

**DRUG RESISTANCE OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DETECTED IN  
CHRONIC OTITIS MEDIA IN OUR DEPARTMENT  
… WITH MAIN REFERENCE TO METHICILLIN-CEPHEM-RESISTANT  
*S. AUREUS* …**

H. Tanaka, M. Tomiyama and Y. Nakano

(Department of Otorhinolaryngology Niigata University School of Medicine)

A study was done on isolates of *Staphylococcus aureus* detected by bacteriological examination from patients with chronic otitis media, including those with chronic suppurative otitis media and cholesteatoma, who were examined at our department during an 11-year period between 1977 and 1988.

Annually, the subjects were examined for the percentage of *S. aureus* among the detected bacteria and pattern of its drug resistance. With regard to methicillin-cep-

hem-resistant *S. aureus* in particular, the mechanism of resistance was discussed from the viewpoint of the rate of resistance to minocycline, antimicrobial drugs of the pyridone-carboxylic acid group, etc. and the minimum inhibitory concentration of cefazolin, cefmetazole and aminohydroxybenzylpenicillin / clavulanic acid. The rate of detection in inpatients was compared with that in outpatients for assessing the significance of hospital infection.

**当科の慢性中耳炎より検出される  
*S. aureus* の薬剤耐性  
—MRSA を中心にして—**

田中 久夫 富山 道夫 中野 雄一

新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室  
(主任 中野 雄一 教授)

**はじめに**

耳鼻咽喉科領域の感染症は、化学療法剤の開発にともない以前は治療が困難と思われた細菌、真菌、ウイルスまで対処できるようになった。しかし、逆に従来にはなかったタイプの耐性菌が出現し、その様相はかなり変わってきている。とりわけ、慢性中耳炎では保存

の療法にて感染病巣の除去が難しく耳漏が消長するため、長期間抗生物質を使用する機会が多く耐性を生じやすい。

当科での真珠腫性中耳炎を含めた慢性中耳炎症例の耳漏よりの細菌学的検査でも、1982年よりこれまでのペニシリン耐性黄色ブドウ球菌 (PcRSA と略す) とは異なった耐性パ

ターンの黄色ブドウ球菌が検出されるようになった。これは、Methicillinに代表されるPcRSA用ペニシリンとセフェム系抗生物質の両者に耐性を有する黄色ブドウ球菌で、いわゆるMRSA（Methicillin-Cephem耐性黄色ブドウ球菌）と呼ばれるものである。使用される抗生物質のほとんどを占めるペニシリン系とセフェム系抗生物質に耐性を持つため、治療に苦慮する場合が多く臨床的に問題となる。

対 象

対象は、1977年から1987年までの11年間に当科で真珠腫性中耳炎を含めた慢性中耳炎の耳漏より細菌学的検索を行った2054例5085株のうち*S. aureus*を検出した792株（15.6%）である。

方 法

耳漏の採取は、Medical Wire & Equipment社製 traswabにて鼓室内または外耳道最深部より行った。薬剤感受性については、昭和1濃度ディスク法で-、1+、2+、3+の4段階に判定し、2+、3+を感受性株、-、1+を耐性株とした。MICについては、日本化学療法学会の定めた方法で測定した。

結 果

(1) *S. aureus* 検出率の年次推移 (図1)

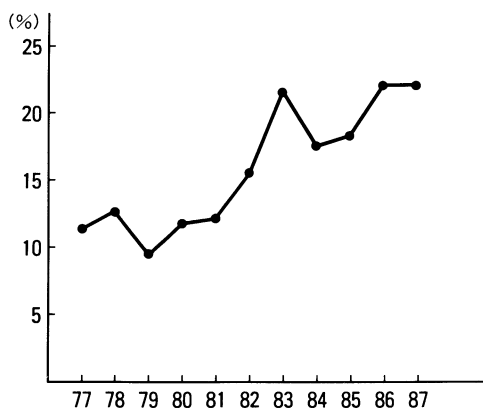


図1 *S. aureus*検出率の年次推移

*S. aureus*は、1977年から1980年までは平均11.3%であったが、1981年から1984年では18.0%、1985年から1987年では20.7%と検出率が増加している<sup>1)2)</sup>。

(2) *S. aureus* 中のMRSA、PcRSA 検出率年次推移 (図2)

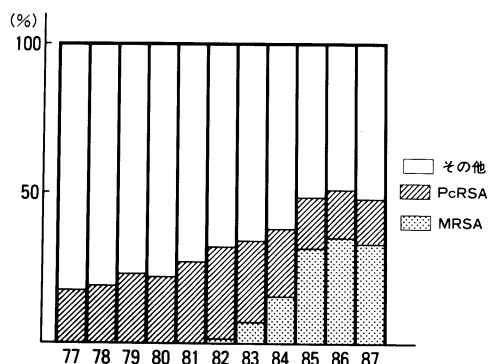


図2 *S. aureus*の中でのMRSA、PcRSAの検出率

MRSAは、1982年以前にはまったく検出されていない。初めて1982年1.7%検出されて以来、83年6.9%、84年15.3%、85年31.5%と急増している。86年と87年の検出率はほぼ85年と同じ水準であり、最近2~3年は30~35%の検出率で安定している。

PcRSAの検出率は、20~30%の検出率であったが、MRSAの増加とともに1985年頃より検出率が減少傾向を示している。

なお今回MRSAとして取り扱ったものは、MCIPCとCEZがともに耐性を示したもので、PcRSAとしたものは、ABPCには耐性を示すがMCIPCやCEZに感受性を持つものとした。

(3) MRSAのMCIPC、CEZ以外の抗生物質に対する感受性 (表1、図3)

ペニシリン系のABPCでは、ほぼ全株耐性を示した。セファマイシン系のCMZには18%が感受性を持ち、アミノ配糖体系のGMまたはDKBでは56%と約半数が感受性株であった。テトラサイクリン系のMINOには94%、

表1 MRSAのMICIPC、CEZ以外の抗生物質に対する感受性率

抗生物質	感受性率 (%)
ABPC	1
CMZ	18
GM(DKB)	56
MINO	94
NFLX(OFLX)	90
ST	98

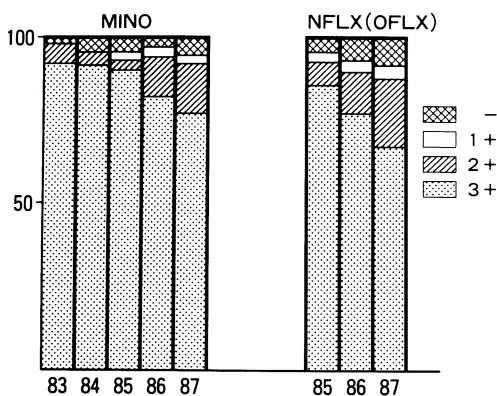


図3 MINO、NFLX (OFLX) 感受性の年次推移

新キノロン系抗菌剤のNFLX または OFLX 90%、合成抗菌剤のST98%と大多数が感受性株で占められた。

MRSA 治療の第一選択と言われている MINO と NFLX (OFLX) の感受性試験の結果を年次別に図3で示した。感受性株と耐性株の割合は、年を重ねるごとにやや耐性株が増加している傾向があるが、さほど大きな変化は認められない。しかし大多数を占める感受性株に着目すると3+を示すものが減少し、2+のものが増加している。MINO も NFLX (OFLX) もβラクタム系抗生物質に比べ安全性の問題から常用の投与量が少なく血中濃度も高くないため、2+のものでは臨床効果がさほど期待できないことが予想される。近年の耐性化傾向をより明確に解明するには、

MICの測定が必要である。

(4) MRSA の CEZ に対する MIC (図4)

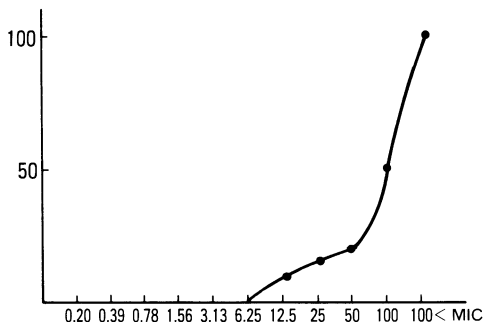


図4 MRSAのCEZに対するMIC

全株ともMICが6.25 μg/ml以上を示した。CEZのMICが6.25~25 μg/mlであるβ-ラクタマーゼによると思われる軽度、中等度耐性株は16%で、MICが50 μg/ml以上の細菌そのものの細胞壁の構造が変化して起こった作用点障害型(PBP-2'産生型)の高度耐性株が84%であった。当科の慢性中耳炎耳漏より検出されるMRSAの主体は、後者によるものであると考えられる。

考案

慢性中耳炎は、その病態より中耳に慢性の炎症が存在し長期間耳漏の消長を繰り返すため、手術の適応となる場合が多い。また保存的に治療を行うと抗生物質を長期間投与するので、菌交代現象や耐性獲得が問題となる。グラム陰性菌まで広いスペクトラムを有するがグラム陽性菌に比較的抗菌力が弱い第三代セフェム系抗生物質の開発とともに、当科での慢性中耳炎より検出される*S. aureus*の頻度も1980年代より増加している。慢性中耳炎耳漏より検出される*S. aureus*の検出頻度と抗生物質の使用状況は密接に関係している。

また抗生物質でもっとも頻用されている、ペニシリン系抗生物質(耐性ブ菌用ペニシリ

ンを含む)とセフェム系抗生物質のいずれにも耐性を持つMRSAと呼ばれる新しいタイプの耐性黄色ブドウ球菌が、同時期に出現した。当科でも1982年より慢性中耳炎症例の耳漏を中心として検出されるようになり急速に増加し、現在では黄色ブドウ球菌の約30~40%は、MRSAで占められている。MRSAは、多剤耐性であり抗生物質の選択が難しく治療に苦慮する場合が多い。

MRSAの耐性機構は、大きく2つに分けられる。第一に $\beta$ -lactamase大量産生による耐性である。*S. aureus*は、penicillinase以外の $\beta$ -lactamaseは確認されていないが、penicillinaseでも大量に産生されれば、セフェム系抗生物質に対しても耐性となるとされている。この種の耐性菌ではセファマイシン系抗生物質が有効とされている。当科における成績でもCMZ(セファマイシン系抗生物質)に対しては18%の感受性株があり、 $\beta$ -lactamase型の耐性株は約20%と考えられる。CEZのMIC測定結果からも、 $\beta$ -lactamase型耐性菌で多いMIC 6.25~25  $\mu$ g/mlの軽度~中等度耐性株は、16%でCMZの感受性率18%とほぼ同様な成績であった。

第二に抗生物質の作用点障害による耐性である。これは、細菌の細胞壁そのものが変化して起こると言われており、通常では検出されないPBP (penicillin-binding protein)-2'が産生されるのが特徴である。耐性は高度で、セファマイシン系抗生物質は無効である。当科の成績では、CEZのMIC測定、CMZの感受性の結果から考えると大多数の約80%は、作用点障害型の耐性と思われる。この種の耐性菌の治療はことに困難で、MINOや新キノロン系抗菌剤などが感受性を有していれば選択されるが、当科の感受性試験の結果でも近年耐性化が進み臨床的に問題となってきた<sup>3)</sup>。難治な症例では、併用療法も考え抗生物質を選択する必要がある。FOMとCMZまたは

CZON<sup>4)</sup>、CMDとLMOX<sup>5)</sup>の組合せの併用療法が有効であるとすでに報告がある。またFOMとDKBも併用効果が高く、臨床応用が期待される<sup>6)</sup>。

*S. aureus*は、慢性中耳炎の起炎菌としてもっとも重要視されている。*S. aureus*に対する治療が、耳漏のコントロールの成否を決める場合が多い。とくにMRSAは抗生物質の選択が容易ではなく、慢性中耳炎を治療する際、その病態生理とともに難治性耳漏の原因となる。MRSAと一口に言うが、MRSAは薬剤感受性試験にてペニシリン系抗生物質(耐性ブ菌用ペニシリンを含む)とセフェム系抗生物質の両者に耐性を持つ黄色ブドウ球菌の総称であり、その耐性機構も画一的でなく他の抗生物質感受性もそれぞれ異なっている。したがってMRSAの治療は、いかに優れたものでも、一つの薬剤投与方法ですべての症例をコントロールすることはできない。つまりMRSAの治療ではone patternにならずそれぞれの症例で最適の薬剤を選択し治療を行うことが重要である。

#### まとめ

真珠腫性中耳炎を含めた慢性中耳炎症例の細菌学的検索にて、*S. aureus*を検出したものを対象とし、検出率の年次変化や薬剤感受性について述べた。*S. aureus*のなかでも、MRSAの占める割合が増加している。当科で検出されるMRSAは、 $\beta$ ラクタム系以外の抗生物質に対する感受性も低下していた。CEZのMICやCMDの感受性率より $\beta$ -lactamase型耐性菌は約20%で、MRSAの耐性の機序は作用点障害型が主体と考えられた。最後にMRSAの治療方法について述べた。

#### 文 献

- 1) 今井昭雄、他：慢性中耳炎耳漏検出菌とその薬剤感受性．耳鼻 27：701-706, 1981.
- 2) 富山道夫、他：慢性中耳炎耳漏の検出菌とその薬剤感受性の変遷．日本耳鼻咽喉科

感染研究会会誌 4 : 68-75, 1986.

- 3) 出口浩一 : 各種感染症の起炎菌と各種抗菌性物質の薬剤感受性 . 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 6 : 131-135, 1988.
- 4) 横田 健 : MRSA の耐性機構からみた対策 . Progress in medicine 5 : 2679-2684, 1985.
- 5) 田中久夫、他 : Methicillin-cephem 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する Lata moxef と Cefamandole の併用療法が有効

であった 1 症例 . 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 投稿中 .

- 6) 田中久夫、他 : 慢性化膿性中耳炎に対する抗生物質併用点耳療法の in vitro での研究 , 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 4 : 88-92, 1986.
- 7) 田中久夫、他 : ホスホマイシン、ジベカシン併用療法の評価 . 今日の感染症 6 : 12-13, 1987.

---

### 質 疑 応 答

**質問** 仙波哲雄 (竹田総合病院耳鼻科)

MRSA に対しても MINO の MIC は著しく低い、臨床効果はそれほど高いものではないように思われる。貴科での使用例についての効果について。

**返答** 田中久夫 (新潟大学)

先生の御指摘どおり、MINO は、絶対的組織内濃度は低く、3+のものでも臨床有用性が低いものもある。