

主論文の要旨

**Preoperative Biliary MRSA Infection in Patients Undergoing  
Hepatobiliary Resection with Cholangiojejunostomy:  
Incidence, Antibiotic Treatment, and Surgical Outcome**

〔胆道再建を伴う肝切除患者における術前の胆汁 MRSA 感染：  
頻度，抗菌薬治療，手術成績〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：椰野 正人 教授)

高良 大介

## 【緒言】

肝臓と肝外胆管の *en bloc* な切除は肝門部の悪性疾患に対して広く施行されている。この術式は肝細胞癌や転移性肝癌に対する肝切除と比べ難易度が高く、そのため術後合併症の発生率が高く、感染性合併症の発生は特に厄介である。この状況で問題となることは、肝門部の悪性疾患に対してはほとんどの患者で術前胆道ドレナージが必要になるということである。いくつかの研究で術前胆道ドレナージが術後の感染性合併症と強い関連があることが示されており、術前の胆汁から検出された菌が術後の感染源として同定されることが少なくない。

1980年代より、MRSA感染が世界中で増加してきた。MRSA感染は肝移植、肝切除、膵切除、食道切除、心臓手術、血管手術において術後の経過に悪影響を及ぼすことが知られている。しかしながら、我々の知る限りでは肝外胆管切除・胆道再建を伴う肝切除における術前の胆汁MRSA感染の影響に関する報告はない。本研究では胆道ドレナージ後に胆管切除を伴う肝切除を施行した患者を対象に、術前の胆汁MRSA感染に焦点を当て胆汁培養の結果に基づいた予防的抗菌薬の使用について検討した。

## 【対象および方法】

2001年1月から2009年7月までの間に、術前胆道ドレナージ後に肝外胆管切除・再建を伴う肝切除を施行した連続した350名の患者を対象とした。男性209例で女性141例、平均年齢は64±10歳(25から82歳)であった。疾患の内訳は、胆管癌284例、胆嚢癌35例、他の悪性疾患17例、良性疾患14例であった。術前に経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)を施行した症例が280例、内視鏡的経鼻胆道ドレナージ(ENBD)を施行した症例が70例だった。258例(70.9%)が当科紹介前に前医で胆道ドレナージが施行されていた。外瘻でドレナージされた胆汁は全ての患者で最低週に1回培養検査を施行した。これら350例の患者に対して、胆汁MRSA感染に焦点を当て検討した。

## 【結果】

### 術前胆汁培養

対象とした350例の患者のうち、14例(4.0%)が術前胆汁培養でMRSA陽性であり、246例(70.3%)でMRSA以外の細菌が検出され、残りの90例(25.7%)は術前胆汁培養陰性であった。それぞれの患者群の特徴をTable 1に示す。胆汁培養でMRSA陽性であった14例のうち13例(92.9%)は前医で胆道ドレナージを施行されており、この割合は他の患者群と比べて有意に高率であった。この13例中4例は当院入院時の胆汁培養で既にMRSAが陽性であった。術前胆管炎はMRSA陽性群で有意に高率であった。他の臨床因子および手術因子は3群間で有意差を認めなかった。

術前胆汁培養陽性であった260例から全部で443の細菌が同定された(Table 2)。最も多かったのは *Enterococcus* 属(21.4%)で、次いで *Staphyrococcus* 属(16.7%)、*Krebsiella* 属(12.9%)、*Enterobacter* 属(9.0%)の順であった。MRSA陽性であった14例のうち8例で他の細菌の感染も認めた。

## 胆汁 MRSA 陽性患者に対する周術期の抗生剤投与

胆汁培養で MRSA 陽性であった 14 例は全員予防的に手術 2 時間前にバンコマイシン(以下 VCM)を 1 時間かけて投与し、術後 6 ないし 7 時間後に追加投与した。術中術後に VCM のみ投与したのは 2 例で、残りの 12 例は VCM に加えてグラム陰性桿菌に対して有効な抗菌薬も投与した (Fig 1)。5 例の患者(症例 5, 7-9, 13)では術後の菌血症かつもしくは腹腔内膿瘍に対して治療的に抗菌薬を使用した。

## 術後感染性合併症

胆汁培養で MRSA 陽性であった 14 例のうち 6 例(43%)で SSI を認め、創感染が 5 例で腹腔内膿瘍が 2 例であった(Table 3)。MRSA は創感染 5 例中 4 例と腹腔内膿瘍 2 例中 1 例から分離された。MRSA 陽性であった 14 例における SSI の発生は他の患者群と比べ高い傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。MRSA 陽性であった 14 例のうち 2 例(14%)に菌血症を認め、うち 1 例で MRSA が陽性であった。

対象とした 350 例のうち 13 例(3.7%)が死亡し、残りの 337 例は軽快退院した。胆汁培養で MRSA 陽性であった 14 例は高率に感染性合併症を発症したが、全例耐術した。術後入院期間は 3 群間に有意差を認めなかった。

## 術後 MRSA 感染に関連する因子

対象とした 350 例中 28 例(8.0%)に術後 MRSA 感染を認めた。術後 MRSA 感染の危険因子を同定すべく 12 の臨床因子に対して単変量解析を施行した。術前胆汁培養で MRSA 陽性、手術時間、出血量、臍頭十二指腸切除の併施、臍液瘻に有意差を認めた。これら 5 因子を用いたロジスティック回帰分析では、術前胆汁培養で MRSA 陽性と臍液瘻が術後 MRSA 感染に関連した危険因子であった(Table 4)。

## 【考察】

通常の前切除とは異なり、肝外胆管切除を伴う肝切除は胆管切除と胆管空腸吻合が必要となるため複雑で手術部位の汚染のリスクが高い。今回の研究で我々は肝外胆管切除を伴う肝切除における術前胆汁感染と術後結果について、特に MRSA に焦点を当てて分析した。かかる患者を対象として胆汁 MRSA 感染の影響を報告したのは本研究が最初である。

胆道ドレナージが胆汁の細菌感染陽性率を増加させるのは明らかである。これまでの報告によれば、胆道ドレナージを施行された患者では 47-94%で胆汁に感染を認めたのに対し、ドレナージを施行されなかった患者では感染は 20%以下であった。胆汁から分離された細菌で最も多かったのが *Enterococcus* 属や *Escherichia coli* であった。*Staphylococcus* 属はこれらより少なく、MRSA に言及しているのは 2 つの報告のみである。本研究では術前胆道ドレナージを施行した患者の 3/4 で胆汁培養陽性であり、最も多かったのが *Enterococcus* 属であった。この結果はこれまでの報告とほぼ同様であった。一方、*Staphylococcus* 属は 2 番目に多くその頻度は 16.7%(=74/443)で、MRSA は 14 例(4.0%)の患者に認められた。以前の報告と我々の結果の違いは以下の 2 つの理由があると思われる。1 つは本研究では 70%以上の患者が前医で胆道ドレナージを施

行されており、このことが院内感染の割合を増加させたことである。もう1つの理由は以前の報告の多くが下部胆管閉塞に対する膵頭十二指腸切除術を対象に含めているのに対し、本研究では肝門部疾患に対するより複雑な胆管切除を伴う肝切除を対象としているためである。

MRSA 感染が術後に悪影響を及ぼすことはよく知られている。Sanjay らは膵頭十二指腸切除後の MRSA 感染は入院期間延長、創感染や肺炎の増加、術後出血の危険の増大と関連していると報告している。術後の MRSA 感染を予防するには保菌状態の調査と除菌が推奨されている。我々は術前の MRSA 除菌を施行しなかったが、術後の MRSA 感染が 8.0%であったことは許容範囲内と考える。術前の MRSA 感染予防の観点からは、胆道ドレナージに伴う胆汁 MRSA 感染は厄介であり除菌不可能である。そのため、周術期の慎重な管理と適切な抗菌薬使用が必須である。

多くの報告で同一の菌種による胆汁培養陽性と感染性合併症の関連が指摘されている。これらの結果は術後の感染性合併症を減少させるには胆汁培養に基づいた特定の予防的抗菌薬投与の重要性を強く支持している。それゆえ、胆汁培養で MRSA 陽性であった患者全員に対し VCM を使用した。Sudo らは、胆汁培養に基づいた予防的抗菌薬使用により胆道ドレナージ後の膵頭十二指腸切除後の感染性合併症の割合はドレナージ非施行群と同様の割合まで低下したと報告している。本研究では、胆汁培養で MRSA 陽性であった患者における術後感染性合併症の割合は多い傾向にあり、創感染の割合は胆汁培養陰性と比較し多かった。しかしながら他の合併症の発症はほぼ同等であった。術後入院期間についても差はなく、死亡率も低かった。今回の結果は、胆汁培養に基づいた予防的抗菌薬の選択を支持するものである。胆汁培養で MRSA 陽性である場合には、予防的 VCM 投与が望ましい。

#### 【結論】

術前胆汁 MRSA 感染は、その頻度は多くないものの、胆管空腸吻合を施行する胆管切除を伴う肝切除では術後の MRSA 感染の独立した危険因子である。このような困難な状況でも VCM を含む適切な抗菌薬を胆汁培養の結果に基づいて使用することにより、安全に高難度肝切除術を施行することが可能である。