

DRUG SUSCEPTIBILITY OF *S.AUREUS* ISOLATED FROM PATIENTS WITH CHRONIC OTITIS MEDIA AND CANCERS

Kazuo Konoshi, Yoshiaki Nakai, Hiromasa Cho, Haruhiko Masutani,
Makoto Moriguchi, Hiramori Sakamoto, Kazuhiro Matsunaga,

Dept. of Otorhinolaryngology, Osaka City University Medical School

Drug susceptibility of *S.aureus*, isolated from otorrhea of 242 cases with chronic local infection in the middle ear (chronic suppurative otitis media 111 cases, cholesteatoma 48 cases and postoperative ears 83 cases) were examined.

S.aureus indicated high sensitivity to MINO, OFLX, FMOX, AMK and so on, and there were many kinds of antibiotics which indicated relatively good efficacy to *S.aureus*. The tendency of increasing resistance to these antibiotics was not so

obvious in these 5 years' observation.

MRSA were detected from 7 ears and they formed 10.8% of *S.aureus* isolated from otorrhea. MRSA indicated very strong resistance to many antibiotics, and only MINO, AMK, FMOX and CMZ had relatively high susceptibility.

15 strains of *S.aureus* were isolated from 105 specimens of 27 cases with cancer. These *S.aureus* were more resistant to various antibiotics than that of otorrhea.

当科で検出された *S.aureus* の薬剤感受性 — 中耳慢性炎症と担癌症例の比較 —

小西 一夫 中井 義明 長 寛正 榎谷 治彦
森口 誠 坂本 平守 松永 一博

大阪市立大学耳鼻咽喉科

<緒 言>

慢性中耳炎の保存的治療を行う上で、その target として *S.aureus* と *P.aeruginosa* が重要であるとされている。特に、*S.aureus* は近年 MRSA の増加が各科領域感染症において大きな問題となっている。今回我々は、中耳慢性炎症性病巣より検出された細菌のうち *S.aureus* について薬剤感受性を検討すると共に、担

癌症例より分離された *S.aureus* と比較検討した。

<対象及び方法>

1989年1月から12月までに当院慢性中耳炎外来にて耳漏の細菌検査を施行した慢性化膿性中耳炎111耳、真珠腫性中耳炎48耳、術後耳83耳、合計242耳を対象とした。耳漏は鼓室内または外耳道最深部より採取し、菌検査

は当院中央検査室細菌部にて行われた。

検出された*S.aureus*の薬剤感受性は1濃度ディスク法にて(≡), (≡), (+), (-)の4段階に判定し, 当科の過去の成績と比較した。又, 担癌症例は入院加療した27症例(上顎5例, 舌5例, 扁桃5例, 中耳3例, 喉頭2例, 顎下腺2例, その他5例)の105検体(尿31, 創部分泌物23, 血液16, 喀痰16, 咽頭分泌物9, 耳漏8, 糞便2)について, 同様の検索を行った。

＜結 果＞

耳漏中検出菌の頻度をTable 1に示す。*S.aureus*は65耳(26.9%)で*S.epidermidis*の77耳(31.8%)に次いで多く, 以下*Corynebacterium sp.*, *P.aeruginosa*, と続く。病型別に見ると, 慢性化膿性中耳炎では33.3%と最も多く検出され, 逆に術後耳では20%と少ない傾向にあり病型による差を認めた。耳漏からの検出菌の年次変化を見ると(Table 2), 1976年を除いては何れの年度も20~30%の高頻度を占めていた。

検出菌	病型	O.M.C. (111耳)	真珠腫 (48耳)	術後耳 (83耳)	合計 (242耳)
<i>S. epidermidis</i>		33 (29.7%)	13 (27.1%)	31 (37.3%)	77 (31.8%)
<i>s. aureus</i>		37 (33.3%)	11 (22.9%)	17 (20.5%)	65 (26.9%)
<i>Corynebacterium sp.</i>		18 (16.2%)	10 (20.8%)	18 (21.7%)	46 (19.0%)
<i>P. aeruginosa</i>		23 (20.7%)	10 (20.8%)	7 (8.4%)	40 (16.5%)
<i>Candida sp.</i>		6 (5.4%)	3 (6.3%)	11 (13.3%)	20 (8.3%)
<i>Aspergillus sp.</i>		4 (3.6%)	1 (2.1%)	12 (14.5%)	17 (7.0%)
<i>Pseudomonas sp.</i>		5 (4.5%)	4 (8.3%)	8 (9.6%)	17 (7.0%)
Anaerobes		2 (1.8%)	4 (8.3%)	6 (7.2%)	12 (5.0%)
The others Gr (+)		5 (4.5%)	3 (6.3%)	2 (2.4%)	10 (4.1%)
The others Gr (-)		20 (18.0%)	9 (18.8%)	20 (24.1%)	49 (20.2%)

Table 1 耳漏中検出菌の頻度

細菌	年度					
	1963	1976	1979	1983	1987	1988
<i>Ps. aeruginosa</i>	39% (67)	24% (51)	32% (52)	37% (88)	18% (27)	20% (55)
<i>St. aureus</i>	28% (47)	18% (38)	27% (45)	22% (53)	26% (43)	22% (62)
<i>St. epidermidis</i>	22% (38)	20% (43)	13% (21)	23% (54)	23% (35)	24% (65)
<i>Pr. inconstans</i>	12% (20)	29% (63)	33% (55)	20% (48)	4% (6)	4% (12)
<i>Corynebacterium sp.</i>	15% (26)	14% (30)	18% (30)	10% (24)	30% (46)	17% (46)
<i>Alcaligenes sp.</i>	0.6% (1)	3% (6)	3% (5)	5% (13)	0% (0)	1% (4)
<i>Pr. mirabilis</i>	22% (38)	20% (42)	9% (15)	5% (13)	5% (8)	4% (12)
<i>Streptococcus sp.</i>	11% (19)	5% (10)	11% (18)	5% (11)	5% (8)	6% (16)
<i>Achromobacter sp.</i>					3% (5)	6% (16)
<i>Pseudomonas sp.</i>					10% (16)	7% (17)
The others	2% (4)	6% (15)	12% (20)	29% (70)	13% (20)	13% (36)
<i>Aspergillus sp.</i>	3% (5)	7% (16)	12% (20)	14% (34)	8% (13)	12% (32)
<i>Candida sp.</i>	4% (6)	9% (19)	18% (30)	16% (38)	8% (13)	11% (29)
合計	171	215	161	238	153	276

Table 2 耳漏中検出菌の年次変化

1989年度の*S.aureus*の薬剤感受性を見るとMINOが最も良好で, (≡)が96.7%を占めており, 次いで, OFLX, FMOX, CMZ, AMK等は90%以上の(≡)感受性を示した。Gr(-)菌用のAZTは殆どが(-)で, その他PIPCで感受性が低い結果と成っている。(Fig 1)。(≡)以上を有効, (+)以下を無効とし1988年以前と1989年における各薬剤の効果を比較すると, 殆ど有意の差を認めなかった(Fig 2)。点耳薬として使用してきたFOMおよびLMOXに対する感受性の年次変化を見ると(Fig 3, Fig 4), FOMで1985年に一時的な感受性の低下を認めるが, 両薬剤とも明らかな耐性の増加傾向はみとめられなかった。

オキサシリン(MPIPC)及びセファゾリン(CEZ)に対する感受性が共に(-)のもの

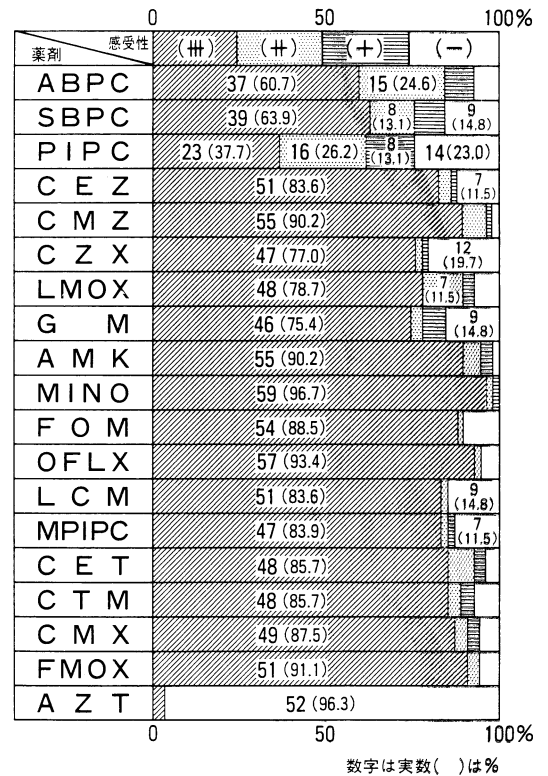


Fig 1. 耳漏より分離された *S. aureus* の薬剤感受性

のをMRSAとすると、65例中7例（10.8%）が該当し、慢性化膿性中耳炎では2.7%の出現率に対し、術後耳では23.5%、真珠腫では18.2%と病型による差が認められた。検査した薬剤の中ではMINOが最も良好な感受性を

薬剤	効果	1985～1988年		1989年	
		有効	無効	有効	無効
ABPC		70.6		85.3	
SBPC		75.9		77.0	
PIPC		68.9		63.9	
C E Z		76.9		86.9	
C M Z		92.7		96.8	
C Z X		72.9		78.6	
LMOX		83.8		90.2	
G M		67.8		78.7	
A M K		90.4		95.1	
MINO		100.0		98.3	
F O M		84.6		90.1	
OFLX		99.0		95.0	
L C M		80.7		85.2	
MPIPC		81.6		85.7	
C E T		94.4		91.1	
C T M		91.3		89.3	
C M X		88.9		91.1	
FMOX		95.9		94.7	
A Z T				96.3	

Fig 2. S. aureusの薬剤感受性

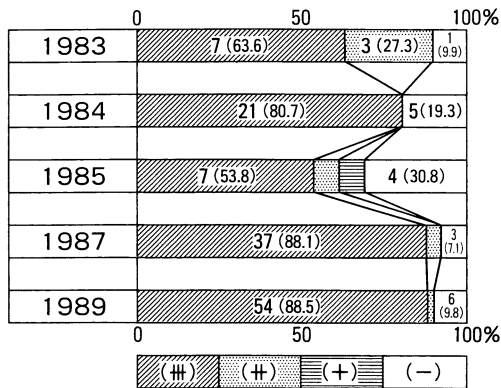


Fig 3. S. aureusのFOMに対する薬剤感受性の年次変化

示した。βラクタム剤では(++)まで含めるとFMOX, CMZ, ABPCが比較的良好な結果を示した。他の薬剤ではAMKがMINOの次ぐ感受性を示し、OFLX, FOMでは(卍)と(-)を示す群に明確に分かれた (Fig 5).

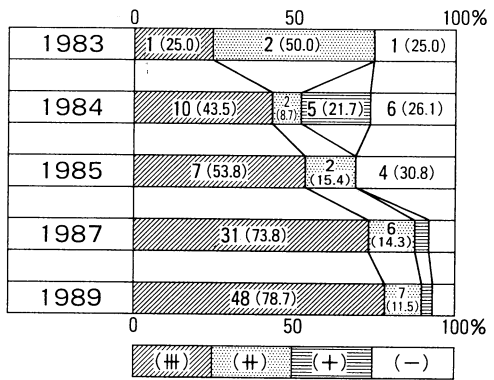


Fig 4. S. aureusのLMOXに対する薬剤感受性の年次変化

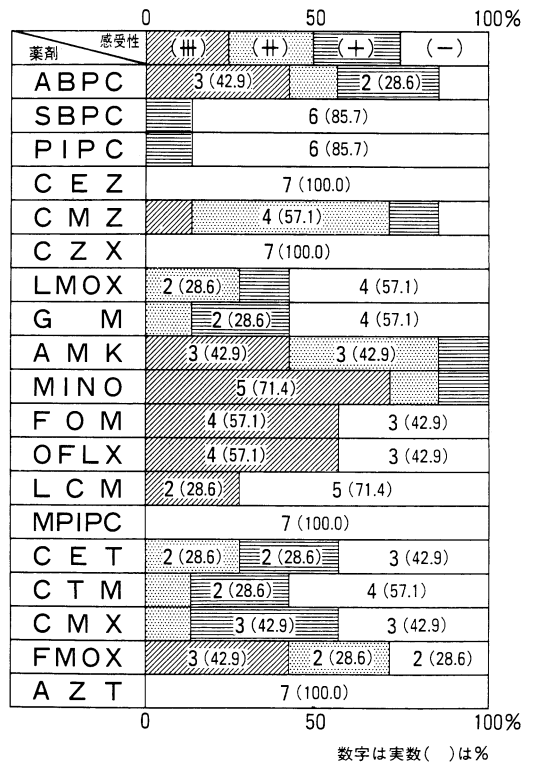


Fig 5. "MRSA"の薬剤感受性

担癌症例105検体中*S.aureus*が検出されたの15例(14.3%)で、13例に感受性検査を施行した(Fig 6)。MRSAほど高度では無いが、耳漏より分離された*S.aureus*全体と比較すると、著明な感受性の低下が認められた。MPIPCの感受性検査は5例に施行しており、(-)を示した1例はMINO(++) CMZ(++)以外すべての薬剤に(-)をしめした。

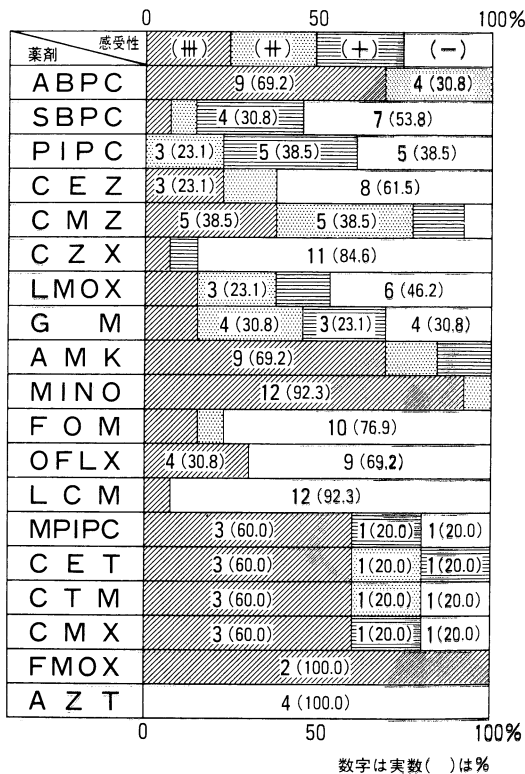


Fig 6. 担癌症例における *S. aureus* の薬剤感受性

<考 察>

慢性中耳炎の保存的療法をより有効なものにする為には、起炎菌を的確に把握し、それに適した抗生剤を選択することが必要である。我々は以前より中耳慢性炎症病巣からの分離菌の年次変化と薬剤感受性の動向について報告した⁽¹⁾。 *S.aureus*は*P.aeruginosa*と並び治療のtargetとして最も重要な細菌である。特にMRSAはその薬剤耐性の強さと毒力で近年

各科感染症領域で極めて深刻な問題となっている。

MRSAは1960年代より存在していたが、1980年代に入り第3世代セフェム剤の繁用と共に急激に増加しつつある⁽²⁾。その耐性機構はβ-ラクタマーゼの産生ではなく、β-ラクタム剤とは結合しにくいPenicilin Binding Protein (PBP-2', PBP-m 2)の産生によるとされている。これは染色体上のメチシリン-セフェル耐性遺伝子(mec-遺伝子)により支配されている。mec-遺伝子は*S.aureus*の染色体DNAの組み換え能を上昇させたり、変異誘発遺伝子様作用があると考えられており、新しい薬剤にも容易に耐性が獲得されると報告されている⁽³⁾。

MRSAの検出にはディスク法は適していないと菅野⁽⁴⁾らは報告しているが、我々の施設では一濃度ディスク法で薬剤感受性を調べ、MICは測定していない。従って、MPIPC(-)、CEZ(-)をMRSAとしたが、その検出率は10.8%であった。出口⁽⁵⁾らの報告した30%弱と較べると少ないが、慢性化膿性中耳炎に較べ耳漏が停止しがたく点耳薬の使用期間の長い術後耳や真珠腫に多く検出された事は、やはり抗生剤、特にβ-ラクタム剤の繁用がMRSAを誘導する事を示唆していると考えられる。

MRSAはコアグララーゼII型、ファージIII群、TSST-1産生(+), エンテロトキシンC型のタイプと、コアグララーゼIV型、ファージI群、TSST-1産生(-), エンテロトキシンA型のもとに大別される⁽⁶⁾。前者は薬剤耐性が高度で、出口⁽⁵⁾らの言うDMPPCのMIC≥100 μs/mlの『高度のMRSA』に、後者はDMPPCのMIC≤50 μs/mlの『中等度のMRSA』に相当すると考えられる。耳漏から検出されるMRSA『中等度のMRSA』が多いと報告され、内菌⁽⁷⁾らはコアグララーゼIV型が多いと報告している。今回の7耳からの*S.aureus*もMI

NO, AMK, β -ラクタム剤ではFMOX, CMZにある程度感受性を認めており、『中等度のMRSA』に属すると考えられる。

MRSAに有効な薬剤としてMINO・ドキシサイクリン(DOXY), アルベカシン(HBK), 及びFOMとの併用により相乗効果がある薬剤としてイミペナムとシラスタチンの合剤(IPM/CS), FMOX, CMZ, セフゾナム(CZON)等が挙げられる⁹⁾。FOMをPBP-2'の産生を抑制することにより相乗効果をもたらすと言われており, FOMを1時間先行投与した場合最も相乗効果が大きい。中耳炎に対してはFOM点耳薬による局所治療を先行させることにより薬剤投与量を減少させたり, 点滴回数や時間を減少しつつ同等の相乗効果を得られると考える。

担癌症例からの*S.aureus*は耳漏からのものにくらべ明らかに薬剤感受性の低下を認めた。これらの症例は, 全例第3世代セフェム剤を含めた頻回の抗生剤投与の既往が有り, 抗生剤の繁用と耐生菌の増加との相関が示唆される。むろん, 耐生菌の増加がすべてMRSAのよるものではない。今回, MIPICの感受性を検索した例数が5例と少ないが, 1例は明らかにMRSAであった。担癌症例には免疫能の低下等の背景因子があり, しかも入院患者のMRSAはコアグララーゼII型の薬剤耐性の高度なMRSAが多いとされている。この様なMRSAの治療の困難さを考えると, 当初よりMRSAを誘導しないような抗生剤の選択が重要であると考えられる。

<ま と め>

1. 耳漏中の*S.aureus*の検出率は26.9%で, 病型別に見ると慢性化膿性中耳炎が33.3%と最も多い。
2. MINO, FMOX, CMZ, AMKに高い感受性を示し, その他, 比較的良好な感受性を示す薬剤が多い。

3. 全体としては明らかな耐性の増加傾向は認められないが, MRSA10.7%を占めた。
4. MRSAはMINO, AMKが比較的良好な感受性を示した。
5. 担癌症例から検出された*S.aureus*は耳漏と比べ著明な感受性の低下が認められた。

<参 考 文 献>

- 1) 小西一夫: 慢性中耳炎耳漏よりの分離菌の変遷と抗生剤感受性の動向, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌, 7: 38-45, 1989.
- 2) 穴戸晴美: MRSAの臨床, 化学療法の領域, 6: 1177-1189, 1990.
- 3) 横田 健: 新しいMRSAの基礎的展開, 化学療法の領域, 6: 1149-1156, 1990.
- 4) 菅野治重: 細菌検査におけるMRSAの判定基準, 最新医学, 44: 2510-2514, 1989.
- 5) 出口浩一: 化膿性中耳炎由来の黄色ブドウ球菌に対するCZONの抗菌力, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌, 8: 73-76, 1990.
- 6) 永井 勲: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による院内感染の現状, 防衛防衛, 16: 375-378, 1989.
- 7) 内菌明裕: 耳鼻咽喉科頭頸部外科領域におけるMRSA感染症, 化学療法の領域, 6: 1195-1201, 1990.

質 疑 応 答

質問 木村栄成（東海大）

MRSAを誘導しない抗生剤の使用法はどのような方法でしょうか。

応答 小西一夫（大阪市大）

MRSAを誘導しにくい抗生剤の選択として、術後感染予防にいきなり第3世代セフェム剤を使用しない。第3世代セフェム剤を使用する場合、FMOXやCZONを選択する。又、感受性検査に従い、使用期間も長期間に渡らないよう留意する。