

造血管腫瘍患者における methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 検出例の検討

河合 泰一・上田 孝典・今村 信・浦崎 芳正
 岩崎 博道・津谷 寛・中村 徹
 福井医科大学第一内科*

(平成5年2月12日受付・平成5年6月17日受理)

当科において1989年7月1日から1992年6月30日までの3年間に血液悪性腫瘍に併発したMRSA検出例の解析を行った。135例の造血管腫瘍患者中28例(20%)にMRSAを検出し(感染),16例(12%)に発症を(MRSA感染症)認めた。リンパ系腫瘍では感染例での発症率が高い傾向にあった。感染症としては外科的処置に伴う皮膚感染症がもっとも高頻度に認められた。感染症の背景としてMRSA非感受性抗生剤の先行投与が86%,顆粒球減少が56%に認められた。治療成績では表在性感染症に対する細菌学的効果は92%と良好であった。肺炎,敗血症などの深部感染症に対する効果はVCMまたはABKの投与例を含めて30%と不良であり血液疾患のコントロールを含めた全身状態,免疫力の改善が重要と思われた。このように本症は難治性感染症としての特徴を有し予防措置が重要である。通常の院内感染予防措置に加えて,1) 慎重な抗生剤の選択,2) 点滴や小外科処置後の厳重な消毒,3) MRSA感染者の追跡が重要であると考えられた。

Key words: Hematological malignancies, Compromised host, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が欧州で報告され¹⁾, その後1970年代後半には早くもその報告の増加が認められている²⁾。本邦でMRSAが増加したのは第3世代セフェム剤が使用され始めた1980年代に入ってからであり³⁾, 現在では一般の注目を集めるに至っている。一方近年血液疾患に対する治療成績の改善はめざましいが⁴⁾, その大きな要因として出血,感染などの合併症に対する補助療法の進歩があげられる。この意味で上記疾患の治療成績を一層向上させるために,併発するMRSA感染症についての臨床的な特徴を理解することが重要な課題である。この観点から我々は,最近我々の病棟に入院した造血管腫瘍患者に合併したMRSA感染症を集計し,若干の検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 対象および方法

1989年7月から1992年6月末日までに当科に入院した造血管腫瘍患者135名を対象とした。対象患者の年齢は14から91歳に分布しており中央値は59歳,男女比は78対57であった。患者の基礎疾患はTable 1に示した。入院カルテの記載をもとにMRSAの検出された患者の臨床像を解析した。MRSAが検出されても炎症症状,所見陰性のエピソードは感染とし,

炎症症状または所見陽性のエピソードを感染症とした。抗生剤感受性試験は1濃度法(昭和ディスク)により検査した。治療効果は,(1)臨床効果と,(2)細菌学的効果にわけた。臨床効果は高久等の判定基準⁵⁾の3日と6日目における解熱効果と臨床症状所見の2項目をもとに著効と有効をeffective,やや有効と無効を合わせてnot effectiveと判定した。細菌学的効果は全経過を観察し,消失(eradicated),減少および不変を合わせ(non-eradicated)の2段階に判定した。

II. 結 果

1) 黄色ブドウ球菌の分離数とMRSAおよびその感染症の頻度

対象期間に各種培養検体より分離された黄色ブドウ球菌は計36検体で,そのうちMRSAは31検体(86%)に達した。しかし経時的検討ではMRSA検出検体数の顕著な増加傾向は認めなかった(Fig. 1)。患者別に見ると135例中27例(20%)からMRSAが分離され,このうち59%にあたる16例ではMRSAの感染症が成立していた(Table 1)。またlymphoma, myelomaを合わせたリンパ増殖疾患では他の基

* 福井県吉田郡松岡町下合月23

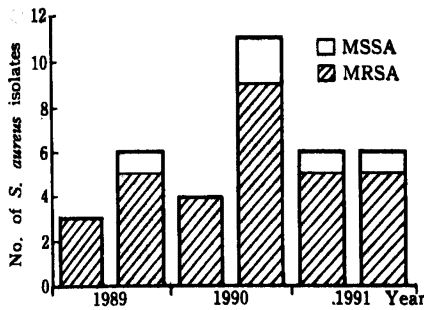


Fig. 1. Yearly incidence of *Staphylococcus aureus* isolation from patients with hematological diseases. Each column shows the number of *S. aureus* isolates in the first and the second half of each year.

礎疾患 47% (8/17) に比べて、MRSA 感染症に占める感染症発症者の割合が 80% (8/10) と高い傾向を示した。感染症を生じた 16 例で、のべ 22 回の感染エピソードを認めた。感染症部位別頻度を Table 2 に示す。今回の検討における MRSA 感染症では皮膚軟部組織感染症が高頻度という点で、従来の報告と一致した⁹⁾。また肺炎と敗血症の全エピソードは血液学的に非寛解の症例に生じていた。

2) MRSA 感染症の背景因子

感染症の背景として MRSA 非感受性抗生物質の先行投与が 86%、顆粒球減少が 54%、IVH や留置膀胱カテーテルなどの異物関与が 27% のエピソードに認められた。また皮膚軟部組織感染症の全エピソードは点滴漏れ、長期にわたる静脈内テフロン針留置、あるいは外科処置後の埋没糸といった皮膚の創傷を母地と

Table 1. Patient background and the frequency of MRSA isolation and infection

Disease	No. of Pt.	Isolation	Infection
Acute leukemia	45	9 (20)	3 (7)
Chronic leukemia	4	0 (0)	0 (0)
Other leukemia	9	4 (44)	3 (33)
MDS	20	4 (25)	2 (10)
Lymphoma	42	7 (19)	6 (14)
Myeloma	15	3 (20)	2 (13)
Total	135	27 (20)	16 (12)

1989 7.1-1992 6.30

() = percent

Other leukemia contains hypoplastic leukemia, MDS crisis and eosinophilic leukemia.

MDS: myelodysplastic syndrome.

Table 2. The frequency of MRSA infections and the therapeutic effect

Infection site	No. of episode	No. of positive effect	
		Clinical	Microbiological
Soft tissue infection	7	4	7
Pneumonia	5	1	1
Sepsis	4	1	1
UTI	3	2	3
Pharyngitis	1	1	0
Perianal abscess	1	0	1
Enterocolitis	1	1	1
Total	22	10 (45)	14 (64)

() = percent

The therapeutic effect was classified into the clinical and microbiological effect described as materials and methods.

UTI: urinary tract infection

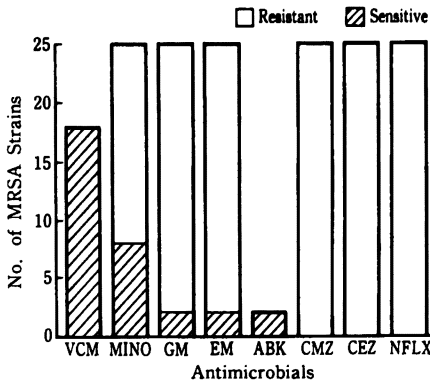
して生じていた。

3) MRSA の薬剤感受性 (Fig. 2)

検索した全株が vancomycin (VCM) と arbekacin (ABK) とに対して感受性を示した。その他に minomycin には 32%, gentamicin と erythromycin にはそれぞれ 9% の菌株で感受性を認めた。Cefmetazole, cefazolin, norfloxacin に対しては全株耐性であった。In vitro で他剤との併用により相乗効果があると報告されている⁷⁾ imipenem, fosfomycin についての検索はなされなかった。

4) 治療効果

治療効果を臨床効果と細菌学的効果に分けて Table



VCM: vancomycin, MINO: minomycin, GM: gentamicin, EM: erythromycin, ABK: arbekacin, CMZ: cefmetazole, CEZ: cefazolin, NFLX: norfloxacin.

Fig. 2. The sensitivity of isolated MRSA to various antimicrobials.

2 に示す。臨床効果は全体で 45% であったが、臨床効果判定時の 6 日目には臨床症状や検査所見の改善が見られず, not-effective (やや有効) と判定された皮膚軟部組織感染症の 3 エピソード、尿路感染症の 1 エピソード、肛門周囲膿瘍の 1 エピソードは最終的には除菌され MRSA 感染症は治癒していた。一方、効果判定時に同じく not-effective と判定された肺炎の 4 エピソードと敗血症の 3 エピソードは感染症が原因で死亡していた。細菌学的効果は表在性感染症に対して 92% (11/12) であった。敗血症、肺炎と腸炎を合わせた深部感染症に対する臨床効果と細菌学的効果には差異を認めず、30% (3/10) であった。

5) 治療効果に影響する因子 (Table 3)

予後不良であった肺炎と敗血症に関し、感受性を認めた抗生剤である ABK または VCM の投与歴の有無、および代表的宿主因子である顆粒球数推移について検討した。肺炎において VCM または ABK 投与例 4 例中、治療効果のあったのは VCM が投与されていた 1 例のみで 3 例は効果を認めなかった。また経過中に顆粒球数が $500/\mu\text{l}$ 以上に増加した 2 例でも治療効果は認めなかった。敗血症では VCM を投与された 1 例のみが顆粒球数は回復しなかったにもかかわらず治療効果を認めた。

6) 長期生存症例における MRSA の分離状況

MRSA の検出後、半年以上にわたり細菌学的検索がなされた 4 例の経過表を Fig. 3 に示す。第 1 例: 53 歳、急性前骨髄性白血病 (APL) の症例は寛解時に咽頭より 1 回のみ MRSA が検出されたが以後は陰性化している。第 2 例: 63 歳、非ホジキンリンパ腫

Table 3. The list of the patients with MRSA pneumonia or sepsis

Case	Clinical effect	Administration of VCM or ABK	Granulocyte recovery
Pneumonia	1	effective	+
	2	not effective	+
	3	not effective	-
	4	not effective	+
	5	not effective	+
Sepsis	1	effective	-
	2	not effective	-
	3	not effective	+
	4	not effective	-

Granulocyte recover (+) was defined as the cases with a granulocyte count more than $500/\mu\text{l}$ during the infection episode.

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin.

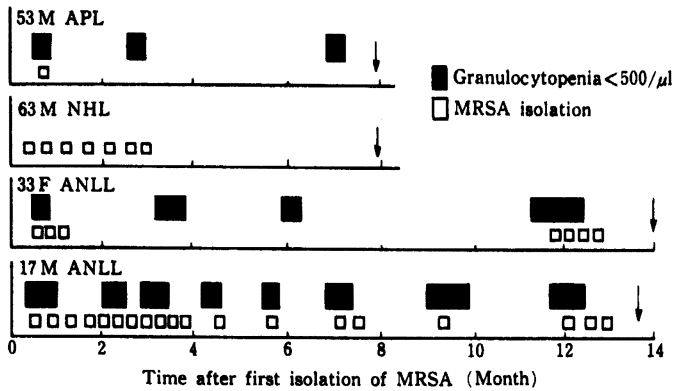


Fig. 3. The clinical courses of cases surviving more than a half year since MRSA was isolated for the first time. The arrow signs mean the date of July 30, 1992

(NHL) の症例では尿道カテーテル感染を生じたがカテーテルの抜去により除菌された。第3例: 33歳, 急性非リンパ性白血病 (ANLL) 例では MRSA による蜂窩織炎がいったん治癒したにもかかわらず1年後の強化療法中の顆粒球減少時に再び咽頭から分離されるようになった。第4例: 17歳の ANLL 例では腹部手術後に創感染をきたし, その後顆粒球減少が生じることにより皮膚, 咽頭または尿から MRSA が反復して検出された。症例3, 4のようにいったん MRSA が生着すると除菌の困難な症例が存在した。

III. 考 案

1981年, 本邦で MRSA が感染症の起因菌として問題になって以来その分離頻度は増加傾向を示してきた³⁾。当科でも黄色ブドウ球菌の86%は MRSA であったが, 観察期間内の3年間においては MRSA の分離数に顕著な増加はみられなかった。1990年より当科では, 1) MRSA が検出された患者の隔離, 2) ガウンテクニックの励行, 3) 手洗いの励行, といった感染予防対策が実施された結果, 院内感染のある程度の予防が可能になってきたためと考えられた。

今回の検討で MRSA 検出者 (感染者) の中で感染症を生じたのは全体で59%であったが, リンパ系腫瘍患者では80%と高い傾向にあった。血液疾患においては顆粒球数の減少とともに, Michell らが報告したように液性または細胞性免疫の低下も MRSA 感染症発症の危険因子であると推定された⁹⁾。

MRSA 感染症はその成り立ちと予後から表在性感染症と深部感染症に分けて考えることができる。表在性感染症は MRSA 感染の後, 皮膚や粘膜の損傷, 尿路カテーテルといった局所防御機構の破綻を契機に成

立する。表在性感染症の誘因として, 特に皮膚軟部組織感染症では点滴漏れ, 静脈内テフロン針留置, あるいは外科処置後の埋没糸といった小規模な皮膚の損傷やカテーテルなどの異物関与が高頻度に認められた。治療に対する表在性感染症の臨床効果は58% (7/12) であったが, 最終的には細菌学的に92%除菌されており患者の生命予後からみると大きな影響を与えてはいなかった。臨床効果が細菌学的効果よりも低くなったのは効果判定に用いた, 血液疾患を対象とした高久等の判定基準では臨床効果を3日, 6日目と比較的早期に判定するためである。MRSA 検出後, 長期生存した例の中には Fig. 3 における症例3, 4のように表在性の MRSA 感染症を繰り返すものがあつた。この2例はいずれも急性非リンパ性白血病の寛解期にあり強化療法の目的で入退院を繰り返している症例であった。したがって全身状態が良好であっても, いったん MRSA が感染すると長期にわたり潜在性に感染が持続し再び防御能低下とともに発症する例の存在が示唆された。すなわち表在性感染症は予後良好な感染症であったが, MRSA 感染症の55%を占め除菌までには比較的長期間を要し, 感染源としてあるいはその予防に要する労力や費用の点では無視し得ない存在であると考えられた。

深部感染症は感染または表在感染症の部位から進展し, 深部臓器に感染病巣を形成するもので肺炎, 敗血症などが含まれる。我々の検討における深部感染症のエピソードは腸炎の1例を除き血液学的に非寛解の症例で発症していた。顆粒球数減少や host の全身状態の悪化, 免疫力の低下を基礎にして IVH カテーテルや気管内挿管といった菌の直達進展要因が加わり深

部臓器に MRSA 感染症を発症するものと考えられた。深部感染症に対する治療効果は臨床効果、細菌学的効果ともに 30% と不良であった。肺炎と敗血症に関して、エピソード数は少ないものの我々の治療成績は諸家の報告と比べて臨床効果および除菌効果ともに有効率は低い傾向にあった。

三浦らはさまざまな基礎疾患を持つ MRSA 肺炎の治療成績を臨床効果で 60%、細菌学的効果で 45% と報告している⁹⁾。また VCM を投与した患者における肺炎の治療成績は臨床効果で 74%、除菌例は 44% と報告されている⁹⁾。今回の検討において、肺炎の治療無効例の 4 例中、3 例に VCM または ABK が投与されていた。また顆粒球数が改善した 2 例においても治療効果が見られなかった。この背景には血液疾患自体の悪化による免疫不全に加え、気管内挿管チューブといった挿管行為の存在もたとえ推測された。また小田切らの指摘するように喀痰から MRSA が検出された例でも実際に肺炎が MRSA に起因していない可能性も推測され今後の検討課題であると考えられた¹⁰⁾。

敗血症に対する細菌学的治療効果を和田らは 64% と報告している¹¹⁾。一方、伊藤らによれば血液疾患患者における MRSA 敗血症治療の臨床成績は 30% であり¹²⁾、我々の検討に近い臨床効果であった。すなわち、血液疾患においては MRSA 敗血症の予後が他の基礎疾患に比べて悪い傾向にあると推測された。敗血症では急速な経過を取り培養結果が抗生剤の選択に利用できなかったことが背景となり、VCM が投与されていたのは 1 エピソードのみであった。この VCM を投与できたエピソードは治療効果を認めており、適切な抗生剤の選択も必要と考えられた。

MRSA の病原性については methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) と差がなく強毒であるとする報告¹³⁾と、高度耐性 MRSA はマウスに対してきわめて弱い毒性しか持たないとする報告がある¹⁴⁾。いずれにせよ造血管悪性腫瘍患者は compromised host であり感染症が発症する可能性が高く、菌の抗生剤感受性が発症する可能性が高く、菌の抗生剤感受性が乏しいため感染症の予後は宿主の状態に大きく依存するものと思われた。もちろん感染症の予後がむしろ患者の全身状態や現疾患の治療状態に左右されるという特徴は血液疾患においてのみならず、他の内科領域における MRSA 感染症とも共通している¹⁵⁾。しかし他の基礎疾患に比べ血液疾患における MRSA 深部感染症は不幸な転帰をとることが多いため、その原因となる MRSA 感染や表在感染症の予防に努めることがもっとも重要と考えられた。MRSA

感染症発症の背景因子から見た場合に、前述の予防手段に加えて、1) 静脈穿刺や小規模の外科処置の後の皮膚の消毒、2) 一度でも MRSA が分離された患者に対する追跡、3) MRSA 非感受性抗生剤の投与に際しての慎重な選択、などの点が今後さらに重視されるべきと考えられた。

謝 辞

稿を終えるに当たり貴重なご助言を頂いた福井医科大学医学部付属病院検査部主任山下政直氏に深謝いたします。

本論文の要旨は 1992 年第 34 回臨床血液学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Jevons M R: Celbenin-resistant *Staphylococci*. *Brit. Med. J.* 1: 124~125, 1961
- 2) Shanson D C, Kensit J C, Duke R: An outbreak of hospital infection with a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to gentamicin and methicillin. *Lancet* 2: 1347~1348, 1976
- 3) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畑山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835~841, 1983
- 4) 中村 徹: 抗腫瘍薬. 日内会誌 78: 201~212, 1989
- 5) 高久文麿, 永井清保, 前川 正, 正岡 徹: 顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌薬の効果判定基準. *臨床血液* 25: 588~592, 1984
- 6) 山口 恵三: MRSA 感染症の病像. *内科* 70: 613~618, 1992
- 7) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌. *医学のあゆみ* 131: 951~956, 1984
- 8) Mitchell L, Cohen M D: *Staphylococcus aureus*: Biology, mechanisms of virulence, epidemiology. *J. Pediatr.* 108: 796~799, 1986
- 9) 三浦 進一, 香曾我部秀雄, 小野崎ひとみ, 三浦一樹, 塩谷隆信, 安部豊彦, 三浦 傳, 本間光信: MRSA 肺炎に対する硫酸アルベカシンを軸とした多剤併用効果. *化学療法*の領域 8: 107~115, 1992
- 10) 小田切繁樹: MRSA の呼吸器感染症. 日内会誌 81: 38~46, 1992
- 11) 和田光一, 川島 崇, 塚田弘樹, 荒川正昭: MRSA 敗血症. 日内会誌 81: 33~37, 1992
- 12) 伊藤真美, 吉田 稔, 倉田寛一, 今川重彦, 星野充明, 角田純一, 依馬秀夫, 角田三郎, 鈴木俊之, 小松則夫, 他: 血液悪性疾患に合併した黄色ブドウ球菌敗血症の臨床的検討. *臨床血液* 32: 115~120, 1991
- 13) Peacock Jr, Moorman D R, Wenzel R P, Mandell G L: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, microbiologic characteristics, antimicrobial susceptibilities, assessment of virulence of an epidemic stains. *J. Infect. Dis.* 144: 575~582,

- 1981
14) Hikita M, Mituhashi S, Inoue M: *Staphylococcus aureus* from septicemic patients: Antimicrobial susceptibility to new β -Lactam antibiotics and pathogenicity in mice. *Chemotherapy* 34: 672~676, 1986
- 15) 横田 健: MRSA の発生機序とその毒性。臨床消化器内科 6: 615~627, 1991

Clinical aspects of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients with hematological malignancies

Yasukazu Kawai, Takanori Ueda, Yoshimasa Urasaki,
Shin Imamura, Hiromichi Iwasaki, Hiroshi Tsutani
and Toru Nakamura

First Department of Internal Medicine, Fukui Medical School, Fukui, Japan

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was detected in 27 samples from 135 patients with hematological malignancies admitted to our division from June, 1989 to July, 1992. Isolated MRSA was identified as the cause of infection in 16 cases. MRSA isolated patients with lymphoid malignancy tended to be infected more frequently than those with non-lymphoid diseases. Skin and soft tissue infections showed the highest incidence and these were always accompanied by small skin injuries including those resulting from small surgical treatment. The microbiological effect of used antibiotics on superficial and deep organ infections was 92% and 30%, respectively. Even if cases to which vancomycin or arbekacin, were administrated and those with adequate granulocyte counts were included, the prognosis of patients with MRSA infection in deep organs was very poor. Consequently, prophylaxis was thought to be a critical factor. Based on the background of MRSA infections, 1) careful selection and total dosage of antibiotics, 2) repeated sterilization of surgical wound including insertion site of IVH route. 3) follow up of the patients with MRSA isolation, should be carefully considered to prevent MRSA infections.