

症例報告

食道癌術後にメチシリン耐性表皮ブドウ球菌による肺炎を合併した1例

正宗克浩*, 古根川 龍司*, 居村 暁*, 花城 徳一*,
井内正裕*, 西 正晴**

*公立学校共済組合四国中央病院外科

**徳島大学医学部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

(平成15年3月13日受付)

(平成15年3月27日受理)

我々は、術後にメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (methicilin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: MRSE) による重症肺炎を合併した食道癌の1症例を経験した。

患者は60歳, 男性。食道亜全摘術後4日目より喀痰が増加し, 喀痰培養でMRSEが単独で検出された。両側の肺炎像が増悪したが, 術後7日目からバンコマイシン(VCM), ミノサイクリン(MINO)の投与を開始し, 以後比較的速やかに軽快した。

MRSEは, *mecA* 遺伝子を有し多剤耐性である。またMRSAより強い上皮への付着性を示すため, 免疫機能の低下している場合や人工物を留置している場合には感染の原因菌となることも多い。院内感染の予防に加え, 外科系の診療科においては術後重症感染症の原因菌としてMRSEを念頭においた管理が必要であると考えられる。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) は, 日和見感染の原因菌として深刻な問題となっている。同じブドウ球菌のうちでもコアグラール陰性ブドウ球菌 (coagulase-negative *Staphylococci*: CNS) は弱毒菌であり, かつては病原性がないと考えられていた。しかし多剤耐性をもつメチシリン耐性コアグラール陰性ブドウ球菌 (methicilin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*: MRCNS) が増加し, 易感染性患者に感染症を引き起こす原因菌として大きな問題となってきた^{1,3)}。今回我々は, 術後にMRCNSの代表的菌種³⁾であるMRSEによる肺炎を合併した食道癌の1症例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 60歳, 男性。

主訴: 咽頭不快感, 嚥下困難。

既往歴: 1998年2月からアルコール性肝障害にて加療中。

現病歴: 1998年11月頃から咽頭不快感あり, 1998年12月から嚥下困難が出現し当院内科受診。上部消化管内視鏡検査で切歯列より30cmの食道に全周性の腫瘍を認め入院となる(図1a)。精密検査後手術的で当科紹介となった。腫瘍部の生検結果は, Group V (squamous cell carcinoma) であった。

入院時所見: 身長162cm, 体重50kg。るいそを認めたが結膜に貧血, 黄疸はなく, 頸部リンパ節は触知しなかった。胸腹部に異常所見は認められなかった。

入院時検査所見: 白血球が $10900/\text{mm}^3$ と増加していたが, 貧血はなく, 肝腎機能も $\gamma\text{-GTP}$ が 91IU/l と軽度上昇している以外は正常範囲内であった。腫瘍マーカーではSCCが 1.6ng/ml と軽度上昇していた。術前検査の喀痰培養で $\alpha\text{-streptococcus}$ と*Candida albicans*が検出された。

上部消化管透視(図1b): 胸部中部食道から胸部下部食道にかけて8cmのBorrmann 3型の腫瘍がみられた。胃には明らかな異常所見はなかった。

臨床経過(図2): 栄養状態の改善後, 1999年2月8日右開胸開腹による食道亜全摘術を施行した。術後は気管内挿管のまま人工呼吸器管理とし, 術後感染予防として抗生物質はセフピロム(CPR)を使用した。術後2日目から調節呼吸を補助呼吸に切り替えウィーニングを開始した。術後4日目から喀痰が増加してきたが, 胸部X

線（図3a）では左肺に若干の胸水を認める以外に異常所見はなかった。術後5日目から再度白血球の増加があり術後6日目より発熱を認め、喀痰の増加もみられた。呼吸状態は安定しており自発呼吸となっていたが、術後7日目にも発熱が見られ白血球も $23300/\text{mm}^3$ と増加し、胸部X線（図3b）では右上下肺野の肺炎像と葉間の胸水

貯留が認められた。挿管の長期化と肺炎の増悪が予想されたため気管切開術を施行し、再度補助呼吸を開始した。術後4日目の喀痰培養でMRSEが単独で検出されたため、原因菌と考えバンコマイシン（VCM） $0.5\text{g} \times 2/\text{日}$ 、ミノサイクリン（MINO） $100\text{mg} \times 2/\text{日}$ の投与を開始した。術後7日目の喀痰培養でもMRSEが単独で検出さ

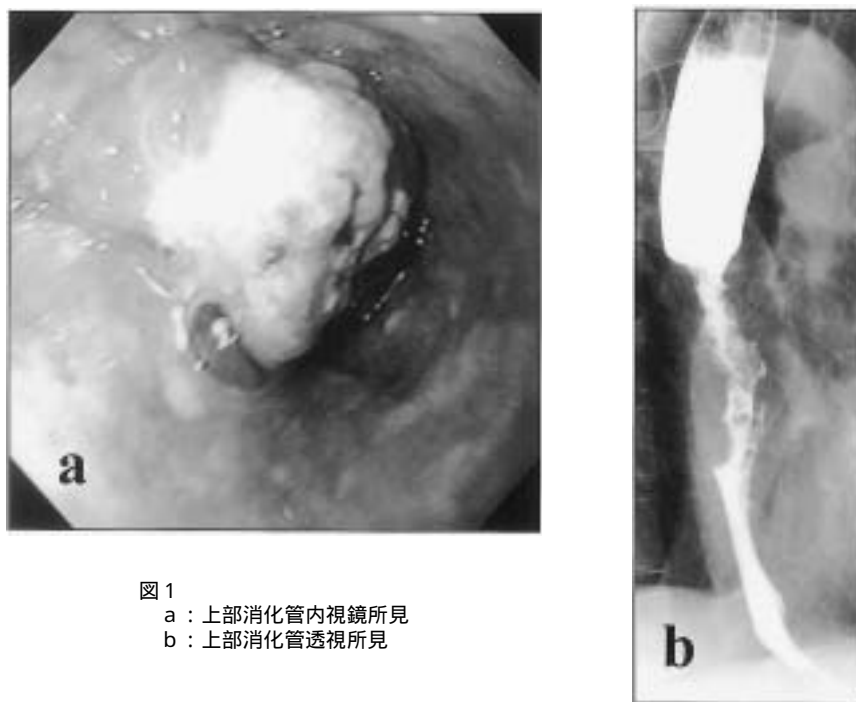


図1
a：上部消化管内視鏡所見
b：上部消化管透視所見

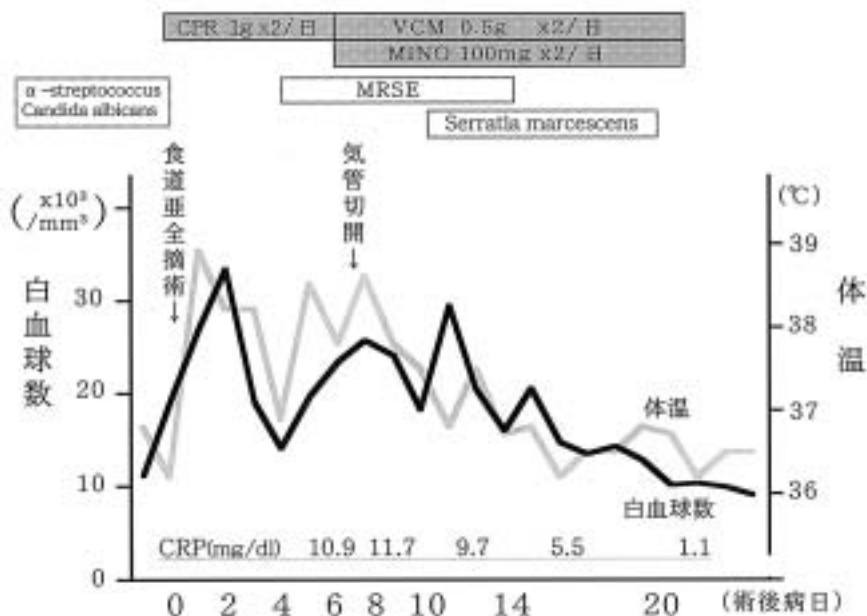


図2 臨床経過

れた。気管切開後も一時呼吸状態が悪化し調節呼吸を必要とした。術後10日目の胸部 X 線 (図 3c) では右上葉の無気肺と中下葉の肺炎像の増悪がみられたが、以後急速に呼吸状態、胸部 X 線像 (図 3d) とともに改善した。喀痰培養では術後10日目に MRSE, *Serratia marcescens* が検出されていたが、術後14日目には *Serratia marcescens* のみで MRSE は消失していた。その後の経過は良好で、術後20日目に人工呼吸器より離脱し、放射線療法・化学療法施行後、1999年4月29日に退院となった。

考 察

1980年代以降、いわゆる第三世代セフェム系薬剤が広く用いられるようになった。この薬剤はグラム陰性桿菌に対しては強い抗菌力を示すが、ブドウ球菌の抗菌力が比較的弱い。このため、ブドウ球菌の菌体内において薬剤の作用点の構造が変化することにより耐性が生じた⁴⁾

のがメチシリン耐性ブドウ球菌 (methicilin-resistant Staphylococci : MRS) であり、染色体上にメチシリン耐性遺伝子である *mecA* 遺伝子を持つ。β ラクタム系抗生物質はブドウ球菌の細胞膜上に存在するペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein : PBP) に結合することにより、PBP の酵素としての働きをおさえ菌を脆弱化させ溶菌させる。しかし、MRS では *mecA* 遺伝子を有するため PBP の代替酵素である PBP 2' を産生し溶菌せずに生き延び増殖を続ける⁵⁾。

MRS はコアグラーゼ産生性で MRSA と MRCNS に分けられるが⁶⁾、竹本ら³⁾は院内で分離した MRCNS の90%以上が MRSE であったと報告している。MRSA は toxic shock syndrome toxin 1 やエンテロトキシンなどの毒素を産生し、またコアグラーゼを産生することによってフィブリンを菌体周囲に析出し、組織侵襲性が付与される。それゆえ一般的には MRSA のほうが MRCNS よりも病原性が強いと考えられている⁷⁾。しかし、久米⁸⁾

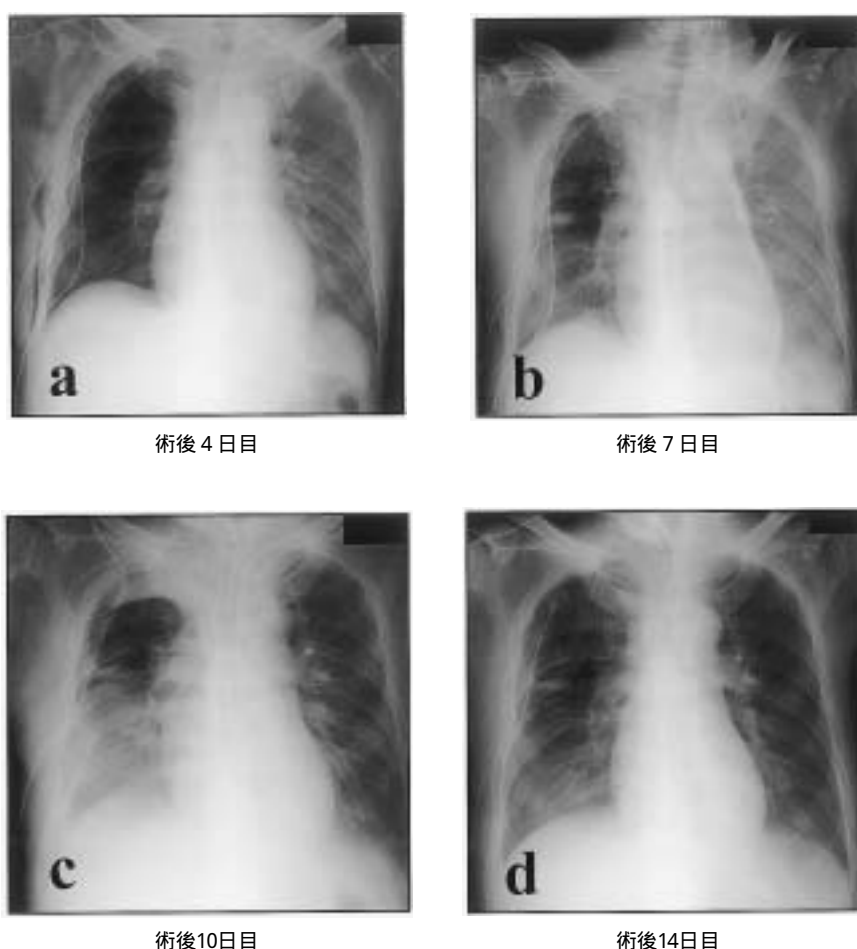


図 3 胸部 X 線所見

らは供試したすべての MRCNS が上皮細胞への付着性を有し、大部分の菌株が MRSA より強い上皮への付着性を示しており、同時に lecithinase や lipase などの加水分解酵素を産生している株が多いことを明らかにしている。また MRCNS も MRSA や *Pseudomonas aeruginosa* と同様に菌体外粘液物質の一種であるスライムを産生することが知られており、これがバイオフィルムを形成し細菌の抗菌剤に対する抵抗性を助長するとともに、体内の異物に付着しやすくなるとされている。特に免疫機能の低下している場合、人工弁や中心静脈カテーテルなどの人工物を留置している場合に感染の原因菌となることが多い^{2,9)}。なかでも *Staphylococcus epidermidis* の産生率が高いとされており^{10,11)}、川口ら¹²⁾は MRSE の 56.4% にスライムの産生をみたと報告している。

臨床的にみると、眼科領域では外因性の眼内炎¹³⁾、涙嚢炎、角膜感染症¹⁴⁾などの眼感染症の原因菌として以前より注目されていたが、病原性が弱いいため他の診療科では、compromised host 以外では病原菌として問題となることは少なかった。しかし、近年、心内膜炎²⁾や胸部大動脈瘤人工血管置換後の術後重症感染症の一つである縦隔炎の原因菌が MRCNS¹⁵⁾、MRSE¹⁶⁾であった症例が報告されるようになってきている。消化器外科領域では MRSE による術後重症感染症の報告は認められなかったが、今回我々が経験した症例は、喀痰から MRSE が単独で検出されており術後肺炎の原因菌と考えられた。感染の要因として術後使用した CPR により MRSE が誘導されたことが最も考えられるが、医療従事者の MRSE 保菌率は高く³⁾鼻腔粘膜から 28~33% 検出されたと¹⁷⁾の報告もあり、医療従事者を介しての院内感染の可能性も示唆された。感染が重症化した原因としては、食道全摘術での大きな手術侵襲による免疫機能の低下に加え、中心静脈カテーテル、胸腔ドレナージの留置と気管挿管の長期化による体内異物の存在が関係しているのではないかと考えられる。治療に関しては MRSA と同様に抗生物質は ABK, VCM, TEIC が有効であり、バイオフィルムの形成を阻害し、破壊する意味で FOM も有効であろうとされている¹⁸⁾。我々の症例でも VCM, MINO が有効であり、投与後の肺炎の改善は比較的速やかであった。今後も MRSE による感染症は増加するものと考えられ、院内感染の予防に加え、外科系の診療科においては、術後の重症感染症の原因菌として MRSE を念頭においた管理が必要があると考えられる。

文 献

- 1) Archer, G.L.: *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. In: Principles and Practice of Infectious Disease. (Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds.) Churchill Livingstone, N.Y., Edinburgh, London, Melbourne, 1990, pp. 1511-1518
- 2) 小林寛伊: 常在菌の同定とその感染 - *Staphylococcus epidermidis* - . 臨検 38: 539-546, 1994
- 3) 竹本靖子, 福島久典, 辰巳浩隆, 黒田洋生 他: メチシリン耐性コアグラールゼ陰性ブドウ球菌の病原性. 歯科医学 59: 259-264, 1996
- 4) 横田健: MRSA の耐性機構をめぐって. MRSA 感染症 (横田健, 松本慶造編), ライフ・サイエンス, 東京, 1986, pp. 1-11
- 5) 生方公子: PBP 2' を支配する *mecA* 遺伝子. MRSA 感染症のすべて (紺野昌俊編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993, pp. 112-131
- 6) 大野章, 山口恵三: ブドウ球菌 (コアグラールゼ陰性ブドウ球菌を中心に). *Infection Control*, 1: 85-94, 1992
- 7) 益田昭吾: 黄色ブドウ球菌の病原因子. 医学細菌学 4 巻 (中野昌康, 吉川昌之介, 竹田美文編), 菜根出版, 東京, 1989, pp. 119-138
- 8) 久米満, 福島久典: メチシリン耐性コアグラールゼ陰性ブドウ球菌の上皮細胞への付着性および酵素産生性. 歯科医学 57: 1-16, 1994
- 9) Weinstein, R.A.: Multiply drug-resistant pathogens: Epidemiology and control. (Bennet JV, Brachman PS, eds.) Hospital Infections. 3rd ed. Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992, pp. 265-288
- 10) 池田文昭, 横田好子, 峯靖弘: *Staphylococcus epidermidis* の slime 産生株による biofilm 形成と抗菌剤の作用について. 感染症誌 65: 875-882, 1991
- 11) 上杉文子, 小栗豊子: コアグラールゼ陰性ブドウ球菌のスライム産生株について. 医学検査 40: 780, 1991
- 12) 川口英子, 南出和喜夫, 森博紀, 五十君裕玄: 血液由来メチシリン耐性ブドウ球菌の検出状況, 性状および薬剤感受性. 感染症誌 70: 1147-1153, 1996
- 13) 大石正夫: 抗菌剤の選び方と使い方 A. 感染症の現状と抗菌薬の選び方 眼科領域感染症. *Modern Physician*, 18: 509-514, 1998

- 14) 阿部達也, 大石正夫: MRSA と MRSE - Ocular infections caused by MRSA and MRSE - . 眼科 ,36 : 351 358 ,1994
- 15) Sakurai, H., Tamaki, S., Hara, S., Nishizawa, T. *et al.* : A case successfully treated by conservative management for mediastinitis and infected composite graft due to methicillin-resistant coagulase negative Staphylococcus. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 4 : 226 229 ,1998
- 16) 東茂樹, 宮本隆, 橋詰賢一: 胸部大動脈瘤術後の縦隔炎, 人工血管感染に対する pyoktanin 洗浄の経験. 胸部外科 ,55 : 379 382 ,2002
- 17) Tammelin, A., Domicel, P., Hambræus, A., Ståhle, E. : Dispersal of methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis by staff in an operating suite for thoracic and cardiovascular surgery : relation to skin carriage and clothing. *J. Hosp. Infect.*, 44 : 119 126 , 2000
- 18) 林泉: 現在の化学療法の反省その11 . 内科領域 3) MRSE は重症感染症の原因になり得る . 化学療法の領域 ,17 : 1763 1768 ,2001

A case of pneumonia after esophagectomy due to methicilin-resistant Staphylococcus epidermidis

Katsuhiro Masamune^{}, Ryuuji Konegawa^{*}, Touru Imura^{*}, Tokuichi Hanaki^{*}, Masahiro Iuchi^{*}, and Masaharu Nishi^{**}*

^{} Department of Surgery, Shikoku Central Hospital, Ehime, Japan ; and ^{**} Department of Digestive Pediatric Surgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Methicilin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is well known as the causative agent in severe infections, but we had recognized methicilin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE) was not the pathogen. However, MRSE has become to be caused of serious infectious diseases to compromised hosts. A case of severe pneumonia after esophagectomy due to MRSE is reported.

A 60 year-old man underwent an esophagectomy for esophageal cancer. During artificial ventilation, on the 6th postoperative day, high fever and leucocytosis were observed, and chest X-P showed severe pneumonia. A tracheotomy was performed and only MRSE was isolated from the sputum. Vancomycin and minocycline were used intravenously. The pneumonia improved gradually and the respirator removed on the 20th postoperative day.

MRSE is considered less pathogenic than MRSA, but it is necessary that MRSE is recognized one of the important causes of severe infection after major operations.

Key words : methicilin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE), methicilin-resistant coagulase-negative Staphylococci (MRCNS), pneumonia, esophageal cancer, esophagectomy