

鼻前庭 MRSA 保菌者に対する塩化メチルロザニリンの除菌効果

山梨医科大学耳鼻咽喉科学教室

荻野 純 村上 嘉彦

同 微生物学教室

山田 俊彦

(平成3年11月11日受付)

(平成3年12月9日受理)

Key words : MRSA, nasal carrier, nosocomial infection
methylosanilinium chloride

要 旨

山梨医科大学付属病院では、1987年後半以降入院患者より検出される黄色ブドウ球菌中に、MRSA が占める割合は70～80%に達するに至り、1988年より院内感染対策として、医療従事者の鼻前庭部細菌検査を例年施行し、処置を行ってきた。鼻前庭部保菌者に対する処置としては、オフロキサシンの点鼻、ポビドンヨード剤の鼻前庭部塗布を行ってきたが、1991年ポビドンヨード剤による処置では除菌不能であった8名の保菌者に対し、塩化メチルロザニリンによる処置を試みた。塩化メチルロザニリンは、親水ポロイドを基剤として0.01%軟膏を作製し、1日1回の鼻前庭部塗布を2週間継続した。その結果6名のMRSA鼻前庭部保菌者よりMRSAが消失した。塩化メチルロザニリンのMRSA、MSSAに対するMIC値は平板希釈法にて測定した。その結果100% MIC値は1.0 μ g/mlと優れた結果を得た。また、5%アルブミン存在下のMIC値でも100% MIC値4.0 μ g/mlと十分なMIC値が得られた。

塩化メチルロザニリンの皮膚、粘膜に対する作用の検討には、3グループのハートレー系モルモットを用いて、0.1及び0.01%塩化メチルロザニリン軟膏、親水ポロイドを剃毛した皮膚、鼻腔に1日1回2週間継続塗布し光学顕微鏡下に観察したが、障害性は認められなかった。

緒 言

近年、第3世代のセフェム系抗生物質の開発とその汎用に伴い、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下MRSA)の出現が問題となってきている。MRSAは黄色ブドウ球菌の持つ強毒菌としての性格と共に多剤耐性を示し、院内感染の原因菌の一つとして臨床的にも注目を集めている。

欧米では1960年代後半よりMRSAによる院内感染の報告が認められ¹⁾²⁾、我が国でも1970年代後半よりMRSAの報告がみられ³⁾、1980年代に入り

急激にその報告が増加し注目を集める様になった^{4)~10)}。

山梨医科大学付属病院(17診療科、600床)においても、1987年後半よりMRSAの検出率が増加し、入院患者から検出される黄色ブドウ球菌のうち、MRSAの占める割合が70～80%に達するに至った。院内感染対策として消毒の徹底、抗菌剤投与の再評価を行うと共に、1988年より医療従事者の鼻前庭部細菌検査を例年施行し処置を行ってきた¹¹⁾。

これらの成績を示すと共に、今回従来の処置で除菌が不能であった保菌者に対し、塩化メチルロザニリンを用いて良好な結果が得られたので報告する。

別刷請求先：(〒409-38) 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110番地
山梨医科大学耳鼻咽喉科学教室

荻野 純

対象と方法

MRSA 保菌者の検索

対象となった医療従事者は、処置前に耳鼻咽喉科学的診察を施行すると共に、鼻前庭部の他に鼻粘膜、咽頭、外耳道からも滅菌綿棒を用いた擦過により細菌検体を採取した。検体は一定量のセファゾリンを添加したエッグヨーク食塩寒天培地（栄研化学）を MRSA 選択培地として用い、37℃ 3 日間の培養後、食塩耐性、マンニット分解、卵黄反陽性、CEZ 耐性のものを MRSA と判定した。

オフロキサシン鼻腔内噴霧

1988年医療従事者336名を対象に行った調査では36名の鼻前庭部より MRSA が検出された。これらの MRSA 保菌者に対し、オフロキサシンの点眼薬を用いた鼻腔内噴霧を1日2回、1週間継続し再検査を施行した。

ポビドンヨード剤による鼻処置

1989年、再度医療従事者312名の鼻前庭部細菌検査を施行したところ、43名の鼻前庭部より MRSA が検出された。この時点で当院より分離される MRSA がオフロキサシンに対し耐性を獲得し始めていることが判明し、抗菌剤を用いた処置が新たな耐性を獲得する危険があった為¹²⁾、新たな対策としてポビドンヨード剤を用いた処置を行った。さらに1990年に医療従事者542名を対象に行った調査では、38名の鼻前庭部より MRSA が検出された。1989年と同様にポビドンヨード剤を用いて処置を施行した。

塩化メチルロザニリンによる鼻処置

1991年、依然として MRSA が消失しないで残った8名に対し、塩化メチルロザニリン（和光純薬）を用いた処置を行った。

今回の MRSA 除菌目的に対しては、炭化水素軟膏基剤である親水ポロイド（丸石製薬）を基剤とし、塩化メチルロザニリン0.01%濃度（100 μ g/g）の軟膏を作成した。1日1回鼻前庭部に滅菌綿棒を用いて塗布する処置を2週間継続し、塗布後1週間後に除菌効果を判定した。

塩化メチルロザニリンの黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性

塩化メチルロザニリンの最小発育阻止濃度（MIC）の測定は、臨床株をオキサシリンディスク（Becton Dickinson : MIPIC1 μ g 含有）を用いた、Kirby-Bauer 法にて阻止円10mm以下を MRSA と判定し、寒天平板希釈法にて測定した。また、蛋白成分存在下における MIC 変動を判定する目的で、5%アルブミン（ヒトアルブミン : SIGMA）存在下の MIC を同様に寒天平板希釈法にて判定した。接種菌量は10⁸CFU/ml、Multipoint Inoculator A400（Denley, England）を用い平板に接種し、18時間培養後 MIC の判定をおこなった。

塩化メチルロザニリンのモルモット皮膚及び鼻腔に対する障害性

1) 皮膚に対する障害性

300~400g のハートレー系モルモットを用い、後背部を剃毛し0.1%塩化メチルロザニリン軟膏、0.01%塩化メチルロザニリン軟膏、親水ポロイドを各々連日2週間塗布し、剃毛のみの無処置群をコントロール群として比較検討した。

2) 鼻腔に対する障害性の検討

300~400g のハートレー系モルモットを用い、0.1%塩化メチルロザニリン軟膏、0.01%塩化メチルロザニリン軟膏、親水ポロイドを各々右側鼻腔に滅菌綿棒を用いて連日2週間塗布し、左側鼻腔はコントロールとして無処理とした。各組織標本はネブタールによる麻酔後採取し、ヘマトキシリン-エオジン染色施行後光学顕微鏡下に観察した。

結 果

オフロキサシンによる鼻処置の効果

1988年に鼻内噴霧処置を施行し得た29名中25名は1週間の処置で MRSA は消失し、残りの4名もさらに1週間のオフロキサシンの鼻腔内噴霧により消失した（除菌率100%）¹¹⁾

ポビドンヨードによる鼻処置の効果

ポビドンヨードの綿棒を用いた塗布により、1989年は34名中28名の除菌が可能であり（除菌率84.2%）、1990年の実施成績で除菌可能であったのは38名中16名であった（除菌率42.1%）¹¹⁾。

塩化メチルロザニリンの除菌効果

処置前の耳鼻咽喉科学的診察では、8名中2名にアレルギー性鼻炎を認めた。また鼻前庭部以外に鼻粘膜、咽頭よりMRSAが検出される者がいた。

0.01%塩化メチルロザニリンの鼻前庭部塗布による処置の結果は、Table 1に示すごとく8名中6名で鼻前庭部よりMRSAは消失し（除菌率75%）、しかも鼻前庭部のみの処置で鼻粘膜、咽頭からのMRSAも消失していた。

MIC 分布

塩化メチルロザニリンのMSSAに対するMICの分布は0.125~1.0μg/ml (MIC90 0.5μg/ml)、MRSAに対して0.06μg/ml~1.0μg/ml (MIC90 0.5μg/ml)と優れたMIC値を示した。

また、5%アルブミン存在下でのMIC値は、MSSA、MRSA共にMIC90 2.0μg/mlと若干の変動を認めたが、0.01%濃度で十分に効果が期待できるMIC値であった (Fig. 1)。

組織学的変化

2週間の局所継続塗布後、7日、14日後に分けて観察を行ったが、皮膚、粘膜のいずれにおいても炎症反応、びらん、潰瘍の形成は認められなかった。

考 察

黄色ブドウ球菌は、皮膚、鼻前庭部、咽頭に常

Table 1 Effect of 0.01% Metylrosanilinium Chloride to MRSA carriers

Case No	Sampling site					
	nasal vestibule		nasal mucosa		oropharynx	
	before	after	before	after	before	after
1	##	-	+	-	+	-
2	##	-	+	-	-	-
*3	##	-	+	-	-	-
4	+	-	-	-	-	-
*5	##	-	+	-	-	-
6	##	-	+	-	-	-
7	+	+	-	-	-	-
8	##	+	##	-	-	-

*nasal allergy

colonies per plate: before and after treatment with 0.01% Methylrosanilinium Chloride ointment applied to the nares once a day for two weeks

- negative

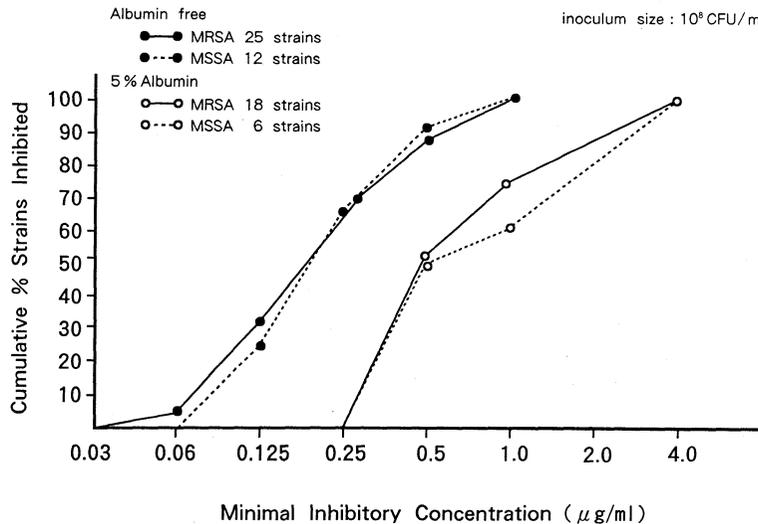
+ <100

100~1,000

1,000 < CFU/plate

在しうる菌種であり、我々耳鼻咽喉科医も日常臨床で接する機会の多い細菌の一つである。本来黄色ブドウ球菌は正常な個体に対しては、重篤な感染症を引き起こす事は少ないが、MRSAは多剤耐

Fig. 1 MIC distribution of Metylrosanilinium Chloride to MSSA and MRSA



性を示す事から、一端いわゆる Compromised host に感染を引き起こした場合、極めて難治性の感染症となり、致命的な状況に陥る事も決して稀ではない。そしてMRSAが鼻前庭部に付着した場合には、保菌者となり院内感染の一つの原因となると考えられる^{6)~8)10)13)~15)}。医療従事者は Compromised host と接する機会も多いので、極力保菌者を減らす努力が必要である事は言うまでもない。しかし現実には鼻前底部からの除菌は難しく、報告では各種抗菌剤の内服⁸⁾¹⁰⁾、抗生物質の軟膏塗布⁸⁾¹⁰⁾、ポビドンヨード剤の使用¹⁰⁾¹¹⁾など様々な試みがなされている。また、天然物である茶のカテキン成分がMRSAに有効であるとの報告もみられるが¹⁶⁾、保菌者に対する有効性は明かではない。

ポビドンヨード剤は皮膚、粘膜に対して刺激が少なく、且つ黄色ブドウ球菌に対して有効である事から、保菌者に対してポビドンヨード剤を用いた処置がなされてきた。しかし欠点としては、蛋白成分が存在する部位では結合によりその効力が著明に低下する事である。従って特に鼻疾患を有し、鼻汁が多い保菌者に対する除菌には不利と言える。

塩化メチルロザニリンは、1860年代に合成された殺菌・消毒作用を持つトリフェニルメタン系色素であり、既に1890年代に、グラム陽性菌に対して殺菌作用を持つ事が知られていた。通常皮膚に対しては0.1~1.0%水溶液を用いている。

この度塩化メチルロザニリンが、ポビドンヨード剤と比較して良好な結果を得た理由としては、塩化メチルロザニリンは蛋白成分の存在下においても、抗菌効果に大きな変化を示さず、炎症部位、毛根に親和性があり、そこに吸着する事により同様の部位に親和性を持つ黄色ブドウ球菌に対して、より強い効果を示したと考えられる。

塩化メチルロザニリンは、その色調故に鼻前庭部保菌者に対する処置には敬遠されがちであるが、黄色ブドウ球菌に対するMICでは1 μ g/ml以下と極めて低濃度で有効であり、今回我々が実際に使用した0.01%軟膏は、薄く延ばす事によりかなり局部的色調を軽減させる事が可能であった。また従来ポビドンヨード剤を用いた際、若干の鼻

内刺激感を訴える例が存在したのに対し、塩化メチルロザニリンを使用した場合、鼻症状の発現または増強、刺激感等訴えは認められなかった。

塩化メチルロザニリンは副作用として皮膚、粘膜障害が報告されており¹⁷⁾¹⁸⁾、その多くは1次刺激反応としての局所びらん、潰瘍の形成であり、0.5~1.0%濃度にて皮膚障害が生じたとの報告もある¹⁹⁾²⁰⁾。この度は塩化メチルロザニリンのモルモットの皮膚障害、鼻腔内の粘膜障害に関して検討を行ったが、0.1~0.01%濃度では組織学的な障害は認められなかった。

今回MRSAが鼻粘膜、咽頭から検出された保菌者に対しても、処置は鼻前庭部のみに施行したが、その結果鼻前底部のみならず鼻粘膜、咽頭からもMRSAが消失した。鼻前庭部より移行する鼻粘膜は繊毛上皮で被われており、粘液繊毛輸送系により生体防御機能の一端を担っている。細菌は繊毛運動により後鼻孔さらに咽頭方向へと輸送されると考えられる。医療従事者が保菌者となった場合には、鼻前庭部が最も重要な処置対策部位であると考えられ、鼻前庭部の細菌が除菌される事により、鼻粘膜、咽頭のMRSAは自然消失するのではないかと考えている。

今回の処置によってMRSAが鼻前庭部より消失しなかった2名に関して、症例8は家族歴にアレルギー疾患が有り、本人も慢性副鼻腔炎の手術既応があるなど、鼻症状の出現から鼻に手を持っていく機会が多かったものと考えられる。また症例7は鼻疾患を有していなかったが、処置に対して非協力的であった事、鼻に手を持っていく癖があるということから、症例8と同様に一端除菌されてもMRSAが再付着した可能性があったと考えられる。

MRSAに限らず院内感染対策には、職員に対する教育と共に保菌者対策が非常に重要である。塩化メチルロザニリンは、鼻前庭部保菌者に対し従来利用されてきたポビドンヨード剤よりも有用である事が明かになった事から、鼻前庭部処置に関し週1回塗布など予防的効果について検討を加え、鼻前庭部の保菌者対策のみならず、患者に対する積極的応用も期待できるものと考えている。

稿を終えるにあたり、御協力頂いた山梨医科大学附属病院中央検査部岡部忠志氏、同薬剤部荒井千春氏に深謝致します。

文 献

- 1) O'Toole, R.D., Drew, W.L., Dahlgren, B.J. & Beaty, H.N.: An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J.A. M.A.*, 213: 257-263, 1970.
- 2) Wenzel, R.P.: The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann. Inter. Med.*, 97: 440-441, 1982.
- 3) 紺野昌俊: 病原菌の最近の推移. *グラム陽性球菌. 最進医学*, 31: 1306-1313, 1976.
- 4) 永武 毅, 松本慶蔵, 宍戸春美, 手塚良夫, 山本眞志, 田口幹雄, 力富直人, 吉田俊昭, 隆杉正和, 高橋 淳, 大石和徳, 坂本 翔, 屋富祖夏樹, 鈴木 寛, ムバキ・ソシアラ, 渡辺貴和雄: 老人病院における細菌性肺炎と褥瘡感染の起炎菌に関する検討 (第1報). *Chemotherapy*, 34: 240-249, 1986.
- 5) 和田光一, 武田 元, 荒川正昭, 尾崎京子, 高野操: 多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症の検討. *Chemotherapy*, 35: 213-218, 1987.
- 6) 黒崎知道, 鳥羽 剛, 池上 宏, 太田文夫, 齊藤能, 岸本圭司, 駿河洋介, 庄野勝浩: 新設市立病院における黄色ブドウ球菌感染症の実態—Methicillin 耐性 *S. aureus* の蔓延と Cefmetazole による治療効果の検討—. *小児科臨床*, 40: 3046-3052, 1987.
- 7) 川上 浩, 山田義則, 重田英夫, 河崎純忠: 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.
- 8) 水口一衛: ICUにおけるMRSA対策とその成果. *順天堂医学*, 34: 287-295, 1988.
- 9) 竹末芳生, 横山 隆, 児玉 節, 藤本三喜夫, 瀬分 均, 村上義昭, 今村祐司: 院内感染としてのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の検討. *Chemotherapy*, 37: 137-142, 1989.
- 10) 相原雅典, 酒井美智子, 岩崎瑞穂, 島川宏一, 小崎節子, 窪 真理, 上木正成, 高橋 浩: 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—ポビドンヨード液清拭の有用性について—. *感染症誌*, 64: 479-485, 1990.
- 11) 荻野 純, 今村まゆみ, 今村俊一, 村上嘉彦, 岡部忠志, 長田 誠: 当院におけるMRSAの検出状況とその対策. *日耳鼻感染誌*, 9: 107-111, 1991.
- 12) Harnett, N., Brown, S. & Krishnan, C.: Emergence of quinolone resistant among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Ontario, Canada. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 35: 1911-1913, 1991.
- 13) Craven, D.E., Reed, C., Kollisch, N., DeMaria, A., Lichtenberg, D., Shen, K. & McCabe, W.R.: A large outbreak of infections caused by a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin and aminoglycosides. *Am. J. Med.*, 71: 53-58, 1981.
- 14) 青木泰子, 柏木平八郎: 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.
- 15) 四方田幸恵, 高橋綾子, 角田佐穂里, 小林 功, 大久保豊司, 井上松久: 群馬大学医学部附属病院におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の分離状況. *Chemotherapy*, 39: 813-821, 1991.
- 16) 戸田真佐子, 大久保幸枝, 原 征彦, 島村忠勝: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* に対するカテキンの抗菌・殺菌作用. *日細菌誌*, 46: 839-845, 1991.
- 17) 篠 力: ピオクタニン水溶液外用による皮膚障害. *臨床皮膚科*, 27: 515-517, 1973.
- 18) Slotkowski, E.L. & Redondo, D.: Mucosal irritation following use of gentian violet. *Am. J. Dis. Child.*, 112: 40-42, 1966.
- 19) Verbov, J.: Oral irritation with gentian violet. *Br. Med. J.*, 11: 639, 1976.
- 20) Horsfield, P., Logan, F.A. & Newey, J.A.: Oral irritation with gentian violet. *Br. Med. J.*, 28: 529, 1976.

Effect of Methylrosanilinium Chloride to MRSA Nasal Carriers

Jun OGINO & Yoshihiko MURAKAMI

Department of Otorhinolaryngology, Yamanashi Medical College

Toshihiko YAMADA

Department of Microbiology, Yamanashi Medical College

Since the end of 1987, we have noticed an increasing incidence of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among the inpatients of Yamanashi Medical College Hospital. MRSA strains were identified in 70—80 percent of the specimens obtained from patients with *Staphylococcus aureus*.

From 1988 we performed yearly bacteriological examinations of the nares of medical personnel at Yamanashi Medical College Hospital. We treated nasal carriers with OFLX drop lotion or Povidone-iodine applied to the nares.

In 1991 we treated eight nasal carriers, who had been unsuccessfully treated with Povidone-iodine, with 0.01% Methylrosanilinium Chloride ointment which was applied to the nares once a day for two weeks.

A post-bacteriological examination again revealed that MRSA vanished from the nares of six nasal carriers.

The minimum inhibitory concentration (MIC) of Methylrosanilinium Chloride was determined by the agar plate dilution method. The 100% MICs of MSSA were 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and of MRSA were 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ by Methylrosanilinium Chloride. Moreover we examined the MICs of Methylrosanilinium Chloride against MRSA under the existing 5% Albumin, and consequently the 100% MICs were 4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Therefore a 0.01% Methylrosanilinium Chloride has sufficient efficacy against MRSA.

The reaction of the skin and nasal mucosa to Methylrosanilinium Chloride was examined by using three groups of guinea pigs. 0.1% and 0.01% Methylrosanilinium Chloride ointment and hydrophylic poloid were applied to the nares and skin once a day for two weeks. Post-observation with an opticmicroscope revealed no significant findings.

Methylrosanilinium Chloride shows good anti-*Staphylococcus aureus* ability. Further investigation is needed to determine if Methylrosanilinium Chloride has additional clinical application.