

皮膚感染症およびアトピー性皮膚炎由来の黄色ブドウ球菌の抗菌薬感受性と コアグラーゼ型別について

神崎 寛子・上枝 万純・森下 佳子・秋山 尚範・荒田 次郎

岡山大学医学部皮膚科学教室*

(平成 8 年 4 月 11 日受付・平成 8 年 7 月 17 日受理)

1993 年 9 月から 1995 年 10 月までの間に皮膚科領域で分離された黄色ブドウ球菌 344 株について、皮膚感染症 (191 株) およびアトピー性皮膚炎 (153 株) に分けて各種抗菌薬の感受性、コアグラーゼ型、 β -ラクタマーゼ産生能を測定し、過去の当科よりの報告との比較を加え、検討した。皮膚感染病巣より分離された 191 株のうちメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は 62 株 (32.5 %) であり、MRSA の増加は認められていない。vancomycin に対する耐性株は認められず、fusidic acid, imipenem は耐性率が低かった。ofloxacin, minocycline の耐性菌はわずかではあるが減少傾向にある。コアグラーゼ型は III, I, II, V, VII 型の順に多く、IV 型が減少し、III 型が増加してきている。アトピー性皮膚炎の湿疹病変より分離した 153 株中 MRSA は 26.4 % で増加傾向は認められていない。コアグラーゼ型は III, VII 型が多く認められた。感染症由来株と同様に III 型が増加してきている。 β -ラクタマーゼ産生株は感染症由来株 (85.9 %), アトピー性皮膚炎由来株 (81.7 %) 共に徐々ではあるが増加傾向にある。

Key words: 黄色ブドウ球菌, 皮膚科領域, MRSA, コアグラーゼ型

黄色ブドウ球菌は皮膚科領域感染症のもっとも重要な起炎菌である^{1,2)}ばかりでなく、アトピー性皮膚炎の湿疹病変より高率に分離される³⁾。今回我々は岡山大学医学部附属病院皮膚科において皮膚細菌感染病巣とアトピー性皮膚炎の湿疹病変から分離された黄色ブドウ球菌につき検討し、過去のデータ^{4,5)}と比較し報告する。

I. 材料と方法

1) 黄色ブドウ球菌の由来

1993 年 10 月から 1995 年 9 月の間に当科外来および入院患者の皮膚感染病巣 (191 株), アトピー性皮膚炎の湿疹病変 (153 株) から黄色ブドウ球菌を分離した。同一患者より複数菌が分離された場合にはコアグラーゼ型、薬剤感受性が異なる場合のみ検討対象とした。検出培地には血液寒天培地とブドウ球菌培地を用いた。

2) 感受性測定

日本化学療法学会標準法に準じて各種抗菌薬に対する MIC を日本化学療法学会標準法に準じて微量液体希釈法により測定した。2 % NaCl 添加培地で oxacillin (MIPIC) の MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上をメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) とした。測定した薬剤は ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), cefaclor (CCL), cefdinir (CFDN), imipenem (IPM), flomoxef sodium (FMOX), minocycline (MINO), roxithromycin (RXM), rokitamycin (RKM), erythromycin (EM),

clindamycin (CLDM), gentamicin (GM), fusidic acid (FA), ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX), vancomycin (VCM), fosfomycin (FOM), rifampicin (RFP) の計 19 種である。アトピー性皮膚炎由来株は MIPIC, GM, EM, OFLX の 4 種のみ MIC を測定した。

3) コアグラーゼ型別

デンカ生研のキットを用いた。

4) β -ラクタマーゼ産生能

ヨードデンプン法⁶⁾を用いて測定した。

II. 結 果

1) 皮膚感染病巣由来株に対する抗菌力

Table 1 に皮膚感染病巣から分離した 191 株の各種抗菌薬に対する MIC を示す。VCM を除くほとんどの薬剤で幅広い範囲に MIC が分布している。各抗菌薬に対する MIC₅₀ をみると感受性がよいのは RFP, TFLX, IPM, CLDM で、次いで良好なのが CFDN, FMOX, MINO, FA であった。MIC₉₀ では RFP, VCM, FA, TFLX の順で良好である。

MRSA の検出率は、191 株中 62 株、32.5 % であり、高度耐性 MRSA (MIPIC の MIC $\geq 32 \mu\text{g}/\text{ml}$) は 20.9 % を占めている。Table 2 に MRSA に対する抗菌剤の耐性率を代表的な薬剤について示す。各薬剤に対する MIC が 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものを高度耐性株、4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を中等度耐性株、2 $\mu\text{g}/\text{ml}$

*岡山市鹿田町 2-5-1

以下を感受性株として耐性率を求めた。VCM は耐性菌は存在しない。耐性率が低い薬剤は FA (19.4 %), TFLX (29.0 %), IPM (40.3 %), CFDN (45.2 %), MINO (45.2 %) である。Table 3 に疾患別に MRSA の検出頻度を示す。MRSA の検出頻度が高いのは多発性汗腺膿瘍, 癬・癰, 慢性膿皮症, 伝染性膿痂疹, 急性爪囲炎である。

2) 感染症由来株のコアグラマーゼ型別

Table 4 に疾患別コアグラマーゼ型を示す。全体としてのコアグラマーゼ型の分布は III (18.9 %), I (15.7 %), II (15.2 %), V (14.1 %), VII型 (14.1 %) の順に多

Table 1. Drug susceptibilities of *Staphylococcus aureus* isolates from skin and skin structure infection (n=191)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	range	50%	90%
Oxacillin	0.06~>128	1	128
Ampicillin	0.06~>128	32	>128
Amoxicillin	0.06~>128	32	>128
Clavulanic acid/amoxicillin	0.12~>64	4	32
Cefaclor	0.5 ~>128	8	128
Cefdinir	0.06~>128	0.5	128
Imipenem	0.06~>128	0.12	64
Flmoxef sodium	0.06~>128	1	64
Minocycline	0.06~>128	0.5	32
Roxithromycin	0.06~>128	2	>128
Rokitamycin	0.06~>128	1	>128
Erythromycin	0.06~>128	1	>128
Clindamycin	0.06~>128	0.25	>128
Gentamicin	0.06~>128	2	>128
Fusidic acid	0.06~>128	0.5	4
Ofloxacin	0.06~>128	1	32
Tosufloxacin	0.06~>128	0.12	4
Vancomycin	0.06~ 4	1	2
Fosfomicin	0.12~>128	128	>128
Rifampicin	0.06~>128	0.06	0.12

Table 2. Drug susceptibilities of MRSA isolated from skin and skin structure infection

	Susceptibility (%)		
	high resistant	low resistant	sensitive
	(MIC \geq 32 $\mu\text{g/ml}$)	(16 $\mu\text{g/ml}$ \geq MIC \geq 4 $\mu\text{g/ml}$)	(MIC \leq 2 $\mu\text{g/ml}$)
Amoxicillin	82.3%	9.6%	8.1%
Cefdinir	37.1%	8.1%	54.8%
Cefaclor	54.8%	42.0%	3.2%
Imipenem	35.5%	4.8%	59.7%
Minocycline	30.6%	14.6%	54.8%
Erythromycin	61.3%	9.7%	29.0%
Gentamicin	53.2%	17.8%	29.0%
Fusidic acid	6.5%	12.9%	80.6%
Ofloxacin	29.0%	25.8%	45.2%
Tosufloxacin	9.7%	19.3%	71.0%
Vancomycin	0.0%	1.6%	98.4%

く, IV (5.2 %), VI型 (3.7 %) は少ない。疾患別では伝染性膿痂疹で I (31.4 %), V型 (20 %) が, 毛包炎で III型 (44.4 %) が多い以外は疾患特異的にみられる型別はない。

3) アトピー性皮膚炎由来株

Table 5 にアトピー性皮膚炎の湿疹病変から分離した 153 株の MPIP, GM, EM, OFLX の MIC を示す。これらの薬剤に対する感受性は Table 1 の感染由来株と比較し, 明らかな差を認めない。MPIP の MIC が 4 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MRSA は 26.4 % に認められている。

Table 6 にコアグラマーゼ型別を示す。III (24.8 %) VII型 (23.5 %) が多く認められるのが特徴である。

4) β -ラクタマーゼ産生能

Table 7 に感染症由来株とアトピー性皮膚炎由来株のヨードデンプン法による β -ラクタマーゼ産生能を示す。感染病巣由来株では 85.9 %, アトピー性皮膚炎では 81.7 % が β -ラクタマーゼ産生株であった。

III. 考 察

Table 8 に各抗菌薬に対する感染症由来株の感受性の変化を過去のデータ^{4,5)}と比較して示す。1990年10月~1993年9月(前回報告)と比較して MIC が高くなっているのは AMPC, ABPC, IPM, RKM である。一方, MINO, OFLX, MPIP, CVA/AMPC, FMOX, TFLX, VCM, RFP はわずかではあるが感受性株が増加している。MINO, OFLX の耐性率の低下にはこれらの薬剤が MRSA に感受性があったために頻用されていた時期に比べて使用頻度が低下してきていることが関与しているものと考えられる。CFDN は 1987年~1988年の開発時のデータ⁷⁾と比較しても耐性菌の増加は認められていない。使用頻度を考えれば, CFDN は比較的耐性菌が出現しにくい薬剤かも知れない。

MRSA の割合は前回報告⁵⁾のデータと比較して大差はなく, わずかではあるが減少傾向にある。高橋ら⁸⁾も

Table 3. MRSA Isolation rates

	MRSA	High resistant MRSA	Total
	(MIPIC MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$)	(MIPIC MIC $\geq 32 \mu\text{g/ml}$)	
Folliculitis	3 (33.3%)	1 (11.1%)	9
Impetigo (SSSS)	14 (40.0%)	8 (22.9%)	35
Furuncle	7 (46.7%)	5 (33.3%)	15
Paronychia	4 (40.0%)	2 (20.0%)	10
Sweat gland abscesses	1 (100%)	1 (100%)	1
Cellulitis	2 (25.0%)	1 (12.5%)	8
Chronic pyoderma	7 (43.8%)	5 (31.3%)	16
Secondary infection (superficial)	15 (25.0%)	6 (10.0%)	60
Secondary infection (deep)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	9
Secondary infection (ulcer)	7 (31.8%)	4 (18.2%)	22
Others	1 (16.7%)	0 (0.0%)	6
Total	62 (32.5%)	33 (17.3%)	191

MIPIC: oxacillin

Table 4. Coagulase types of *Staphylococcus aureus*

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	NT	Total
Folliculitis	0	0	4	1	1	0	2	1	0	9
Impetigo (SSSS)	11	3	4	0	7	1	3	3	3	35
Furuncle	1	3	2	2	0	1	3	3	0	15
Paronychia	2	1	5	0	1	0	1	0	0	10
Cellulitis	3	0	0	0	1	2	1	1	0	8
Chronic pyoderma	0	3	3	1	3	1	2	2	1	16
Secondary infection (superficial)	6	12	13	2	10	1	8	6	2	60
Secondary infection (deep)	3	1	0	0	2	0	3	0	0	9
Secondary infection (ulcer)	2	6	5	2	1	1	3	1	1	22
Others	2	0	0	2	1	0	1	1	0	7
Total	30	29	36	10	27	7	27	18	7	191

Table 5. Drug susceptibilities of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with atopic dermatitis

Drug	(n = 153)		
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	range	50%	90%
Oxacillin	0.06~>128	1	64
Erythromycin	0.06~>128	2	>128
Gentamicin	0.12~>128	4	>128
Ofloxacin	0.06~>128	1	32

MRSA の分離頻度の上昇と OFLX の感受性低下は 1990 年までに急速に進行し、その後はやや安定した状態になっていると報告している。当科の分離株はほとんどが外来由来株であり、市中株の感受性を反映しているものと考えられる。MRSA に対して抗菌力が保たれているのは VCM であるが、FA, TFLX, IPM, CFDN, MINO も比較的抗菌力が保たれている。FA, TFLX では中等度耐性菌が多いのに対し、IPM, CFDN, MINO では高度耐性菌の占める割合が多い。IPM 高度耐性 MRSA は 22 株認められているが 20 株が入院患者由来あるいは抗菌剤の先行投与のある患者

より検出されている。残り 2 株は入院歴のない健常小児に生じた伝染性膿痂疹由来である。このことは、抗菌剤の使用により MRSA が選択された症例や院内感染のみでなく、こうした MRSA による感染が市中で生じてきている可能性を示唆しており注意が必要である。しかし、2 症例ともにセフェム型薬剤の内服にて治癒しているので治療上憂慮すべき事態には至っていない。以前より MRSA の検出頻度の高かった深在性膿痂疹(癬、癬腫症、癬、多発性汗腺膿瘍)は依然として MRSA の検出頻度が高い。伝染性膿痂疹は MRSA の検出率が低いとされてきたが前回の報告⁵⁾と比較し、MRSA の頻度が増加してきていることは注目すべき点である。

感染症由来株のコアグラゼ型では III 型の増加と IV 型の減少が目立っている。以前の報告でもっとも多かった VII 型は III, I, II 型の増加とともに減少している。癬・癬などの深在性毛包性感染症は従来よりコアグラゼ IV 型が優位だったが、今回のデータでは II, VII, VIII 型に分散している。伝染性膿痂疹はコアグラゼ I, V 型が多い傾向は続いている。毛包炎では III 型の占める割合が多くなっている。IV 型の減少は癬、癬腫症、

Table 6. Coagulase types of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with atopic dermatitis

		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	NT	Total
1990.10 ~1993.9*	MSSA (MIC ≤ 2 mg/ml)	19	10	17	0	7	5	28	9	7	102
	MRSA (MIC ≥ 4 mg/ml)	6	6	9	1	9	2	6	3	4	46
	high resistant MRSA (MIC ≥ 32 mg/ml)	3	3	7	1	4	1	3	1	2	25
	Total	25	16	26	1	16	7	34	12	11	148
1993.10 ~1995.9	MSSA (MIC ≤ 2 mg/ml)	12	12	26	2	15	3	29	15	1	115
	MRSA (MIC ≥ 4 mg/ml)	2	7	12	0	3	0	7	4	3	38
	high resistant MRSA (MIC ≥ 32 mg/ml)	0	3	9	0	2	0	2	1	2	19
	Total	14	19	38	2	18	3	36	19	4	153

*modified from reference 4)

Table 7. β -lactamase production of *Staphylococcus aureus* isolates

		Skin and skin structure infections	Atopic dermatitis
		(β -lactamase)	
MSSA	positive	109 (84.5%)	90 (78.3%)
	negative	20 (15.5%)	25 (21.7%)
MRSA	positive	55 (88.7%)	35 (92.1%)
	negative	7 (11.3%)	3 (7.9%)
Total	positive	164 (85.9%)	125 (81.7%)
	negative	27 (14.1%)	28 (18.3%)

Table 8. MIC₅₀ against *Staphylococcus aureus* isolates from skin and skin and skin structure infection

	1989.4~1990.4* (n = 107)	1990.10~1993.9** (n = 149)	1993.10~1995.9 (n = 191)
Oxacillin	-	32	8
Ampicillin	12.5	64	>128
Amoxicillin	12.5	64	>128
Clavulanic acid/amoxicillin	-	32	16
Cefaclor	100	32	32
Cefdinir	-	-	1
Minocycline	0.39	16	8
Ofloxacin	1.56	32	4
Tosufloxacin	-	2	1
Erythromycin	-	>128	>128
Rokitamycin	-	32	128
Roxithromycin	-	>128	>128
Clindamycin	-	>128	>128
Rifampicin	-	1	0.12
Fosfomycin	-	>128	>128
Imipenem	-	1	2
Flomoxef sodium	-	8	2
Vancomycin	-	4	2
Gentamicin	50	>128	>128
Fusidic acid	0.39	2	2

*modified from reference 4)

**modified from referene 5)

癰などの深在性感染症の減少と、この群のコアグラエゼ型がII, VII, VIII, III, IV型に分散してきたためである。IV型の深在性感染症は前回の報告⁵⁾の後半(1992年頃)より減少してきている。

現在分離される株のうち約80%は β -ラクタマーゼ産生能を有しており、前回の報告⁵⁾と比較しても徐々にその率は高くなってきている。

アトピー性皮膚炎の湿疹表面には高率に黄色ブドウ

球菌が付着しており、黄色ブドウ球菌のキャリアーとして、さらに不適切な抗菌薬療法により菌交代して MRSA のキャリアーとなったり、さらにこの MRSA が院内感染の原因となり問題になっている⁹⁾。アトピー性皮膚炎の湿疹病変より分離された黄色ブドウ球菌の 26.4% が MRSA であるが、これは当科の検討症例には成人重症例が多く、すでに抗菌薬療法を受けている症例が多いためと考えられる。本症からの黄色ブドウ球菌のコアグラゼ型は感染症由来株と同様に III 型が増加してきている。

今回の検討は、皮膚科領域では疾患特異的にコアグラゼ型が決まっているとされてきたことに変化が起こりつつあることを示唆している。抗菌力に関してはさらなる耐性化は認められていないが、今後も注意深い観察が必要である。

文 献

- 1) 神崎寛子, 荒田次郎: 皮膚感染症。化学療法の領域 6: 783~789, 1990
- 2) 神崎寛子, 荒田次郎: 皮膚科領域の抗菌薬療法。臨床と研究 73: 277~582, 1996
- 3) 秋山尚範, 下江敬生, 多田譲治, 荒田次郎: 皮膚病変

による *Staphylococcus aureus* の検出について。日皮会誌 103: 1315~1322, 1993

- 4) 下江敬生, 鳥越利加子, 山田 琢, 阿部能子, 神崎寛子, 秋山尚範, 荒田次郎: 皮膚科領域における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況について (続報)。Chemotherapy 39: 782~790, 1991
- 5) 下江敬生, 牧野英一, 鳥越利加子, 山田 琢, 松浦能子, 森下佳子, 神崎寛子, 秋山尚範, 荒田次郎: 皮膚感染症およびアトピー性皮膚炎より分離された黄色ブドウ球菌の性状と感受性。日皮会誌 105: 131~137, 1995
- 6) 高橋綾子, 四方田幸恵, 小林 功, 大久保豊司, 岡本了一, 井上松久: ブドウ球菌における各 β -ラクタマーゼ測定法の比較検討。Chemotherapy 40: 592~597, 1992
- 7) 赤木 理, 他 (4 関連施設): 皮膚科領域における Cefdinir の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37 (S-2): 982~991, 1989
- 8) 高橋 洋, 庄司 聡, 菊池宏明, 渡辺 彰, 貫和敏博, 本田芳宏, 徳江 豊: 臨床分離黄色ブドウ球菌のニューキノロン薬を含む各種抗菌薬感受性の年次推移。日本化学療法学会雑誌 43: 547~550, 1995
- 9) 秋山尚範, 神崎寛子, 多田譲治, 荒田次郎: アトピー性皮膚炎と細菌感染症。化学療法の領域 11: 465~471, 1995

Characteristics and susceptibilities to antimicrobial agents of *Staphylococcus aureus* isolates in dermatology

Hiroko Kanzaki, Masumi Ueda, Yoshiko Morishita,
Hisanori Akiyama and Jirô Arata

Department of Dermatology, Okayama University Medical School,
2-5-1, Shikata-cho, Okayama, Japan

During the period October 1993 to September 1995, we examined 191 strains of *Staphylococcus aureus* isolates from skin and skin structure infections and 153 strains from eczematous lesions of atopic dermatitis. Minimal inhibitory concentrations, inhibiting 90% of *S. aureus* isolates, for rifampicin, vancomycin, fusidic acid, and tosufloxacin were superior to those of other agents. In all, 32.5% of *S. aureus* isolates from skin infections were methicillin-resistant. As to coagulase typing, type III was most frequent and the ratio of type IV strains was lower than previously reported rates. The rates of β -lactamase producers among *S. aureus* isolates from skin infections and atopic dermatitis were 85.7% and 81.7%, respectively.