

黄色ブドウ球菌と皮膚感染

荒 田 次 郎

岡山大学医学部皮膚科学教室*

(平成 13 年 1 月 29 日受付・平成 13 年 2 月 7 日受理)

黄色ブドウ球菌は皮膚から分離される細菌のなかで、感染病巣、非感染性炎症病変を問わずもっとも分離頻度が高い。直接的侵襲だけでなく遠隔病巣で産生される毒素によっても疾患に関与する。接着常在する状態でも炎症性病変の修飾・誘発に重要な役割をもっている。この総説ではわれわれの教室での研究をふまえ黄色ブドウ球菌と皮膚とのかかわりについて論じた。

Key words: 黄色ブドウ球菌, コアグラゼ型, exfoliative toxin, enterotoxin, アトピー性皮膚炎

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) は、皮膚科領域ではもっとも高い頻度で分離される病原細菌である (Fig. 1)¹⁾。皮膚と *S. aureus* のかかわりは、直接的侵襲による皮膚感染症、全身感染の皮膚病変、遠隔部位で *S. aureus* により産生された毒素による毒素関連性疾患、毒素が直接的あるいはスーパー抗原として非感染性炎症性病変の惹起・修飾などである。当然ながら直接的侵襲による場合にも毒素が症状の発現・修飾にかかわっているであろう。非感染性疾患で *S. aureus* の関与が注目されるのはアトピー性皮膚炎である。これらのことをふまえて「黄色ブドウ球菌と皮膚のかかわり」について述べることにする。

I. *S. aureus* の増殖と菌体外成分の産生

他の細菌と同じように、*S. aureus* は潜伏期 (lag phase) を経て対数増殖期 (exponential growth phase) に入り、増殖環境が不都合になるまで増殖した後、静止期 (stationary phase) に入り定常状態となる^{2,3)}。対数増殖期にある *S. aureus* は細胞表面タンパクである protein A, elastin-binding protein, fibronectin-binding protein, fibrinogen-binding protein, clumping factorなどを産生する^{2,3)}。主として、生体組織に接着するために必要なタンパクである。Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMMS) と総称される^{2,3)}。静止期になると分泌タンパクが産生される。エンテロトキシン, TSST-1, exfoliative toxins, α , β , γ -hemolysins, leukocidin, nuclease, hyaluronidase, staphylokinase などである。Coagulase は静止期に産生される。

アトピー性皮膚炎 (AD) の角層内には、*S. aureus* が glycocalyx に埋もれてバイオフィルムを形成している^{4,5)}。その状態で産生される毒素が直接的に、あるいは、スーパー抗原として AD の病変形成、修飾にかかわっていると思われる。この点については後述する。

S. aureus と皮膚とのかかわりは、全身的・局所的防

御機構の状態、*S. aureus* の菌株の種類、菌量によりさまざまであるが、模式的に示すと Fig. 2 のようにまとめることができる。

II. *S. aureus* 感染症の分類 (Table 1)

Table 1 に掲げるように分類されるが、ほとんど 100 % *S. aureus* による疾患から、*S. aureus* が原因菌のひとつとなりうる疾患も含めて分類している。

膿瘍では水疱性膿瘍は黄色ブドウ球菌によるが、痂皮性膿瘍は化膿レンサ球菌によるのが定型的である。膿瘍が手掌、足趾に生じると *S. aureus* によっても、化膿レンサ球菌によっても同様に、水疱膜の厚い特徴的な病変を形成するので、手部 (足部) 水疱性膿皮症と呼ばれる。Blistering distal dactylitis⁶⁾ として報告され、化膿レンサ球菌によるとされた疾患は指端腹部に生じた、手部 (足部) 水疱性膿皮症であり *S. aureus* によっても起こる。

毛包性感染症は浅在性毛包炎を除いては、ほとんど *S. aureus* による。浅在性毛包炎からは表皮ブドウ球菌が分離されることが多い。

びまん性深在性皮膚感染症は、黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌が原因菌の主体であるが、そのほかの細菌も原因菌となる。丹毒は定型的には化膿レンサ球菌による疾患であるが、*S. aureus* によっても同様の症状はみられる^{7,8)}。

慢性膿皮症は嚢腫 (cyst) 病変が先行し、その内容物に対する生体側の反応により炎症が生じ、その結果、嚢腫が破れると内容物が真皮内に放出されて、内容物のなかに存在している常在菌による感染症が成立する疾患を包括している。その時点で *S. aureus* も関与するが、通常、分離される細菌は表皮ブドウ球菌や *Propionibacterium acnes* などである。

潰瘍の二次感染は種々の細菌が関与するが、分離される菌種は多彩である。遷延することが多いので MRSA

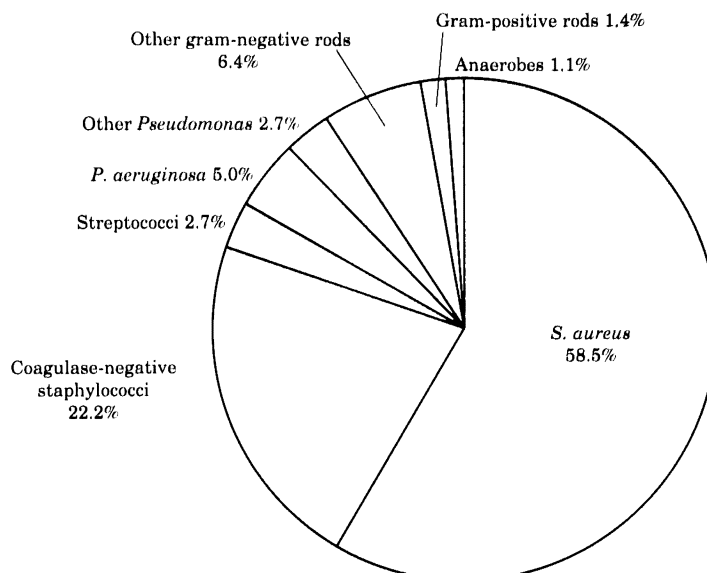


Fig. 1. Isolates from skin lesions.

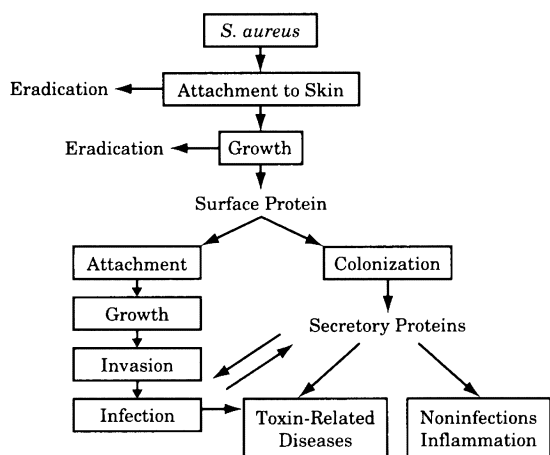


Fig. 2.

が接着・増殖しやすくバイオフィルムを形成する⁹⁾。

皮膚科領域で *S. aureus* に起因するバイオフィルム病あるいはそれに近い状態といえる疾患を Table 2 に掲げた。

全身感染症のうち、毒素関連性疾患としては ET, TSST に関連するものがここには入る。壊死性筋膜炎は *S. aureus* 単独によるものはまれである。*S. aureus* 敗血症の皮膚症状は、紅斑、紅色浸潤性病変、膿疱、膿瘍などである。

III. 皮膚感染症から分離される *S. aureus* の性状

1. コアグララーゼ型¹⁰⁾

皮膚感染症病巣から分離される *S. aureus* のコアグララーゼ型を Table 3 に示す。疾患によりかたよりが見られる。毛包炎は III 型、伝染性膿痂疹 V 型と I 型、癰・癤は IV 型、II 型にかたよる。AD の皮表から分離される *S. aureus* は III 型、VII 型が多いが幅広く分布して

いる。

2. エンテロトキシン A, B, (SEA, SEB), TSST-1 の産生株^{11,12)}

癰では SEA 産生株の頻度が高い。AD 皮膚表面からの *S. aureus* は SEB, ついで SEA 産生株である。伝染性膿痂疹由来株は SEA も SEB も産生しない株がほとんどである。TSST-1 株はどの疾患からも少数株分離される。

3. Exfoliative toxins (ETs)

ET には ETA と ETB がある。伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS), AD, 癰から分離された *S. aureus* の ETA 産生, ETB 産生, コアグララーゼ型を調べると Table 4 のような結果が得られた¹³⁾。

黄色ブドウ球菌性膿痂疹は原則として水疱性膿痂疹であるから, ET 産生株が分離されるはずであるが 144 株中 44 株は ET 非産生であった。これは, 菌株保存中に ETB が脱落した可能性, non-A, non-B の ET の存在, 経過中に菌交代あるいは重感染した *S. aureus* を分離している可能性, *S. aureus* による非水疱性膿痂疹の可能性が考えられる。

ETA 産生株はコアグララーゼ V 型, ETB 産生株はコアグララーゼ I 型にほぼ一致している。

水疱性膿痂疹からの *S. aureus* はコアグララーゼ V 型と I 型に分布し ETA 産生株と ETB 産生株である。SSSS から分離された 6 株はコアグララーゼ I 型で ETB 産生株である。わが国の SSSS はコアグララーゼ V 型, すなわち, ファージ II 群菌によるものは少なくほとんどがコアグララーゼ I 型, すなわち, ファージ III 群, I・III 混合群による¹⁴⁾。

AD から分離される菌株には ET 産生株は少ない¹³⁾。112 株中 3 株が ET 産生株であった。このことは, AD

に生ずる伝染性膿痂疹の原因 *S. aureus* は、AD の皮膚に常在する菌株とは別のポピュレーションの *S. aureus* による可能性を示唆する。外部から別の *S. aureus* が重感染することがまず考えられる。しかし、AD に常在

する *S. aureus* は均一のポピュレーションではなく、その少数ポピュレーションとして共生していた ET 産生株が増殖して伝染性膿痂疹を発生させる場合も考えられる。

4. フィブロネクチン結合能

S. aureus の細胞表面には、フィブロネクチン、フィブリノーゲン、コラーゲン、エラスチン、トロンボスポンディン、ヴィトロネクチンなどの生体組織成分、血漿成分のそれぞれと結合するタンパク因子があり MSCRAMMS と総称されることは前述した。これらは感染の成立にも、細菌の定着にも重要な役割を担っていると考えられている。

われわれは皮膚細菌感染症を起こす *S. aureus* の性状が感染症の種類によって異なることに関心をもつ。そのひとつとしてフィブロネクチンと *S. aureus* の結合能をみた¹⁵⁾。金粒子標識フィブロネクチンを用いて癰由来株、膿痂疹由来株各 12 株について検討して、1 株につき 20 細胞づつ表面に接着した金粒子を数えてグラフ化して比較すると癰由来株 *S. aureus* に有意にフィブロネクチン結合部位が多かった¹⁵⁾。真皮線維芽細胞との接着にフィブロネクチンが関与している所見がみられて、*S. aureus* のフィブロネクチン結合能は深部侵襲性に関係している可能性が考えられる。

5. 角質細胞と *S. aureus* の接着¹⁶⁾

S. aureus は、擦過傷や皮膚炎のある部では、正常皮膚に較べて、接着・侵襲しやすい。このことは血漿成分が表皮角層への *S. aureus* の接着に重要な役割をはたしていることを考えさせる。

Cowan 1 株、Wood 46 株、C 7 株 (Cowan 1 株が変異してでプロテイン A 欠損となった株) を用いて、サンドペーパーで軽い擦過傷を起こしたマウス背部に接種して、1, 3, 6 時間に皮膚を採取し免疫電顕で観察した。Cowan 1 株はフィブリノーゲン、フィブロネクチンに対する親和性が高い。Wood 株はプロテイン A (-) で、フィブロネクチンに対する親和性はあるが、フィブリノーゲンに対する親和性はない。C 7 株はプロテイン A (-) 以外は Cowan 1 株と同様にフィブリノーゲン、および、フィブロネクチンに対して親和性をもつ。

経時的 (1, 3, 6 h) に皮膚を採取し、免疫電顕的に

Table 1. Skin Infections due to *Staphylococcus aureus*

I. Superficial infections
a. Skin appendage-related
1. Hair follicle-related: acute folliculitis, Bockhart's impetigo
2. Eccrine sweat apparatus-related: periporitis suppurativa
3. Periungual: superficial paronychia
b. Diffuse
1. Impetigo
2. Pyoderma bullosa manuum (pedis)
II. Deep-seated
a. Skin appendage-related
1. Hair follicle-related: furuncle, furunculosis, carbuncle
2. Eccrine sweat apparatus-related: multiple sweat gland abscesses
3. Apocrine sweat apparatus-related: hidradenitis suppurativa
4. Periungual: acute paronychia, felon
b. Diffuse
1. Cellulitis
2. Lymphangitis
III. Chronic pyoderma
a. Miscellaneous abscesses
b. Biofilm-related diseases
IV. Secondary infections
a. Superficial
b. Deep-seated
V. Systemic infections
a. Toxin-related
1. Staphylococcal scalded skin syndrome
2. Toxic shock syndrome
3. Neonatal toxic shock-like exanthematous disease
4. Staphylococcal scarlet fever
b. Necrotizing fasciitis
c. Bacteremia/sepsis
d. Other

Table 2. Staphylococcal biofilm-related diseases in dermatology

- Decubitus
- Infected leg ulcer
- Recurrent postoperative infection
- Chronic pyoderma
- Colonization in scabietic burrows
- Staphylococcal botryomycosis
- Atopic dermatitis

Table 3. Coagulase type and disease

	Coagulase type								Total
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	
Bullous impetigo	48	9	10	0	71	0	2	4	144
SSSS	6	0	0	0	0	0	0	0	6
Atopic dermatitis	8	12	31	2	16	2	28	13	112
Furuncle	0	1	0	16	0	0	2	2	21
Total	62	22	41	18	87	2	32	19	283

Table 4. Exfoliative toxins

1. Clinical

- Bullous impetigo
- SSSS
 - ① SSSS in infants
 - ② Abortive SSSS
 - ③ SSSS in adults
- Staphylococcal scarlet fever??

2. ET-producing strain and disease (n = 283)

ET	Bullous impetigo	SSSS	Atopic dermatitis	Furuncle
ETA	57	0	3	0
ETB	36	6	0	0
ETA + ETB	7	0	0	0
None	44	0	109	21

3. ET-producing strain and coagulase type

ET	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
ETA	5	0	4	0	49	0	0	2
ETB	39	0	1	0	2	0	0	0
ETA + ETB	2	0	0	0	5	0	0	0

観察した。金粒子でラベルした抗マウスフィブリノーゲンを用いて、フィブリノーゲンの局在を見ると、Cowan 1株とC7株を接種した部では、時間依存性に角質と細菌細胞の接着部位に金粒子が集積する。Wood株では、そのような集積像は見られなかった。フィブロンネクチンはいずれの菌株接種群においても細菌細胞周囲の無構造物質に一致して金粒子が集積するが、角質との接点には集積しなかった。プロテインAも同様であった。

これらのことからフィブリノーゲンは*S. aureus*が角層に接着するのに一役はたしていることが示唆されて、角質層に滲出しきった血漿成分の関与が大きいと考えられた。

IV. 水疱性膿痂疹とSSSS

両疾患の主病変である表皮の剥離が*S. aureus*の産生するETによることはMelishとGlasgow¹⁷⁾の研究にはじまる多くの研究により明らかにされてきた。

1. 実験的膿痂疹

われわれはマウスに実験的膿痂疹を作成その病変形成過程を電顕的に観察した¹⁸⁾。

膿痂疹由来*S. aureus*懸濁液を、サンドペーパーで擦過したマウス皮表に接種すると、6時間後には顆粒層に棘融解と裂隙が生じ、水疱性膿痂疹の組織像が得られた。この病変の成立過程を電顕的に観察すると、接種15分後には角質細胞間に空隙が生じ、*S. aureus*はフィブリル様構造を形成して角質細胞に接着している像がとらえられた。時間とともに顆粒層一角質細胞間の空隙は拡大して*S. aureus*は接着・増殖する。12時間後には空隙はさらに拡大し、角質層下の空隙に*S. aureus*がextracellular polymeric materialを産生し、角質細胞・角化細胞の残骸、血漿成分、組織液との相互作用がみら

れる¹⁸⁾。

*In vitro*でも同様病変を形成できる¹⁹⁾。ヒト皮膚を器官培養し、その表面に*S. aureus*を接種すると、接種10時間後には顆粒層の棘融解と裂隙が生じる。電顕的にも前述のマウスの*in vitro*の実験的膿痂疹にみられた所見と同様であった。種々の部位のヒト皮膚8検体で、ET非産生株である癰由来株とATCC 29213株ではどの検体でも裂隙は生じなかった。口腔粘膜からの1検体では、ET産生株を含めてどの菌株でも裂隙を生じさせなかった。

臨床的にも膿痂疹、SSSSともに粘膜に病変は作らない。ETの作用点が顆粒層にあることがこのことから確認される。

2. マウス表皮発生過程における陰性荷電の局在とETの作用部位²⁰⁾

マウスの表皮発生過程をみると、ケラトヒアリン顆粒が出現するのは胎生15~16日で基底細胞層の上に角質層が生じるのは16~18日で、新生2日で表皮が完成する。

ETAを作用させると、胎生13日ではなんら変化なく、14~15日で基底細胞層の上側に裂隙が生じ、15.5日には基底細胞層より上に位置する表皮全層に棘融解が生じる。顆粒層が出現する16, 17, 18日では主として顆粒層に裂隙が生じるが、有棘層にも裂隙がみられる。新生2日になると、裂隙は顆粒層に局限する。

表皮の形成過程を陰性荷電(fine cationic cacodylate iron colloid 染色—村上法—)から検討した。胎生13日では陰性荷電は表皮にほとんどなく胎生14日で表皮に発現して、胎生15~18日では基底細胞を除く表皮全層に染まるようになり、その後次第に顆粒層に局限してき

て、新生2日になると、表皮の陰性荷電は顆粒層に局限する。

Polyethylenimineにより陰性荷電をブロックすると、胎生15日目では基底細胞層の上に位置する表皮に棘融解が生じ新生2日では顆粒層の裂隙が生じる。この所見は上述のETを作用させた時にみられるものとまったく同様である。しかしETは陰性荷電をブロックしない。

陰性荷電は多糖類と関連する。ETが作用するためにはCa⁺⁺などの金属イオンが必要であるとの報告があり、陰性荷電がそれらイオンを作用部位に引き寄せることが関係しているかもしれない。陰性荷電をブロックするとなぜ裂隙生じるのか説明できない。現在のところ現象として記載するにとどめざるをえない。

Takiuchi²¹⁾らは、新生マウスの表皮とETを37℃、12時間作用させると、上清中にカゼイン分解活性がみられることを最初に報告した。

ETA、ETBともに、*S. aureus*のV8プロテアーゼとアミノ酸配列で25%の相同性をもつ²²⁾。ETAでは特にセリン-195、ヒスチジン72、アスパラギン-120の領域が重要で、このうちひとつでも変異させるとETAの表皮剥離作用は消失する²²⁾。ETAの立体構造はセリンプロテアーゼのキモトリプシン様ファミリーに属することが結晶解析で明らかにされている²²⁾。ETAは特異的レセプターに結合することにより立体構造に変化が生じ、プロテアーゼ作用を発揮すると考えられている²²⁾。

最近、Amagaiら²³⁾ETAによる顆粒層の裂隙形成の機序解明の突破口になる画期的な論文を発表した。彼らはETAがマウスおよびヒトのデスモグレイン1を切断するが、デスモグレイン3などの類縁カドヘリンは切断しないことをまず示した。さらに、培養細胞、新生仔マウス皮膚、組み換えデスモグレイン1を用いて、ETAが特異的にデスモグレイン1を標的として分解することを示し、デスモグレイン1がETAの特異的レセプターであると結論づけた。

3. 伝染性膿痂疹の臨床

膿痂疹には、水疱性膿痂疹と痂皮性膿痂疹がある。水疱性膿痂疹は例外を除いてほとんど100% *S. aureus*

による。定型的な痂皮性膿痂疹は化膿レンサ球菌が原因である。しかし、化膿レンサ球菌(A群レンサ球菌)が単独で検出されることは少なく *S. aureus* 混合で分離されることが多い。A群以外のレンサ球菌(B, C, G群)が分離される例も数%ある。この場合も多くは *S. aureus* と混合で分離される。

S. aureus 性膿痂疹と化膿レンサ球菌性膿痂疹の比較をTable 5に掲げた。前者は広範囲重症例でも全身症状や検査値異常は軽微であるが、後者では発熱、白血球増多(核左方移動)、CRP上昇などを伴うことが多く、時に皮膚症状は激烈となる。A群以外のレンサ球菌による膿痂疹の臨床像については明確な記載がない。非定型的な痂皮型を呈するのかも知れない。

V. 皮膚科におけるバイオフィーム関連疾患

バイオフィームは細菌が産生する菌体外重合物質 extracellular polymeric material (EPM: glycocalyx) を基質として、その中に一層～多重層に細菌が増殖し埋もれて生息・増殖している状態である。細菌がたがいに接し、また、ある物体の表面、界面に接着して、基質に埋もれて生息・増殖している²⁴⁾。広義には、凝集状態の細菌、綿状沈降物となった細菌、多孔性物体の細孔に接着・生息する細菌もこの概念に含む²⁴⁾。

この概念にしたがって皮膚科領域の *S. aureus* によるバイオフィーム関連疾患をまとめるとTable 2のようになる。もちろん他の細菌によって同じ病態が生じることもあるし、また、他の菌種が混合で関与しうる病態を含んでいる。

1. 実験的バイオフィーム²⁵⁾

マウスの背部皮膚に切創を作り、絹糸でゆるく縫合して、その部に *S. aureus* を接種すると、細菌細胞が絹糸に接着するとともに活発にEPMを産生し、そのなかに埋もれて増殖し膜様物質に包まれてコロニーを形成する。時間とともに次第に強固なバイオフィームとなる。

2. 臨床的バイオフィーム関連疾患 (Table 2)

褥瘡⁹⁾はその重症度により異なるが、壊死組織、腱、骨などに接着・増殖した細菌がバイオフィームを形成し、潰瘍の治癒遷延化にかかわっている。局所感染、全身感染の源となる。*S. aureus* による場合も、混合感染

Table 5. Impetigo

Organisms	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>
Age	Infancy to adulthood	Infancy to Childhood
Season	All seasons	Summer
Skin rash	Vesicles/pustules/thick crusts/ Intensely inflamed	Bullae/erosions/thin crusts Less inflamed
Course	Rapid dissemination Wide-spread	Gradual progress and expansion Usually localized
Pharyngitis	(-) to (+)	(-)
Regional lymphadenitis	(-) to (+)	(-)
Leukocytosis	(-) to (++)	(-) to (±)
CRP	(-) to (++)	(-) to (±)

が多い。MRSA はバイオフィームとなりやすい。

術後の反復感染症、慢性膿皮症では、真皮、皮下に迷入した異物や上皮成分の破片などを核にバイオフィームが形成され反復・再発性感染症の原因となる。われわれの経験例²⁶⁾は腋臭症の術後に生じた MRSA 感染症でおそらく上皮成分と思われる破片にバイオフィームが形成されていた。電顕像を示す (Figs. 3, 4)。培養では MRSA と *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。

全身の激烈な薬疹 (toxic epidermal necrolysis) のあとに起きた反復性急性爪周炎が、MRSA により、おそらく爪根部にバイオフィームを形成していたと考えられた例もある。

Staphylococcal botriomycosis は、多くの場合、免疫異常のある宿主に *S. aureus* が慢性感染症を生じさせた病変で、皮下、皮内の膿瘍で、特に下肢に単発・多発する。組織学的には真皮内に *S. aureus* が菌塊を形成していて、それを取り囲んで肉芽腫性反応がみられる。中心の菌塊は一種のバイオフィームである。

VI. アトピー性皮膚炎と *S. aureus*

アトピー性皮膚炎は、「増悪・寛解を繰り返す、掻痒のある湿疹病変を主体とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。」と定義されている²⁷⁾。ここにいうアトピー素因とは、①家族歴・既往歴 (気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のいずれか、あるいは、複数の疾患がある) または、②IgE 抗体を産生しやすい素因、である²⁷⁾。

1. アトピー性皮膚炎 (AD) 皮膚表面からの *S. aureus* の検出率

AD の湿潤部からは 89.7% (26/29) ~ 100% (19/19)、非湿潤部からは 75.6% (91/120) ~ 89.6% (86/96)、鼻腔内 80% (20/25) に *S. aureus* が検出される²⁸⁾他の皮膚疾患では、湿潤病変からは高率に *S. aureus* が検出されるが、乾燥病変からの検出率は低い²⁸⁾。

Ad 病変部では *S. aureus* は角質層内に glycocalyx に

埋もれて増殖・生息している^{4,8)}。前述したように AD から分離される *S. aureus* のコアグラゼ型は III 型、VII 型を中心として広く分布する。膿瘡の原因となる I 型、III 型は少ない。

2. AD にみられる皮膚 *S. aureus* 感染症

- (1) 伝染性膿瘡疹
- (2) 手部水疱性膿瘡疹
- (3) 癰腫症
- (4) Staphylococcal botriomycosis
- (5) 分類不能の膿皮症
- (6) 全身感染症

(5) の分類不能の膿皮症というのは、①~④のどのタイプにも入らない皮膚感染症である。Hanifin ら²⁹⁾は AD にみられる皮膚感染症のうち、腕、手、下肢、顔面に生じ、毛包にも、汗管にも関係のない、浅在性、掻痒性、膿疱をきたす一群の膿皮症を記載した。この膿疱の組織像は角層下表皮内に好中球の集積が主体である。われわれもこのタイプの膿皮症を経験していて、AD にみられる膿皮症のひとつとして取り上げた。

Staphylococcal botriomycosis については前述したが、成人 AD でわれわれが経験した症例は、体幹、四肢に散布した大型の孤立性丘疹であって、組織学的には定型的であった。

AD が不適切な治療などにより増悪して重症となるとともに、*S. aureus* による敗血症となる例もある³⁰⁾。

3. AD の増悪因子としての *S. aureus*

AD から分離された *S. aureus* は、スーパー抗原性のある外毒素を産生する菌株が多い。エンテロトキシン A (SEA), B (SEB), C (SEC) の少なくともひとつの外毒素を産生する株が 62~68% ある³¹⁾。SEB 産生株が多い³¹⁾。低力価ながら TSST 1 産生株が 14% ある³¹⁾。癰からの *S. aureus* も SE 産生株が多いが、SEA 産生株が断然多い^{11,12)}。

AD 患者血清中には、*S. aureus* の産生するスーパー

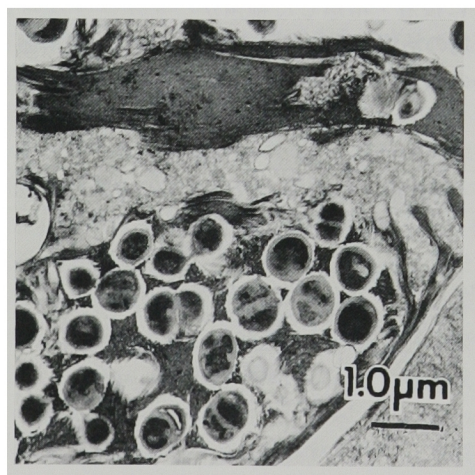


Fig. 3.



Fig. 4.

抗原に対する特異的 IgE 抗体が存在する³¹⁾。SEA か SEB かどちらかに対する特異的 IgE 抗体を有する率は 77/96 (80.2%) であり、抗 SEA は 63/96 (65.6%)、抗 SEB は 76/96 (72.9%)、抗 SEA と抗 SEB の両者を保有する率は 56/96 (58.3%) であった^{32,33)}。これら抗体保有者について解析すると、性差はなく、AD の重症度とも関係なかった。ただ、血清 IgE 値 ≤ 500 IU の患者に比して IgE 値 > 500 IU の患者にスーパー抗原に対する特異的 IgE 抗体の保有率が有意に高かった^{32,33)}。Leung ら³⁴⁾は SEA, SEB, TSST-1 に対する特異的 IgE 抗体を有する患者の好塩基球はこれら抗原に反応してヒスタミンを遊離することを報告している。

AD では *S. aureus* に対する特異的 IgE 抗体も存在する³⁵⁾。この特異的 IgE 抗体陽性群 (16%, 14/96) では陰性群に比較して、血清 IgE 値が有意に高く、また、食物抗原に対する特異的 IgE 抗体陽性例が多いという結果が得られている³⁵⁾。AD の重症例に多い。文献的には AD 患者での *S. aureus* に対する特異的 IgE 抗体の検出率は 12~60% までばらついている³⁴⁾。

S. aureus 破砕細胞壁、培養液体培地、プロテイン A のスクラッチ貼付試験を AD 患者 33 名で行ったところ、それぞれ 45.5%, 48.5%, 33.3% で陽性所見が得られたが、72 時間後にも陽性であった例は 3 名のみで、また、湿疹反応を呈した例はなかった³⁵⁾。血清 IgE 値、末梢好酸球数と相関していない。

SEB の貼付試験を AD 患者と健常人のいずれも病変のない皮膚で行った Strange ら³⁶⁾の報告によると、健常人 10 名、AD 6 名でいずれも炎症反応が誘発されていて、このことは SEB が炎症性皮膚疾患の増悪因子、遷延因子となることを示している。

SEB と MBP (major basic protein) および SEB と CD-1 を、それぞれに対する抗体を蛍光色素でラベルして二重染色すると、①SEB (+) 細胞は多くは真皮に認められる。角質層の *S. aureus* は SEB (+) である、②SEB (+) 細胞は抗 MBP 抗体で陽性となる、③SEB (+) 細胞と CD-1 (+) 細胞は必ずしも一致しない³³⁾。SEB (+) 細胞と IgE (+) 細胞は一致する細胞と一致しない細胞とがある³³⁾。

AD 患者の皮膚は角質層のバリアーが破綻して^{37,38)}、*S. aureus* が角質細胞間に侵入しやすく、また、*S. aureus* がその細胞表面に備えている MSCRAMM

を介して角質細胞間に滲出している血漿成分などと接合しバイオフィルムを形成して定着している^{4,6)}。定着して定常状態となった *S. aureus* は SEB などの分泌タンパクを産生する。AD 皮膚はバリアーが破綻しているから、SEB など角質層から表皮を経て真皮に到達するであろう。AD 皮膚では SEB は好酸球と密接に関連して存在することが前述の結果から推測されて、SEB は直接、あるいは、ケラチノサイトや IgE (+) 細胞を介して、好酸球に作用していると考えられる³⁹⁾。

正常皮膚を *in vitro* で器官培養し SEB を作用させると、表皮基底層—その上の層に HLA-DR と ICAM-1、真皮血管内皮細胞に ICAM-1 が発現する³⁹⁾。

培養ケラチノサイトを INF- γ とともにインキュベートすると RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted) mRNA が発現するが、INF- γ で前処理したのち SEB を加えるとさらにその発現が up-regulate される³⁹⁾。

SEB はランゲルハンス細胞、マクロファージの HLA-DR を介してこれら細胞を活性化して、IL-1, TNF- α などのサイトカインを産生させて、ICAM-1 などの白血球接着因子の発現を促す³⁹⁾。一方、炎症によりケラチノサイト上に MHC クラス II が誘導され、SEB などがスーパー抗原として働き T 細胞を活性化して炎症を増悪させる一因となる³⁹⁾。

AD と *S. aureus* とのかかわりは、さまざまなアプローチで膨大な数の論文がある。現在のところ、Table 6 と Fig. 5 にまとめたようなことが考えられる。*S. aureus* は AD の増悪・修飾因子であることはたしかであるが、どういう機序によって AD の発症・修飾にかかわるのか、AD 治療における抗 *S. aureus* 対策は、何により、どのように行ふべきかなどなお多くの解決すべき問題がある。

VII. 今後の展望

S. aureus は多くの抗菌薬に対して高率に耐性³⁹⁾となっている (Table 7)。また、アトピー性皮膚炎など *S. aureus* が組織内に定着している場合にはこれを根絶させることはきわめて困難である。今後の方策としては、①抗菌薬以外の物質を用いて、adjuvant 療法とする、②defensin などの内因性抗菌ペプチドの発現を誘導する、などが考えられる。われわれは現在マウス cryptdin⁴⁰⁾ およびヒト defensin の皮膚における発現の研究を進め

Table 6. Atopic Dermatitis (AD) and *Staphylococcus aureus*

1. Colonization with *S. aureus* on AD skin and in the nasal cavity
2. AD severity corresponds to *S. aureus* density on AD skin ?
3. *S. aureus* on AD skin produces enterotoxins (SE) and TSST 1.
4. Prevalence of IgE antibody against SEB and SEA in AD patients
5. Existence of IgE antibody against *S. aureus* in AD patients
6. Patch test with SEB induces inflammation on AD and normal skin
7. Anti staphylococcal therapy improves AD densely colonized with *S. aureus*

Table 7. MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ (mcg/mL)

Antimicrobial agents	Skin infection (n = 130)			Atopic dermatitis (n = 135)		
	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Oxacillin	≤0.06–128≤	1	128	≤0.06–128≤	2	16
Amoxicillin	≤0.06–128≤	8	64	≤0.06–128≤	4	16
Cefaclor	0.12–128≤	8	32	1–128≤	8	32
Cefdinir	≤0.06–128≤	1	128	0.12–128≤	1	4
Imipenem	≤0.06–128≤	1	16	≤0.06–128≤	0.25	1
Minocycline	≤0.06–32	0.5	2	≤0.06–128≤	1	1
Clindamycin	≤0.06–128≤	8	16	≤0.06–128≤	8	8
Erythromycin	0.12–128≤	1	128	≤0.06–128≤	1	4
Gentamicin	0.25–128≤	16	128	≤0.06–128≤	4	128
Fusidic acid	≤0.06–128≤	0.25	2	≤0.06–64	0.5	1
Ofloxacin	0.25–128≤	1	32	0.25–128≤	2	4
Tosufloxacin	≤0.06–128≤	0.25	4	≤0.06–128≤	1	1
Vancomycin	0.25–4	2	4	0.25–4	2	4
Rifampicin	≤0.06–128≤	0.12	0.12	≤0.06–128≤	0.12	0.12

MRSA

In-patients	21/37 (56.8%)
Out-patients	57/228 (25.0%)
Total	78/265 (29.4%)

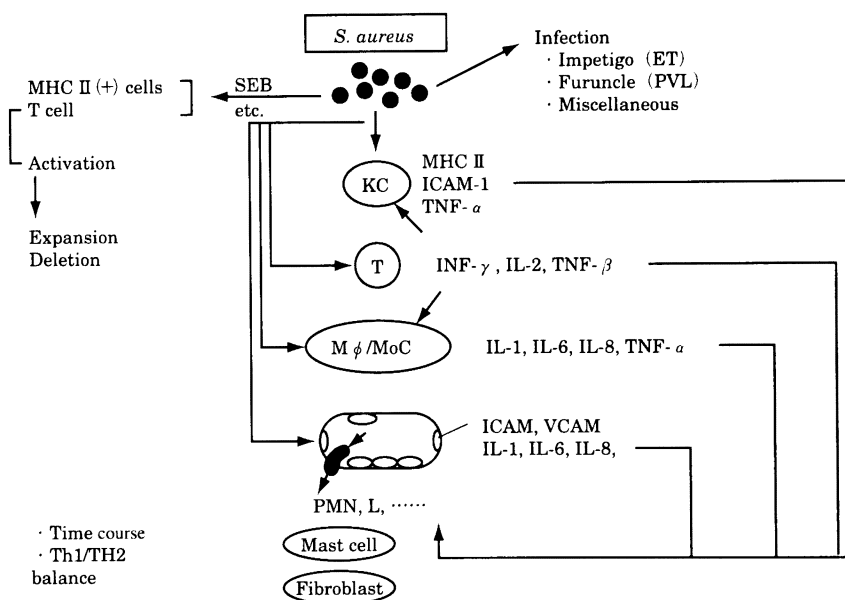


Fig. 5.

ている。

本論文は第48回日本化学療法学会総会(2000年6月,岡山)において会長講演の論旨をまとめたものである。

共同研究者: 多田譲治, 秋山尚範, 神崎寛子, 松浦能子, 牧野英一, 森下佳子, 鳥越利加子, 大野貴司, 白藤宣紀, 山崎 修, 下江敬生の各氏に深甚の謝意を表す。

文 献

- 1) 下江敬生, 荒田次郎: 皮膚科領域細菌感染症。化学療法の領域 9: 2171~2176, 1993
- 2) Lowy F D: *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 339: 520~532, 1998
- 3) Projan S J, Novick R P: The molecular basis of pathogenicity In *The Staphylococci in Human Disease* (Crossley KB, Archer GL eds). p 55~81, Churchill Livingstone, New York, 1997
- 4) Tada J, Toi Y, Arata J: Ultrastructural adherence modes of *Staphylococcus aureus* cells colonizing on the skin surfaces in atopic dermatitis. In *Electron Microscopy in Dermatology, Basic and Clinical Research*, p 75~80, Elsevier Science B.V, (Ishibashi Y, Nakagawa H, Suzuki H, eds), 1994
- 5) 多田譲治, 戸井洋一郎, 秋山尚範, 他: アトピー性皮膚炎における黄色ブドウ球菌の関与。小児科 36: 1527~1535, 1995
- 6) Hays G C, Mullard J E: Blistering distal dactylitis:

- A clinically recognizable streptococcal infection. *Pediatrics* 56: 129~131, 1975
- 7) Duvanel T, Harms M: Érysipèle et cellulites infectieuses: Classification, approche, diagnostique, traitement. *Schweiz Rundschau Med (Praxis)* 76: 216~219, 1987
- 8) Crickx B, Chevron F, Sigal-Nahum M, et al.: Érysipèle: Données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques (111 observations). *Ann Dermatol. Vénéréol* 118: 11~16, 1991
- 9) 秋山尚範, 荒田次郎: 褥瘡感染. *Infection Control* 5: 398~401, 1996
- 10) 神崎寛子, 上枝万純, 森下佳子, 他: 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. *日治療会誌* 44: 741~745, 1996
- 11) 秋山尚範, 多田譲治, 鳥越利加子, 他: アトピー性皮膚炎の病変部より検出された *Staphylococcus aureus* の毒素・酵素産生性の検討. *日皮会誌* 104: 1347~1352, 1994
- 12) 荒田次郎, 池田政身, 山本康生: 皮膚ブドウ球菌感染症—原因黄色ブドウ球菌の性状と抗菌薬感受性—. *日皮会誌* 96: 1450~1502, 1986
- 13) Kanzaki H, Ueda M, Morishita Y, et al.: Producibility of exfoliative toxin and staphylococcal coagulase types of *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin infections and atopic dermatitis. *Dermatology* 195: 6~9, 1997
- 14) 荒田次郎: ブドウ球菌とブドウ球菌感染症 (V) —黄色ブドウ球菌の毒素と毒素関連性疾患—. *西日皮膚* 50: 902~909, 1988
- 15) Kanzaki H, Arata J: Role of fibronectin in the adherence of *Staphylococcus aureus* to dermal tissues. *J Dermatol Sci* 4: 87~94, 1992
- 16) Kanzaki H, Morishita Y, Akiyama H, et al.: Adhesion of *Staphylococcus aureus* to horny layer: Role of fibrinogen. *J Dermatol Sci* 12: 132~139, 1996
- 17) Melish M E, Glasgow L A: The staphylococcal scalded skin syndrome: Development of an experimental model. *N Engl J Med* 282: 1114~1119, 1970
- 18) Abe Y, Akiyama H, Arata J: Production of experimental impetigo in mice. *J Dermatol Sci* 4: 42~48, 1992
- 19) Abe Y, Akiyama H, Arata J: Production of staphylococcal impetigo-like lesion on human skin explants in culture. *J Dermatol Sci* 5: 150~164, 1993
- 20) Makino E, Namba M, Arata J: Are anionic sites involved in cell layer susceptibility to exfoliative toxin during epidermal development? *Eur J Dermatol* 6: 191~195, 1996
- 21) Takeuchi I, Kawamura M, Teramoto T, et al.: Staphylococcal exfoliative toxin induces caseinolytic activity. *J Infect Dis* 156: 508~509, 1987
- 22) Vath G M, Earhart C A, Rago J V, et al.: The structure of the superantigen exfoliative toxin A suggests a novel regulation as a serine protease. *Biochemistry* 36: 1559~1566, 1997
- 23) Amagai M, Matsuyoshi N, Wang Z H, et al.: Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med* 6: 1275~1277, 2000
- 24) Costerton J W, Lewandowski Z, Caldwell D E, et al.: Microbial biofilms 49: 711~745, 1995
- 25) Akiyama H, Torigoe R, Arata J: Interaction of *Staphylococcus aureus* cells and silk threads in vitro and in mouse skin. *J Dermatol Sci* 6: 247~257, 1993
- 26) 神崎寛子, 中西 元, 阿部能子, 他: MRSA 感染症により慢性膿皮症となった術後感染症. *日皮会誌* 104: 1167~1172, 1994
- 27) 日皮学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」*日皮会誌* 104: 1210, 1994
- 28) 秋山尚範, 下江敬生, 多田譲治, 他: 皮膚病変における *Staphylococcus aureus* の検出について. *日皮会誌* 103: 1315~1322, 1993
- 29) Hanifin J M, Rogge J L: Staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 113: 1383~1386, 1977
- 30) Hoeger P H, Ganschow R, Flinger G: Staphylococcal septicemia in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 17: 111~114, 2000
- 31) Akiyama H, Toi Y, Kanzaki H, et al.: Prevalence of producers of enterotoxins and toxic shock syndrome toxin-1 among *Staphylococcus aureus* strains isolated from atopic dermatitis lesions. *Arch Dermatol Res* 288: 418~420, 1996
- 32) Tada J, Toi Y, Akiyama H, et al.: Presence of specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 6: 552~554, 1996
- 33) Morishita Y, Tada J, Sato A, et al.: Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis—the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins. *Clin Exper Allergy* 29: 1110~1117, 1999
- 34) Leung D Y M, Harbeck R, Bina P, et al.: Presence of IgE Antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 92: 1374~1380, 1993
- 35) 多田譲治, 戸井洋一郎, 鳥越利加子, 他: アトピー性皮膚炎患者における黄色ブドウ球菌特異 IgE 抗体と黄色ブドウ球菌由来物質による貼布試験. *日皮会誌* 104: 1241~1248, 1994
- 36) Strange P, Skov L, Lisby S, et al.: Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 132: 27~33, 1996
- 37) Imokawa G, Abe A, Jin K, et al.: Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: An etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 96: 523~526, 1991
- 38) 吉池高志: バリヤー病としてのアトピー性皮膚炎. *デルマ* No 1, 9~15, 1997
- 39) Akiyama H, Yamasaki O, Tada J, et al.: Adherence characteristics and susceptibility to antimicrobial agents of *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin infections and atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 23: 155~160, 2000
- 40) Shirafuji Y, Oono T, Kanzaki H, et al.: Detection of cryptdin in mouse skin. *Clin Diagn Lab Immunol* 6: 336~340, 1999

Staphylococcus aureus and the skin

Jirô Arata

Department of Dermatology Okayama University Medical School, 2-5-1 Shikata-cho,
Okayama 700-8558, Japan

Staphylococcus aureus is the most common isolate from skin both in infectious and noninfectious inflammation. We review the involvement of this microorganism in skin infections and atopic dermatitis. *S. aureus* causes disease by direct invasion or through exotoxins produced at a distant focus. *S. aureus* strains feature coagulase type, exotoxin production, binding to fibronectin and fibrinogen, and the production of exfoliative toxins (ET). We studied and reviewed the ET mechanism in inducing subcorneal blisters. Biofilm-related diseases in dermatology are also described and the roles of *S. aureus* in atopic dermatitis reviewed.