

## 原著

## 小児の伝染性膿痂疹の細菌学的, 臨症的検討\*

古村 速<sup>1)</sup> 竹川 剛 史<sup>2)</sup> 川崎 浩 三<sup>3)</sup>  
尾内 一 信<sup>3)</sup>

**要旨** 近年, 伝染性膿痂疹での難治例が増加しており, 原因として市中における MRSA の増加が考えられた. 平成 14 年度, 17 年度に伝染性膿痂疹の原因菌の調査を行い, MRSA の割合の変化, また最も有効と思われる抗菌薬の選択について検討した. 原因菌における MRSA の占める割合は 2 回の調査とも約 25% で変化は認められなかった. MRSA は市中感染症の原因菌として認識し, 使用薬剤に対して十分な配慮が必要である.

## はじめに

伝染性膿痂疹は, 夏期に好発し, 感染力の強い, 小児の代表的な皮膚感染症である. 主要な原因菌は黄色ブドウ球菌であり, これらの疾患は一般に経口抗菌薬または外用抗菌薬で十分に治療可能な予後良好な疾患と考えられてきた.

しかし, 近年, 伝染性膿痂疹で治療に難渋する例や重症化する例が報告されている. また, 院内感染の主要起炎菌である methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による伝染性膿痂疹の頻度が増加しており, MRSA が市中感染の原因になっていることが指摘されている<sup>1,2)</sup>. この“市中感染型”の MRSA は, 1981 年に米国の CDC が初めて院内感染でない MRSA による感染症を報告した後, 従来の院内感染, 入院患者や医療関係者および医療施設から分離される MRSA であ

る HA-MRSA (hospital-associated MRSA または health-care associated MRSA) に対して, CA-MRSA (community-acquired MRSA または community-associated MRSA) と区別されるようになり, 最近では, この CA-MRSA の増加が日本を含め諸外国でも大きな問題になっている<sup>3-5)</sup>.

そこで, 今回, 平成 14 年度, 17 年度に伝染性膿痂疹の調査を行い, 原因菌とその薬剤感受性, MRSA の分離頻度, また現在行われている抗菌薬を中心とした治療状況について, 岡山市近郊の多施設で調査を行ったので報告する.

## I. 対象と方法

## 1. 対象

平成 14 年 7~10 月までの第 1 回調査と平成 17 年 7~9 月までの第 2 回調査を行った. その期間

\* Bacteriological and clinical investigation of impetigo in children

**Key words**: 伝染性膿痂疹, 黄色ブドウ球菌, CA-MRSA, 抗菌薬感受性

1) こむら小児科 Hayashi Komura

[〒 808-0005 北九州市若松区下原町 7-13]

2) 山口大学医学部生殖・発達・感染医科学講座小児科 Tsuyoshi Takegawa

3) 川崎医科大学小児科学 2 講座 Kouzou Kawasaki, Kazunobu Ouchi

に、川崎医科大学小児科、および岡山市周辺の参加医療施設を受診し、病変の範囲・程度にかかわらず、伝染性膿痂疹と診断され治療を受けた児それぞれ、109 症例、102 症例を対象とした。このうち個人医院で治療を受けた症例はそれぞれ 73 例、59 例、病院で治療を受けた症例は 36 例、43 例だった。

## 2. 方法

初診時に皮膚膿汁培養を施行し、細菌が検出された場合には、薬剤感受性検査を行った。薬剤感受性検査はセフジニル(CFDN)、ゲンタマイシン(GM)、エリスロマイシン(EM)、ミノサイクリン(MINO)、トリメトプリム/スルファメトキサゾール(ST)、ホスホマイシン(FOM)について行った。また、第2回調査ではトシル酸スルタミシリン(SBTPC)を追加して行った。

また、内服薬、外用薬を含めて、使用薬剤の状況の調査を行った。初期治療開始約3日後に治療効果の判定を行った。初期治療が無効の場合は、薬剤を変更し、二次治療を行い、変更薬剤の種類、および、その効果を調査した。

## 3. 薬剤感受性検査

薬剤感受性試験については、個人医院ではディスク法を、病院では微量液体希釈法を用いて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また、微量液体希釈法で、オキサシリン(MPIPC)に対するMICが $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す株、または、ディスク法で、MPIPCディスクの阻止円の直径が10 mm以下の株をMRSAとした。また、薬剤感受性の判定は、Clinical Laboratory Standards Institute(CLSI, 旧 National Committee for Clinical Laboratory Standards)の基準に準じて「susceptible: 感受性」, 「intermediate: 中間」, 「resistant: 耐性」に区分した。

有意差検定は $\chi^2$ 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

## II. 結果

### 1. 原因菌

#### 1) 第1回調査(平成14年度)

伝染性膿痂疹の原因菌として、対象の109例全例から黄色ブドウ球菌が検出された。そのうち、

MSSAが82株(75.2%)、MRSAが27株(24.8%)だった。個人医院でのMRSAの頻度は、20.5%(15/73)、病院では33.3%(12/36)であり、病院での頻度のほうが高い傾向があったが、有意差は認めなかった。

#### 2) 第2回調査(平成17年度)

伝染性膿痂疹の原因菌として、102例中100例から黄色ブドウ球菌が検出された。そのうち、MSSAが75株(73.5%)、MRSAが25株(24.5%)だった。その他はA群溶連菌が1例、*Klebsiella oxytoca*が検出されたものが1例であった。また、MSSAが検出された2例でA群溶連菌も同時に検出された。個人医院での黄色ブドウ球菌におけるMRSAの割合は、31.0%(18/58)、病院では16.7%(7/42)であり、前回調査とは逆に個人医院でMRSAが多い傾向があった。

この2回の調査における伝染性膿痂疹の原因菌の年齢分布を図1に示す。第1回調査では、発症年齢は、生後1カ月~10歳7カ月、平均年齢2歳11カ月であった。年齢分布は1歳代にピークがあり徐々に減少していく傾向があった。3歳以下が63%、小学校入学前の6歳以下が約95%を占めていた。第2回調査では、生後4カ月~9歳1カ月、平均年齢3歳6カ月で、3歳代にピークがあった。6歳以下が95%以上を占めていた。伝染性膿痂疹は従来からいわれているように年少児の疾患であることがわかる。また、今回の調査では、どの年齢層でもMRSAは認められ、特にMRSAの多い年代は認めなかった。

## 2. 薬剤感受性検査

#### 1) 第1回調査(平成14年度)

MSSAおよびMRSAの薬剤感受性の結果を図2, 3に示す。MSSA 82株はCFDN, MINO, STには100%(82/82)、FOMには92.7%(76/82)の株が感受性であった。しかし、GM, EMにはそれぞれ74.4%(61/82)、48.8%(40/82)の株が耐性であった。

MRSA 27株はMINOとSTの2剤にはそれぞれ100%(27/27)、96.2%(26/27)の株で感受性を有しており、FOMも61.1%(11/18)の株に感受性を有していた。しかしGM 100%(27/27)、CFDN 96.3%(26/27)、EM 77.8%(21/27)の株

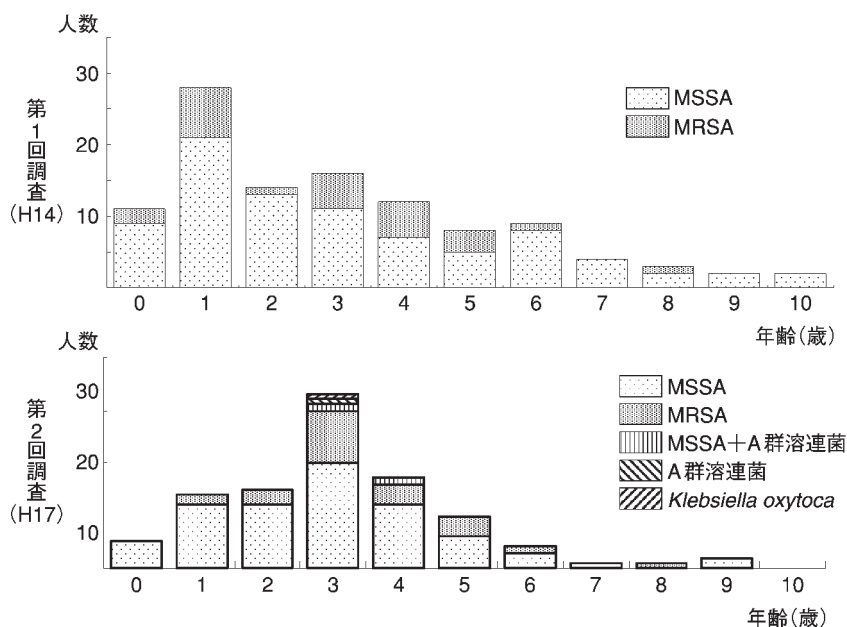


図 1 伝染性膿痂疹の年齢分布と原因菌

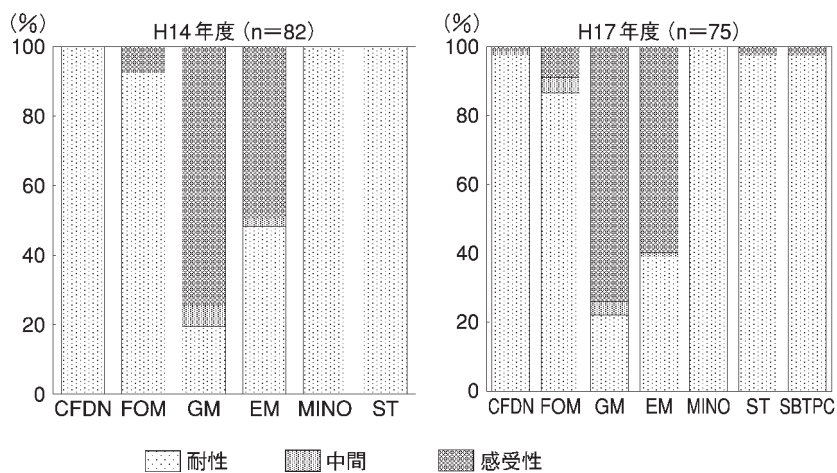


図 2 メチシリン感受性黄色ブドウ球菌の薬剤感受性

CFDN：セフジニル，GM：ゲンタマイシン，EM：エリスロマイシン，MINO：ミノサイクリン，ST：トリメトプリム/スルファメトキサゾール，FOM：ホスホマイシン，SBTPC：トシル酸スルタミシリン

が耐性であった。

2) 第2回調査 (平成17年度)

MSSA および MRSA の薬剤感受性の結果を図2, 3に示す。MSSA 75株は，MINO には100% (75/75)，ST には98.7% (74/75)，CFDN とSBTPC には97.3% (73/75)，FOM には87.5%

(56/64)の株が感受性であった。しかし，GM, EM の耐性株は，それぞれ77.3% (58/75)，62.7% (47/75)であった。

MRSA 25株はST には100% (25/25)，MINO には96% (24/25)の株で感受性を有しており，FOM も69.6% (16/23)の株に感受性を有してい

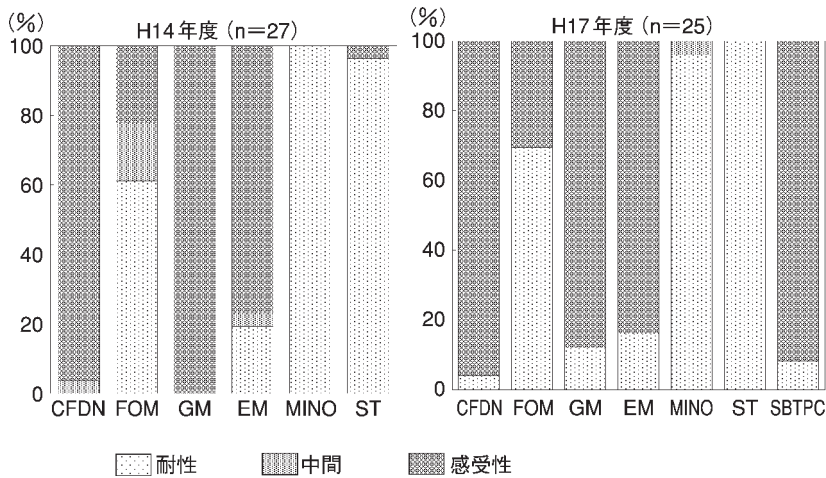


図3 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の薬剤感受性

CFDN：セフジニル，GM：ゲンタマイシン，EM：エリスロマイシン，MINO：ミノサイクリン，ST：トリメトプリム/スルファメトキサゾール，FOM：ホスホマイシン，SBTPC：トシル酸スルタミシリン

た。しかしCFDNに96% (24/25)，SBTPCに91.7% (22/24)，GMに88% (22/25)，EMに84% (21/25)が耐性株であった。

この2回の感受性検査の結果から，MSSAではCFDN，MINO，ST，FOMの，MRSAではMINO，ST，FOMの感受性は良好であった。また，GM，EMはMSSAであっても耐性であることが多く，治療薬として適していないことが判明した。しかし，第2回調査では，MRSAにおけるGM耐性株は88%と依然多いものの，前回の調査時より感受性が若干，改善していた。

### 3. 治療効果と使用投薬

#### 1) 第1回調査

109例中76例 (69.7%)は初期治療に成功した (うちMSSA検出例68例，MRSA検出例8例)。しかし，33例 (30.3%)は初期治療が無効で二次治療を必要とした。MSSA検出例の17.1% (14/82)，MRSA検出例の70.4% (19/27)で二次治療が必要であり，MRSA検出例で初期治療の無効例が多かった ( $p < 0.01$ )。

全症例での初診から治癒までに要した日数は1~28日で平均6.6日 (MSSA検出例6.3日，MRSA検出例7.8日)だった。

初期治療，二次治療に使用された薬剤を図4，5

に示す。初期治療として，内服薬ではCFDN，セファクロル，セフポドキシムプロキセチル (CPDX-PR)などのセフェム系抗菌薬が67.9% (74/109)と最も多く使用されていた。また，5.5% (6/109)で内服薬は使用されていない例が多かった。外用薬は使用されていない例が29.3% (32/109)と最も多かった。外用薬の使用されている例ではポピドンヨードの使用が多く，テトラサイクリン系抗菌薬 (TC)，GM含有軟膏も多く使用されていた。

二次治療では，内服薬はSTまたはFOMの使用が60.6% (20/33)と最も多く，外用薬はポピドンヨードの使用が最も多かった。

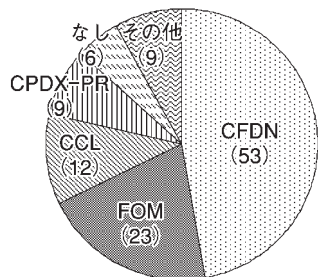
#### 2) 第2回調査

初期治療成功例は81.4% (83/102)であった。これは，第1回調査より有意に増加した ( $p = 0.03$ )。MSSA検出例では92% (69/75)，MRSA検出例では48% (12/25)で初期治療は成功した。前回の調査結果と同様に，MRSA検出例で二次治療を必要とする例が多かった。初診から治癒までに要した期間は1~19日で，平均治療日数は6.1日であった。MSSA検出例では5.6日，MRSA検出例では7.6日であった。いずれも第1回調査の結果と比較して，有意差はないが減少傾向を認められた。

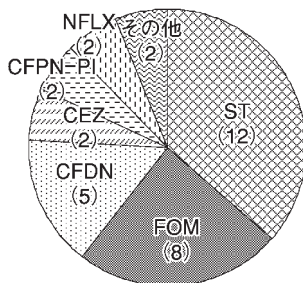


H14年度

初期治療 (n=109)

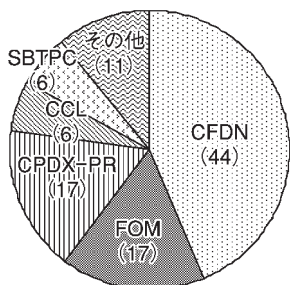


二次治療 (n=33)



H17年度

初期治療 (n=102)



二次治療 (n=18)

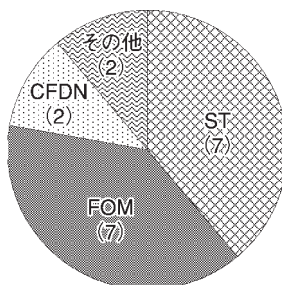
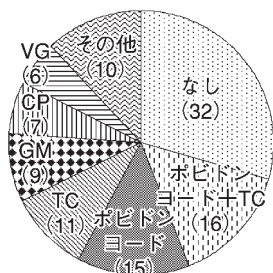


図 4 使用薬剤の検討 (内服薬)

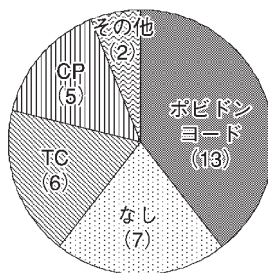
CFDN：セフジニル  
 CCL：セファクロール  
 CPDX-PR：セフポドキシム  
 CFPN-PI：セフカペン  
 CEZ：セファゾリン  
 NFLX：ノルフロキサシン  
 GM：ゲンタマイシン  
 EM：エリスロマイシン  
 MINO：ミノサイクリン  
 FOM：ホスホマイシン  
 SBTPC：トシル酸スルタミシリン  
 ST：トリメトプリム/スルファメトキサゾール

H14年度

初期治療 (n=109)

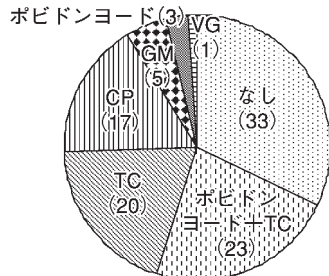


二次治療 (n=33)



H17年度

初期治療 (n=102)



二次治療 (n=18)

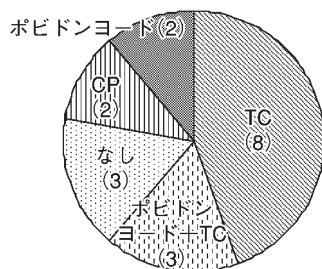


図 5 使用薬剤の検討 (外用薬)

TC：テトラサイクリン系抗菌薬含有軟膏  
 CP：クロラムフェニコール含有軟膏  
 GM：ゲンタマイシン含有軟膏  
 VG：ベタメサゾン+ゲンタマイシン含有軟膏

初期治療として、経口抗菌薬は全例で使用されており、CFDN, CPDX-PR などのセフェム系抗菌薬が前回調査と同様に最も多く使用され 65.7% (67/102) を占めていた。外用薬は使用されていない例が 32.4% (33/102) と最も多かった。外用薬の使用されている例では 66.7% (46/69) で、ポビドンヨードや TC 含有軟膏が使用されていた。前回の調査と比較して GM 含有軟膏の使用が 13.8% (15/109) から 6.9% (7/102) と約半数に減少していた。

二次治療では、内服薬の使用は ST または FOM が最も多く、第 1 回調査より増加し 77.8% (14/18) を占めていた。外用薬は TC 含有軟膏、ポビドンヨードが多く使用されていた [72.2% (13/18)] (図 4, 5)。

### III. 考 察

CA-MRSA の定義は、現在のところ明確なものはない。①入院後 48 時間以後に MRSA 感染症と認識されたもの、② MRSA が検出される 1 年以内に入院、手術、人工透析、長期療養施設に入所の既往がある、③カテーテルや経皮的な医療器具を MRSA 検出時に常置している、④以前に MRSA が検出されたことがある、などの条件を満たす患者から分離された MRSA は HA-MRSA とし、これ以外の患者から分離されたものを CA-MRSA とする報告が多い<sup>3)</sup>。CA-MRSA の特徴として、以下が知られている。

① 一般に  $\beta$ -ラクタム薬以外の抗菌薬の薬剤感受性は良い。また HA-MRSA より感受性が良い薬剤が多い。

② 小児から分離されることが多い。

③ 小児科領域では基礎疾患として、皮膚・軟部組織感染症が多く、内科領域では喫煙者、糖尿病患者が多い。

④ 欧米では、Panton-Valentine Leukocidin (PVL) をもつ株が約 8 割と多く、PVL をもつ場合には壊死性肺炎や壊死性筋膜炎などの重篤な感染症を引き起こすことがある<sup>6,7)</sup>。

この CA-MRSA が伝染性膿痂疹の起炎菌として増加が報告されている<sup>3,4)</sup>。今回、われわれの検討でも伝染性膿痂疹患者の約 25% から MRSA が

表 当科における伝染性膿痂疹の治療指針

- |  |
|--|
| ① 治療開始前に皮膚膿汁培養を施行                                    |
| ② 初期治療として、 $\beta$ -ラクタム剤の投与                         |
| ③ 治療開始後 3, 4 日目に治療効果の評価                              |
| ④ 治療効果がある例は、 $\beta$ -ラクタム剤を継続                       |
| ⑤ 効果不十分な例では、培養結果を参考にして薬剤を変更 (培養結果不明時: ST, MINO, FOM) |
| ⑥ 外用薬は TC 含有軟膏などを使用 (GM は使用不可)                       |

分離された。これは、三井田ら<sup>8)</sup>、中澤ら<sup>9)</sup>、渡辺ら<sup>10)</sup>の報告とほぼ一致する頻度であり、MRSA は、わが国でも市中感染症の起炎菌として十分に考慮する必要があることが示された。

薬剤感受性検査の結果から、伝染性膿痂疹の原因菌としての MSSA, MRSA とともに GM に対する耐性菌の検出率が非常に高く、伝染性膿痂疹の治療には適していないと思われた。海外の CA-MRSA では、 $\beta$ -ラクタム薬以外の抗菌薬の薬剤感受性は良く、シプロキササン、クリンダマイシン、GM, ST 合剤の感受性が良いとの報告が多い<sup>11)</sup>。しかし、わが国では、GM 耐性が非常に多く<sup>12)</sup>、国や地域によって薬剤感受性に違いがあるのが CA-MRSA の特徴といえる。この GM 耐性が多い原因としては池田<sup>13)</sup>の報告などにあるように、GM 含有の外用薬の頻用により耐性化が進んでいることが最も疑われる。第 1 回調査後、この調査結果を基に、伝染性膿痂疹の原因菌、また、その感受性の結果を周辺医療機関に報告し、当科での治療指針を示した (表)。伝染性膿痂疹における MRSA の分離率は高いが、MRSA に有効な内服薬を最初から選択すると、その抗菌薬の使用頻度が高くなるにつれ、耐性菌の増加が問題となる。そこで、当科の治療指針は、現在のところ経口  $\beta$ -ラクタム薬が MRSA に対しては無効であるが、約 75% を占める MSSA に対しては依然高い感受性をもっているため、第一選択薬とした。そのため MRSA による膿痂疹を見逃さないことが重要であり、治療抵抗性の病変に対しては細菌培養結果を参考にして、早期に適切な抗菌薬への変更が必要である。もし、初診時に培養検査が施行できておらず MRSA が疑われる場合は、MINO, ST の感受性が最も高く有効である。しかし MINO

は、副作用の面から8歳未満の小児に対する使用は勧められていないため、疾患対象が乳幼児である伝染性膿痂疹の治療としては使用し難い。そこで、FOMは感受性がMSSA, MRSAともに良好であり、年齢にかかわらず使用できるため、伝染性膿痂疹に対する治療において有用である。また、外用薬では薬剤感受性を考慮してTC含有軟膏が最も有用と思われる。これらのことを踏まえて、感染の拡大、治癒の遷延化、耐性菌の増加を防ぐ目的で治療指針を作成した。第1回調査の結果と治療指針を示した後の第2回調査では、初期治療の成功率が有意に改善した( $p=0.03$ )。この理由として経口抗菌薬の使用が第1回調査では94.5% (103/109)であったのが、第2回調査では全例で使用されたこと、また、外用薬では、GM含有軟膏の使用が約半分に、TC含有軟膏などの使用頻度が増加したことが考えられる。特に原因菌がMRSAの症例に対して、初期治療でFOM, STが使用されていた例が第1回調査では14.8% (4/27)であったのに対し、第2回調査では36% (9/25)に増加したこと、また、外用薬では、GM含有軟膏の使用が第1回調査で18.5% (5/27)であったのに対し、第2回調査では8% (2/25)に減少し、TC, CP, ポビドンヨードの使用が59.3% (16/27)から76% (19/25)に増加していた。これらによりMRSAに対する初期治療成功率が29.6%から48%に改善したことが、全体の初期治療成功率の改善の主な要因と思われる。

また、GMの感受性が第1回調査より改善傾向を示していた。これはGMの使用頻度が減少したために感受性が回復してきたと思われ、治療指針は有効であった。ST合剤, MINO, FOMの感受性は前回の調査結果と同様に良好であった。

伝染性膿痂疹の治療については、抗菌薬の内服による治療と外用薬のみによる治療では有効性に相違はなく、外用薬のみでも十分に治療できるとの報告<sup>14)</sup>や、海外のmeta-analysisの結果では抗菌薬の外用はプラセボより有効であった<sup>15)</sup>などの報告があり、外用薬の効果は期待できる。抗菌薬の内服薬と外用薬の効果の比較では、EMと外用薬のmupirocinやfusidic acidとを比較した場合、外用薬の効果が若干優れていたとする報告も

ある<sup>15)</sup>。外用薬は全身の副作用が少なく、コンプライアンスが良いなど利点もあるが、抗菌薬の内服と外用薬はどちらが有効か、また外用薬のみで治療可能かは議論のあるところであり、一定の結論は出していない。今回の調査でも、使用した経口抗菌薬に感受性がないにもかかわらず、併用外用薬により治癒した例が第1回調査で4例(MSSA 1例, MRSA 3例)、第2回調査で3例(MRSA 3例)あったが、逆に、外用薬の効果が期待できるにもかかわらず、治療に失敗した例が第1回調査では7例(MSSA 5例, MRSA 2例)、第2回調査では11例(MSSA 3例, MRSA 8例)あった。本来、伝染性膿痂疹は、自然治癒もあるため薬剤の効果の判断は難しい。疾患の程度、範囲、原因菌などを考慮して、薬剤の投与法を決める必要がある。抗菌薬の内服と外用薬の効果については、病変の範囲や程度なども調査項目に加え、さらに症例を増やして比較検討する必要がある。現在のところ、皮膚病変が全身性または広範囲の場合は、抗菌薬の内服と外用薬の併用が一般的な治療である。今回の2回の調査では初期治療において外用薬は使用なしの症例が最多であった。これは比較的登録数の多い2施設(第1回調査で合計23症例、第2回調査で合計30症例登録)で内服薬みの治療が多く行われていた〔第1回調査95.7% (22/23)、第2回調査93.3% (28/30)〕ことが影響していた。この2施設を除くと第1回調査では88.4% (76/86)、第2回調査では94.4% (68/72)で抗菌薬の内服と外用薬の併用治療が行われていた。

今後も伝染性膿痂疹における原因菌の変化、耐性菌の割合や、それらに対する抗菌薬の使用状況や薬剤感受性などの調査を継続して行い、その結果を日常診療に役立てていきたい。また、staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC-*mec*)の型や、現在わが国での頻度は少ないが、重症感染症を引き起こす原因であるといわれているPVL遺伝子<sup>11,16)</sup>の有無などの検討も加えてCA-MRSAの動向に警戒していく必要がある。

謝辞：キビキッズサーベイランスグループとして参加していただいた森茂先生、駒澤勝先生、笠則義

先生, 中島道子先生, 木庭明子先生, 福田博通先生, 酒井章文先生, 兼松洋先生, 久保俊英先生, 御牧信義先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 加藤千草, 他: 伝染性膿痂疹の細菌学的検討(第2報). 臨床皮膚科 54: 297-301, 2000
- 2) 横田妙子, 他: 小児伝染性膿痂疹由来の黄色ブドウ球菌に対する cefdinir の抗菌作用と各種抗菌薬との併用効果. 日本化学療法学会雑誌 48: 843-849, 2000
- 3) Naimi TS, et al: Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 22: 2976-2984, 2005
- 4) Kaplan SL, et al: Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. Clin Infect Dis 40: 1785-1791, 2005
- 5) Ochoa TJ, et al: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric patients. Emerg Infect Dis 11 (6): 966-968, 2005
- 6) Said-Salim B, et al: Differential distribution and expression of panton-valentine leucocidin among community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. J Clin Microbiol 43 (7): 3373-3379, 2005
- 7) Loren GM, et al: Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. N Engl J Med 352: 1445-1453, 2005
- 8) 三井田博, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が分離された伝染性膿痂疹の臨床的検討. 臨床皮膚科 55: 1005-1007, 2001
- 9) 中澤千冬, 他: 小児伝染性膿痂疹の臨床的, 細菌学的検討. 日児誌 106: 38-41, 2002
- 10) 渡辺重朗, 他: 小児伝染性膿痂疹の細菌学的検討. 小児科臨床 57: 2079-2084, 2004
- 11) Piao C, et al: Prospective surveillance of community-onset and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a university-affiliated hospital in Japan. Microbiol Immunol 49 (11): 959-970, 2005
- 12) 山本達男, 他: Pantone-Valentine ロイコシジン陽性の市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の出現—感染症の現状と細菌学的特徴—. 日本化学療法学会雑誌 52: 635-653, 2004
- 13) 池田政身: 伝染性膿痂疹から分離の黄色ブドウ球菌の感受性. MRSA および GM 耐性の急増. 日本臨床皮膚科誌 59: 22-24, 1999
- 14) 西嶋攝子: 伝染性膿痂疹, 特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌分離症例における治療経験. 臨床皮膚科 53: 861-864, 1999
- 15) George A, et al: A systematic review and meta-analysis of treatments for impetigo. Br J Gen Pract 53: 480-487, 2003
- 16) Takizawa Y, et al: A Pantone-Valentine Leucocidin (PVL)-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain, another such strain carrying a multiple-drug resistance plasmid, and other more-typical PVL-negative MRSA strains found in Japan. J Clin Microbiol 43 (7): 3356-3363, 2005

(受付: 2007年8月7日, 受理: 2007年10月2日)

\* \* \*