

耳鼻咽喉科外来患者における Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌感染症について — 一乳児院での多発例を含めた検討 —

橋口 一弘 小川 浩司

北里研究所病院耳鼻咽喉科

PREVALENCE OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN THE KITASATO INSTITUTE HOSPITAL OTOLARYNGOLOGICAL OUTPATIENT CLINIC

Kazuhiro Hashigucci, Hiroshi Ogawa

Division of ENT, The Kitasato Institute Hospital, Tokyo

From July, 1990 to July, 1993 *Staphylococcus aureus* was isolated from 195 of 733 (26.6%) samples from the ear, 31 of 181 (17.1%) from the nose and sinus, 157 of 811 (19.4%) from the pharyngeal swabs and 18 of 176 (10.2%) from the other samples at Otolaryngeal Outpatient Clinic of the Kitasato Institute Hospital. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was discovered from 39 samples from the ear, 2 from the nose and sinus,

1 from pharyngeal swabs and 7 from the other samples. Twenty-three MRSA strains from 13 patients with ear diseases were infants from an orphan asylum. As MRSA was isolated from the anterior nares in nearly one third of nurses of the orphanage, spread of MRSA infections might be caused by contacts with the nurses. Most of the MRSA strains were resistant to antimicrobial agents which were usually used in our outpatient clinic.

はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; 以下MRSA)は、1961年に初めて報告された¹⁾が、わが国では1980年代はじめより増え始めてきた。MRSAはペニシリンだけでなく、多剤の抗生剤に対し耐性を示し、外科術後患者や高齢者などの免疫能が低下した患者(compromised host)などにおいて、難治性感染症を引き

起こし、重症の場合は死に至ることがあることや、院内感染の原因菌として問題となっており、とくにこの菌の場合、入院患者からだけでなく、医療従事者の手指を介して伝播することも指摘されており²⁾³⁾、医療上の問題だけでなく、医事訴訟をはじめとする社会的な問題にもなっている。

最近われわれは一乳児院(児童福祉施設)で多発したMRSAによる耳感染症を経験し

た。こども達を世話する保母(父)を介して伝播したのではないかと考え、保母(父)たちの鼻前庭を調べたところ、MRSAの鼻腔内保菌率が高いことがわかった。これらについて報告するとともに、耳鼻咽喉科外来におけるMRSAの検出状況や年次別の推移、薬剤感受性などについて検討した。

材 料 と 方 法

1. 検査材料

1990年7月から1993年7月までの3年間に、北里研究所病院耳鼻咽喉科外来を受診した耳、鼻・副鼻腔、咽頭疾患患者等の耳漏(含中耳貯留液)、鼻汁、扁桃swabなどの検体を運搬倍地に入れ、検査室に送った。またこの期間にMRSA感染が続いて起こった一乳児院の保母(父)全員の鼻前庭より綿棒にて採取し、検査した。

2. 検査方法

検体を食塩卵寒天培地に接種培養し、卵黄反応を示したコロニーを黄色ブドウ球菌(*S.aureus*)と考え、オキサシリン含有MRSAスクリーニング寒天培地で発育の有無を調べ、MRSAであるか否かの判定をおこなった。

3. 薬剤感受性検査

臨床検体から検出されたMRSAは一濃度ディスク(昭和社製)によって抗菌剤感受性を調べた。対象に選んだ薬剤は外来に

て内服や点耳薬として頻度の高いもので、cefaclor (CCL), cefuroxim (CXM), gentamicin (GM), rokitamycin (RKM), chloramphenicol (CP), minomycin (MINO), ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX)である。

4. 伝播予防措置

MRSA感染が続いて起こった乳児院では、感染防止のためにグルコン酸クロロヘキシジン溶液による手洗いと使い捨てのペーパータオルの使用を励行した¹⁾。

結 果

1. 耳鼻咽喉科外来患者からのMRSA検出率

対象期間中に北里研究所病院耳鼻咽喉科外来にて、総数1901検体の細菌培養が行われた。*S.aureus*の分離率およびMRSAの*S.aureus*に占める割合をTable 1に示した。また対象期間前半の1年6カ月間と後半の1年6カ月間での*S.aureus*の検出率およびMRSAの*S.aureus*に占める割合の推移をTable 2に示した。*S.aureus*が最も多く検出されたのは耳漏検体からであるが、対象期間前半と後半では*S.aureus*の検出率には変化が見られなかったが、MRSAの*S.aureus*に占める割合は後半の1年6カ月間の方が増加していた。

対象期間中、一乳児院から来院した13名の乳児から23回MRSAが検出された。こ

検体	検体数	黄ブ菌検出数 (%)	MRSA検出数 (黄ブ菌に占める割合%)
耳漏	733	195(26.6%)	39(20%)
鼻・副鼻腔	181	31(17.1%)	2(6.5%)
分泌物			
咽頭粘液	811	157(19.4%)	1(0.6%)
その他	176	18(10.2%)	7(39%)
計	1901	401	49

Table 1 Isolation rates of *S.aureus* and MRSA

れらは急性中耳炎, 外耳炎, および慢性中耳炎といった疾患患児からの耳漏検体から検出されたものである。各年次ごとの乳児院からのこども達も含めた外来患者からのMRSA検出数と検出された患者数および乳児院からのそれらを Table 3 に示す。この表では乳児院のこども達の合計が13名を越すが、これは5名のこども達でMRSAが複数回検出されたためである。

2. 乳児院保母(父)からのMRSA分離と手洗いによる除菌効果 (Table 4)

この乳児院には46~50名の保母(父)が勤務しているが、これらの鼻前庭より1990年10月に採取した検体では、15名(32.6%)にMRSAが検出された。前記消毒剤による手洗いと使い捨てペーパータオルを実行した2カ月後の12月の検査ではMRSA陽性であったのは6名(12.2%)に減った。

検体	'90.7-'91.12		'92.1-'93.7	
	黄ブ菌/検体数	MRSA/黄ブ菌	黄ブ菌/検体数	MRSA/黄ブ菌
耳漏	89/336 (26.5%)	14/89 (15.7%)	106/397 (26.7%)	25/106 (23.5%)
鼻・副鼻腔分泌物	16/105 (15.2%)	0/16 (0%)	15/76 (19.7%)	2/15 (13.3%)
咽頭粘液	100/434 (23%)	1/100 (1%)	57/377 (15.1%)	0/57 (0%)
その他	7/110 (6%)	0/7 (0%)	11/66 (16.7%)	7/11 (63.6%)

Table 2 Changes of the isolation rates of *S.aureus* and MRSA in the first and the latter half of the observation period

	検出総数	検出患者数	乳児院患者からの	
			検出総数	検出患者数
'90	7	6	5	4
'91	8	6	7	5
'92	12	7	2	2
'93	22	12	9	5

Table 3 Number of cases with MRSA infection

'90.10	15/46 (32.6%)
12	6/49 (12.2%)
'92.1	17/50 (34%)
10	4/50 (8%)
'93.1	2/49 (4.1%)

Table 4 Isolation rates of MRSA from anterior nares of nurses of the orphanage

その後定期的に検査しているが、1992年1月の時点で再び増加したものの、再度手洗いを徹底したところ、1993年1月の時点では49名の保母（父）のうちMRSAが検出されたのは2名（4.1%）のみとなった。

3. 分離されたMRSAの薬剤感受性および感受性変化 (Fig. 1, 2)

今回分離されたMRSAの薬剤感受性および前半期、後半期の感受性変化を示す。CPおよびMINOに比較的良好な感受性がみられたが、年次別にみると、感受性が悪くなっている抗生（菌）剤が多くなっていることがわかる。

考 察

β-ラクタム剤は細菌の細胞壁構成成分であるペプチドグリカン合成酵素を阻害することで効果を発揮する。MRSAは、その耐性化機序としてβ-ラクタマーゼを産生しペニシリンやセフェム系の抗生物質を不活化する

ばかりでなく、細胞壁合成酵素の一つであるPBP2に類似しているが、β-ラクタム剤に親和性の低いPBP2'を産生し増殖することで、β-ラクタム剤に耐性を示す⁵⁾。細菌学的にはこのPBP2'をコードするmethicillin-cephem耐性遺伝子(mecA遺伝子)の存在が重要である。臨床的にはMRSAはMethicillinおよびOxacillinに対するMICをもって判断されているが、実際にはOxacillinに対するMICが低くても、mecA遺伝子を持っている*S.aureus*も存在し、注意が必要であることが指摘されている⁶⁾。Oxacillinやセフェム系抗生剤と接触するとmecAが働きPBP2'を産生する株があることから、多剤に対して容易に耐性を獲得するといわれている。今回われわれが検討した耳鼻咽喉科外来にて検出されたMRSAも年次別にみるとかなり耐性菌株が出現していることがわかった。

従来から外来患者のMRSA感染症の多い

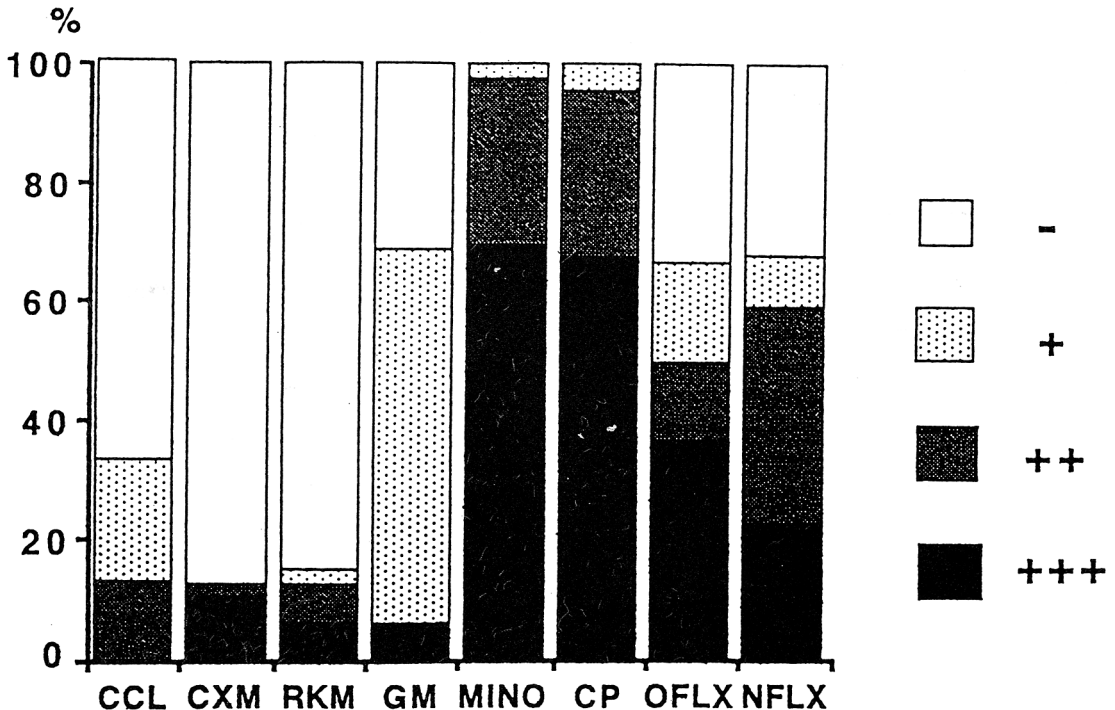


Fig. 1 Drug susceptibility of MRSA

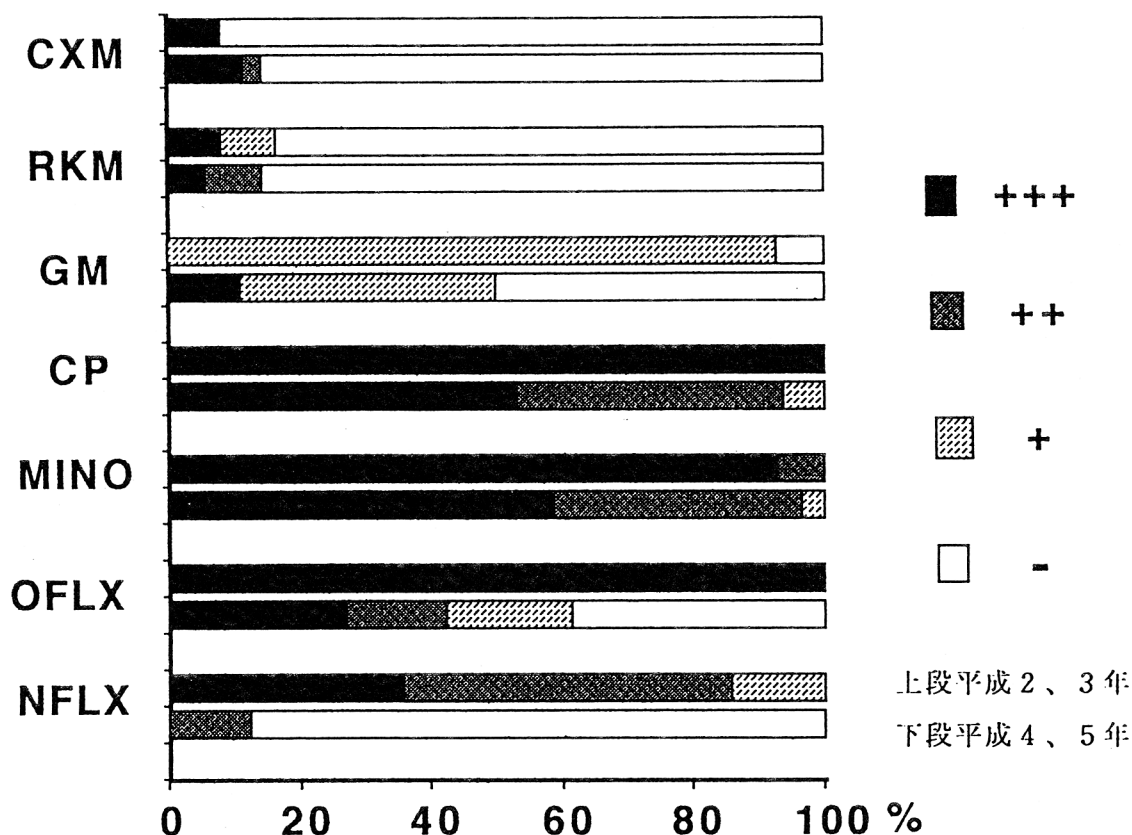


Fig. 2 Changes of the drug susceptibility of MRSA

ものとして中耳炎があげられていたが、今回の検索でも中耳炎および外耳炎患者の検体からMRSAが高率に検出された。医療従事者の保菌部位として鼻前庭は重要な部位とされている⁷⁾。

今回乳児院の保母(父)のおおよそ3分の1の鼻前庭からMRSAが検出されたにもかかわらず、鼻副鼻腔疾患の患者の検体からは2例(6.5%)しか検出されなかった。MRSAの鼻における病原性が低いことと、健康な粘膜では定着(colonization)はするが感染症発症とは別のものであることが考えられる。

今回調べた乳児院患者は、反復性中耳炎、慢性中耳炎や外耳炎などがらの耳漏からMRSAが検出されたが、それ以前や本菌が消失

後もしばしば耳漏で来院しているの、中耳炎になりやすい基礎疾患があったことが考えられ、MRSAによって反復性中耳炎や慢性中耳炎になったとは考えられず、病原性は低いものと考えられる。成人の場合でも、外耳炎が多く、この中の1例では他医にてリンデロンVG軟膏を6カ月以上塗っており、ステロイドによる感染防御能低下とgentamicinによる菌交代現象がMRSA感染の原因として考えられた⁹⁾。

乳児院での消毒剤による手洗いと使い捨てペーパータオルの使用だけで、MRSAの保菌者が減少したことをみると定着も一過性であることが考えられた。乳児への、あるいは乳児から保母への感染経路は清拭時の手指を

介してなされたことが想像された。保母たちの保菌率が低下したことにより、乳児院患児からのMRSA検出率が低下したことから、手洗いの推奨はきわめて大切であることがあきらかとなった。もうひとつこういった乳児院や病院での感染経路として考えられるのは、新入院患者（児）である可能性があげられる。われわれはこの乳児院で、ある時期に新入院患児10名の鼻前庭の検査をおこなったところ、3名よりMRSAが検出された（結果は示さず）。実際に感染源として特定はできないが、こういった場合もあることも念頭に入れておいた方がよいと思われた。

一方では医療従事者が感染源であることもいわれており、MRSAの院内感染対策が問題となってきている。城⁹⁾は母児同室制と別室製の産院での新生児におけるMRSA定着性を調べ、母親が主にケアする前者に比べ新生児室に集め看護婦が世話する後者では退院時の定着率をはるかに高いことを報告している。適切な消毒剤による手洗いと使い捨てタオルの使用は医療機関でのMRSA蔓延防止にも役立つと思われた。

MRSA感染の増加がセフェム系抗生物質の使用の増加の時期に一致していることから、セフェム剤使用との因果関係が指摘されているが不明である。しかし大成¹⁰⁾はMRSAが検出された患者では、前治療薬として第2、第3セフェム系抗生剤が使われている症例が他剤に比べ有意に多かったことを指摘している。われわれの乳児院での症例でも過去の抗生剤の使用歴を調べると、いずれもCCLしか使っていないので、おそらくCCLだけの内服が積み重なったことがMRSA感染の原因ではなかったのではないかと考えられた。

外来にて経験したMRSAは、感受性試験で以前は感受性のあったMINOやCPに対しても耐性を獲得してきており、治療上薬剤選択が困難となってきている。しかし除菌する

にあたり、体表面ではポピドンヨード液による清拭が有効であるとする報告¹¹⁾がある。外耳道や鼻前庭といった部位ではポピドンヨードによる洗浄が可能であり、実際われわれの経験した症例の多くがこの方法を併用することによりMRSA感染をコントロールできている。今後さらにMRSAな多剤に対し耐性を獲得することが予想される。抗菌剤を使用するに当たって、化学療法の適応となる細菌感染症に対し必要最少限のものを使うべきである。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に協力して下さいました北里研究所病院小児科山下亮子先生および慶応大学医学部小児科鈴木孝美先生に感謝致します。またMRSAの培養および感受性試験を行って頂いた北里研究所病院検査科吾妻猛先生に感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Jevons MP.: "Carbenin" resistant *Staphylococci*. *Brit. Med. J.*, 1: 124-125, 1961.
- 2) Peacock JE. et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Introduction and spread within a hospital. *Ann. Intern. Med.* 93: 526-532, 1980.
- 3) 川上 浩, 他: 当センターICUにおけるMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の検出調査とその臨床細菌学的検討. *感染症誌* 62: 695-701, 1988.
- 4) Steer AC. et al: Hand washing practice for the prevention of nosocomial infections. *Ann. Intern. Med.* 83: 683-690, 1975.
- 5) Utsui Y. et al: Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 28: 397-403, 1985.

- 6) 小林芳夫：感受性試験の進め方. 診断と治療 81 : 22-26, 1993.
- 7) White A. : Relationship between quantitative nasal cultures and dissemination of staphylococci. J. Lab. Clin. Med. 58 : 273-277, 1961.
- 8) Graham DR. et al : Epidemic neonatal gentamicin-methycillin resistant *Staphylococcus aureus* infection associated with non-specific topical use of gentamicin. J. Pediatr. 97 : 972-978, 1980.
- 9) 城 裕之：新生児への黄色ブドウ球菌定着に関する疫学的検討. 慶応医学 68 : 245-255, 1991.
- 10) 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－. 感染症誌 62 : 564-588, 1988.
- 11) 青木泰子, 他：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 院内感染における医療従事者鼻腔保有株の意義に関する検討. 感染症誌 64 : 549-556, 1990.
- 12) 相原雅典, 他：Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌による未熟児室内感染とその対策－ポピドンヨード液清拭の有用性について－. 64 : 479-486, 1990.