

# モニタリングを目的とした消化器系手術施行前後における 鼻腔、咽頭、および糞便内の細菌検索

生方 公子<sup>1)</sup>・杉浦 睦<sup>1)</sup>・長岡 信彦<sup>2)</sup>・蓮見 直彦<sup>2)</sup>  
花谷 勇治<sup>2)</sup>・小平 進<sup>2)</sup>・紺野 昌俊<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>帝京大学医学部臨床病理\*, <sup>2)</sup>同 第1外科学教室

(平成6年9月5日受付・平成6年11月10日受理)

40例の消化器系手術患者を対象として、手術の前後における鼻腔、咽頭および糞便の細菌検査を行い、次のような結果を得た。

1) 症例の内訳は、直腸癌と結腸癌をあわせて20例、胃癌が11例、食道癌5例、その他が4例であった。食道癌と胃癌の症例では、2例の例外を除いて、術前には抗菌薬は投与されていない。腸管系の手術前には、kanamycinとmetronidazoleが投与されていた。

2) 術後に投与された抗菌薬では、cefazolinが28例ともっとも多く、次いでflomoxefが8例、cefotiamが2例、cefmetazoleが2例であった。

3) 術前と術後における鼻腔と咽頭からのMRSAの検出率は、前者で3例から8例、後者で2例から13例へと明らかに増加していた。10<sup>3</sup>CFU/ml以上の菌が検出された6例では鼻腔と咽頭の両方からmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)が検出されていた。これらのMRSA陽性例では、胃チューブ抜去後もMRSAは残存したままであった。

4) 術前に鼻腔や咽頭からMSSAが検出された症例では、術後に抗菌薬が投与されると、菌は消失する例が多かった。

5) 術前に鼻腔や咽頭からグラム陰性桿菌が検出された症例は少なかったが、抗菌薬が投与された術後になると、これらの細菌は高率に検出された。特に、*Klebsiella*属、*Enterobacter*属、*Pseudomonas*属、*Acinetobacter*属の検出率が高かった。胃チューブ抜去後もこれらの菌は残存していた。

6) 術後感染を生じた症例は8例認められた。発症の時期は、1例を除いて術後5日目以降であった。起炎菌として推定あるいは確定された菌は、MRSAと*Pseudomonas aeruginosa*が主であった。これらの菌は、術後3日目の咽頭より検出されていることが注目された。

上述の成績から、術前・術後に鼻腔や咽頭の細菌検査(監視培養)を行うことは、術後感染予防のために有益なことと考えられた。

**Key words:** monitoring culture, MRSA, Gram-negative bacteria, operative patients

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)による院内感染がクローズアップされてから10年以上を経過した。この間に院内感染防止に関する指針も公表され<sup>1,2)</sup>、教育セミナー等も行われているが、いまだにMRSAによる院内感染は終息していない。

入院患者がMRSAキャリアーとなっても、大多数はそのまま経過する<sup>3)</sup>。しかしながら、患者の状態やその後の治療によってはMRSA感染症を惹起する可能性を有している<sup>4)</sup>。それがMRSAにおける院内感染の特徴である。したがって、これらの患者においては、本来の入院目的の外に、その治療経過中における細菌検査をも含めた臨床症状を経日的に観察して行く必要がある。我々はこれに関連して、血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された症例について、その背景因

子を多変量的に解析し、MRSA検出例において何が問題なのかを報告した<sup>5,6)</sup>。そして、その中では、菌検出前に使用されている抗菌薬の種類と併用の有無、あるいはIVHを含めたカテーテル類が血管内に挿入されていることが、MRSA菌血症の誘因になっていることを指摘した。医療が高度化すればするほど、気道や血管を確保することは必要なことであるが、それが長期にわたる場合には、上述したような問題を残すということである。しかしながら、これらの視点からカテーテル留置例について、菌血症や術後肺炎の起炎菌となりやすいグラム陰性桿菌や黄色ブドウ球菌の動向を経日的に追求した報告は少ない。

そのようなことから、我々はその最初の試みとして、消化器手術患者で術中あるいは術後に経鼻的に胃腔内にチューブ

(胃チューブと略)を留置された患者の鼻腔、咽頭あるいは糞便内の細菌検索を行い、前述した菌血症や術後肺炎の起炎菌となりやすい黄色ブドウ球菌やグラム陰性桿菌の動向を調べた。そして、今後の手術患者における細菌学的なモニタリングのあり方について検討を行ったので報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 対象症例

対象とした症例は、帝京大学医学部附属病院第1外科において消化器の手術が行われた患者40症例である(No. 10の症例は検体採取が不適のため除外)。各症例については、年齢、性別、診断名の他に、併存している基礎疾患、術前使用抗菌薬、術後使用抗菌薬、および術後感染症の有無等について調べた。

### 2. 細菌学的検索

上記の症例に対して、手術3日前と3日後の鼻腔と咽頭、ならびに糞便の細菌培養を行った。また、その中の23症例については胃チューブ抜去後5日目の鼻腔と咽頭の細菌培養もあわせて実施した。

採取された検体は2mlの滅菌PBS緩衝液中へ混釈し、その100 $\mu$ lずつを血液寒天培地、マンニット食塩培地、およびドリガルスキー改良培地へ塗布し、常法通りの培養を行い、翌日菌数を測定した。調査の対象とした菌種は、黄色ブドウ球菌とグラム陰性桿菌である。

菌数の表現は、培地中に発育した菌数より換算し、

$\infty$ :  $5 \times 10^3$ CFU/ml 以上

( $\equiv$ ):  $1 \times 10^3 \sim 5 \times 10^3$ CFU/ml

( $\equiv$ ):  $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^3$ CFU/ml

(+):  $1 \times 10^1 \sim 1 \times 10^2$ CFU/ml

(-): 発育せず

とした。

それぞれの培地に発育した菌は、釣菌した後コンボパネル<sup>®</sup>(バクスター<sup>®</sup>)を用いて菌種の同定を行うと同時に、薬剤の感受性をも測定した。

### 3. MRSAの検出

また、MRSAについては、迅速に検出することを目的として、培養を経ずに検体から直接 *mecA* 遺伝子を検出することを試みた。その方法は、2) 項で2mlのPBS緩衝液へ混釈した鼻腔あるいは咽頭の検体1.5mlをエッペンチューブへ移し、10,000 rpmで5分間の遠心操作し、上清を捨て去った後、沈渣部分をミキサで攪拌し、その2 $\mu$ lを *mecA* キット (*mecA* テスト「ワクナガ」<sup>®</sup>: 日本ロシユ<sup>®</sup>) 中の第1溶菌液へ加え、指示書に従って *mecA* 陽性株の存在を確かめた<sup>7,8)</sup>。そして、培養の結果を待って、最終的にMRSAの同定を行った。

## II. 結果

### 1. 対象症例の解析

検索の対象とした40症例をTable 1に示す。術前の診断名では、直腸癌と結腸癌を含めた腸管の手術例が20例ともっとも多く、次いで胃癌の11例、食道癌の5例、その他4例であった。術前に併存する基礎疾患が明らかであった症例は、糖尿病が7例、高血圧症が4例、肝疾患が3例であり、その他に腎不全や肺結核、肺炎、膀胱炎などを伴っている症例も見られた。

術前の抗菌薬は、食道癌と胃癌例においては基本的に投与されておらず、2例に対してのみ cefazolin (CEZ) が使用されていた。一方、腸管の手術患者には術前に kanamycin (KM) と metronidazole あるいは clindamycin (CLDM) が経口で3日間併用されていた。

術後に使用されていた抗菌薬は、CEZが28例ともっとも多く、次いで flomoxef (FMOX) の8例、cefotiam (CTM) と cefmetazole (CMZ) が各2例ずつであった。

術後感染症例については、まとめて後述する。

### 2. 術前および術後における細菌の動向

#### 1) 黄色ブドウ球菌

Fig. 1にMRSA, Fig. 2に methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) の成績を示すが、菌が検出された症例番号と使用抗菌薬も図中に記してある。

#### ① MRSA

術前に鼻腔よりMRSAが検出された症例は40例中3例(7.5%)であったが、術後には8例(20.0%)から検出された。また、その中の6例は $10^3$ CFU/ml以上( $\infty$ )の菌量であった。

一方、咽頭で術前にMRSAが検出された症例は2例(5.0%)であったが、術後には12例(30.0%)に増加していた( $p=0.0031$ ; Fisher)。その中の6例は $10^3$ CFU/ml以上( $\infty$ )の菌量であった。また、図中に太い棒線で示した7例は、術後の鼻腔からもMRSAが検出されていた症例である。図中に破線で示した、術前に咽頭よりMRSAが検出され、術後には菌が消失した例が1例(症例1)認められたが、この症例では術後に鼻腔より本菌が検出されている。

#### ② MSSA

MSSA検出例をFig. 2に示す。術前のMSSAの検出率は鼻腔で7例(17.5%)、咽頭で6例(15.0%)とMRSAのそれに比しては高い。しかしながら、術前にMSSAが検出されている症例の多くは、術後にはMSSAが減少しているか検出されなくなった例が多く、術前にMSSAが検出されていない症例で新たにMSSAが検出されるという逆相関の変動がみられた。

結局、術後にMSSAが検出されたのは鼻腔で7例

Table 1. Clinical cases examined this study

| No. | Age | Sex    | Diagnosis                              | Complication                       | Preoperative chemotherapy | Postoperative chemotherapy | Postoperative infection              |
|-----|-----|--------|--|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| 1   | 55  | male   | Rectal cancer                          | Hypertension                       | KM, metronidazole         | FMOX                       | Anastomotic leakage                  |
| 2   | 70  | male   | Rectal cancer                          | None                               | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 3   | 62  | male   | Gastric cancer                         | Renal failure                      | None                      | CEZ                        | None                                 |
| 4   | 36  | male   | Elongation of sigmoid colon            | None                               | KM, metronidazole         | FMOX                       | None                                 |
| 5   | 57  | female | Gastric cancer                         | None                               | None                      | CEZ                        | Intraperitoneal abscess              |
| 6   | 67  | male   | Gastric cancer                         | Diabetes mellitus                  | None                      | CEZ                        | None                                 |
| 7   | 72  | female | Colonic cancer                         | Diabetes mellitus, hypertension    | KM, metronidazole         | FMOX                       | None                                 |
| 8   | 47  | male   | Rectal cancer                          | Diabetes mellitus, hypertension    | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 9   | 81  | male   | Gastric cancer                         | Diabetes mellitus, hypertension    | None                      | CEZ                        | None                                 |
| 11  | 67  | female | Colonic cancer                         | None                               | KM, metronidazole         | FMOX                       | None                                 |
| 12  | 80  | male   | Gastric cancer                         | Diabetes mellitus, angina pectoris | None                      | CEZ                        | None                                 |
| 13  | 52  | male   | Rectal cancer                          | None                               | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 14  | 69  | male   | Esophageal cancer                      | Pulmonary tuberculosis             | None                      | CEZ                        | Postoperative pneumonia              |
| 15  | 74  | male   | Esophageal cancer, colonic cancer      | None                               | None                      | CTM                        | None                                 |
| 16  | 59  | male   | Gastric cancer                         | Diabetes mellitus                  | None                      | CEZ                        | Wound & intraperitoneal infection    |
| 17  | 68  | male   | Gastric cancer                         | None                               | None                      | CEZ                        | None                                 |
| 18  | 83  | male   | Rectal cancer                          | None                               | KM, metronidazole         | FMOX                       | None                                 |
| 19  | 53  | male   | Esophageal cancer                      | None                               | KM, CLDM                  | CTM+CLDM                   | Postoperative pneumonia              |
| 20  | 56  | female | Gastric cancer                         | Chronic hepatitis                  | None                      | CEZ                        | None                                 |
| 21  | 73  | male   | Colonic cancer                         | Angina pectoris                    | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 22  | 80  | male   | Colonic cancer                         | None                               | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 23  | 56  | male   | Colonic cancer                         | None                               | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 24  | 59  | male   | Colonic cancer                         | None                               | KM, metronidazole         | FMOX                       | None                                 |
| 25  | 63  | male   | Hypersplenism                          | Liver cirrhosis                    | None                      | CEZ                        | None                                 |
| 26  | 77  | male   | Colonic cancer                         | Atrial fibrillation                | KM, metronidazole         | FMOX                       | None                                 |
| 27  | 61  | male   | Esophageal cancer                      | None                               | None                      | CEZ                        | Wound infection, anastomotic leakage |
| 28  | 47  | male   | Recurrent rectal cancer                | Pancreatitis                       | KM, metronidazole         | CEZ                        | Wound infection                      |
| 29  | 63  | male   | Colonic cancer                         | None                               | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 30  | 79  | female | Gastric cancer                         | None                               | None                      | CEZ                        | None                                 |
| 31  | 58  | female | Colonic cancer                         | None                               | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 32  | 80  | female | Gastric cancer                         | Diabetes mellitus                  | CEZ                       | CMZ                        | None                                 |
| 33  | 60  | female | Colonic cancer                         | None                               | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 34  | 62  | female | Intraperitoneal tumor                  | None                               | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 35  | 70  | female | Colonic cancer                         | None                               | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 36  | 64  | male   | Rectal cancer                          | Postoperative pneumonia            | KM, metronidazole         | CEZ->CAZ, CLDM             | Postoperative pneumonia              |
| 37  | 75  | female | Rectal cancer, residual stomach cancer | None                               | KM, metronidazole         | CEZ                        | None                                 |
| 38  | 90  | female | Ischemic colitis                       | None                               | KM, metronidazole         | CMZ                        | None                                 |
| 39  | 53  | male   | Gastric cancer                         | None                               | None                      | CEZ                        | None                                 |
| 40  | 71  | male   | Colonic cancer                         | Liver cirrhosis                    | KM, metronidazole         | FMOX->SBT/CPZ              | None                                 |
| 41  | 54  | male   | Esophageal cancer                      | None                               | CEZ                       | CEZ->CMZ->IPM              | None                                 |

KM: kanamycin, FMOX: flomoxef, CLDM: clindamycin, CTM: cefotiam, CEZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, IPM: imipenem, cilastatin

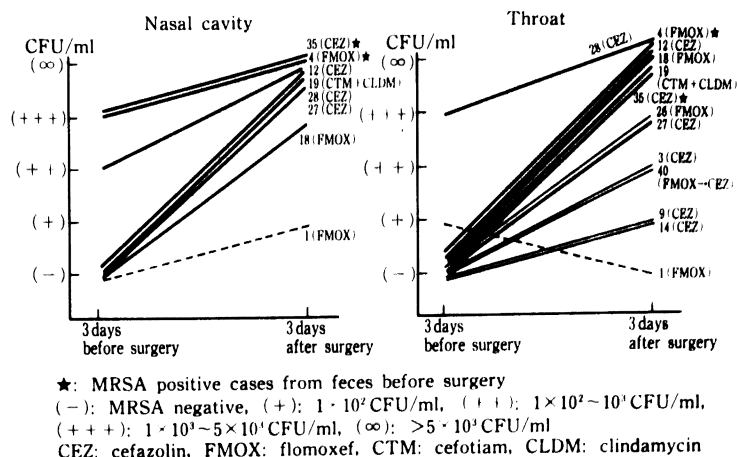


Fig. 1. Detection of MRSA from nasal cavity and throat before and after gastrointestinal surgery.

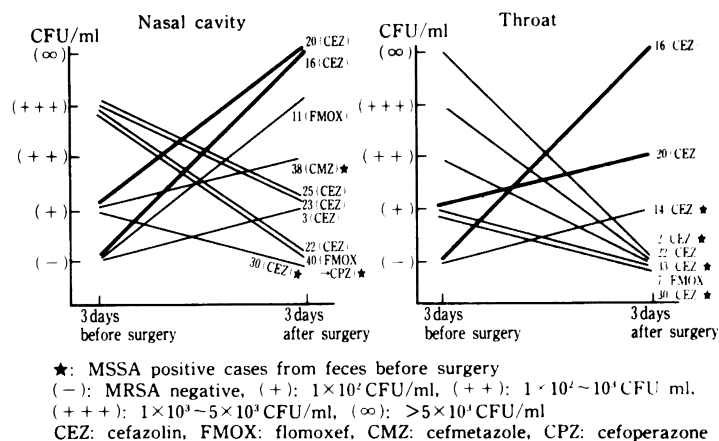


Fig. 2. Detection of MSSA from nasal cavity and throat before and after gastrointestinal surgery.

(17.5%), 咽頭で3例(7.5%)と、術前に比してかえって陽性例は減少しているという成績であった。

## 2) グラム陰性桿菌

### ① 腸内細菌科に属する菌

術前術後における鼻腔と咽頭からの *Escherichia coli*, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属, *Citrobacter* 属, ならびに *Serratia* 属の検出状況を Figs. 3, 4 に示す。

術前に鼻腔より *E. coli* が検出されていたのは2例, *Klebsiella pneumoniae* は3例, *Citrobacter freundii* は1例の計5例, 6菌種(12.5%)であったが, 術後3日目の成績では, *E. coli* が検出されたのが2例, *Klebsiella* 属が3例3菌種, *Enterobacter* 属および *Citrobacter* 属が4例, 5菌種, *Serratia marcescens* が1例の計10例11菌種(25.0%:  $\chi^2 = 1.313$ ,  $p = 0.2519$ )であった。

一方, 咽頭では術前に *K. pneumoniae* が検出された

のが4例4菌種, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *S. marcescens* が各1例ずつの計7例7菌種(17.5%)が検出されたが, 術後3日目では *E. coli* が4例, *Klebsiella* 属が7例7菌種, *Enterobacter* 属および *Citrobacter* 属が9例9菌種, *S. marcescens* が6例で, 計26例(65.0%:  $\chi^2 = 16.712$ ,  $p < 0.0001$ )となり, これらの菌種をまとめて術前と術後で比較すると, 咽頭においては術後にはこれらの細菌が有意に増加してくるという結果であった。

しかしながら, ここでも MRSA と同様に, 術前にこれらの菌が検出された症例では, 術後に減少ないしは検出されなくなってきた例が多く, 術後に菌が検出された症例は, 術前に菌が検出されていない症例に多く見られるという結果であった。

また, *Klebsiella* 属では術後 *Klebsiella oxytoca* が検出されているものが2例, *Enterobacter* 属では *Entero-*

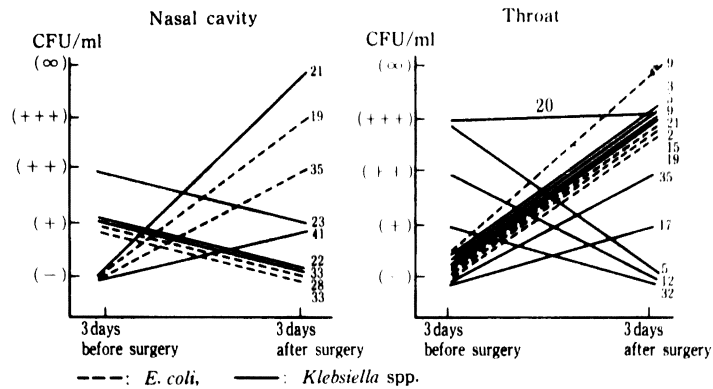


Fig. 3. Detection of enteric bacteria from nasal cavity and throat before and after gastrointestinal surgery (1).

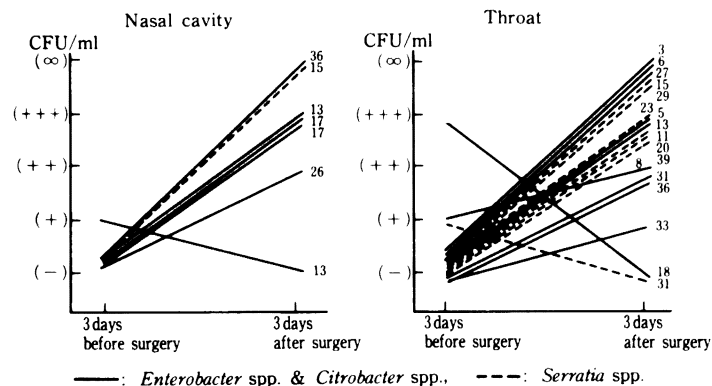


Fig. 4. Detection of enteric bacteria from nasal cavity and throat before and after gastrointestinal surgery (2).

*bacter cloacae* が検出されていたものが4例認められた。

術後に鼻腔と咽頭から同一の菌種が検出されたのは *E. coli* 検出例 (No. 19), *E. aerogenes* 検出例 (No. 13, No. 36) の計3例に過ぎず、術前、術後を通じて同じ菌種が咽頭より検出されていた症例は *K. pneumoniae* で1例 (No. 20), *E. aerogenes* で1例 (No. 8) のわずか2例であった。

## ② ブドウ糖非発酵菌

Fig. 5にはブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の成績を示す。

鼻腔の術前検査ではこれらの細菌は検出されていない。咽頭からはわずかに4例 (10.0%) から検出されているが、その中の1例 (No. 37) のみ  $10^3$  CFU/ml以上 ( $\infty$ ) と大量の *P. aeruginosa* が検出されていた。

術後には *P. aeruginosa* が2例の鼻腔、8例の咽頭より検出され、その他に *Acinetobacter anitratus* や *Acinetobacter lwoffii* 等の *Acinetobacter* 属の菌が3例の鼻腔、5例の咽頭より検出された。

結局、術後におけるこれらの細菌の検出率は鼻腔で計6例 (15.0%,  $p=0.0255$ : Fisher), 咽頭で計13例 (32.5%,  $p=0.0160$ : Fisher) となり、これらの菌群は術後には有意に増加してくる傾向にあるという成績であった。術前に菌が検出され、術後にその菌数が減少した症例は2例のみ (No. 31, No. 33) で、その意味では Fig. 1の MRSA 検出例に似かよった成績であるともいえたが、術後に鼻腔と咽頭から同種の細菌が検出されたのは *P. aeruginosa* の1例 (No. 37) のみであり、両検体から同時に同一菌が検出される例が多かった MRSA とは異なっていた。

## 3. 検出された細菌と使用抗菌薬との関係

Table 2の a) および b) に術後3日目に鼻腔と咽頭から検出された細菌と使用抗菌薬との関係を示す。

ただし、表中には検出された細菌と抗菌薬との関係をより明確にするために、それぞれの菌種が基本的に示す耐性機序に従ってグループ分けしてある。CTMとCMZあるいはFMOXの使用例が少なく、CEZ使用例

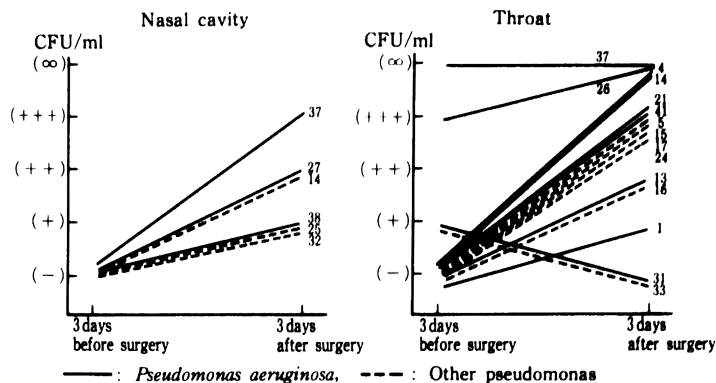


Fig. 5. Detection of glucose non-fermenting gram-negative rods from nasal cavity and throat before and after gastrointestinal surgery.

Table 2. Correlation between isolated bacteria and postoperative chemotherapy

a) Nasal cavity

| Antibiotics<br>(No. of cases) | MRSA      | MSSA      | <i>E. coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>Enterobacter</i> spp.<br>& <i>S. marcescens</i> * | <i>P. aeruginosa</i> | Other<br>pseudomonas |
|-------------------------------|-----------|-----------|----------------|----------------------|--|----------------------|----------------------|
| Cefazolin (28)                | 4 (14.3%) | 5 (17.9%) | 1 (3.6%)       | 1 (3.6%)             | 6 (21.4%)  | 2 (7.1%)             | 2 (7.1%)             |
| Cefotiam (2)                  | 1         | 0         | 1              | 0                    | 1  | 0                    | 0                    |
| Cefmetazole (2)               | 0         | 1         | 0              | 0                    | 0  | 1                    | 1                    |
| Flomoxef (8)                  | 3         | 1         | 0              | 0                    | 1  | 0                    | 0                    |

$$\chi^2=17.763, \Phi=18, p=0.4713$$

b) Throat

| Antibiotics<br>(No. of cases) | MRSA      | MSSA      | <i>E. coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>Enterobacter</i> spp.<br>& <i>S. marcescens</i> * | <i>P. aeruginosa</i> | Other<br>pseudomonas |
|-------------------------------|-----------|-----------|----------------|----------------------|--|----------------------|----------------------|
| Cefazolin (28)                | 7 (25.0%) | 3 (10.7%) | 2 (7.1%)       | 5 (17.9%)            | 13 (46.4%)   | 5 (17.9%)            | 3 (10.7%)            |
| Cefotiam (2)                  | 1         | 0         | 2              | 0                    | 1  | 0                    | 1                    |
| Cefmetazole (2)               | 0         | 0         | 0              | 0                    | 0  | 0                    | 0                    |
| Flomoxef (8)                  | 4         | 0         | 0              | 0                    | 1  | 3                    | 1                    |

$$\chi^2=30.392, \Phi=18, p=0.0338$$

\**K. oxytoca* was included in this group.

のみに偏っているが、 $\chi^2$  検定によっては咽頭ではこれらの4薬剤間において検出される各種細菌のパターンは有意に異なっているという結果であった。すなわち、CEZ使用例ではFMOX使用例に比して、*K. pneumoniae*、*Enterobacter* 属、*S. marcescens* 等の検出例が多いという成績であった。鼻腔での検討成績は  $p=0.4713$  で、有意差は認められなかった。

4. 胃チューブ抜去後の細菌の変動

胃チューブを抜去するまでの術後の経過は患者によって異なるが、胃チューブ抜去後5日目の鼻腔と咽頭の細菌を調べ、術前・術後のそれと比較した成績を Figs. 6, 7 に示す。また、それぞれの菌種毎に  $\chi^2$  検定したもののうち、推計学的に有意であると判定されたものについては図中に※印をつけたが、次のような特徴が見られ

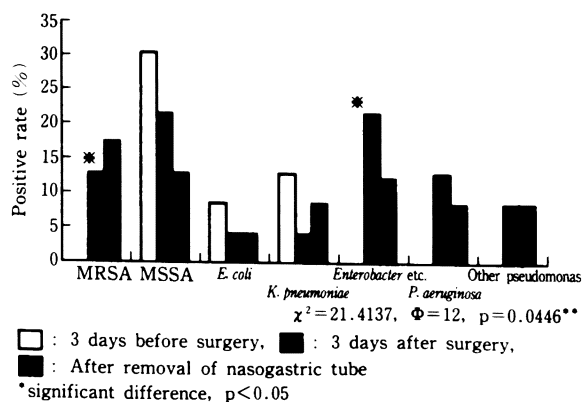


Fig. 6. Changes in intranasal bacteria before and after gastrointestinal surgery.

た。

第1は、MRSA においては咽頭より鼻腔において胃チューブ抜去後も消失しない傾向にあること、第2は、主としてセファロスポリナーゼ型のβ-ラクタマーゼを産生する *Enterobacter* 属等は、術後3日目の検査で高

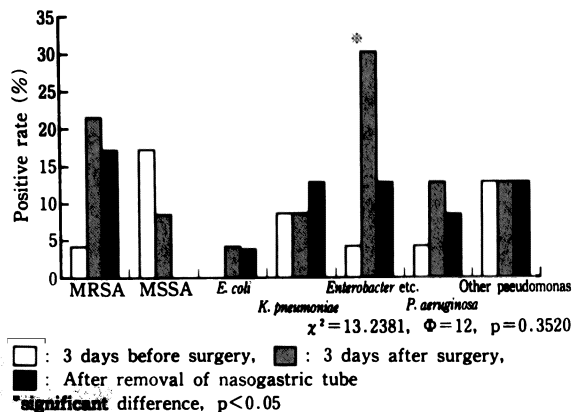


Fig. 7. Changes in pharyngeal bacteria before and after gastrointestinal surgery.

率に検出される傾向にあること、第3は、MSSA を除いたこれらの細菌は胃チューブ抜去後5日を経過しても咽頭や鼻腔から簡単には消失しないということである。

5. 鼻腔・咽頭からの検出細菌と糞便内細菌との関係  
術前3日目の鼻腔、咽頭及び糞便内の細菌検査で黄色ブドウ球菌が検出された成績のみを Table 3 に示す。

術前に鼻腔あるいは咽頭より MRSA が検出されていた5例中2例では糞便からも MRSA が検出された。これらの症例では、術後にきわめて大量の MRSA が検出されている。

術前には MRSA は検出されず、術後に鼻腔あるいは咽頭より MRSA が検出された症例は8例であったが、これらの症例のうち、糞便から MRSA が検出された症例は1例もなかった。このグループの術後における MRSA の菌量は、術前より MRSA が検出されていた例に比して少ない傾向にあった。ことに鼻腔でその傾向にあった。また、この中の4例においては、糞便から MSSA が検出されているが、術前・術後を通じて MSSA が検出された症例は少なかった。

*mecA* 遺伝子の検索は、術前の鼻腔、咽頭、糞便、お

Table 3. Results on *Staphylococcus aureus* positive cases from nasal cavity, throat and feces before and after gastrointestinal surgery

|                              |     | MRSA         |     |         |     |         |     |               |     |         |     | MSSA         |        |       |               |        |
|------------------------------|-----|--------------|-----|---------|-----|---------|-----|---------------|-----|---------|-----|--------------|--------|-------|---------------|--------|
|                              |     | Preoperative |     |         |     |         |     | Postoperative |     |         |     | Preoperative |        |       | Postoperative |        |
|                              |     | Nasal        |     | Throat  |     | Feces   |     | Nasal         |     | Throat  |     | Nasal        | Throat | Feces | Nasal         | Throat |
|                              |     | Culture      | PCR | Culture | PCR | Culture | PCR | Culture       | PCR | Culture | PCR | Culture      |        |       | Culture       |        |
| MRSA positive before surgery | 1   | -            | -   | +       | +   | -       | -   | +             | -   | -       | -   | -            | -      | -     | -             | -      |
|                              | 4   | ≡            | +   | -       | -   | +       | -   | ∞             | +   | ∞       | +   | -            | -      | -     | -             | -      |
|                              | 12  | ≡            | +   | -       | -   | -       | -   | ∞             | +   | ∞       | +   | -            | -      | -     | -             | -      |
|                              | 28  | -            | -   | ≡       | +   | -       | -   | ∞             | +   | ∞       | +   | -            | -      | -     | -             | -      |
|                              | 35  | ≡            | +   | -       | -   | ∞       | +   | ∞             | +   | ∞       | +   | -            | -      | -     | -             | -      |
| MRSA positive after surgery  | 3*  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | ≡       | +   | -            | -      | -     | +             | -      |
|                              | 9   | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | +       | +   | -            | -      | -     | -             | -      |
|                              | 14* | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | +       | -   | -            | -      | ≡     | -             | +      |
|                              | 18  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | ≡             | +   | ∞       | +   | -            | -      | +     | -             | -      |
|                              | 19  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | ∞             | +   | ∞       | +   | -            | -      | -     | -             | -      |
|                              | 26  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | ≡       | +   | -            | -      | +     | -             | -      |
|                              | 27  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | ∞             | +   | ≡       | +   | -            | -      | -     | -             | -      |
| 40*                          | -   | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | ≡   | +       | ≡   | -            | +      | -     | -             |        |
| MSSA positive before surgery | 2   | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | -   | -            | ∞      | +     | -             | -      |
|                              | 7   | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | -   | -            | +      | -     | -             | -      |
|                              | 20  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | -   | +            | +      | -     | ∞             | ≡      |
|                              | 22  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | -   | ≡            | ≡      | -     | -             | -      |
|                              | 23  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | -   | ≡            | -      | -     | +             | -      |
|                              | 25  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | -   | ≡            | -      | -     | +             | -      |
|                              | 30  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | -   | +            | +      | +     | -             | -      |
|                              | 33  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | -   | -            | ≡      | ≡     | -             | -      |
| 38                           | -   | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | +   | -            | ≡      | ≡     | -             |        |
| MSSA**                       | 11  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | -   | -            | -      | -     | ≡             | -      |
|                              | 16  | -            | -   | -       | -   | -       | -   | -             | -   | -       | -   | -            | -      | -     | ∞             | ∞      |

\*MRSA and MSSA positive cases, \*\*MSSA positive after surgery

よび術後の鼻腔、咽頭について実施しているが、塗布培養で  $10^2$ CFU/ml 以下の MRSA の発育しか認められなかった術前の糞便 1 検体と術後の鼻腔と咽頭の各 1 検体は *mecA* 陰性と判定された。培養で MRSA が検出されたその他の検体ではすべて *mecA* 陽性、MSSA が検出された検体ではすべて *mecA* 陰性と判定された。

一方、糞便採取が可能であった術前と術後の腸管内細菌の検索とその薬剤感受性も検索したが、術後に鼻腔や咽頭から検出されたグラム陰性桿菌と術前に糞便より検出されたグラム陰性桿菌の菌種と薬剤耐性パターンが同じであった症例は 40 例中 16 例 (40%) みられた。菌種の内訳は *E. coli* 2 例、*K. pneumoniae* 5 例、*K. oxytoca* 2 例、*E. cloacae* 2 例、*E. aerogenes* 2 例、*S. marcescens* 3 例、*P. aeruginosa* 2 例 (2 菌種が同時に検出された 2 例を含む) であった。*P. aeruginosa* やその他のブドウ糖非発酵菌が鼻腔や咽頭から検出されている症例では、腸管内にそれらが棲息していることを確認できない症例が多くみられた。

なお、 $H_2$  ブロッカーが使用された症例は 6 例認められたが、非使用例に比して特定の菌が検出されやすいと

いった現象はみられなかった。

### 6. 術後感染症例

術後感染症についてまとめた成績を Table 4 に示す。術後肺炎を惹起した症例が 3 例 (1 例死亡)、腹腔内膿瘍が 1 例、創感染に腹腔内感染合併例が 1 例、創感染が 1 例、創感染に縫合不全合併例が 1 例、縫合不全が 1 例の計 8 例という結果であった。縫合不全の 1 例を除いて、いずれも術後 5 日目以降に発症している。これらの術後感染症の起炎菌として確定あるいは推定された細菌と、術前・術後に鼻腔および咽頭より検出された細菌との関係を見ると、術前 3 日目に比して術後 3 日目には症例 1 の縫合不全の症例を除いて鼻腔及び咽頭、ことに咽頭から (卅) 以上の菌量を示す細菌が検出されていることが注目された。しかも、鼻腔と咽頭から同一菌種の細菌が検出されている。ただし、*E. coli* や *Klebsiella* 属については、必ずしもそれらが一致していないという成績であった。

## III. 考 察

医療が高度化するにつれ、気道や血管を確保するため

Table 4. Correlation between causative bacteria in postoperative infection and bacterial isolates from nasal cavity or throat

| Case no. | Diagnosis      | Postoperative infection |                                       |                                     | Isolated bacteria |                          |  |
|----------|----------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|--------------------------|--|
|          |                | Onset day               | Diagnosis of infection                | Causative bacteria                  | Clinical material | 3 day before surgery     | 3 days after surgery   |
| 14       | Esophageal ca. | 5                       | Pneumonia (death)                     | MRSA<br><i>P. aeruginosa</i>        | Nasal             | (-)                      | <i>A. lwoffii</i> (卅)  |
|          |                |                         |                                       |                                     | Throat            | (-)                      | MRSA (+)<br>MSSA (+)<br><i>P. aeruginosa</i> (∞)                           |
| 19       | Esophageal ca. | 9                       | Pneumonia                             | MRSA                                | Nasal             | (-)                      | MRSA (∞)<br><i>E. coli</i> (卅)   |
|          |                |                         |                                       |                                     | Throat            | (-)                      | MRSA (∞)<br><i>E. coli</i> (卅)   |
| 36       | Rectal ca.     | 5                       | Pneumonia                             | Not detected                        | Nasal             | (-)                      | <i>E. aerogenes</i> (∞)  |
|          |                |                         |                                       |                                     | Throat            | (-)                      | <i>E. aerogenes</i> (卅)  |
| 5        | Gastric ca.    | 7                       | Intraperitoneal abscess               | <i>P. aeruginosa</i>                | Nasal             | (-)                      | (-)  |
|          |                |                         |                                       |                                     | Throat            | <i>K. pneumoniae</i> (卅) | <i>K. oxytoca</i> (卅)<br><i>E. cloacae</i> (卅)<br><i>A. anitoratus</i> (卅) |
| 16       | Gastric ca.    | 7                       | Wound & intraperitoneal infection     | Not detected                        | Nasal             | (-)                      | MSSA (∞)   |
|          |                |                         |                                       |                                     | Throat            | (-)                      | MSSA (∞)<br><i>A. lwoffii</i> (卅)  |
| 27       | Rectal ca.     | 7                       | Wound infection & anastomotic leakage | MRSA                                | Nasal             | (-)                      | MRSA (∞)<br><i>P. aeruginosa</i> (卅)                                       |
|          |                |                         |                                       |                                     | Throat            | (-)                      | MRSA (卅)<br><i>C. freundii</i> (∞)   |
| 28       | Rectal ca.     | 10                      | Wound infection                       | <i>E. coli</i><br><i>K. oxytoca</i> | Nasal             | <i>E. coli</i> (+)       | MRSA (∞)   |
|          |                |                         |                                       |                                     | Throat            | MRSA (卅)                 | MRSA (∞)   |
| 1        | Rectal ca.     | 2                       | Anastomotic leakage                   | <i>P. aeruginosa</i>                | Nasal             | (-)                      | MRSA (+)   |
|          |                |                         |                                       |                                     | Throat            | MRSA (+)                 | <i>P. aeruginosa</i> (+)   |



にカテーテルを挿入する機会が増えているが、これらの症例においては、感染防止のために抗菌薬を長期間に渡って使用することも多くなっている。しかしながら、気道や血管内にカテーテルを挿入すること自体、患者を易感染状態にすることもできる。いかに強力な抗菌薬を使用したとしても、ヒトの常在細菌叢はやがては耐性菌に置き換えられ、菌交代現象から菌交代症へと発展していく。菌交代によって異常増殖した細菌は、門脈を経て血管内に迷入し、菌血症あるいは敗血症の誘因となる。一方、気管内や食道内にカテーテル類を挿入すると、腸管内の細菌は容易に咽頭に達し、時に嚥下性肺炎の誘因となる。最近多く見られる MRSA による院内感染はこのような環境下において発生したものである<sup>9)</sup>。

このような観点からすれば、ハイリスク状態の患者に対しては、咽頭や糞便内の細菌叢を常時チェックし、その患者に常在する細菌叢の動態を把握しておくことがきわめて大切なこととなってくる。

しかしながら、本邦においては細菌培養における保険点数は低く、採算に見合うだけの最低限の検査しか行わない習慣が定着し、細菌叢をチェックすることなどはほとんど顧みられていない。加えて、抗菌薬の開発が進むにつれ、起炎菌を検索するよりも、広領域の抗菌薬を empiric に使用すれば良いとの風潮もそれに拍車をかけている。その結果が MRSA による院内感染を生むという皮肉な結果につながっている。

このような現状を踏まえて、細菌検査に見合うだけの最低限度の倍地を用い、鼻腔、咽頭あるいは糞便中の培養可能な細菌を検索し、患者の状態を把握することができないかと考えたのが本研究の主旨である。

本来、上述したような菌交代症が引き起こされる状態を検証するためには、より高度で複雑な基礎疾患を有する患者が対象となる。しかし、それらの患者では様々な要因を含むことになり、解析の上では必ずしも容易ではない。ことに白血球の機能が低下しているような症例においては、きわめて困難なことである。そのことを考慮に入れて、ここでは白血球機能に異常の見られない、主として消化器系の手術を必要とする患者を対象として、術前3日前と術後3日目の鼻腔と咽頭の細菌を主として検索することから始めた。咽頭と鼻腔の細菌検査を対象とした理由は、これらの患者では手術後経鼻的に胃腔内チューブが挿入されているからである。ただ、その留置期間と、術後の感染予防に用いられる抗菌薬の使用期間はそれぞれの症例によって異なっている。その点を配慮し、胃腔内に挿入されたチューブを抜去してからの検索はその5日後に設定した。

また、我々<sup>9)</sup>の乳児における黄色ブドウ球菌の研究より、成人でもなんらかのハンディキャップを有している患者においては、糞便から黄色ブドウ球菌が検出される

はずと考え、あわせてその検索を行った。

結局、この研究期間中に見られた術後感染症は、創感染のような軽症例まで含めると8例であったが、この8例にみられる特徴は、術前の細菌検査に比して術後3日目の鼻腔、ことに咽頭からは MRSA や *P. aeruginosa*、あるいは腸内細菌科に属する大量の細菌が検出されていたということである。そして、術後感染症の起炎菌と推定または確定された細菌のほとんどがこれらの鼻腔中あるいは咽頭より検出される細菌と同種の細菌であったことである。ただし、腸内細菌科に属する細菌については、必ずしも合致していない。本来なら、術後3日目の腸管内細菌叢の変動を調べたいところであるが、術後3日目では糞便が採取されることはきわめて特殊であって、たとえ検査材料が採取できたとしても、その結果は必ずしも腸管内の細菌叢を正しく反映しているとは限らないという盲点をも有している。

いずれにしても、この研究の結果判明したことは、予想以上に咽頭や鼻腔から MRSA をはじめとする黄色ブドウ球菌や腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌、あるいは *P. aeruginosa* 等のブドウ糖非発酵菌が検出されるということである。また、これらの細菌の検出状況は、術後感染を起こした例を除いては、鼻腔と咽頭というきわめて隣接した部位の検体でありながら微妙に異なっているということである。

得られた成績における第一の特徴は、術前では MRSA を除いたこれらの細菌の検出率は鼻腔よりも咽頭で勝るが、MRSA のみは鼻腔から多く検出されるということ、第二は、術後にはほとんどの細菌で鼻腔よりも咽頭からの検出率が勝り、しかも術前に検出されていた菌は咽頭では減少し、術前に検出されていなかった細菌が新たに検出されるということである。

第三は、手術後3日目では *Enterobacter* 属のようなセファロスポリナーゼ型の  $\beta$ -ラクタマーゼを産生する菌が有意に増加してくるということである。

第四には、胃チューブ抜去後は咽頭細菌は減少の傾向を示すが、その減少率は予想外に緩慢で、鼻腔の MRSA は特に消失し難いということである。

もちろん、上述した成績は使用されている抗菌薬の各種細菌に対する感受性の違いなども影響している。その意味では検出された細菌の使用抗菌薬に対する感受性を調べることが重要な意味を持つが、当初に述べたように、現在の医療保険体制の中で経費をかけずに検査をする目的からは、感受性検査まで厳密に調べてその関連性を追求しなくても、それぞれの検出菌の基本的な耐性機序に従って分類すれば、十分に解析できるという結果であった。

なお、術前・術後を通じて同じ菌種が鼻腔あるいは咽頭と腸管から検出されている症例については、それが果

たして完全な同一菌であるか否かということについては、今回は残念ながら詳細な生物学的性状の検討までは行っていない。しかしながら、感受性試験と同様、その性状を厳密に調べなくても、臨床ではこれらの細菌が検出されていることを把握することが重要であるという成績であった。

術後感染については、成績の項で述べたように、不幸にして1例の術後感染死亡例を経験したが、その他の術後肺炎例でも、検出される細菌があらかじめ予測され、それが主治医の心構えになったということがあった。しかしながら、そのことを的確に表現する指標のないことが残念である。

この研究を通じて、検体中にわずかに含まれる細菌を、詳細かつ正確に検出する方法はないかということ、現在の培養による検査法では結果が判明するまでに時間がかかり過ぎるということを感じた。術後肺炎例においても、主治医に情報を提供したとはいえ、検出された細菌が判明するのは手術後5日目であるという問題が含まれる。簡便でなおかつ迅速に判定できる方法が確立されれば、術前・術後細菌叢の把握はさらに正確なものになったはずである。のみならず、主治医に与える情報もより正確になってくるはずである。

ことに、そのことは糞便の細菌培養について考えさせられた。術後3日目での糞便採取の方法もさることながら、糞便中の好気性菌だけでも半定量的に検出するためには、様々な選択培地を用いて塗抹培養しないと、わずかに混在している細菌を釣菌することは不可能である。つまり、抗菌薬投与後に菌交代現象として異常に増殖してくる *Enterobacter* 属や *Citrobacter* 属あるいは MRSA を含む黄色ブドウ球菌や *P. aeruginosa* 等といった菌をあらかじめ正確に検出することはできない。

その意味では、今回 MRSA の検出に *mecA* 遺伝子検出用の DNA 診断法を取り入れたことは特記すべきこと

であろう。しかし、現在の *mecA* 遺伝子検索法をもってしても、糞便中のわずかな MRSA を直接検出するには  $10^3$ CFU/チューブ程度の菌量がなければ検出できないという問題もある。

将来は MRSA に限らず、主要な細菌が培養という手段を用いずに、迅速でしかも定量的に同定できるような検査法の確立が必要である。

#### 文 献

- 1) 蟻田 功, 他 (院内感染対策の手引き作成委員会): 院内感染対策の手引き。—MRSA に注目して— (厚生省国立病院課・国立療養所課監修)。南江堂, 東京, 1992
- 2) 蟻田 功, 他 (院内感染対策専門家会議): 院内感染対策ポケットマニュアル (厚生省健康政策局指導課監修)。ヘルス出版, 東京, 1994
- 3) 生方公子, 杉浦 睦, 紺野昌俊, 国井乙彦, 冲永功大, 小林国男, 井上松久: 鼻腔内黄色ブドウ球菌保菌者に対する mupirocin 鼻腔用軟膏の臨床的検討。Chemotherapy 41: 1125~1138, 1993
- 4) 由良二郎, 他 (日本外科感染症研究会): 日本外科感染症研究, 第2巻 (日本外科感染症研究会編)。医薬ジャーナル社, 大阪, 1990
- 5) 大成 滋: 血液培養より検出されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌について。—菌の性状と患者の背景因子—。感染症学雑誌 62: 564~589, 1988
- 6) 紺野昌俊: MRSA が検出されたら。MRSA 感染症のすべて (紺野昌俊編)。医薬ジャーナル社, 大阪, 1993
- 7) Ubukata K, Nakagami S, Nitta A, Yamane A, Kawakami S, Sugiura M, Konno M: Rapid detection of the *mecA* gene in methicillin-resistant staphylococci by enzymatic detection of polymerase chain reaction products. J Clin Microbiol 30: 1728~1733, 1992
- 8) 生方公子: MRSA 感染症と PCR 法による *mecA* 遺伝子の検出。医学検査 42: 1020~1024, 1993
- 9) 紺野昌俊, 八森 啓: 腸内細菌叢をめぐる諸問題。—腸内細菌叢の生理学的意義。日本医師会雑誌 66: 1064~1071, 1971

## Bacterial culture of the nasal cavity, throat, and feces before and after gastrointestinal surgery, for the purpose of bacterial monitoring

Kimiko Ubukata<sup>1)</sup>, Mutumi Sugiura<sup>1)</sup>, Nobuhiko Nagaoka<sup>2)</sup>, Tadahiko Hasumi<sup>2)</sup>,  
Yuji Hanatani<sup>2)</sup>, Susumu Kodaira<sup>2)</sup> and Masatoshi Konno<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Pathology and <sup>2)</sup>Department of First Surgery, Teikyo University,  
School of Medicine, 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Bacterial culture of the nasal cavity, throat, and feces was carried out in 40 patients who underwent gastrointestinal surgery. Twenty patients had rectal or colon cancer, 11 had gastric cancer, 5 had esophageal cancer, and 4 had other diseases. Except for 2 patients, none of the patients with esophageal cancer and gastric cancer received preoperative antibiotics. Kanamycin and metronidazole were administered to patients prior to intestinal surgery. Twenty-eight patients received cefazolin as postoperative chemotherapy, 8 patients received flomoxef, 2 received cefotiam, and 2 received cefmetazole. Comparison of cultures obtained before and after surgery showed that isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from the nasal cavity and throat increased markedly, from 2 to 8 patients and from 2 to 13 patients, respectively. In 6 patients with more than  $10^3$ CFU/ml of bacteria, MRSA was isolated from both the nasal cavity and throat. In these MRSA-positive patients, cultures for MRSA remained positive after removal of the nasogastric tube. In patients in whom methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) was isolated from the nasal cavity and throat before surgery, the bacteria were eradicated by postoperative chemotherapy in most cases. Before surgery, gram-negative organisms were isolated from the nasal cavity and throat in only a few patients, but the isolation rates of these bacteria increased significantly following postoperative chemotherapy. In particular, the isolation rates of *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas* spp, and *Acinetobacter* spp were high. Cultures for these bacteria remained positive after removal of the nasogastric tube. Postoperative these bacteria remained positive after removal of the nasogastric tube. Postoperative infection occurred in 8 patients. In all but 1 patient, the onset was 5 days or more after surgery. The causative bacteria suspected or identified were mainly MRSA and *Pseudomonas aeruginosa*. It was noted that these bacteria had been isolated from the throat 3 days after surgery. The results of this study suggest that performing bacterial culture (monitoring culture) of the nasal cavity and throat before and after gastrointestinal surgery is useful for the prevention of postoperative infection.