

本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌

第1報 β -lactam 剤感受性について

松本慶蔵・工藤和治・宇塚良夫・渡辺貴和雄

永武 毅・力富直人・高橋 淳・鈴木 寛

長崎大学熱帯医学研究所内科

(昭和 58 年 12 月 21 日受付)

本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌 343 株について、 β -lactam 剤 22 薬剤の感受性を測定し、これら菌株の薬剤耐性の現状を明らかにし、かつ耐性菌の地方分布および院内感染などについて検討した。

Cloxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Cephaloridine が最も優れた抗菌力を示し、供試菌株約 80% は感受性菌であった。第3世代セフェム剤には約 40~60% が耐性菌であり、高度耐性菌(MIC >100 μ g/ml) も約 30% と高率に認められ、 β -lactam 剤耐性菌の増加が明白であった。

β -lactamase (penicillinase) 産生菌は 92% と高率に認めたが、Cloxacillin 感受性成績では β -lactamase 産生菌と非産生菌の間で著明な差はなく、 β -lactamase によらない耐性機作の存在が示唆された。さらに Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の耐性機作としてすでに報告されている温度感受性の耐性菌は 38% のみで、現在の MRSA の大半は新しい耐性機作によるものと推測された。

耐性菌の地方分布に偏りはなく、多剤耐性菌による院内感染の流行を示唆する結果は得られなかった。多剤耐性菌は重篤な基礎疾患をもった患者から多く分離される傾向にあったが、基礎疾患を有しない患者からも少数ながら分離されており、多剤耐性菌による院内感染の流行が今後重要な問題となる可能性が示唆された。

1950 年代本邦ではペニシリン耐性菌の増加に伴い感染症の主たる起炎菌となった黄色ブドウ球菌は、耐性ブドウ球菌用ペニシリン、第1世代セフェム剤の登場によって、1960 年代後半以後、次第に減少し臨床的にその重要性はとみに下降の傾向が続いた。しかしながら、1965 年頃最初欧州を中心として、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) による感染症が報告され^{1,2)}、次いで米国でも本症が散見され³⁾、1970 年代後半に至っては、米国の一部においてにわかに MRSA 感染症が増加し、特に大病院における院内感染症として注目されるようになった⁴⁾。さらに 1980 年代に入り、広い地域の大病院で本症の流行的発生を認めるに至って、重大な問題となり、隔離病棟の新設、院内の MRSA の伝播経路および保菌者の追究など徹底した調査研究が行なわれている^{5,6)}。

一方、その間本邦における黄色ブドウ球菌感染症は、臨床的にはそれほど重視されてはいなかったが減少することはなく横ばい状態にあり、やはり 1970 年代末より微増傾向を見せ始め⁷⁾、当教室においても、1980 年度の呼吸

器感染症の起炎菌として、それまで5位であった黄色ブドウ球菌が肺炎桿菌を抜いて第4位となり、その順位は今日も変わらず4位を占めており、1980 年以降の本菌感染症の増加は確実なものと捉えられている⁸⁾。さらに最近、第3世代セフェム剤の臨床使用によって、これらの薬剤に感受性の低い黄色ブドウ球菌感染症の増加が懸念されており、それとともにこれらの薬剤に対する耐性黄色ブドウ球菌と MRSA の関連性もまた注目されている。

そこで、私共は本邦における黄色ブドウ球菌の動向およびその薬剤感受性の現況を明確にする必要があることを痛感し、全国の諸施設に依頼しその協力を得て、最近の感染症より分離されかつ起炎性の明確な黄色ブドウ球菌のみを集めた。当教室の菌株を含み、集められた 343 株の黄色ブドウ球菌について、 β -lactamase の産生と各種抗生物質感受性を測定し、さらに耐性菌の疾患由来や地域分布も合わせて検討したところ、幾多の興味ある知見を得た。なお、膨大な成績のため今回は第1報として、 β -lactam 剤に関する成績について考察を加え報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 材料

Table 1 に示す全国 44 施設の協力と当科より集められた, 1982 年 4 月から 1983 年 5 月までに分離された病原性の明確なブドウ球菌 348 株について, コアグラゼ試験でコアグラゼ陽性を示しかつ API staph (API system S. A. 製造) によって同定された黄色ブドウ球菌 343 株をその対象とした。検体の由来は, 喀痰 120 株, 膿 143 株 (膿汁 97 株, 留置ドレンからの排液 3 株, 耳漏 34 株, 褥創部浸出液 9 株), 尿 28 株, 血液 25 株, 咽頭 16 株, 胸水 5 株, 脳脊髄液 1 株, 胆汁 2 株, 不明 3 株であった。

2. 抗生物質感受性試験

β -lactam 剤 22 薬剤について, 日本化学療法学会標準法に従い, 寒天平板希釈法で, 各薬剤濃度は $0.05 \mu\text{g/ml}$ から $800 \mu\text{g/ml}$ (ただし Amoxicillin (AMPC) は $0.05 \mu\text{g/ml}$ から $200 \mu\text{g/ml}$), 接種菌量は $10^8/\text{ml}$ とし, 37°C 18 時間培養後判定した。

黄色ブドウ球菌の MIC 測定にあたっては, ディスク法および Broth microdilution 法では small colonies や light growth を示す耐性菌を見落とすため, 寒天平板希釈法以外は適当ではないとする HALEY⁹⁾ らの報告に基づき, 今回の研究では寒天平板希釈法である日本化学療法学会標準法を用いた。

3. MRSA の温度感受性試験

寒天平板希釈法を用い, 菌接種後 30°C および 37°C で 18 時間培養後 DMPPC に対する感受性の比較を各々得られた MIC の結果で行なった。接種菌量 $10^8/\text{ml}$ は 342 株で実施し (1 株は継代不能), MRSA のうち 26 株を無作為に選び, 接種菌量 $10^6/\text{ml}$ の場合と比較した。

4. β -lactamase 産生試験

Beta Lactam Reagent Disk (A Division of Marion laboratories) を使用し, PCG 分解酵素産生の有無を検討した。

II. 結 果

1. 抗生物質感受性成績

欧米における耐性菌の研究は, ディスク法あるいは抗生物質 $12 \mu\text{g/ml}$ を含んだ寒天平板法でスクリーニングしているため, 耐性菌の MIC を測定すると $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上であったとの報告が多く^{1,2,4,5,10,11)}, SABATH¹²⁾ も耐性菌を $20 \mu\text{g/ml}$ 以上としている。私共は, 細菌学的に明らかに耐性菌であり, 臨床的にも意味あるものとして, β -lactam 剤の耐性菌を $\text{MIC} \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ と定めた。さらに $\text{MIC} > 100 \mu\text{g/ml}$ を高度耐性菌とした。

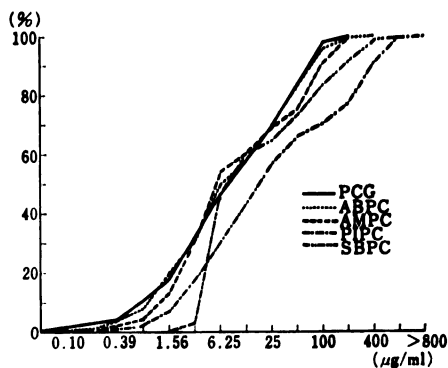
i) Penicillin G(PCG), Ampicillin(ABPC), Amoxicillin (AMPC), Piperacillin (PIPC), Sulbenicillin (SBPC)

Table 1. Collaborator clinics

2nd Dep. of Intern. Med., Hokkaido Univ.	Dep. of Intern. Med., Fujita Gakuin Univ.
Dep. of Microbiol., Iwate Med. School	Dep. of Urology, Gifu Univ.
3rd Dep. of Intern. Med., Akita Univ.	Toyama Prefectural Central Hospital
Dep. of Intern. Med., Hiraga Hosp.	3rd Dep. of Int. Med., Kanazawa Med. School
1st Dep. of Intern. Med., Yamagata Univ.	Chest Disease Research Instit., Kyoto Univ.
Dep. of Intern. Med., Yamagata Pref. Cent. Hosp.	2nd Dep. of Intern. Med., Kyoto Univ.
Dep. of Pediatr., Yamagata City Saiseikan Hosp.	3rd Dep. of Intern. Med., Osaka Univ.
Dep. of Central Laboratories, Tohoku Univ.	2nd Dep. of Surgery, Osaka City Univ.
1st Dep. of Intern. Med., Tohoku Univ.	Center for Adult Diseases, Osaka
Dep. of Intern. Med., the Research Instit. for Tuberculosis and Cancer, Tohoku Univ.	Dep. of Urology, Okayama Univ.
Sendai National Hospital	1st Dep. of Surgery, Yamaguchi Univ.
Dep. of Laboratories, Sendai Red Cross Hosp.	Dep. of Urology, Kochi Medical School
Dep. of Intern. Med., Fukushima Rosai Hosp.	1st Dep. of Intern. Med., Kyusyu Univ.
Iwaki Kyoritsu General Hospital	2nd Dep. of Int. Med., Kurume Med. School
Mito National Hospital	Dep. of Pediatrics, Kurume Med. School
Kasumigaura National Hospital	Dep. of Urology, Saga medical school
Dep. of Intern. Med., Institute of Medical Science, Tokyo Univ.	2nd Dep. of Intern. Med., Nagasaki Univ.
Dep. of Pneumology, Toranomon Hospital	Dep. of Int. Med., Instit. for Trop. Med. Nagasaki Univ.
Kawasaki Municipal Hospital	Iki Public Hospital
Suibarago Hospital	1st Dep. of Intern. Med., Kumamoto Univ.
Shinrakuen Hospital	Okinawa Prefectural Tyubu Hospital
2nd Dep. of Intern. Med., Nagoya Univ.	Naha City Hospital

Fig. 1 および Table 2 に示したように、PCG ABPC、AMPC は大体同程度の抗菌力をもち、耐性菌はそれぞれ 53%, 50%, 46% 認めた。高度耐性菌もそれぞれ 2%, 4%, 9% で AMPC にやや多かった。PIPC, SBPC 耐性菌はそれぞれ 69%, 54% とかなり多く、SBPC では感受性菌もそのほとんどが 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 1 Cumulative curves of susceptibility of PCG, ABPC, AMPC, PIPC and SBPC against *S. aureus* (343 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)



II) Methicillin (DMPPC), Oxacillin (MPIPC), Cloxacillin (MCIPC), Dicloxacillin (MDIPC), Flucloxacillin (MFIPC)

Fig. 2 および Table 2 に示したように、耐性菌は

Fig. 2 Cumulative curves of susceptibility of DMPPC, MPIPC, MCIPC, MDIPC and MFIPC against *S. aureus* (343 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)

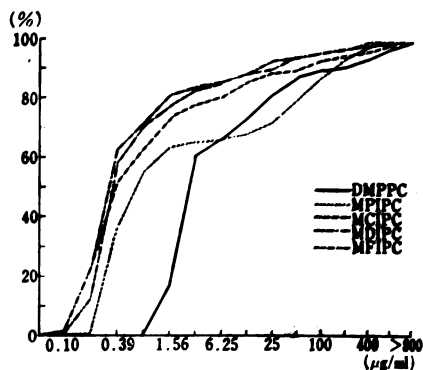


Table 2 Percentage of resistant strains and highly resistant strains and median value of MICs of susceptible strains against β -lactam antibiotics (*S. aureus* 343 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)

Antibiotics	Resistant strain (%)	Highly resistant strain (%)	Median value of MICs (Sensitive strain, μg 1 ml)
PCG	53	2	6.25
ABPC	50	4	6.25
AMPC	46	9	6.25
PIPC	69	29	6.25
SBPC	54	16	6.25
DMPPC	34	10	3.13
MPIPC	34	13	0.39
MCIPC	20	7	0.39
MDIPC	15	4	0.39
MFIPC	15	4	0.39
CET	30	3	0.39
CER	21	0.3	0.20
CEZ	36	14	0.78
CEX	56	30	6.25
CTM	32	16	0.78
CMZ	33	3	1.56
CFS	40	4	3.13
CPZ	41	25	3.13
CTX	38	21	3.13
CZX	51	35	6.25
CMX	40	19	3.13
LMOX	58	16	6.25

Fig. 3 Cumulative curves of susceptibility of CET, CER, CEZ and CEX against *S. aureus* (343 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)

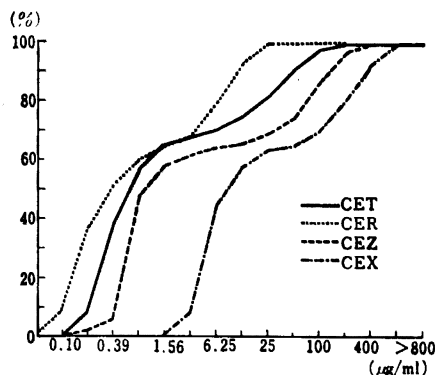
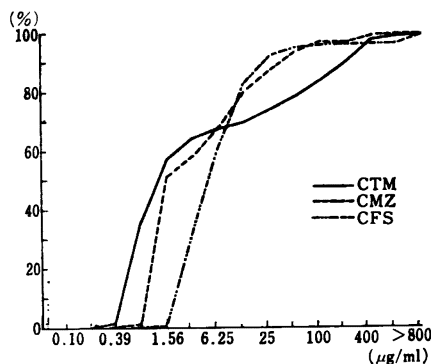


Fig. 4 Cumulative curves of susceptibility of CTM, CMZ and CFS against *S. aureus* (343 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)



DMPPC 34%, MPIPC 34%, MCIPC 20%, MDIPC 15%, MFIPC 15% と DMPPC, MPIPC にかかなり多く、その他でも 15~20% と多かった。ただし、感受性菌に対する isoxazolyl penicillin 誘導体 (Iso-PCs: MPIPC, MCIPC, MDIPC, MFIPC) の感受性中央値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で、PCG や DMPPC よりも優れた成績であった。MPIPC は他の Iso-PCs よりも耐性化が進んでおり、耐性菌の比率は DMPPC と同じであった。DMPPC は元来 Iso-PCs より抗菌力が劣っており、今回の成績でも耐性菌の比率は MPIPC と同じであるが、感受性菌の MIC 分布は MPIPC よりも劣っていた。高度耐性菌は DMPPC 10%, MPIPC 13%, MCIPC 7%, MDIPC, MFIPC 4% が認められ、全体的に感受性が低下していることをうかがわせた。

Ⅲ) Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Cephalexin (CEX)

Fig. 5 Cumulative curves of susceptibility of CPZ, CTX, CZX, CMX and LMOX against *S. aureus* (343 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)

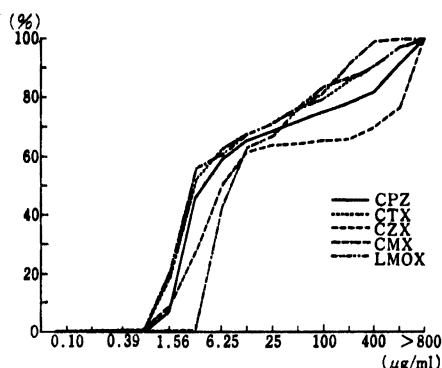


Fig. 6 Correlogram between MCIPC and CTX against *S. aureus* (343 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)

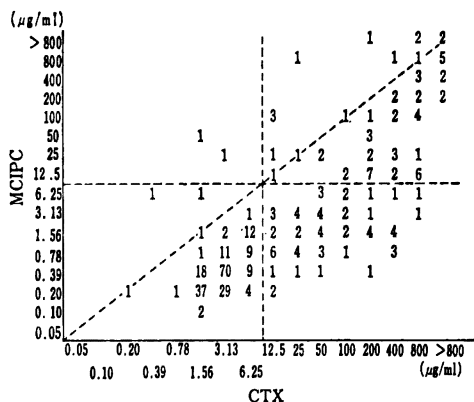


Fig. 3 および Table 2 に示したように、耐性菌が CET 30%, CER 21%, CEZ 36%, CEX 56% と注射剤の第 1 世代セフェム剤に対する耐性菌が 20~30% に達していた。その中で CER の耐性化率が最も低く、高度耐性菌も 0.3% (1 株) とわずかで、感受性菌の MIC 中央値が $0.20 \mu\text{g/ml}$ と現在でも良好な抗菌力を有していることが確認された。一方、CEX は感受性菌の MIC 中央値が $6.25 \mu\text{g/ml}$ と抗菌力はこの薬剤群中最低であった。

Ⅳ) Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ), Cefsulodin (CFS)

Fig. 4 および Table 2 に示したように、耐性菌は CTM 32%, CMZ 33%, CFS 40% とほぼ同程度であった。CTM と CMZ では感受性菌では CTM の抗菌力が

優れ、逆に耐性菌では CMZ が明らかに優れ、逆転現象が認められた。CFS は抗緑膿菌剤であるが、抗菌力は CTM, CMZ に劣るものの感受性菌が耐性菌よりも多く、かつ MIC 中央値が $3.13 \mu\text{g/ml}$ で DMPPC と同じであった。

v) Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), Ceftrizoxime (CZX), Cefmenoxime (CMX), Latamoxef (LMOX)

Fig. 5 および Table 2 に示したように、耐性菌は CPZ 41%, CTX 38%, CZX 51%, CMX 40%, LMOX 58% であり、さらに高度耐性菌出現率も全般的に高く、明らかに第 1 世代、第 2 世代セフェム剤よりも耐性菌が高率に認められた。その中で CTX, CMX がやや優れており、CTX, CMX と同一の 7 位側鎖を有する CZX の抗菌力が最も悪かったがその理由は、CMX の 3 位側鎖が抗菌力増強作用を有することが知られており、この 3 位側鎖を持たない CZX で黄色ブドウ球菌に対する抗菌力が劣っていた原因ではないかと考えられる。黄色ブドウ球菌に抗菌力が劣るとされている LMOX は、感受性菌の MIC 中央値が $6.25 \mu\text{g/ml}$ と劣ってはいたが、耐性菌分布は CTX とほぼ同様であった。

vi) MCIPC と CTX の感受性の関係

Fig. 6 に示したように、CTX 耐性菌のうち約半数 (49%) が MCIPC 感受性菌であり、逆に MCIPC 耐性菌の 0.6% (2 株) のみが CTX 感受性菌であった。MCIPC 耐性菌のほとんどは CTX にも耐性であった。したがって、Iso-PCs 耐性菌は第 3 世代セフェム剤にも耐性と考えてよいがその逆は成立しない。

2. 検体別黄色ブドウ球菌の感受性比較

検体数の多かった喀痰、膿、尿、血液の分離株につい

て、 β -lactam 剤感受性を比較した。Fig. 7, 8, 9 にそれぞれ MCIPC, CER, CPZ に対する成績を示す。MCIPC では図から明らかなように、感受性菌が喀痰 80%, 膿 80%, 血液 80%, 尿 75% とほとんど差は認められず、CER, CPZ も同様の成績であり、CPZ について尿に高度耐性菌が少ない傾向を認めた以外、検体別の耐性菌出現頻度に著明な差はなかった。ただし、この成績は褥創部浸出液由来の 9 株を膿に含めているが、褥創部浸出液由来のみ取り出して感受性成績をみると、耐性菌が MCIPC で 9 株中 4 株 (44.4%) 認められ、他の検体よりも耐性菌が多かった。

3. 施設別抗生物質感受性分布

同一施設から 10 株以上送付された 17 施設から地方別に選んだ 5 施設、北海道大学医学部 (以下北大) 10

Fig. 8 MICs distribution of CER against *S. aureus* according to sources of isolations (sputum 120 strains, pus 143 strains, blood 25 strains, urine 28 strains, inoculum size 10^8 cells/ml)

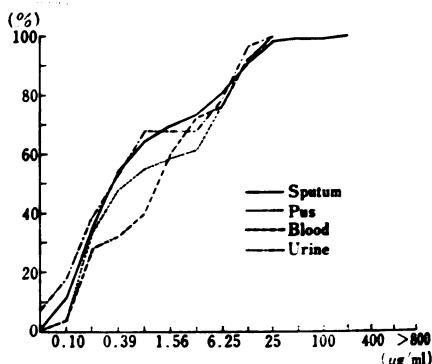


Fig. 9 MICs distribution of CPZ against *S. aureus* according to sources of isolations (sputum 120 strains, pus 143 strains, blood 25 strains, urine 28 strains, inoculum size 10^8 cells/ml)

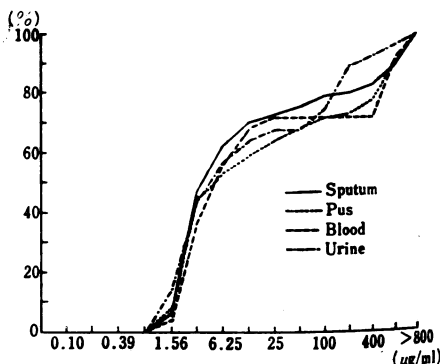


Fig. 7 MICs distribution of MCIPC against *S. aureus* according to sources of isolations (sputum 120 strains, pus 143 strains, blood 25 strains, urine 28 strains, inoculum size 10^8 cells/ml)

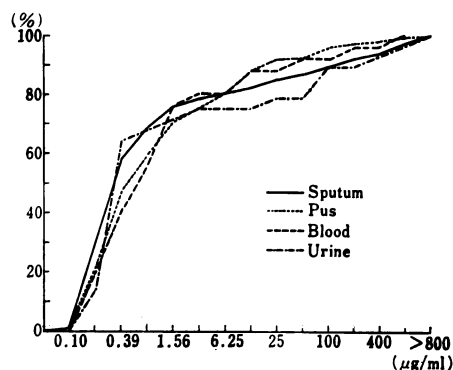
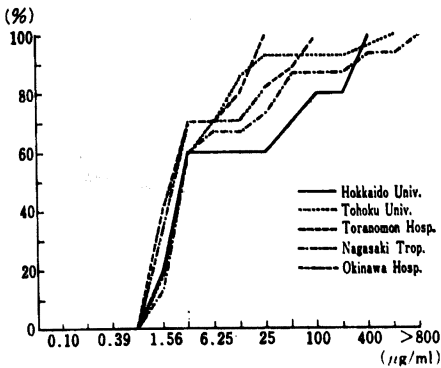


Fig.10 MICs distribution of DMPPC against *S. aureus* according to the institutions



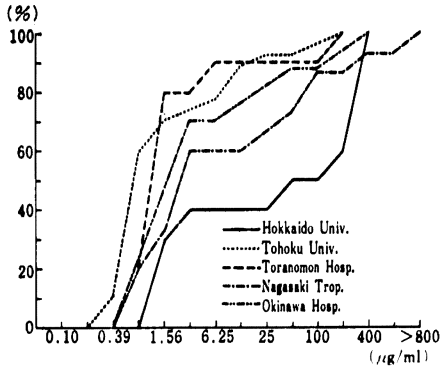
株，東北大学医学部中央検査部（以下東北大）27 株，虎ノ門病院呼吸器科（以下虎ノ門）10 株，長崎大学熱帯医学研究所（以下長大熱研）15 株，沖縄県立中部病院（以下沖縄）17 株について比較した。ただし，検体，基礎疾患などの背景は施設ごとに異なっている。Fig. 10, 11 に DMPPC, CTM の成績を示した。DMPPC での感受性菌分布の施設間の差は少ないが，北大での耐性菌がやや多かった。CTM では北大の分離株の感受性が著明に悪く，他の施設との差が大きかったが，その他の抗生物質については，そのほとんどが DMPPC と同様の傾向にあった。この北大における耐性菌のうち3株は，同一病棟の異なる患者から大体同時期に分離され，悪性腫瘍の術後感染によるものであった。

地方別の感受性分布の比較も行なったが，耐性菌の出現頻度に関し，地方別に著しい偏りは認められなかった。

4. 耐性菌分離患者の基礎疾患内訳

MCIPC 耐性菌 69 株が分離された患者の基礎疾患の内訳を Table 3 に示す。悪性腫瘍 15，脳血管障害 12，

Fig.11 MICs distribution of CTM against *S. aureus* according to the institutions



乳幼児重症疾患 7（重症黄疸 2，先天奇形 3，胎便吸引症候群 1，川崎病 1），外傷 6 の順に多く，熱傷患者はわずかに 1 であった。全患者の基礎疾患の調査が困難なため，基礎疾患の有無による耐性菌出現頻度の解析はできなかったが，基礎疾患がやや重篤な患者に耐性菌が多く分離されていると考えられた。特に MIC $\geq$ 100 μ g/ml の耐性菌 34 株でみると，基礎疾患のない患者由来はわずか 3 株であり，Iso-PCs 耐性菌と基礎疾患保有者あるいは院内感染との間の関連を示唆するものであろう。

5. β -lactamase 産生能と PCG, MCIPC の感受性分布

β -lactamase 産生菌は 314 株(92%)，非産生菌 28 株(8%)で 90% 以上の菌が β -lactamase 産生菌であった。PCG, MCIPC に対する両群菌の感受性分布を Fig.12, 13 に示す。PCG 感受性分布では， β -lactamase 産生の有無で明確な差を認めるが，MIC が高値となると両群間の差が小さくなる。MCIPC では両群間の差はほとんど認められず，特に高度耐性菌ではまったく β -lactamase の有無に関係がないと考えられる。

Table 3 underlying diseases of patients, MCIPC resistant *S. aureus* isolated

Underlying disease	MIC $\geq$ 12.5 μ g 1 ml	MIC $\geq$ 100 μ g 1 ml
Malignancy	15	9
Trauma	6	3
Burn	1	1
Postoperation with benign disease	3	3
Cerebral arterial thrombosis and hemorrhage	12	7
Neurogenic disease	4	3
Infant severe disease	7	2
Others	4	3
(-)	17	3
Total	69	34

Fig. 12 The difference of cumulative curves of susceptibility of PCG against β -lactamase positive and negative *S. aureus* (β -lactamase positive 314 strains, negative 28 strains)

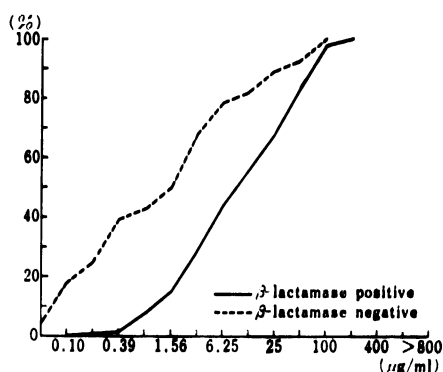


Fig. 13 The difference of cumulative curves of susceptibility of MCIPC against β -lactamase positive and negative *S. aureus* (β -lactamase positive 314 strains, negative 28 strains)

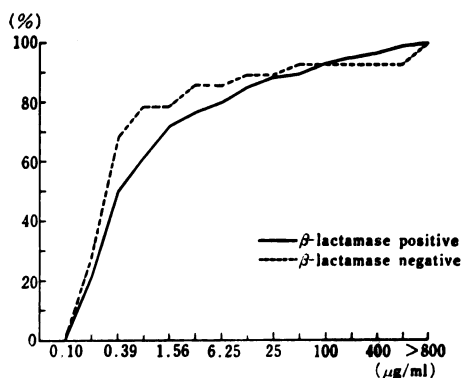


Fig. 14 The difference of cumulative curves of susceptibility of DMPPC against *S. aureus* under 30°C and 37°C incubation (*S. aureus* 342 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)

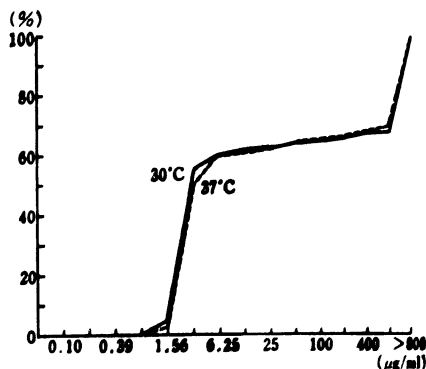
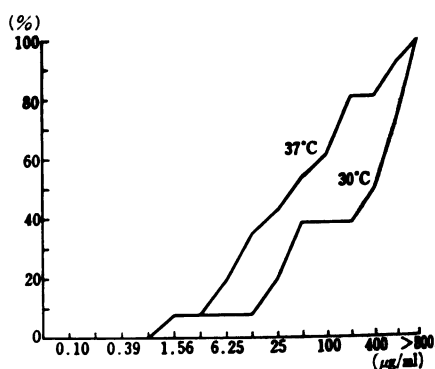


Fig. 15 The difference of cumulative curves of susceptibility of DMPPC against MRSA under 30°C and 37°C incubation (MRSA 26 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)



6. DMPPC 感受性分布の培養温度依存性の検討

Fig. 14 に 10^6 /ml 接種の成績を示すが、30°C と 37°C では差は認めなかった。しかし、MRSA のうち 26 株について 10^6 /ml 接種で検討した成績では 10 株が 37°C にて 2 管以上 30°C よりも感受性となり (Fig. 15), 26 株中 10 株 (38%) が温度感受性、残り 16 株 (62%) が非感受性の MRSA と判定された。

III. 考 察

欧米において、1970 年代後半より問題とされた MRSA は、最近の島田ら¹³⁾を除き本邦においてその重要性を論文として指摘した報告はほとんど見られない。

本邦において PCG 耐性菌は 1950 年代中頃に初めて出現し、その抗菌力も低下傾向にあったと報告されている¹⁴⁾。1960 年代後半には耐性菌が急増し^{15,16)}、1975 年

紺野は小児科由来の病原性黄色ブドウ球菌の感受性成績で PCG 耐性菌は約 90% と報告している¹⁷⁾。今回私の成績では PCG 耐性菌は約 50% と減少しているが、おそらく PCG 使用の減少に伴って、その耐性化傾向に歯止めがかかったものであろう。しかし、耐性菌は減少したものの、その抗菌力は依然として臨床的にみて不十分で、近年あまり変化していないものと考えられる。ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌用抗生物質として初めて登場した DMPPC は、1963 年にはほとんどの黄色ブドウ球菌に対して MIC 1.56 μ g/ml あるいは 3.13 μ g/ml の抗菌力を示し、耐性菌はわずか 1% と報告されている^{18,19)}。その後の報告がないため耐性菌の増加時期は判然としないが、今回の成績をみると DMPPC 感受性菌の MIC 中央値も上昇し、耐性菌が 34% と著明な増加

をみせている。Iso-PCs は、1963 年の五島¹⁸⁾、中沢¹⁹⁾ の報告によれば、MPIPC, MCIPC の黄色ブドウ球菌に対する MIC はすべて 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。その後も耐性菌の報告はなく、1975 年紺野が初めて 176 株中 1 株だけの耐性菌を報告している。しかしながら、その他の菌株は 1963 年の成績とほぼ等しく大きな変化はなかったと考えられる。しかし、1979 年の当科における喀痰由来の 7 株の成績では MCIPC に対して 2 株が耐性菌であり²⁰⁾、この頃より Iso-PCs 耐性菌が増加してきた可能性がある。今回の成績では、MPIPC 耐性菌が 34% と非常に増加し、その他でも 15~20% と増加しており、さらに感受性菌の MIC 中央値も高値を示し、耐性化が急速に進行したものと思われる。

臨床に頻用されてきた第 1 世代セフェム剤の 1970 年における西田²¹⁾、真下²²⁾の感受性成績では、耐性菌が 0~8% 程度であり、CET が最も良好な成績を示していた。今回の成績では、20~30% 強の耐性菌が認められ、CER が最も良好な成績を示したところからみて、この間 CET および CEZ の耐性化が顕著であった。

第 2、第 3 世代セフェム剤は最初から第 1 世代セフェム剤に比べて黄色ブドウ球菌に対する抗菌力が劣り、耐性菌もすでに存在していた。今回の私共の成績では、第 3 世代セフェム剤耐性菌は 30~60% とさらに耐性化が進んでいる。なお、第 2、第 3 世代セフェム剤の使用が MRSA 増加の原因との説があるが、Iso-PCs 耐性菌は即第 3 世代セフェム剤耐性ではあるものの、その逆は成立しないところから、必ずしも第 3 世代セフェム剤使用が MRSA 増加を導いたとはいえない。しかしながら難治感染症においては、菌交代が容易に起こり、黄色ブドウ球菌がこれらの薬物の使用により菌交代して出現、これがすでに MRSA であったとすれば、その使用による誘導出現を高める機作は充分考えられる。

最近の米国における黄色ブドウ球菌の抗生物質感受性については、MRSA の報告がほとんどであるが、その中で PCG, ABPC, MPIPC は 90% 以上耐性であり、CET については 50~100% と成績は一定しないが、多剤耐性であるとされている^{4,10,23)}。しかしながら私共の成績では、MRSA の非多剤耐性菌が約 40% 認められており、米国の成績より低い結果であった。また、Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) の成績では²⁴⁾、セフェム剤感受性がほとんどであるとの報告があるが、私共の成績でも MSSA はそのほとんどが β -lactam 剤感受性菌であり、米国と一致した成績であった。

黄色ブドウ球菌の耐性機構についてみると、 β -lactamase (PCG 分解酵素) は 92% の菌株が産生していた

が、産生菌でも PCG 感受性菌があり、かかる菌株は酵素産生量が少ないのであろう。しかしながら、 β -lactamase 産生菌の中の PCG 感受性菌の MIC は 8.13 $\mu\text{g/ml}$ あるいは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に多く、以前の PCG 感受性と比較すると細菌学的には耐性化しており、おそらく β -lactamase 産生によって MIC が高値となっている菌株が多いと考えられる。また、この β -lactamase (PCG 分解酵素) が CEZ, CER, CET の耐性化にも大きな役割を果たすとの報告もある²⁵⁾。

MRSA について PARKER ら¹¹⁾が培養温度を 25°C, 30°C, 37°C, 43°C として、その耐性の変化を調べ、温度が上昇すれば耐性は低下するとしていたが、今回の私共の成績では 10⁸/ml 接種において、62% の菌株に変化がなく、PARKER らとは違った型の MRSA と推定された。このことについては横田も約 80% は新しい型の MRSA と述べていることと一致する。10⁸/ml 接種においてまったく差が認められなかった理由としては、おそらく接種菌量の増加することによって、培養温度の変化で影響をうけない少数の population が残存するためではないかと考えられる。いずれにしても、MCIPC 高度耐性菌が β -lactamase 産生の有無に依存しなかったという私共の成績は驚くべきであり、これらの耐性機構については明確に答え得ないが、このことについては、SABATH¹²⁾ らが詳細に総説しているようになり複雑な要因、すなわち内的因子 (intrinsic factor)、トレランス (Tolerance) も考えられ、未だ完全に解明されていないことから今後の重要な課題となろう。

本邦において MRSA による院内感染が問題となっている施設はないようであるが、今回集めた臨床分離病原株を分析しても、北大において一つの病棟から分離された菌株のすべてが多剤耐性菌であったことが院内感染を示唆する唯一の現象であった。そして各施設においてはほぼ同程度に耐性菌が分離されており、それが多数を占めている傾向はなかった。しかしながら、多剤耐性菌感染症の基礎疾患など臨床的背景をみると、以前当教室では悪性腫瘍のみから分離されていたが²⁰⁾、今回は確かにその大多数が悪性腫瘍など重篤な基礎疾患を有する患者であり、今後院内感染の原因となる可能性を推定しうる。一方これらの菌が基礎疾患のない患者からも分離されていることから、多剤耐性菌は院内に将来広範に存在し重要な問題となる可能性が高く、今後の注意が肝要であろう。最近、島田ら¹³⁾より報告された東京都養育院病院臨床分離 100 株の抗生物質感受性成績では、多剤耐性黄色ブドウ球菌が明らかに 1980 年以降増加傾向を示しており、さらに明らかな病棟内伝播感染の存在を指摘している。また、抗生物質感受性成績は、私共の成績とほぼ同

様であった。

なお、他の抗生物質への感受性あるいは多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症に対する対策については続報として、順次報告する予定である。

<付記> 今回、黄色ブドウ球菌を提供していただいた各施設に深謝する。

文 献

- 1) BENNER, E. J. & F. H. KAYSER: Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2: 741~744, 1968
- 2) KAYSER, F. H. & T. M. MAK: Methicillin-resistant staphylococci. Am. J. Med. Sci. 264: 197~205, 1972
- 3) BENNER, E. J. & V. MORTLAND: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.—Antimicrobial susceptibility. N. Engl. J. Med. 277: 678~680, 1967
- 4) GRIEBLE, H. G.; S. L. KRAUSE, S. A. PAPPAS & M. B. DICOSTANZO: The prevalence of high-level methicillin resistance in multiply resistant hospital staphylococci. Medicine 60: 62~69, 1981
- 5) LINNEMANN, C. C.; M. MASON, P. MOORE, T. R. KORFHAGEN & J. L. STANECK: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: experience in a general hospital over four years. Am. J. Epidemiol. 115: 941~950, 1980
- 6) MYERS, J. P. & C. C. LINNEMANN: Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Infect. Dis. 145: 532~536, 1982
- 7) 猪狩 淳, 小酒井 望: 最近の血液分離菌の動向と臨床的背景。最新医学 35: 1765~1771, 1980
- 8) 松本慶蔵, 工藤和治, 陸杉正と: 呼吸器感染症の起炎菌の流れとその意義。臨床成人病 13: 959~964, 1983
- 9) HALEY, R. W.; A. W. HIGHTOWER, R. F. KHABBAZ, C. THORNSBERRY, W. J. MARTONE, J. R. ALLEN & J. M. HUGHES: The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in United States hospitals Possible role of the house staff-patient transfer circuit. Ann. Intern. Med. 97: 297~308, 1982
- 10) LOCKSLEY, R. M.; M. L. COHEN, T. C. QUINN, L. S. TOMPKINS, M. R. COYLE, J. M. KIRIHARA & G. W. COUNTS: Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: Introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection. Ann. Intern. Med. 97: 317~324, 1982
- 11) PARKER, M. T. & J. H. HEWITT: Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Lancet 1: 800~804, 1970
- 12) SABATH, L. D.: Mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics in strains of *Staphylococcus aureus*. Ann. Intern. Med. 97: 330~344, 1982
- 13) 島田 聰, 安達雄子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 島山勲, 稲松孝思, 錦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835~841, 1983
- 14) 石山俊次, 武田盛雄: 臨床的耐性ブドウ球菌の蔓延について。Chemotherapy 5: 20~26, 1957
- 15) 真下啓明, 加藤康道, 斎藤 珍, 松本義孝, 飯尾 隆, 田中一恵, 松井克彦, 出内秀人, 矢島 敏: Flucloxacillin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 17: 1337~1342, 1969
- 16) 上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 斎藤 篤, 野田一雄, 古屋千鶴子, 大森雅久, 中村喜典: Flucloxacillin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 17: 1357~1362, 1969
- 17) 紺野昌俊: 病原菌の最近の推移: グラム陽性球菌。最新医学 31: 1306~1313, 1976
- 18) 五島盛智子, 丹羽千鶴子, 桑原章吾: Methychlorophenyl isoxazolyl penicillin のブドウ球菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 12(suppl): 1~2, 1964
- 19) 中沢 進, 岡 秀, 大石 久, 岩田上昭, 佐藤 肇, 新井茂吉, 小林富士男, 近岡秀次郎: Methychlorophenyl isoxazolyl penicillin の小児領域に於ける臨床的検討。Chemotherapy 12(suppl): 56~65, 1964
- 20) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 山内壮一郎, 林 重人, 豊島俊光: ブドウ球菌感染症の臨床—呼吸器科一。臨床と細菌 7: 353~359, 1980
- 21) 西田 実, 松原忠雄, 村川武雄, 峯 晴弘, 横田好子, 五島盛智子: 新しい cephalosporin 菌毒体 cefazolin の評価。Chemotherapy 18: 481~490, 1970
- 22) 真下啓明, 他: Cefazolin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 18: 544~551, 1970
- 23) LEVINE, D. P.; R. D. CUMMINS, J. JUI & W. J. BROWN: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in the Detroit medical center. Ann. Intern. Med. 97: 330~338, 1982
- 24) COLLINS, J. K.; J. T. MADER & M. T. KELLY: Resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to third-generation cephalosporins. J. Infect. Dis. 147: 591, 1983
- 25) KONO, M.; M. SASABU, K. O'HARA, Y. SHIOMI & T. HAYASAKA: Mechanism of resistance to some cephalosporins in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents and Chemoth. 23: 938~940, 1983

THE PATHOGENIC STRAINS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* LATELY ISOLATED IN JAPAN

PART 1 SUSCEPTIBILITY TO BETA-LACTAM ANTIBIOTICS

KEIZO MATSUMOTO, KAZU HARU KUDO, YOSHIO UZUKA,
KIWAO WATANABE, TSUYOSHI NAGATAKE, NAOTO RIKITOMI,
ATSUSHI TAKAHASHI and HIROSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical
Medicine, Nagasaki University

Susceptibility to beta-lactam antibiotics of 343 pathogenic strains of *Staphylococcus aureus* lately isolated from patients in Japan was examined and multiply resistant strains to beta-lactam antibiotics were evaluated concerning with their distribution.

About 80 percent of strains were susceptible to MCIPC, MDIPC, MFIPC and CER. 40 percent to 30 percent of strains were resistant to the third generation cephalosporins and about 30 percent of strains were highly resistant (MIC 100 μ g/ml) to them.

92 percent of 342 strains produced beta-lactamase (penicillinase), but the susceptibility of MCIPC was not remarkably different between beta-lactamase producing and non-producing strains. Therefore, most strains of *S. aureus* possessed other resistant mechanisms than beta-lactamase against beta-lactam antibiotics. It was supposed that MRSA, isolated lately, possessed new mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics, therefore 62 percent of MRSA (26 strains) were not affected by the temperature of incubation.

Multiply resistant strains to beta-lactam antibiotics distributed throughout Japan and nosocomial infections due to them were not observed. Therefore almost of all multiply resistant strains were isolated from severe patients, from now in future it is possible that nosocomial infections, caused by them, occur in Japan.