

## 当科における黄色ブドウ球菌検出症例の検討

富山道夫

水原郷病院耳鼻咽喉科

### CASES WITH *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DETECTED IN OUR OUTPATIENTS

Michio Tomiyama

Department of Otolaryngology Suibaragou Hospital, Niigata

*Staphylococcus aureus* was detected in ear discharge and throat swab cultures from 89 patients who visited our outpatient otolaryngology clinic between November, 1990 and April, 1994. The patients were divided into a drug-sensitive *S. aureus* group and a drug resistant *S. aureus* group, their clinical findings were compared, and the following results were obtained:

- 1) *S. aureus* was detected in 81 patients between November, 1993 and April, 1994 and were drug resistant in 6 (7%) of them (PcRSA in 4 (5%) patients and MRSA in 2 (2%)).
- 2) There were no differences between the antibiotics used in these two groups during the month prior to this study.
- 3) A comparison of illnesses in the two

groups showed that neither group of patients had underlying systemic disease, but that recurrent or chronic inflammatory diseases of the external ear, middle ear and tonsils were significantly more common in the drug-sensitive *S. aureus* group.

- 4) Acute inflammation in the drug-resistant *S. aureus* group was successfully treated with systemic and local antibiotics, and none of the patients needed to be hospitalized.
- 5) Reduced protective functions against local infections of external auditory canal skin, the middle ear and tonsils are believed to contribute to the occurrence of drug-resistant *S. aureus* infections in otolaryngology outpatients.

#### はじめに

耳鼻咽喉科領域では1980年以降にメチシリン、セフェム耐性黄色ブドウ球菌（以下MRSA）に関する検討が散見されるようになった<sup>1)</sup>。MRSAの感染は悪性腫瘍症例などのいわゆる compromised host に生じやすく<sup>2)3)</sup>、

特に病棟で増加傾向にあることが報告されている<sup>4)</sup>が、そのほとんどは大学病院などの第3次病院における調査<sup>2)-5)</sup>であり、市中病院におけるMRSAの検出頻度やMRSA検出例の臨床経過に関する報告は少ない。今回は当科外来における耐性黄色ブドウ球菌（以下耐

性ブ菌)の検出頻度を調査するとともに、感受性黄色ブドウ球菌(以下感受性ブ菌)検出群と耐性ブ菌検出群の臨床所見の比較を行ったので報告する。

### 対 象

平成2年11月より平成6年4月の間に当科外来を受診し、耳、咽頭に感染の所見を認め細菌培養を行い黄色ブドウ球菌が検出された症例のうち、臨床所見を検討した89名を対象とした。89名中81名は平成4年11月より平成5年4月の6ヶ月間における耐性ブ菌の検出頻度の調査を行った症例である。

### 方 法

耳漏、咽頭の細菌検体はTranswab<sup>®</sup>(Medical Wire Equipment Co., Ltd England)を用いて採取した。薬剤感受性試験は昭和1濃度ディスク法で-, 1+, 2+, 3+の4段階に判定し-, 1+を耐性菌, 2+, 3+を感受性菌とした。そしてampicillin (ABPC)に耐性でcefazolin (CEZ)に感受性を持つ株をペニシリン耐性菌(以下PcRSA), methicillin (DMPPC)とCEZともに耐性を示した株をMRSAとして取り扱った。耐性ブ菌の検出頻度は平成4年11月~平成5年4月の6ヶ月間に黄色ブドウ球菌が検出された症例81名を対象として調査を行った。感受性ブ菌検出群と耐性ブ菌検出群の臨床所見については、対象症例89名のうち抗生物質の使用歴を確認しえた感受性ブ菌検出群47名、耐性ブ菌検出群14名(計61名)の疾患を比較検討した。

診断基準に関して、急性外耳道炎は外耳道皮膚の発赤と腫脹および耳漏の流出を認めるが治療により速やかに局所所見が改善する症例であるのに対し、慢性外耳道炎は鼓膜より外耳道深部皮膚にびらんがあり治療後も皮膚の軽度の発赤が持続する症例でいわゆる難治性外耳道炎症例<sup>6)</sup>も含まれている。反復性急性中耳炎、習慣性扁桃炎はいずれも1年に4

回以上急性炎症を繰り返す症例とした。解析方法は $\chi^2$ 検定を用いた。

### 結 果

平成4年11月より平成5年4月の黄色ブドウ球菌検出症例81名中PcRSAは4名(5%), MRSAは2名(2%)で、耐性ブ菌は6名(7%)に検出された(Table 1)。臨床所見

### 81名中6名(7%)

PcRSA 4名(5%)

MRSA 2 (2)

Table 1 Incidence of PcRSA and MRSA in detected *S.aureus* from November, 1992 to April, 1993.

を検討した61名より検出された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性をTable 2に示した。MRSAはminocyclin (MINO)に100%, imipenem/cilastatin (IPM)に67%の感受性を示したが、その他の抗生物質はいずれも50%以下であった。細菌培養を行う1ヶ月以内の抗生物質の使用歴は、耐性ブ菌検出群が感受性ブ菌検出群に比べ抗生物質を使用している症例の割合が若干高い傾向があったが、有意差はみられなかった(Table 3)。両群の疾患をTable 4に示したが、いずれも糖尿病などの全身的な基礎疾患を持つ症例は無かった。これを反復性、慢性炎症性疾患(反復性急性中耳炎、習慣性扁桃炎、慢性外耳道炎、慢性中耳炎)とその他の症例に分けて検討すると(Table 5)、耐性ブ菌検出群は反復性、慢性炎症性疾患の占める割合が感受性ブ菌検出群に比べて有意に高い傾向を認めた( $\chi^2: P < 0.01$ )。耐性ブ菌検出群の臨床経過はいずれも抗生物質の全身および局所使用により急性炎症は消退し、入院を要した症例は無かった(Table 6, 7)。Table 8に慢性外耳道炎症例1名、反復性急性中耳炎症例1名の細菌検

	感受性率 (%)												
	ABPC	DMPPC	SBTPC	CEZ	CTM	CMZ	CMX	FMOX	IPM	CLDM	FOM	MINO	OFLX
感受性菌 検出群 47株	100	100	98	100	100	100	100 (12株)	100 (28株)	100 (29株)	98	94 (32株)	100	100
PcRSA 検出群 4株	0	100	100	100	100	100		100 (1株)	100 (1株)	75	75	100	75
MRSA 検出群 10株		0	20	0	10	50	50 (8株)	50 (9株)	67 (9株)	20	0 (7株)	100	30

Table 2 Susceptibility of *S.aureus*

感受性菌検出群 10/47 (21%)

耐性菌検出群 4/14 (29%)

Table 3 Comparison of history of medicated antimicrobial agents within a month between cases infected with susceptible *S.aureus* and cases with resistant *S.aureus*

感受性菌 検出群 47名	急性外耳道炎	10名 (21%)
	急性中耳炎	7 (15%)
	急性咽頭炎	8 (17%)
	急性扁桃炎	5 (10%)
	慢性外耳道炎	2 (4%)
	慢性中耳炎 (急性増悪)	10 (21%)
鼓室内チューブ留置後の感染		5 (12%)
耐性菌 検出群 14名	反復性急性中耳炎	2名 (14%)
	習慣性扁桃炎	4 (29%)
	急性扁桃炎	1 (7%)
	慢性外耳道炎	4 (29%)
	慢性中耳炎	1 (7%)
鼓室内チューブ留置後の感染		2 (14%)

Table 4 Comparison of diseases between cases infected with susceptible *S.aureus* and cases with resistant *S.aureus*

	反復性、慢性炎症性疾患	反復性、慢性炎症性疾患以外の症例	計
感受性菌 検出群	12	35	47名
耐性菌 検出群	11	3	14

\* P < 0.01 (χ<sup>2</sup>検定)

Table 5 Comparison of diseases between cases infected with susceptible *S.aureus* and cases with resistant *S.aureus*

No	症例	年齢性別	診断	同時検出菌	使用抗生物質	経過	予後
1	H. N.	5 M	慢性外耳道炎	無	MINO内服 FOM点耳 5days SBTPC内服 7days	耳漏 消失	回復
2	J. M.	11 M	急性扁桃炎 (習慣性)	咽頭常在菌	SBTPC内服 5days	治癒	再発
3	M. I.	5 M	急性扁桃炎 (習慣性)	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i> 咽頭常在菌	SBTPC内服 5days	治癒	再発
4	M. E.	5 M	急性扁桃炎 (習慣性)	咽頭常在菌	CCL内服 5days	治癒	再発

Table 6 Clinical course in PcRSA-detcted cases

No	症例	年齢性別	診断	同時検出菌	使用抗生物質	経過	予後
1	J. O.	35 F	慢性外耳道炎	<i>P. aeruginosa</i>	CFT内服 OFLX点耳 4days MINO内服 OFLX点耳 7days	耳漏消失	2週後 <i>Candida</i>
2	H. K.	8 F	慢性外耳道炎	無	MINO内服 OFLX点耳 7days NFLX内服 3days	耳漏消失	5日後 <i>Candida</i>
3	N. H.	26 F	慢性外耳道炎	無	OFLX内服 OFLX点耳 7days	耳漏消失	反復
4	M. E.	72 F	慢性中耳炎	無	CFT内服 FOM点耳 7days	耳漏消失	反復
5	M. M.	3 F	急性中耳炎 (反復性)	無	CFIX内服 CMX点耳 5days	耳漏消失	反復
6	A. M.	3 F	急性中耳炎 (反復性)	無	CFIX内服 CMX点耳 5days	耳漏消失	反復
7	H. W.	16 M	急性扁桃炎 (併発性)	<i>H. influenzae</i> 咽頭常在菌	CTR点滴静注 2days SBTPC内服 4days	治癒	扁桃
8	Y. Y.	3 M	急性扁桃炎	咽頭常在菌	CFIX内服 5days MINO内服 4days	治癒	再発なし
9	K. I.	15 F	鼓室内チューブ留置後の感染	無	SBTPC内服 OFLX点耳 7days	耳漏消失	再発なし
10	M. I.	14 M	鼓室内チューブ留置後の感染	無	CTM内服 7days MINO内服 7days	耳漏消失	再発なし

Table 7 Clinical course in MRSA-detected cases

症例 1 H. K. 8歳 女児 慢性外耳道炎						
培養年月日	検出菌	薬剤感受性				
		DMPPC	CEZ			
1990. 6. 27.	右 <i>S. aureus</i>	3+	3+			
9. 9.	右 <i>Corynebacterium</i>	3+	3+			
9. 19.	両 <i>Candida</i>	-	-			
10. 22.	両 <i>P. cepacia</i>	-	-			
1991. 6. 12.	両 <i>Corynebacterium</i>	3+	3+			
1992. 1. 22.	両 <i>S. aureus</i> (MRSA)	-	-			
2. 1.	両 <i>Candida</i>	-	-			
3. 4.	右 <i>S. aureus</i>	3+	3+			
	左 <i>S. epidermidis</i>	3+	3+			
	左 <i>Candida</i>	-	-			
3. 26.	左 <i>P. cepacia</i>	-	-			
	左 <i>Candida</i>	-	-			
6. 3.	左 <i>S. aureus</i>	-	3+			

  

症例 2 A. M. 3歳 女児 反復性中耳炎						
培養年月日	検出菌	薬剤感受性				
		DMPPC	CEZ			
1991. 10. 31	右 <i>S. pneumoniae</i>	3+	3+			
11. 13.	右 <i>S. pneumoniae</i>	3+	3+			
1992. 5. 12.	右 <i>S. pneumoniae</i>	3+	3+			
5. 15.	左 <i>S. pneumoniae</i>	3+	3+			
10. 26.	右 <i>H. influenzae</i>	3+	3+			
12. 14.	右 <i>S. aureus</i> (MRSA)	-	-			
1993. 3. 18.	右 <i>S. aureus</i> (MRSA)	-	-			
8. 13.	両 <i>S. aureus</i> (MRSA)	-	-			
1994. 5. 9.	左 <i>H. influenzae</i>	3+	2+			

Table 8 Clinical course in MRSA-detected cases

査所見を示したが、いずれも治療当初はDMPPCやCEZに感受性を示す細菌が検出されており、感染を反復した後に数カ月の経過を経てMRSAが検出された。

考 察

耐性黄色ブドウ球菌はまず1950年代にペニシリナーゼ産生菌が出現し、ペニシリナーゼに安定な耐性ブ菌用ペニシリンが開発された<sup>7)</sup>。次に1960年以降に欧米で耐性ブ菌用ペニシリンとセフェム系抗生物質いずれにも耐性を示すMRSAが問題となった<sup>7)</sup>。MRSAは本邦では1980年以降に出現した<sup>7)</sup>が、耳鼻咽喉科領域においては1986年に富山<sup>1)</sup>が慢性中耳炎の黄色ブドウ球菌検出例のうちMRSAが4%存在し今後の動向に注意する必要があることを報告した。田中<sup>8)</sup>のその後の調査では検出率が1984年15%、1985年31%と急増したが、最近では慢性中耳炎以外の症例でも頭頸部悪性腫瘍症例などのcompromized hostを中心としてMRSAの検出頻度が増えていることが報告されている<sup>2)3)</sup>。そのほとんどは治療に抵抗する難治性症例の集まりや、すい第3次病院における調査<sup>2)-5)</sup>であり、新鮮な感染症症例が受診する市中病院での検討はまれである。耳鼻咽喉科の日常臨床を行う上で、市中病院におけるMRSAの検出頻度や臨床経過を把握しておく必要があると考え今回の検討を行った。

MRSAの判定法については、MRSAの耐性機構が誘導耐性であるためDMPPCやoxacillin (MCIPC)の感受性ディスクのみで検査を行うと耐性の誘導があまりかかっていない菌もMRSAとしてしまう危険があり<sup>9)</sup>、今回はDMPPCとCEZの感受性ディスクを併用して両者に耐性を示した菌をMRSAとして取り扱った。

MRSAの検出頻度に関して大学病院耳鼻咽喉科外来における検討では高山<sup>4)</sup>6.8%、椿<sup>5)</sup>19.9%などの報告があるが、今回の検

討では2%であり市中病院では大学病院に比べ検出頻度が低い可能性が示唆された。杉田も<sup>10)</sup>市中病院の耳漏検体中のMRSAの検出頻度は2.6%であったとし、今回と同様の結果を報告している。当院のMRSAの検出頻度が低い理由として、当院周辺には耳鼻咽喉科の診療所が無く新鮮な感染症症例が集まりやすいことに加えて、当院は照射施設を持たない関係でMRSAが検出されやすい頭頸部悪性腫瘍症例が対象に含まれていないことが考えられる。

感受性菌検出群と耐性菌検出群の臨床所見の比較では、まず細菌培養を行う1ヶ月以内の抗生物質の使用歴に差はなかった。MRSA感染症はTable 8に示した様に数カ月にわたる頻回の治療後に生じており、抗生物質の使用歴とMRSA感染症の関連性の検討にあたっては過去の抗生物質使用歴を長期間さかのぼって調査する必要があると考えられる。次に対象疾患に関して、耐性菌は悪性腫瘍症例など全身的な免疫能が低下した症例で認める場合が多いが<sup>2)3)</sup>、基礎疾患が無く局所に感染症状を伴わない鼻前庭や扁桃よりも検出されることがある<sup>10)11)</sup>と報告されている。今回は局所に感染の所見を認めた外来の症例を対象として感受性菌検出群と耐性菌検出群の疾患を比較したところ、両群に全身的な基礎疾患を持つ症例は無く、耐性菌検出群では反復性、慢性炎症性疾患が占める割合が感受性菌検出群に比べて有意に高い傾向を認めた。これらの症例はMRSAが検出される前や消失後も感染を繰り返しており、小川ら<sup>11)</sup>も指摘している様にMRSAが原因で感染が反復、慢性化することは考えにくい。耐性菌検出群のうち4名の慢性外耳道炎症例はいずれも綿棒などで繰り返し自分でいじっている症例であり、この機械的刺激と慢性化した感染により外耳道皮膚の感染防御能が低下していることは容易に想像される。

2名の反復性急性中耳炎症例の耳レントゲン所見は、両側乳突蜂巣に陰影を認め年齢に比し発育が不良であったが、このような症例の中耳、乳突蜂巣は粘膜の自浄作用が低下し、急性中耳炎を起こしやすい環境となっている可能性がある<sup>12)</sup>。また習慣性扁桃炎症例の扁桃では正常扁桃に比べ細菌に対するリンパ球増殖の程度が低下しており、この局所免疫の低下が繰り返す扁桃炎の原因であると報告されている<sup>13)</sup>。すなわち以上述べた外耳、中耳、扁桃の反復性、慢性炎症性疾患における局所の感染防御能はいずれも低下していることが予想され、これが局所のMRSA感染症を生じる一因であると考えられる。動物実験においてMRSAは感受性菌に比べ増殖力が低いと報告されている<sup>14)</sup>が、今回の検討結果は通常局所感染防御能を有する外耳、中耳、扁桃ではMRSA感染症を生じにくいことを示しており、臨床的にもMRSAの増殖力や病原性は低いものと推測される。

治療は全例が抗生物質の全身および局所使用により急性炎症は消退し入院を要した症例は無かった。これは全身的に糖尿病や悪性腫瘍などの基礎疾患を持つ症例は認めなかったためと思われる。しかしこの様な基礎疾患が無くとも3歳の急性中耳炎症例で入院の上抗生物質の点滴静注を要した例<sup>10)</sup>も報告されており、MRSA感染症の治療に当たっては局所を清掃し局所感染防御能の低下を防ぐとともに慎重な経過観察が必要と考えている。

## ま と め

平成2年11月～平成6年4月に当科外来を受診し、耳漏、咽頭培養にて黄色ブドウ球菌が検出された89名を対象として臨床所見を検討し以下の結果を得た。

- 1) 平成4年11月から平成5年4月までに黄色ブドウ球菌が検出された症例は81名で、その内耐性菌はPcRSA 4名(5%)、MRSA 2名(2%)計6名(7%)を占めた。

- 2) 1ヶ月以内の抗生物質の使用歴に関して感受性ブ菌検出群と耐性ブ菌検出群で差はみられなかった。
- 3) 感受性ブ菌検出群と耐性ブ菌検出群の疾患を比較すると、両群に全身的な基礎疾患を持つ症例は無く、耐性ブ菌検出群は外耳、中耳、扁桃の反復性、慢性炎症性疾患の占める割合が感受性ブ菌検出群に比べて有意に高い傾向を認めた。
- 4) 治療は全例が抗生物質の全身および局所使用により急性炎症は消退し入院を要した症例は無かった。
- 5) 耳鼻咽喉科の外来患者においては外耳、中耳、扁桃における局所感染防御能の低下が耐性ブ菌感染症を生じる一因と考えられた。
- 6) 中野雄一, 高橋 姿: 慢性外耳道炎, 外耳湿疹. 石井哲夫編: 耳鼻咽喉科頭頸部外科MOOK 5 外耳道の疾患. 金原出版, 東京, 1987, 81-89頁.
- 7) 横田 健: 新しい薬剤耐性機構とその対策. 化学療法の領域 1: 558-568, 1985.
- 8) 田中久夫, 他: 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 -. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 7: 46-50, 1989.
- 9) 生方公子: MRSA の判定方法と感受性測定時の留意点. 紺野昌俊編: MRSA 感染症のすべて. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991, 143-159頁.
- 10) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科領域の MRSA 感染症. 日本臨床 50: 1127-1132, 1992.
- 11) 小川浩司, 他: 耳鼻咽喉科外来患者のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染について - ある乳児院における連続発症例を含めた検討 -. 耳喉頭頸 64: 355-359, 1992.
- 12) 富山道夫: 小児急性中耳炎における cefaclor と fosfomycin 点耳液併用療法による治療経過とその遷延化および再発因子について. 日耳鼻 96: 1133-1140, 1993.
- 13) Koch R and Brodsky L: Effect of Specific Bacteria on Lymphocyte Proliferation in Diseased and Nondiseased Tonsils. Laryngoscope 103: 1020-1026, 1993.
- 14) 尾花芳樹, 他: マウスに対するメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* の菌力について. 感染症誌 60: 1133-1139, 1986.

#### 参 考 文 献

- 1) 富山道夫, 他: 慢性中耳炎耳漏の検出菌とその薬剤耐性の変遷. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 4: 68-75, 1986.
- 2) 坂田 文, 他: 当科における MRSA 感染の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 9: 102-105, 1991.
- 3) 内藪明裕, 他: 当科における MRSA 感染症の現況について. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 9: 112-116, 1991.
- 4) 高山幹子, 他: 当科における MRSA 検出例の検討 - とくに耳疾患に関して -. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 11: 53-57, 1993.
- 5) 梶 博幸, 他: 外来患者における耳漏中 MRSA の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 11: 63-67, 1993.

#### 質 疑 応 答

質問 杉田麟也 (千葉市)  
外耳道から MRSA を検出している症例にイソジン液で洗滌したり, 清拭して MRSA

応答 富山道夫 (水原郷病院)  
① *S. aureus* の感受性が回復するとともに治癒した症例を経験している。

がMSSAに変化した症例を経験していないか？

② 局所感染防御能を低下させないためにも、イソジン洗浄などで局所の清掃を計るのはMRSA感染症において重要と思われる。