

- 1974.
- 12) 小泉富美朝, 酒井 剛: エルシニア性リンパ節炎. 病理と臨床, **12**: 341~345, 1994.
- 13) 貝森光大, 中村敏彦, 川村千鶴子, 安保 亘, 中田利正, 土井俊明, 酒井好幸, 関 公平, 和田龍一: *Yersinia enterocolitica* 0:8の5症例. 小児科, **38**: 375~379, 1997.
- 14) 戸田徹造, 天野富貴子, 加藤孝治: 血性水様便並びに腹痛を伴う *Klebsiella* 菌による下痢症について. 感染症誌, **51**: 241~245, 1977.
- 15) 厚生省薬務局安全課: アモキシシリン, カリンダシリン及びアンピシリン(経口剤)による *Klebsiella* 性血便. 医薬品副作用情報, **27**: 4, 1977.
- 16) 瀬尾成久, 松原義雄: 薬剤関連出血性腸炎の疫学と臨床, 日本の感染性腸炎. 薬根出版, 東京, 1986, p 367.
- 17) 藤田靖子: ロタウィルス感染症—臨床症状および気候の影響について—. 感染症誌, **64**: 1255~1263, 1990.
- 18) **Bishop, R.F., Unicomb, L.E., Soenarto, Y., Suwardji, H., Ristant and Barnes G.L.:** Rotavirus serotypes causing acute diarrhoeas in hospitalized children in Yogyakarta, Indonesia during 1978~1979. Arch. Virol., **107**: 207~213, 1989.
- 19) **Velazquez, F.R., Calva, J.J., Guerrero, M.L., Mess, D., Glass, R.I., Pickering, L.K., Ruiz-Palacos, G.M.:** Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican children. Pediatr. Infect. Dis. J., **12**: 54~61, 1993.

司会 ただいまの御発表に御質問がございますでしょうか。では、先生ありがとうございました。次ぎ、酒井先生をお願いします。

5) 消化器外科手術後の腸管感染症

— MRSA および *Cl. difficile* 腸炎 —

新潟大学医学部第一外科教室 (主任: 畠山勝義教授)

酒井 靖夫・山本 智
畠山 勝義

Enterocolitis due to MRSA and *Clostridium Difficile*
after Gastrointestinal Surgery

Yasuo SAKAI, Satoshi YAMAMOTO and Katsuyoshi HATAKEYAMA

The 1st Department of Surgery, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Katsuyoshi HATAKEYAMA)

Clinical characteristics of enterocolitis due to MRSA and *Clostridium difficile* after gastrointestinal surgery in our department were evaluated.

MRSA and *Clostridium difficile*(Cl-D) enterocolitis were occurred in 19 (1.3%) and 31 (2.2%) of the 1297 patients, manifested clinical symptoms, respectively.

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

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通一番町757
新潟大学医学部第一外科教室 酒井 靖夫

Enterocolitis due to MRSA (M-group) and Cl-D (C-group) were compared with each other for clinical factors (sex, age, symptoms, general conditions, postoperative complications, number of antibiotics, and duration of administration of antibiotics). Diarrhoea is the most popular symptom, and 97% of M-group and 90% of C-group had diarrhoea, while incidence of bloody stool was relatively low. Such patients were more frequent in M-group than C-group, who were fasted preoperatively (47% vs 19%, $p < 0.0001$), administrated more than 2 kinds of antibiotics (75% vs 55%, $p = 0.0189$), and used longer period of antibiotics (68% vs 45%, $p < 0.0001$), and had more number of postoperative complications (42% vs 23%, $p = 0.0284$).

Enterocolitis developed in earlier period following gastrointestinal surgery in patients of C-group, both in early and later period in those of M-group.

These results suggest that there are some degree of difference in development of enterocolitis between MRSA and Cl-D.

Key words: enterocolitis, MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), *Clostridium difficile*

腸炎, 消化器外科術後, 腸管感染症

はじめに

消化器外科では腸内細菌叢という巨大な感染源となりうるものを抱えた消化管という臓器を取り扱うため、無菌手術ということはむしろ少なく抗生剤の投与は必須であるが、術後には種々の感染が生じる可能性があり、それには術後合併症、宿主の全身・栄養状態や免疫能の低下、抗生剤による細菌叢の変化などが複雑に絡み合っている。今回、消化器外科手術後の腸管感染症としてのMRSA腸炎およびCl. difficile腸炎につき、その実態と発生の要因・特徴について検討した。

対 象

1989年1月から1996年7月の当科における消化器外科手術1,504例を対象とした。このうち、術後に発熱、下痢などの症状を呈し、便培養にてMRSAおよびCl. difficileが検出され、臨床的に腸炎と診断された19例と31例につき比較検討した。便中からの細菌検出率の年次別の推移を見るため、1996年1月から1997年6月の手術例640例を対照例とした。

結 果

1. 術後の腸炎発生頻度

MRSA腸炎およびCl. difficile腸炎の発生頻度は各々1.3% (19/1,504), 2.2% (31/1,504)であった。

2. 年次別推移と便からの菌検出率の推移

1989年から1996年までのMRSA腸炎とCl. difficile腸炎の年次別推移を図1に示す。1年当たり2~8例程度で大きな変動はみられなかった。MRSA腸炎がMRSA感染症に占める割合は1994年、1995年を除くと低率であった。

一方、便からの菌検出率について、1989年から1992年までと最近の1996年から1997年までを比較すると、後者の方が明らかに検出頻度が高い(表1)。予防的に便培養をする頻度が増えているためである可能性もあるが、病棟内のMRSAおよびCl. difficileが決して減少していないことを示している。

3. 発生頻度と各種背景因子

MRSA腸炎(以下M群)とCl. difficile腸炎(以下C群)とで、各種背景因子に差がないか比較検討した(表2)。

1) 年齢: M群, C群ともに60~79歳が約60%を占め、年齢構成に差はなかった。悪性腫瘍の好発年齢に一致して頻度が高くなっていた。M群では80歳以上も5.3%みられた。

2) 性別: 両群とも男性が77%~84%を占めた。手術例数も男性が多かったが、男:女=1.25:1程度であるので、男性で約3倍の発生頻度であった。

3) 症状: 両群とも下痢が90~97%とほぼ必発の症状であり、次いで、発熱、腹痛、血便であった。血便は13

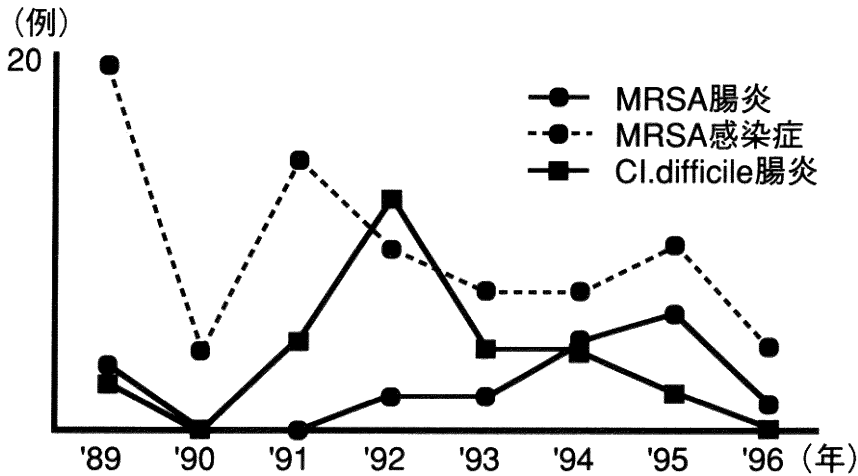


図1 MRSA 腸炎及び Cl. difficile 腸炎の年次別推移

表1 便からの菌検出率

	1989~1992. 6	1996~1997. 6
MRSA	5/1,297 (0.4%)	34/640 (5.3%)
Cl. difficile	22/1,297 (1.7%)	44/640 (6.9%)

~16%とそれほど多くはなかった。

4) 術前合併症数, 手術対象疾患, 術前腸前処置: 循環器, 呼吸器, 肝, 腎, 糖尿病など代謝合併症といった全身的併存症ならびに対象疾患, 腸前処置と腸炎発生との間には関連は見られなかった。両群とも腸炎発生の約40~50%はポリエチレングリコール (ニフレック®) による腸前処置を施行されたものにも生じていた。

5) 術前絶食期間: 術前絶食期間のない例は MRSA 腸炎で53%, Cl. difficile 腸炎で81%を占めた。前者では7日以内の絶食16%, 8日以上絶食32%と半数近くは術前食事摂取をしていない期間を有する症例であり, 後者(20%弱)に比し, その割合が高くなっていた ($p < 0.0001$)。食事摂取不能による栄養・免疫低下や腸内細菌叢の変化などをきたしている症例が含まれている可能性が考えられた。

6) 術後低胃酸: M群, C群ともに64~68%の症例が胃切除や H2 ブロッカーなどによる術後低(無)胃酸症例であった。

7) 抗生剤使用状況: 使用抗生剤数はM群で1剤25%, 2剤47%, C群で1剤45%, 2剤29%とC群で1剤でも発症している症例が多く, M群では2剤使用例の比率が

高くなっていた ($p=0.0189$)。しかし, 3/4の症例は2剤以下の使用であり, 腸炎が特に3剤以上の多剤使用の結果発症しやすいということとはなかった。C群のうち1剤で腸炎を発症した14症例での使用抗生剤は第1世代 (CEZ) 4例, 第2世代 (CTM, CMZ, FMOX, CFX) 9例, それ以外 (IPM) 1例と, 大部分は第1もしくは第2世代であった。

使用期間でも両者に差があり, C群では55%と半数以上が1週間以内の使用であり, M群では逆に68%が8日以上比較的長期に亘り使用していた ($p=0.0001$)。すなわち, Cl. difficile 腸炎は早期に, MRSA 腸炎はある程度経過してから発症していた。当科では術後の予防的抗生剤使用は通常4~6日程度であり, 1週間以上使用するのはいくつかの汚染手術もしくは術後感染症が存在している場合と考えられた。

8) 術後合併症数: 術後合併症数ではM群でC群より合併症数が多くなっていた ($p=0.0284$)。

4. 菌検出部位

1996年から1997年7月の入院例(非手術例や小児例も含む)のうち各種検体からの検出例は MRSA 73例, Cl. difficile は44例であった。Cl. difficile は全例が便から検出されたが, MRSA が便から検出されたのは34例(46.6%)と半数以下であった。しかも, 便のみから検出されたのは8例(11%)しかなく, むしろドレーン排液や喀痰からの検出が多く, 膿, 胆汁, 血液, カテーテル類なども含め種々の部位から検出されていた。また,

表 2 腸炎の発生頻度と各種背景因子

背景因子	腸炎	MRSA 腸炎 (%)	Cl. difficile 腸炎 (%)
年齢	59歳以下	36.8	38.7
	60～79歳	57.9	61.3
	80歳以上	5.3	0
性別	男性	84.2	77.4
	女性	15.8	22.6
症状	下痢	96.8	89.5
	発熱	67.7	82.5
	腹痛	32.3	21.1
	血便	12.9	15.8
術前合併症数 (心・肺・肝・腎・代謝)	0	47.4	42.0
	1	42.1	48.4
	2	10.5	9.6
手術対象疾患	食道	1.1	2.6
	胃	0.5	2.0
	結腸	2.5	2.5
	直腸	3.6	3.6
	肝胆脾	1.0	2.1
術前腸前処置 ニフレック	(+)	42.1	48.4
	(-)	57.9	51.6
術前絶食期間#	なし	52.6	90.6
	7日以内	15.8	6.5
	8日以上	31.6	12.9
術後低(無)胃酸	(+)	68.4	64.5
	(-)	31.6	35.5
抗生剤使用数※	1剤	25.3	45.2
	2剤	47.4	29.0
	3剤	15.8	16.1
	4剤以上	10.5	9.7
抗生剤使用期間#	4日以内	10.5	16.1
	1週以内	21.1	38.7
	1～2週	15.8	25.8
	2週以上	52.6	19.4
術後合併症数※	0	31.6	38.7
	1	26.3	38.7
	2	21.1	12.9
	3以上	21.1	9.7

χ^2 検定 # : $p < 0.0001$, ※ : $p < 0.05$

表3 Cl. difficile 菌検出と D-1 毒素および MRSA

	D-1 毒素		MRSA 菌検出	
	陽性	陰性	陽性	陰性
Cl. difficile 菌検出陽性	24 (54.5%)	20	13 (29.5%)	31

MRSA が最初に便から検出されたのは34例中3例(8.8%)のみであり、多くは他部位に検出された後に便中からも検出されていた。

5. Cl. difficile と D-1 毒素および MRSA との関連

Cl. difficile 腸炎を診断するのに産生毒素の1つである D-1 毒素を便中より検出するのは迅速で有用だが、菌が検出された例での毒素の陽性率は55%であった。また、Cl. difficile と MRSA の同時に検出された例が30%認められた(表3)。

考 察

消化器外科手術後の腸管感染症のうち頻度が高く、重症化しやすいとされる MRSA および Cl. difficile による腸炎に的を絞って検討した。1989年から1996年までの MRSA 腸炎と Cl. difficile 腸炎の発生は1年当たり2~8例程度で大きな変動はみられなかった。菌の検出率はむしろ増加していたが、感染症の発症には必ずしも結びついておらず、MRSA についても以前より重症化する症例が少なくなっている印象がある。とはいえ、病棟内の MRSA および Cl. difficile は依然として減少しておらず、感染源としての危険性があることを再認識しておく必要があると考えられる。

両腸炎と各種背景因子との関連では、MRSA 腸炎、Cl. difficile 腸炎とも高齢者、男性に多かった。手術をはじめとする外科治療の必要な好発年齢層である60~79歳で多いのは当然であるが、男性で女性の約3倍多くなっていた。男性では食道癌、胃癌、イレウスなどが多く、これらの疾患は減酸、絶食、腸内細菌叢の変化といった腸炎発症の危険因子が随伴する率が高いためと考えられた。

症状としては下痢、発熱、腹痛、血便などであり、下痢は90~97%とほぼ必発の症状であった。術後の経口摂取再開後間もない頃には一過性の下痢はしばしば見られるので、便培養を早期に行うとともに、血便、腹満感や微熱の有無など腸炎との鑑別に注意を要する。

両者の相違点を見ると MRSA 腸炎は Cl. difficile 腸炎に比し、絶食症例が多く(47% vs 19%, $p < 0.0001$)、抗生剤の使用数(2剤以上75% vs 55%, $p = 0.0189$)・長期間使用例(1週以上68% vs 45%, $p < 0.0001$)が多く、術後合併症発生例(2臓器以上42% vs 23%, $p = 0.0284$)も高頻度であった。菌検出部位も Cl. difficile 腸炎では全例便のみから検出されたが、MRSA 腸炎では種々の部位からでており、便から最初に MRSA が検出されたのは34例中3例(8.8%)で、便単独の検出例は8例(11%)しかみられなかった。すなわち、Cl. difficile 腸炎は第1、2世代単独使用でも早期から発症している例が多く、MRSA 腸炎はある程度経過し、合併症に起因する他の MRSA などの感染症に対する抗生剤使用が多剤に亘っている例の割合が高くなっていた。一方、1989年から1992年の当科における MRSA 感染症に関する検討では、MRSA 腸炎は術後3~6日の早期に発生する例もみられている¹⁾。また、晩期に Cl. difficile が出現した例では MRSA との混合感染もみとめられた。したがって、両者の発症の機序は幾分異なっており、Cl. difficile 腸炎の多くは抗生剤使用が関連した菌交代による内因性感染であり、MRSA 腸炎では内因性感染および他の MRSA 感染からの交差感染の結果生ずると考えられ、後者では全身・栄養状態や免疫能低下も関与していると推測され、また院内感染に対する対策も重要であると考えられた。

結 論

Cl. difficile 腸炎は菌交代による内因性感染であり、MRSA 腸炎は内因性感染および他の MRSA 感染からの交差感染の結果生ずると考えられ、後者では院内感染に対する対策も重要であると考えられた。

謝 辞

細菌検査に関するデータを提供して戴いた新潟大学医学部附属病院細菌検査部の尾崎京子先生に深く感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 酒井靖夫, 山田勝義: 消化器外科領域における術後 MRSA 感染症. 新潟医学会誌, 107(8): 695~698, 1993.

司会 ただいまの御発表に御質問ございますでしょうか。

質問者 MRSA やクロストリジウム・ディフィチーレが検出されるのはどれくらいの期間ですか？それとどういう経過をとるのでしょうか。MRSA の治療は？

酒井 ほぼ術後管理の期間中ですので、長いものと2、3ヶ月くらい、短いものと菌が出まして治療して、菌が消えるまでですので、数週間くらいになりますけども、まあ、そのくらいの経過です。印象としましては、以前ですと、90年前後の頃では相当重症化することが多かったのですが、最近では軽症といえますか、MRSA が出ましても、たとえばドレーン排液とかそういうところから出るものも結構あるんですが、それ程重症化しません。ですから、特に、バンコマイシンその他を使うこともなく、ドレナージと洗浄など、外科的な治療だけで直ることも多くなっております。勿論、腸炎やMRSA 感染症が明らかな場合、バンコマイシン（主に経口）、アルベカシン（静注）などを使用いたします。

質問者 MRSA などは、患者さんが回復すると消えてしまうのですか？

酒井 そうですね、膿瘍なり、外科的な手術創が治癒すると同時になくなるということです。

司会 ほかにございますでしょうか。では、先生ありがとうございました。ほかに、全体を通じて何か御発表ございますでしょうか。月岡先生、先程の発表で伺ったのですが、たまたま、O157 の保菌者の職業が調理師の方でした。それを契機に全国の保健所に問い合わせられて菌を持っていながら、無症状の人がかなりあったようですが、このような保菌者は、2次感染の原因になるのでしょうか。

月岡 ちょっとそのデータは持ちあわせていません。最後のスライドに示したものは保健所に報告された例です。去年の法律で、O157 については、伝染病と同等に扱うということになり有症状の感染者が出た場合には保健所の方で家族の方などを調査されるのだと思います。それで、無症状者が家族などで発見される例がかなりあるのだと思います。ただ、無症状の保菌者が、本当に大量発生の原因になるのかということは今分かりません。

司会 ありがとうございます。

内山 月岡先生と伊藤先生にそれぞれの立場でお聞きしたいのですが、もし、下痢、血便の患者さんが来たとき、内科領域及び小児科領域では、それぞれどのような抗生剤を現在お使いになられるのかお聞きしたいです。

月岡 一番最初に申し上げましたように私たちの消化

器科の領域では、比較的、腸管感染症に対する関心が薄いものですから、明確なポリシーを持っていたわけではないのですが、伝染病患者と同様にニューキノロン系の抗生剤を使っていることが多いと思います。最近では、O157 の問題で、ホスホマイシンを使ったほうがよいという報告もありますので今考えている最中です。

伊藤 小児の急性腸炎とくに、細菌性腸炎に抗生剤を投与するかどうかが今一番問題になっています。耐性株が増えてきておりますし、臨床的な意義がはっきりしていません。以前、キャンピロバクターに対して何種類かの抗生剤の感受性テストを行っていたのですが、今では、エリスロマイシンと、ホスミシンと、オフロキサシンの3種類でしか感受性試験を行っておりません。その3種類に対してもそれぞれに耐性を示すようなキャンピロバクターがでてきております。以前ですと、キャンピロバクターに対する抗生剤のファースト・チョイスはエリスロマイシンでしたが、あえて抗生剤を投与しなければいけない状況（それぞれ菌によって抗生剤を投与すべきかそうでないか検討しなければいけないんですが）投与する場合は、小児投与が認められているニューキノロン系の抗生剤を最初から投与したほうが良いのではないかと思っております。O157 を含めたそれぞれのケースについて、抗生剤を投与すべきかそうでないか、今厳密に討論されているところではないでしょうか。

司会 臨床的には重要な問題ではないかと思えます。ニューキノロン系の抗生剤が一番使われるんじゃないでしょうか。

ほかにはいかがでしょう。昨年、山形大学の病理の遠藤先生が新潟においてになって、O157 感染でなくなった80歳の女の患者さんの病理解剖で腸管縦走潰瘍を認めたと発表されました。そして、O157 腸炎と虚血性大腸炎の比較を示されましたが、虚血性大腸炎の病変の好発部位は左半結腸で、動脈硬化性病変が多く認められるのに対し、O157 腸炎の好発部位は右半結腸で、動脈硬化性病変が少ないことをおっしゃっていました。橋立先生も O157 腸炎と虚血性大腸炎の鑑別で、血管病変を示されましたが、先生が今日お示しになっていた症例の大腸内視鏡検査で、縦走潰瘍は見られましたでしょうか。血管の病変はどうだったのでしょうか。

橋立 虚血性腸炎と非常に似た像が見られるのですが、その原因がどうしてできるのか僕も興味がありまして、いろいろ血管なんかをよく見てみるんですけども血管の中には血栓が見られる程度でして、それは、ペロ毒素とかが血栓を起こす可能性もありますし、もしくは、

別の原因で血管のそこに血流の悪いところできて、2次的に血栓が見られるのかもしれませんが、サイトメガロなんかは、血管内皮を傷害して、虚血を起こし、そして、潰瘍ができるといわれているんですが、O157腸炎の場合は何でその虚血性の変化が出てくるのかよく分かっていないところがあります。わたしもそのことに関して気にはなっていました。剖検例もこの症例も肉眼的にも組織も虚血性大腸炎に良く似ていることは確かです。細菌学の先生にも聞いたのですが、ペロ毒素が血栓や、血管攣縮なんかを起こすかどうかよく分かっていないということです。まだこれからということです。

司会 それから、月岡先生の症例の中に、縦走潰瘍を認めたサルモネラ大腸炎の1例があったのですが、東京都立駒込病院からもサルモネラ大腸炎の縦走潰瘍例が報

告されています。感染と虚血の関係もこれからの検討の問題でしょうか。炎症性腸疾患クローン病でも縦走潰瘍が見られますが、その場合には腸管敷石像のあることが特徴です。今回新潟医学会シンポジウムでこの「最近の腸管感染症」というテーマを取り上げたのは冒頭にも申しましたとおり大腸菌 O157 感染による爆発的な多数の患者さんが発生したということであります。近年の海外旅行者の急増や輸入食品を介しての輸入感染症の増加もありますので、日常診療においても下痢患者を注意深く診療することが大切と思います。今日は演者の先生方にはそれぞれまとめて発表していただき、ありがとうございました。これでシンポジウムを終了させていただきます。どうも御静聴ありがとうございました。