炎・肺化膿症、慢性気道感染症、いずれも70才以上の高齢者が60%以上を占め、男女比は前者で男性173例、女性88例、後者で男性142例、女性91例と両者とも男性が大幅に上まわった。

2. MRSA の分離頻度(表3, 4, 図1)

肺炎・肺化膿症(表3)では有意の菌の検出を認めなかった例が全体の48.7%, 検出された例では、単独菌としてはグラム陽性菌が19.2%, グラム陰性菌14.2%, その他2.7%で、複数菌感染は15.3%であった。グラム陽性菌のうち、*S. aureus* が *S. pneumoniae* を上まわっており、これは宇塚らの報告³⁾の傾向と一致しており、さらに MRSA が5.4%, MSSA が3.4%と MRSA の方が高頻度であり、MRSA が重症例から多く分離されているのが特徴的と言える。グラム陰性菌では *P. aeruginosa* と *K. pneumoniae* が最も高頻度に検出され、次いで *H. influenzae*, *K. oxytoca* の順で、*P. aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌は全体の5.0%を占めた。複数菌感染例40例のうち、*S. aureus* が24例から分離され、18株は MRSA であった。*P. aeruginosa* も22例から検出されている。図1は菌検出例のみの各菌種の分離頻度を示したものであるが、*S. aureus* は単独菌として17.2%, 複数菌を含めると35.1%から検出され、MRSA が23.9%から分離

表1 対象疾患(平成2、3年)

肺炎	255
肺化膿症	6
慢性気道感染症	222
慢性気管支炎	53
び慢性汎細気管支炎	2
気管支拡張症	42
気管支喘息	59
肺気腫	35
陳旧性肺結核症	19
肺癌	8
腺線維症	4
膿胸	11
急性気管支炎	1
急性扁桃炎	13
計	508

男性：319, 女性：189, 平均年齢：69.3才

表2 年齢・性別分布

肺炎・肺化膿症			慢性気道感染症・膿胸		
男性	年齢	女性	男性	年齢	女性
2	0~19			0~19	1
2	20~29	3	1	20~29	
10	30~39	3	1	30~39	
14	40~49	2	3	40~49	
14	50~59	6	9	50~59	14
21	60~69	15	44	60~69	18
60	70~79	30	59	70~79	18
47	80~89	27	22	80~89	40
3	90~	2	3	90~	
173	計	88	142	計	91

70才以上：64.8% 70才以上：60.9%

(扁桃炎：急性気管支炎例を除く)

されたことになり、驚異的な数字と言える。又、*P. aeruginosa* も単独菌として6.7%, 全体で23.1%と極めて高い分離頻度であった。従って肺炎・肺化膿症においてはグラム陽性菌の検出頻度が陰性菌のそれを若干上まわり、*S. aureus* が *S. pneumoniae* より高頻度に検出され、特に MRSA の分離率が高く、複数菌感染も約30%と高率であったと言える。

慢性気道感染症(表4)になると、起炎菌不明例が減少し(36.5%), グラム陽性菌が全体の14.4%, グラム陰性菌35.1%と、肺炎・肺化膿症とは逆にグラム陰

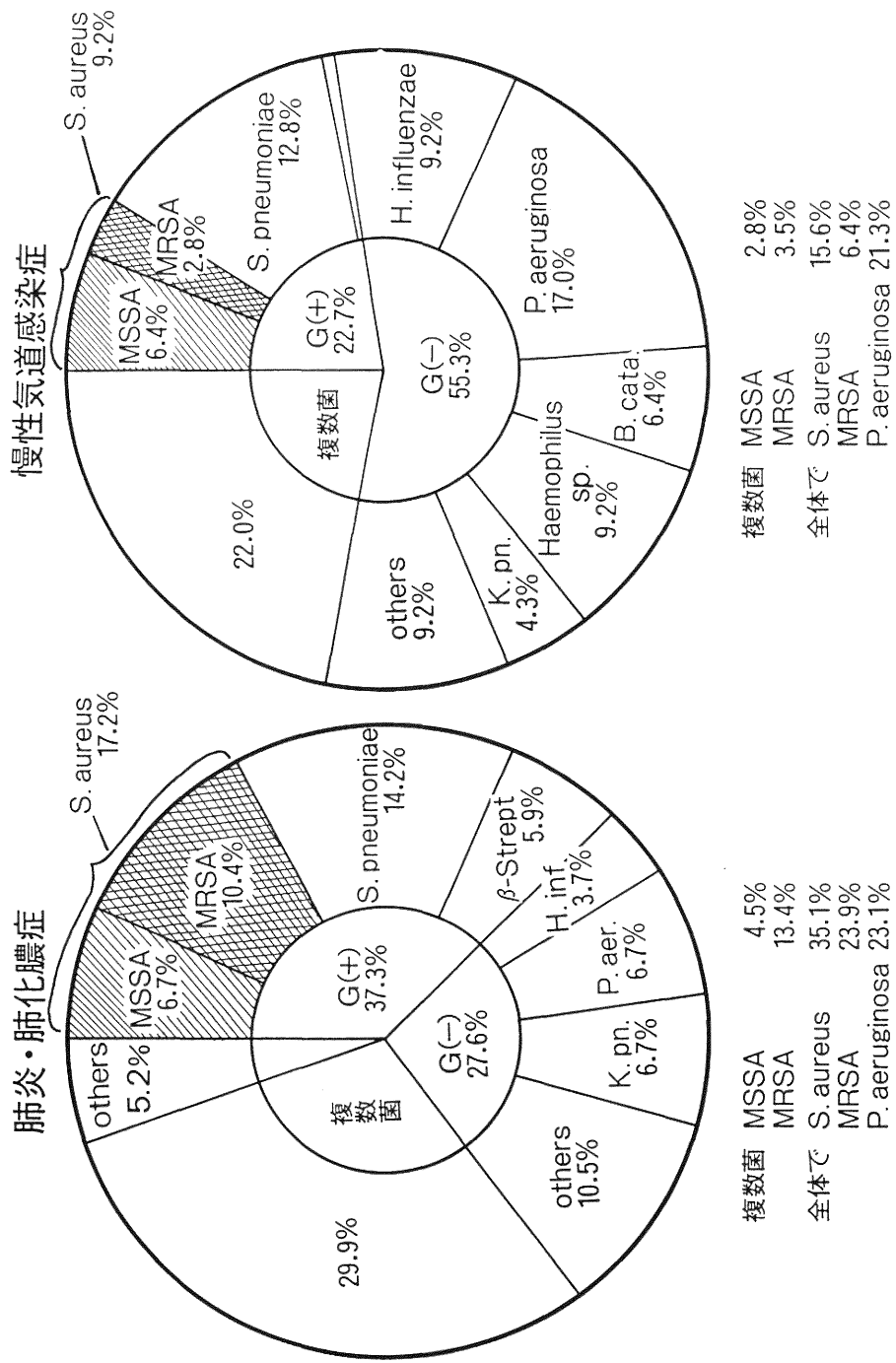


図 1 略痰分離菌 (菌検出例のみ)

表 3 肺炎・肺化膿症分離菌（平成2，3年）

菌 種		軽 症	中等症	重 症	計	
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>S. aureus</i>	3	7	13	23	(8.8 %)
	MSSA	2	6	1	9	(3.4 %)
	MRSA	1	1	12	14	(5.4 %)
	<i>S. pneumoniae</i>	3	15	1	19	(7.3 %)
	β - <i>Streptococcus</i>	2	6		8	(3.1 %)
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>H. influenzae</i>	2	3		5	(1.9 %)
	<i>P. aeruginosa</i>		7	2	9	(3.4 %)
	<i>K. pneumoniae</i>	1	5	3	9	(3.4 %)
	<i>K. oxytoca</i>		3		3	
	<i>K. ozaenae</i>			1	1	
	<i>E. coli</i>		1	1	2	
	<i>Enterobacter and Citrobacter</i>		2	1	3	
	<i>A. calcoaceticus</i>			2	2	
	<i>P. mirabilis</i>		1		1	
	<i>P. cepacia</i>			1	1	
	<i>X. maltophilia</i>		1		1	
複 数 菌	<i>Chlamydia psittaci</i>		1		1	
	<i>M. pneumoniae</i>	3	3		6	(2.3 %)
複 数 菌	MSSA+1菌種		2	4	6	(2.3 %)
	MRSA+1菌種	1	9	2	12	} (6.9 %)
	MRSA+2菌種		4	2	6	
	others	1	8	7	16	(6.1 %)
	(<i>P. aeruginosa</i>)		(14)	(8)	(22)	(8.4 %)
	小 計	16	78	40	134	(51.3 %)
	不 明	46	57	24	127	(48.7 %)
	計	62	135	64	261	(100.0 %)

性菌が上まわり、複数菌感染が14.0%を占めた。グラム陽性菌では *S. pneumoniae* が *S. aureus* を上まわり、*S. aureus* においても肺炎・肺化膿症と異なり MSSA が MRSA を上まわり約2倍の検出率であった。グラム陰性菌においては *P. aeruginosa* が10.8%と第1位を占め、次に *H. influenzae*, *Haemophilus sp.*, *B. catarrhalis* となっている。図1で示す通り、菌判明例の50%以上をグラム陰性菌が占め、複数菌感染例が肺炎・肺化膿症例に比し低頻度で、*S. aureus* 特に MRSA の検出頻度が複数菌感染例を含めても低値であることが特徴的と言えるが、それでも6.4%は関与していることになる。

3. MRSA 分離症例の背景

表5はMRSAが分離された症例の年齢、性別分布であるが、肺炎・肺化膿症、慢性気道感染症いずれも70

才以上がおおよそ85%と、表2の全体の症例に比較して高令者が際立って多いことになる。表6にMRSA分離症例の基礎疾患・合併症を示したが、肺炎・肺化膿症例では全例基礎疾患を有しており、71.7%の症例で脳神経疾患が基礎に存在した。その他では悪性腫瘍、糖尿病、腎不全などが主なものであった。慢性気道感染症においては13例中5例で、気道疾患以外特に基礎疾患、合併症がみられず、肺炎・肺化膿症と異っていた。MSSA分離症例(表7)においては、肺炎・肺化膿症においても基礎疾患を有していない症例を16例中3例に認め、慢性気道感染症では13例中11例で基礎疾患を有しておらず、MRSA分離症例と著しい差がみられた。

4. MRSA 分離症例の予後、薬剤別臨床・細菌学的効果

表8,9はMRSA, MSSA分離症例の予後を示した

表 4 慢性気道感染症分離菌（平成 2，3 年）

菌 種		軽 症	中等症	重 症	計	
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	8	4	1	13	(5.9%)
	MSSA	7	2		9	(4.1%)
	MRSA	1	2	1	4	(1.8%)
	<i>S. pneumoniae</i>	5	13		18	(8.1%)
	<i>S. milleri</i>	1			1	
グラム陰性菌	<i>H. influenzae</i>	3	10		13	(5.9%)
	<i>P. aeruginosa</i>	3	17	4	24	(10.8%)
	<i>B. catarrhalis</i>	3	6		9	(4.1%)
	<i>Haemophilus sp.</i>	11	2		13	(5.9%)
	<i>K. pneumoniae</i>	2	3	1	6	(2.7%)
	<i>K. oxytoca</i>	1	1		2	
	<i>Enterobacter and Citrobacter</i>	3	3		6	(2.7%)
	<i>E. coli</i>		1		1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	2			2	
	<i>S. marcescens</i>			1	1	
	<i>P. fluorescens</i>		1		1	
複数菌	MSSA + 1 菌種	1	2	1	4	(1.8%)
	MRSA + 1 菌種	1	1	1	3	(2.3%)
	MRSA + 2 菌種	2			2	
	others	8	14		22	(9.9%)
	(<i>P. aeruginosa</i>)	(2)	(2)	(2)	(6)	(2.7%)
小 計		54	78	9	141	(63.5%)
不 明		55	25	1	81	(36.5%)
計		109	103	10	222	(100.0%)

表 5 MRSA 分離症例年令・性別分布

肺炎・肺化膿症			慢性気道感染症，膿胸		
男 性	年 令	女 性	男 性	年 令	女 性
1	40～49		1	50～59	
3	50～59		1	60～69	
2	60～69	1	6	70～79	
17	70～79	3	2	80～89	1
11	80～89	6	1	90～	3
1	90～	1	11	計	4
35	計	11	70才以上：86.7%		

70才以上：84.8%

表 6 MRSA 分離呼吸器感染症例
基礎疾患・合併症

肺炎・肺化膿症	46例
脳神経疾患	33 (71.7 %)
悪性腫瘍	5
糖尿病	7
腎不全	9
DIC	7
その他	7
慢性気道感染症	13例
脳神経疾患	4
悪性腫瘍	4
慢性気管支炎	3
肺気腫	4
陳旧性肺結核症	2
気管支拡張症	2
肺癌	2
膿 胸	2例
脳神経疾患	2

表 7 MSSA 分離呼吸器感染症例
基礎疾患・合併症

肺炎・肺化膿症	16例
脳神経疾患	10
悪性腫瘍	1
糖尿病	1
腎不全	4
(一)	3
慢性気道感染症	13例
脳神経疾患	1
悪性腫瘍	1
慢性気管支炎	1
肺気腫	4
陳旧性肺結核症	1
気管支拡張症	4
気管支喘息	2
汎細気管支炎	1

表 8 MRSA 分離症例の予後
肺炎・肺化膿症 ()は交代出現菌

	軽 症	中等症	重 症	計
改 善	2 (2)	12 (5)	5 (2)	19 (9)
死 亡	(0)	2 (0)	11 (5)	13 (5)
死亡率	0 %	14.3 %	68.8 %	40.0 %

慢性気道感染症

	軽 症	中等症	重 症	計
改 善	4 (1)	2 (2)	/	6 (3)
死 亡	/	1 (0)	2 (1)	3 (1)
死亡率			100.0 %	30.8 %

膿 胸

	軽 症	中等症	重 症	計
改 善	/	/	/	/
死 亡	/	/	1 (1)	1 (1)
死亡率	/	/	/	100 %

表 9 MSSA 分離呼吸器感染症の予後

肺炎・肺化膿症 ()交代出現菌

	軽 症	中等症	重 症
改 善	2 (0)	8 (0)	2 (0)
死 亡	0 (0)	0 (0)	3 (0)

慢性気道感染症

	軽 症	中等症	重 症
改 善	9 (0)	3 (0)	0 (0)
死 亡	0 (0)	0 (0)	1 (0)

MSSA→MRSA : 6 例

表 10 薬剤別臨床・細菌学的効果 MSSA 分離呼吸器感染症

	臨床効果		細菌学的効果			
	有効	無効	→MRSA	消失	減少	不変
IMP/CS	4	2	3	1		2
PAPM/BP	1			1		
MEPM	4			4		
CEZ	2			2		
CMZ	2		1	1		
CZON	1	1		1		1
ME 1207	1	1		1		1
E 1040	1			1		
SCE 2787	3			2		1
TA 167	1			1		
DR 3355	1			1		
OPC 17116	1			1		
MINO	1			1		
PIPC	1		1			
CMZ+MINO	1		1			
FMOX+MINO		1				1
計	25	5	6	18		6

(有効率 83.3%)

(除菌率 60%)

ものであるが, MRSA 検出例では, 肺炎・肺化膿症で 40.0%, 慢性気道感染症で 30.8%と高い死亡率を示し, MSSA 分離例においては各々 20%, 8.3%と MRSA に比し低い結果であった。しかしいずれにおいても致命率は緑膿菌を除く他の菌種の分離例に比較し高いものである。

表 10 に MSSA 分離症例に対する薬剤別臨床と細菌学的効果を示した。臨床効果は全体で 83.3%有効, 除菌率も 60%と良好な成績であったが, 6 例で MRSA の出現をみており, うち, IMP/CS が 3 例, CMZ が 2 例に使用されていたことは注目に値する。表 11 は MRSA 分離肺炎・肺化膿症のもので, 臨床的には, 全体で 54.3%の有効率を示し, 特に症例は少ないが, carbapenem とアミノ配糖体の併用例で良好な結果であった。除菌率は低く, 全体でわずかに 17.4%であった。グリコペプチド剤, ABK 併用例でそれぞれ 1 株消失をみている。慢性気道感染症 (表 12) においてもやはり同様の結果であり, teicoplanin で 1 株のみ除菌されている。

5. MRSA 呼吸器感染症に対する治療と対策

MRSA 感染症は immunocompromised host に院内感染として成立しやすく, 又, それに対し確実な治療法も確立されていない。以上のことが本感染症において最も重要な点であり, 社会的にも種々問題が提起されて

いる。

感染が成立してしまった場合は, 速やかに適切な治療を必要とされるのは当然である。ニューキノロンあるいは RFP は単独では耐性菌が生じやすく, MINO, DOXY に対しても耐性株が急増しており, 耐性菌が現在少ないとされているのは VCM, teicoplanin, ABK の 3 剤と考えられる。MRSA 感染症は単独菌感染だけでなく, 複数菌感染も高頻度であることを考慮し, VCM, teicoplanin, ABK, FOM, MINO, RFP などを基本薬剤として, 他の抗ブドウ球菌薬を併用するのが無難であり^{4)~6)}, 原則として VCM は毒性が強いためβラクタム剤と ABK の併用を行い, 無効の場合 VCM あるいは teicoplanin の使用を考えるべきであろう。

MRSA の院内感染対策の基本は, 医療従事者の MRSA だけに限定されない院内感染に対する正しい認識であり, 手洗いに始まる手指の消毒, 滅菌操作など極めて初歩的なことである。MRSA が「マーサ」などと呼ばれ, テレビ, 新聞などで連日のごとく取り上げられているが, 我々医療従事者が, 浮き足立って, マスメディアに踊らされ, 流されるようなことは断じてあってはならず, MRSA の carrier だからといって, その患者をすべて隔離するというようなことや, 抗生物質を使用した MRSA 感

表 11 薬剤別臨床・細菌学の効果 MRSA 分離肺炎・肺化膿症（平成2，3年）

	臨床効果		細菌学の効果		
	有効	無効	消失	減少	不変
IMP/CS	4	4	1		7
PAPM/BP		1			1
MEPM	2		1		1
VCM		1			1
Teicoplanin	1	1	1		1
Ⅱ Cephem	1	2	1		2
Ⅲ Cephem	1	1			2
Ⅳ Cephem	1		1		
ABK	1			1	
OFLX	1				1
PIPC		1			1
CMZ+MINO	3		1	1	1
Ⅲ CEP+MINO		3			3
CMZ+FOM	1		1		
FMOX+FOM	1				1
Ⅲ CEP+FOM		1			1
Cephem+AG	2	2			4
(Cepgem+ABK)	(1)				(1)
Carbapenem+MINO	1	2		1	2
Carbapenem+AG	4	1	1	3	1
(ABK)	(2)		(1)	(2)	
MINO+AG	1				1
Cephem+CLDM		1			1
計	25	21	8	6	32

(有効率 54.3%)

(除菌率 17.4%)

表 12 薬剤別臨床・細菌学の効果 MRSA 分離・慢性気道感染症・膿胸

	臨床効果			細菌学の効果		
	有効	やゝ有効	無効	消失	減少	不変
IMP/CS	1					1
L・627		1			1	
Teicoplanin	1			1		
CMZ	1					1
HR・810	1					1
TFLX	1					1
IMP/CS+MINO			2			2
Ⅲ Cephem			1			1

(有効率 55.5%)

(除菌率 11.1%)

染予防などは行わず, 術後患者も含め, immunocompromised host を逆隔離することをむしろ考えるべきで, 抗生物質による感染予防は新たな多剤耐性 MRSA の増加を助長するばかりである. 第8回の日本環境感染学会においても, Dr. Barry D. Cookson は MRSA は MSSA に比し毒性は弱く, 感染しやすいということもなく, carrier であるからといって隔離することはあまり有効でないとしている⁷⁾.

おわりに

当院での過去2年間の呼吸器感染症を解析し, 特に MRSA 感染症について, その頻度, 背景, 予後, 治療, 予防対策について述べた.

参考文献

- 1) 紺野昌俊: MRSA の疫学. MRSA 感染症のすべて. p15~77, 医業ジャーナル社, 1991.
- 2) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 橋本 一: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の疫学的研究. *Chemotherapy*, **40**: 1011~1017, 1992.
- 3) 宇塚良夫, 永武 毅, 力富直人, 松本慶蔵: 起炎菌の変化と化学療法. *Hospital acquired pneumonia*. 日本臨床, **45**: 492~500, 1987.
- 4) 永田 弘, 東山伊佐夫, 近藤理枝, 小松良英: Vaniomycin の in vitro 抗菌力の検討. *Chemotherapy*, **40**: 581~591, 1992.
- 5) 福地邦彦, 武田憲三, 高木 庸, 五味邦英: MRSA と *Pseudomonas aeruginosa* に対する imipenem と arbekacin の併用効果. *Chemotherapy*, **40**: 780~788.
- 6) 柴田雄介: 黄色ブドウ球菌に対する postantibiotic effect と投与法に関する基礎的検討. *Minocyclin と flomoxef の併用順序を中心に*. *Chemotherapy*, **40**: 1208~1215, 1992.
- 7) Barry Dr. and Cookson D.: Hospital infection control in the United Kingdom (MRSA etc) 第8回日本環境感染学会総会特別講演. 東京, 1993.

2)-③ 消化器外科領域における術後 MRSA 感染症

新潟大学医学部第一外科教室 (主任: 武藤輝一教授)

酒井 靖夫・畠山 勝義

Postoperative MRSA Infection in Gastroenterological Surgery

Yasuo SAKAI and Katsuyoshi HATAKEYAMA

First Dept. of Surgery, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Terukazu MUTO)

Postoperative MRSA infection in 1297 patients, operated for gastrointestinal diseases at First Dept. of Surgery, Niigata University Hospital in the past 3 years and 6 months, was investigated.

MRSA was isolated from 60 of the 1297 patients (4.6%) and 47 cases (3.6%) manifested clinical infection. Incidence of MRSA infection was higher in male, particularly in cases with malignant neoplasm and in post-gastrectomy patients.

Discharge from drainage tube and sputum were the most frequent samples from which

Reprint requests to: Yasuo SAKAI,
First Dept. of Surgery,
Niigata University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町757
新潟大学医学部第一外科教室 酒井 靖夫