

皮膚科における シャンプー療法の ストラテジー

第2回

伴侶動物における
ブドウ球菌性皮膚感染症と
シャンプー療法について

竹内和義

たけうち動物病院

はじめに

ブドウ球菌は我々が生活しているさまざまな環境中に存在し、ヒトや動物の皮膚や粘膜内からも検出される、ありふれた細菌である。皮膚が正常な機能(とくにバリア機能)を保持していれば、全身性または難治性感染などに発展するようリスクを心配する必要はない。また、ブドウ球菌の感染は皮膚に限定される傾向があり、多くの場合、外用療法や一般的な抗菌薬に感受性を示す。

小動物の日常臨床の現場では、とくに温暖な季節になると細菌性皮膚感染症(膿皮症)の診察機会が一段と増加し、多くの臨床家は「皮膚科」に転身したような錯覚に陥ることも少なくないと思われる。本稿では、ブドウ球菌による皮膚感染症とそれらの治療における「抗菌性シャンプー」の重要性について解説する。

ブドウ球菌とメチシリン耐性 ブドウ球菌の特性

一般的な黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)は、ヒトや豚および一部の馬への感染が多いが、伴侶動物の

皮膚感染症は*S. pseudintermedius*が一般的とされている。ブドウ球菌のうち「メチシリン耐性ブドウ球菌」とは、通常処方されるペニシリン系抗菌薬に耐性を有するブドウ球菌の総称で、これらの感染が起こると、一般的な抗菌薬が効果を示さないために、多くの臨床家は絶望的な気分になることが多い。

小動物のブドウ球菌による皮膚感染症(膿皮症)では、一般的に発赤、面皰(ニキビ)、痂皮(かさぶた)、鱗屑(ふけ)、脱毛などの非特異的な臨床症状を呈し、原因菌が耐性菌か非耐性菌かを外見上で区別することは不可能であり、一般的な抗菌薬療法への反応性が鑑別の重要な手がかりとなる。したがって、常用される抗菌薬に容易に反応しない場合は、「耐性菌」の感染を疑い対策を考慮する必要がある。

耐性菌の感染リスク因子

ヒトおよび動物における多剤耐性菌の発症リスク因子には、抗菌薬の反復投与、慢性再発性皮膚疾患、グルココルチコイド製剤や免疫抑制剤の慢性的投与、潜在性腫瘍(クッシング症候群、甲状腺機能低下症など)、免疫



図1 犬アトピー性皮膚炎の治療を目的としてグルココルチコイド製剤を漫然と長期間投与され、医原性クッシング症候群に発展したシー・ズー
腹部のポットベリー、および皮膚の著明な石灰沈着、膿皮症の合併が認められる。



図2 図1と同じ症例の下腹部の拡大所見
皮膚石灰沈着と膿皮症が合併している。

ド製剤乱用の犠牲者になる傾向がある。

全あるいは骨整形外科によるインプラント手術などを考慮する必要がある。

膿皮症の症例において、このようなリスク因子が発見された場合は、皮膚病変部の細菌培養検査によって、培養同定検査および薬剤感受性試験などを実施する必要がある。これらの因子のうち、成犬で発症する毛包虫症や皮膚糸状菌症の併発などは、免疫不全を誘発する薬物やグルココルチコイド製剤などの使用歴を考慮する必要がある。著者の経験では、犬アトピー性皮膚炎の治療を目的としたプレドニゾロンと抗菌薬の乱用に続発する医原性クッシング症候群(図1, 2)はもっとも頻度の高いリスク因子で、当然原発性クッシング症候群(図3~5)も同時に考慮する必要がある。内分泌疾患で次に多いリスク因子に、甲状腺機能低下症がある。甲状腺機能低下症は、特徴的な非掻痒性の左右対称性ホルモン性脱毛を呈することが多いが、同時に易感染性を有するため慢性の難治性再発性外耳道炎や尾根部毛包の感染症(図6, 7)に発展する確率が高く、抗菌薬やグルココルチコイ

メチシリン耐性ブドウ球菌の特徴

メチシリン耐性のメカニズムは、ペニシリン結合タンパク質(Penicillin binding proteins; PBP's)が関与し、セフェム系抗菌薬に不可欠な細胞壁に対する活性に影響を与える。すべてのペニシリン系およびセフェム系抗菌薬(β ラクタム系)は、その効果を発揮するためにはあらかじめ細胞壁にあるPBPと結合しなければならない。メチシリン耐性ブドウ球菌は、*mecA* 遺伝子提示によってPBP(PBP2a)に対する親和性(結合性)を弱める力がある。その他の耐性理論には、細胞壁の肥厚化によって抗菌薬が細胞内に侵入しにくくなるメカニズムが提案されている。この肥厚化は、多剤耐性に発展するため β ラクタムだけの耐性に留まらなくなる。ただし、臨床の現場ではメチシリン耐性の有無を評価することより、薬剤感受性試験を重視して治療方針を決定することがほとんどである。



図3 クッシング症候群のチワワに認められた膿皮症治療開始前。



図4 図3と同じ症例の腋下部の所見



図5 図3と同じ症例の治療後の所見
治療(トリロスタン)によってほぼ完全に膿皮症は改善。クッシング症候群による膿皮症の多くは、副腎皮質機能が正常に維持できるようになると、自然に治癒する傾向がある。



図6 甲状腺機能低下症のゴールデン・レトリバーの外見所見
被毛がカールして光沢が無い。

メチシリン耐性ブドウ球菌と一般的なブドウ球菌による感染病変を肉眼的に鑑別することは不可能で、唯一の鑑別手段は細菌培養検査である。メチシリン耐性ブドウ球菌への感染が確認された場合は、耐性菌に対する最適な治療手段を講じなければならない。耐性菌に対する最適な治療方法は、抗菌性シャンプーの適用と細菌培養検査に準拠した抗菌薬療法である。ただし、メチシリン耐

性ブドウ球菌、または多剤耐性菌による皮膚感染症は外用療法でも治療可能で、メチシリン耐性ブドウ球菌の病原性は他のブドウ球菌と変わりはなく、単に抗菌薬に抵抗性を示すことが問題なのである。言い換えれば、菌を殺す方法さえあれば、治癒可能である。

ヒトで一般的なメチシリン耐性ブドウ球菌はMRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) であるが、犬や猫で一般的なメチシリン耐性ブドウ球菌はMRSPi (methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*) とされている。ヒトでMRSPi感染症を認めることはまれで、同様に犬や猫でMRSA感染を認めることも多くないため、人間の検査所に培養同定検査を依頼してもメチシリン耐性の有無は報告書に記載されず、コアグラーゼ検査の結果が添付されるだけである



図7 図6と同じ症例の尾根部の所見
尾根部の毛包への感染により、脱毛
と色素沈着に加えて患部全体が腫脹
している。

SMS 細菌検査報告書

施設名 たけうち動物病院 検査科 先生
氏名 カルメ 性別 牝 毛種
受付日 検査日
検査日

検査結果 実施科 点

①GRAM陽性球菌 芽生球菌
②GRAM陽性球菌 糸状真菌
③GRAM陽性球菌
④GRAM陽性球菌

培養結果 菌名 菌量

メチシリン耐性 1+ コアグラマーゼ (-) STAPH
真菌培養 (-)

菌中濃度 100 菌/ml 検出菌数 菌種別数 実数 120 点

検査結果 実数 140 点

薬剤	1	2	3	4	薬剤	1	2	3	4
ABPC	R				CV/AMP	R			
CEZ	R				CEX	R			
CTX	R				1PM	R			
GM	I				AMK	S			100%
CP	R				MINO	R			100%
DOXY	R				EM	R			
OFLX	R				CFFX	R			100%
CLDM	R				FOM	S			100%
ST	R				VCM	S			100%

追加検査 260

図8 ヒト用検査機関による、多剤耐性を示したゴールデン・レトリバーの細菌同定、薬剤感受性試験の報告書
アミカシン、ホスミシン、バンコマイシン以外の抗菌薬は反応しない「コアグラマーゼ陰性Staphylococcus」であり、メチシリン耐性の有無の報告はない。

(図8)。日本における総数104頭の犬の鼻腔内保菌率の疫学調査によると、MRSAの保菌率は健康犬で0%、二次診療施設受診犬で1.96%であったが、MRSPiは健康犬で4.8%、二次診療施設受診犬で21.6%であった¹。

スノーシスの観点から

MRSPiの伴侶動物からヒトへの感染はあまり多くないが、MRSAがヒトから伴侶動物に感染する可能性はやや高い。ただし、伴侶動物においてMRSPiのような耐性菌の感染が確認された場合には、伴侶動物からヒトへの感染を最小限に防止するために、次のような注意を払う必要がある。

- ・獣医師の処方厳密に守って薬剤を投与する。外用薬を塗布・投与する場合には必ずゴム手袋をつける
- ・子供や免疫機能が低下している人間(がん患者、HIV/AIDS患者など)を感染ペットに近づけない
- ・創傷部位(人間側)は必ずテープや包帯で被覆して防御する
- ・人間の顔をペットに舐めさせない

- ・感染動物とベッドで一緒に寝ない。リネン(布団など)を共有しない
- ・ペットに耐性菌感染が確認され、家族に関連性が疑われる皮膚症状が認められた場合には、早急に医師の診察を受ける

さらに、ペットが耐性菌に感染した原因を追及し、もし原因が判明した場合は、それらに対する最適な治療を実施することが重要である³。

膿皮症に対する治療戦略

抗菌薬療法

欧米および日本などの先進国における細菌性皮膚感染症の最も一般的な素因(あるいは潜在因子)は、犬アトピー、ノミアアレルギー、食物アレルギー、および接触性

皮膚科における シャンプー療法の ストラテジー

アレルギー等のアレルギー性皮膚疾患である。これらの素因は、さらに被毛の長さ、皮脂の多過、痂皮や落屑の程度(脂漏症)および動物の習性(環境因子)等によってさらに複雑化する。さらにアレルギー性疾患以外の因子には、外部寄生虫(毛包虫症、疥癬、ツメダニ、ノミ等)および内分泌疾患(甲状腺機能低下症、副腎皮質機能亢進症、あるいは性ホルモンのバランス異常等)、代謝異常(角化異常および角化不全症、特発性脂漏症など)、毛包低形成および免疫不全等が含まれる。したがって、これらの素因を無視して抗菌薬療法を単独で行っても膿皮症をコントロールできないことを念頭に、以下のような教科書的抗菌薬療法論を理解する必要がある。

犬の膿皮症の治療は、*S. intermedius* 属に抗菌スペクトルを有する抗菌薬が第一選択となる。第一選択薬として推奨できない抗菌薬には、ペニシリン、アンピシリン、テトラサイクリン、およびサルファ剤(非感受性の)などが含まれる。すべての抗菌薬は実際の体重を指標に用量を決定し、最低21~30日間連続投与するか、明確な治癒が得られてからさらに10~14日間投与することを基本とする。ジャーマン・シェパード・ドッグなどによく認められる深部膿皮症は、おそらく8~12週もしくはそれ以上の長期投与が必要となる。化膿性肉芽腫性病変(肢端舐性皮膚炎)などは4~6カ月もの長期の抗菌薬投与が必要となる。抗菌薬は効果が認められる間は変更する必要はない。薬剤感受性試験と現実病変との矛盾に関しては注意を払う必要があり、治療効果との乖離が認められる場合には繰り返し検査材料を採取し、細菌培養および薬剤感受性試験を繰り返す必要がある。抗菌薬に対する反応性は変化する可能性がある。また用量および投与間隔を適切に守ることも、治療成功の重要な鍵となる²。著者は、難治性の化膿性肉芽腫性病変に対しては、物理的な舐性の防御(カラー装着)や病変部の外科的な切除を考慮している。

外用療法

今は亡き、カリフォルニア大学の高名な皮膚科専門医ピーター・アーキー先生は、皮膚感染症の講義の際に「多くの膿皮症は皮膚の表面に限定的で、深部に波及する可能性は非常に低い」ことを強調しておられ、**外用製剤**、とくにクロルヘキシジンはさまざまな耐性菌に対し

ても効果が認められることを強調されていた。外用療法は、膿皮症の総合的な治療計画において不可欠の要素で、シャンプー療法の他にクリーム剤、軟膏、スプレー剤などを使った治療があるが、基本はシャンプー療法と考えるべきである。この理念を聞いてから、著者は多くの重度の感染性皮膚炎の治療にクロルヘキシジンのシャンプー療法、および外用療法を適用して高い治療効果を得ている。飼い主の都合などにより頻繁なシャンプー療法が不可能な症例は、クロルヘキシジンのスプレー液を院内で調合して処方するとよい。メチシリン耐性ブドウ球菌の増殖を示す症例は、多くの場合皮膚のバリア機能が減退するような基礎疾患や免疫機能の低下が考えられるため、細菌培養および薬剤感受性試験の結果を鵜呑みにして高価なメチシリン耐性菌用抗菌薬に依存するより、クロルヘキシジンのシャンプーまたは外用スプレー療法を考慮するとことを推奨する。当然通常のブドウ球菌感染症においても、抗菌薬療法単独よりも高い効果が認められる。

殺菌作用性薬用シャンプー

抗菌活性を有するシャンプー成分は、クロルヘキシジン、過酸化ベンゾイル、乳酸エチルなどが代表的である。さまざまな濃度のクロルヘキシジン(それぞれ0.8%、2%、3%、4%)、過酸化ベンゾイル、乳酸エチル、および抗菌成分を含まないシャンプーによって、被毛に残留する抗菌成分による細菌発育阻止能力をシャンプー後2日目、4日目、7日目で比較した研究では、クロルヘキシジンの2%と3%濃度が最も効果的であったが、0.8%と4%はやや劣るという結果が得られた。一方過酸化ベンゾイルと乳酸エチルは抗菌成分を含まないシャンプーとほとんど変わらなかった。この研究結果からは、過酸化ベンゾイルと乳酸エチルは被毛への抗菌作用の残留効果はほとんど認められないことが示唆された^{4,6}。複雑な合併症を伴わない表在性の膿皮症に対する抗菌性シャンプーとしては、クロルヘキシジンが最も効果的で、被毛への残留性が期待できることが判明した。薬用シャンプー療法の頻度は通常1週間に2回以上行うことが推奨されているため、薬用シャンプー療法後は必ず保湿剤(モイスチャライザー)を使用することが推奨されている。当院で一番頻用される保湿剤はビルバック社の

ヒュミラック®で、油性基剤の製品と異なり湿潤作用を有することで皮膚の乾燥を防止する効果が優れている。

難治性膿皮症の1症例

多剤耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌(MRCoNS)に起因する膿皮症を、4%グルコン酸クロルヘキシジン含有の手術用手指消毒剤(マスクイン®スクラブ, 丸石製薬) (図9)を用いることで良好な治療反応を示した症例を紹介する。

症例プロフィール

ゴールデン・レトリバー, 去勢雄, 3歳5カ月齢, 体重23.6kg。

主訴

下腹部および前腕部を痒がる。

臨床所見

下腹部に広範囲の表皮小環を含む膿痂疹を認める。

過去の病歴

生後5カ月齢時に、股関節形成不全。生後11カ月齢時に、開腹による消化管の組織生検により、リンパ管拡張症を伴うリンパ球プラズマ細胞性腸炎と診断。以後、プレドニゾロン、メトロニダゾール、加水分解タンパク食などを主体に薬用量を適宜調整しながら炎症性腸疾患の維持治療を継続。

現病歴

2歳5カ月齢時に慢性再発性膿皮症を発症。セファロスポリンの2週間連続投与に明確に反応しないため、クロロマイセチン、セフォベシナトリウム(コンベニア®)などの投与を順次試みたが、良好な反応示さなかった。外部寄生虫症、DTM培養検査を実施したがすべて陰性であった(図8)。

耐性菌による皮膚感染症を疑い、病変部の細菌培養検査、および薬剤感受性試験を実施した結果、多剤耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌が検出され、3回行った薬剤感受性試験ではバンコマイシン、アルベカシン、アミカ

手指用殺菌消毒剤

マスクイン®スクラブ4%

MASKIN® SCRUB 4%

(クロルヘキシジン製剤)



手指の洗浄と消毒が同時に行えます

図9 マスクイン®スクラブ(丸石製薬)

シン、ホスホマイシン以外の抗菌薬には抵抗性を示した。

診断

細菌培養検査、薬剤感受性試験の結果により、多剤耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌(MRCoNS)による皮膚感染症と診断した(ただし、メチシリン耐性の有無は未検査)。

治療経過

抗菌薬の全身投与も考慮したが、マラセブ®(クロルヘキシジン2%, ミコナゾール硝酸塩2%配合, キリカン洋行)による週3回のシャンプー療法を開始したところ、劇的に症状の改善が認められた。クロルヘキシジンの効果が確認されたため、経済的理由(大型犬でシャンプー剤の消費量が多い)も含めて、以後は手術用手指消毒剤のマスクイン®スクラブ(4%クロルヘキシジン配合, 丸石製薬)に変更して抗菌シャンプー療法を継続したところ、クロルヘキシジン含有シャンプーを開始後約1カ月で膿皮症は完治した。

考察

本例は炎症性腸疾患が基礎疾患として存在するため、

表 メチシリン感受性 (MS) *Staphylococcus* 属の薬剤感受性試験成績(文献5からの引用改変)

抗菌薬	MS <i>S. intermedius</i> group			MS コアグララーゼ陰性 <i>Staphylococcus</i> 属			MS <i>S. aureus</i>		
	耐性	中間	感受性	耐性	中間	感受性	耐性	中間	感受性
クラバン酸・アモキシシリン (C/AMP)	4/38(11%)*	0/38(0%)	34/38(89%)	3/32(9%)	0/32(0%)	29/32(91%)	0/8(0%)	0/8(0%)	8/8(100%)
セファレキシン(CEX)	0/38(0%)	0/38(0%)	38/38(100%)	1/32(3%)	0/32(0%)	31/32(97%)	0/8(0%)	0/8(0%)	8/8(100%)
セフジニル(CFDN)	0/38(0%)	0/38(0%)	38/38(100%)	1/32(3%)	0/32(0%)	31/32(97%)	0/8(0%)	0/8(0%)	8/8(100%)
ゲンタマイシン(GM)	6/38(16%)	0/38(0%)	32/38(84%)	3/32(9%)	0/32(0%)	29/32(91%)	0/8(0%)	0/8(0%)	8/8(100%)
オフロキサシン(OFLX)	5/38(13%)	1/38(3%)	32/38(84%)	4/32(13%)	0/32(0%)	28/32(88%)	0/8(0%)	0/8(0%)	8/8(100%)
ホスホマイシン(FOM)	0/38(0%)	0/38(0%)	38/38(100%)	9/32(28%)	0/32(0%)	23/32(72%)	0/8(0%)	0/8(0%)	8/8(100%)
クロラムフェニコール(CP)	5/38(13%)	0/38(0%)	33/38(87%)	1/32(3%)	0/32(0%)	31/32(97%)	0/8(0%)	0/8(0%)	8/8(100%)
ドキシサイクリン(DOXY)	0/38(0%)	1/38(3%)	37/38(97%)	0/32(0%)	1/32(3%)	31/32(97%)	0/8(0%)	0/8(0%)	8/8(100%)

*該当菌数/供試菌数(%:供試菌数に占める割合)

表 メチシリン耐性 (MR) *Staphylococcus* 属の薬剤感受性試験(文献5からの引用改変)

抗菌薬	MR <i>S. intermedius</i> group			MR コアグララーゼ陰性 <i>Staphylococcus</i> 属			MS <i>S. aureus</i>		
	耐性	中間	感受性	耐性	中間	感受性	耐性	中間	感受性
クラバン酸・アモキシシリン (C/AMP)	41/41(100%)*	0/41(0%)	0/41(0%)	15/15(100%)	0/15(0%)	0/15(0%)	1/1(100%)	0/1(0%)	0/1(0%)
セファレキシン(CEX)	41/41(100%)	0/41(0%)	0/41(0%)	15/15(100%)	0/15(0%)	0/15(0%)	1/1(100%)	0/1(0%)	0/1(0%)
セフジニル(CFDN)	41/41(100%)	0/41(0%)	0/41(0%)	15/15(100%)	0/15(0%)	0/15(0%)	1/1(100%)	0/1(0%)	0/1(0%)
ゲンタマイシン(GM)	30/41(73%)	4/41(10%)	7/41(17%)	5/15(33%)	3/15(20%)	7/15(47%)	0/1(0%)	0/1(0%)	1/1(100%)
オフロキサシン(OFLX)	30/41(73%)	7/41(17%)	4/41(10%)	3/15(20%)	7/15(47%)	5/15(33%)	0/1(0%)	1/1(100%)	0/1(0%)
ホスホマイシン(FOM)	25/41(61%)	2/41(5%)	14/41(34%)	10/15(67%)	1/15(7%)	4/15(27%)	1/1(100%)	0/1(0%)	0/1(0%)
クロラムフェニコール(CP)	18/41(44%)	2/41(5%)	21/41(51%)	7/15(47%)	0/15(0%)	8/15(53%)	0/1(0%)	0/1(0%)	1/1(100%)
ドキシサイクリン(DOXY)	0/41(0%)	1/41(2%)	40/41(98%)	1/15(7%)	1/15(7%)	13/15(87%)	1/1(100%)	0/1(0%)	0/1(0%)

*該当菌数/供試菌数(%:供試菌数に占める割合)

プレドニゾロンの投与は完全に中止できない状況下にあった。また、数回実施した細菌培養検査および薬剤感受性試験においてアミカシン、アルベカシン、バンコマイシン、ホスホマイシンに感受性を示したが、その他の抗菌薬への反応性は認められなかった。宮本らの報告によると、MRCoNSはドキシサイクリンに87%、クロラムフェニコールに53%、ゲンタマイシンに47%の感受性を示したが、本症例はプレドニゾロンの慢性的投与が多剤耐性ブドウ球菌感染の間接的因子と考えられ、宮本らの報告より強い耐性を示したと考えられる⁵(表)。本症例のカルテ記録をさかのぼって精査しても、メトロニダゾール以外の抗菌薬の長期連用記録は見当たらなかったため、抗菌薬の過剰連用の可能性は低く、免疫系に問題がある可能性が示唆された。

結論として、犬の多剤耐性菌による膿皮症は潜在的基礎疾患が発症の引き金となるが、適正濃度(2%以上)のクロルヘキシジンによる頻回の外用療法(シャンプー療法)は、かなり高い治療効果が期待できることが示された。

参考文献

1. Sudo T, Terai Y, Saegusa S, Tsubakishita S, Sasaki T, Hiramatsu K: Epidemiological study of Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*(MRSP) in healthy pet dogs in Japan, *Jpn J Dermatol* 2011, 17(2): 79-83.
2. MacDonald JM: Canine Pyoderma: "I Thought We Just Treated His Skin Infection" Proceeding of Western Veterinary Conference 2012.
3. Patterson AP: from Texas A&M College of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences "Pet Talk": Staph infections and Methicillin Resistance in Companion Animals, Aug.30.2012.
4. Kloos I, Straubinger RK, Welckenthin C, Mueller RS: Residual antibacterial activity of dog hairs after therapy with antimicrobial shampoos, *Vet Dermatol*. April 2013; 24(2): 250-254.
5. Miyamoto T, Shimada E, Wakimoto M, Ishii H, Hatoya S: Rapid Increase of the Methicillin-resistant *Staphylococcus intermedius* Group and Methicillin-resistant Coagulase negative *Staphylococci*, and their Antimicrobial Drug Susceptibility, *J Anim Clin Med*, 18(4)101-104, 2009.
6. Loeffler A, Cobb MA, Bond R: Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. *Vet Rec*. 2011 Sep 3; 169(10): 249.