

本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌

第2報 β -lactam 剤以外の抗生物質感受性及び多剤耐性菌の現況と治療への考察

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 59 年 3 月 5 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、前報では β -lactam 剤について報告したが、今回は β -lactam 剤以外の 21 薬剤の感受性成績、 β -lactam 剤も含めた多剤耐性菌の現況およびその対策と治療について検討した。

aminoglycoside 剤耐性率は、streptomycin 89%、その他は habekacin を除いて 30~40% と高率で、耐性菌の著明な増加を示したが、macrolide 剤および類似薬剤は 30% 前後の耐性率でここ数年間耐性菌の増加は認められなかった。逆に doxycycline では、耐性菌が以前より減少しているという結果であった。耐性菌が少なく最も良好な感受性を示した薬剤は rifampicin, minocycline, vancomycin, sulfamethoxazole-trimethoprim, fusidic acid であり、特に vancomycin は MIC がやや高いものの耐性菌は 1 株という良好な成績であった。

本邦における多剤耐性菌は、cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin を除く β -lactam 剤, aminoglycoside 剤の両者に対して同時耐性であることが非常に多く、次いで macrolide 剤および類似薬剤に多かった。逆に rifampicin, minocycline, vancomycin, sulfamethoxazole-trimethoprim, fusidic acid に対してはそのほとんどが感受性菌であった。今後、この多剤耐性菌感染症の流行の起こる可能性は充分考えられ、それを阻止するには、多剤耐性菌の確認と伝播防止が最も重要であり、治療にあたっては oxacillin を除く isoxazolyl penicillin, cephaloridine と前記の感受性良好な 5 剤による治療が有効と考えられる。

最近、米国においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) および aminoglycoside 剤を含めた多剤耐性黄色ブドウ球菌による感染症が問題となっており¹⁻⁷⁾、本邦においても、起炎菌としての黄色ブドウ球菌の分離頻度が増加傾向にある^{8,9)}。私共は、全国を網羅する 45 施設の協力によって集められた病原性の明確な黄色ブドウ球菌の β -lactam 剤 22 薬剤の感受性成績については前報ですでに詳細に報告した。今回は、 β -lactam 剤を除く aminoglycoside 剤, macrolide 剤など 21 薬剤についてその感受性を検討し、最近の黄色ブドウ球菌の動向、 β -lactam 剤も含めた薬剤耐性の現況および多剤耐性黄色ブドウ球菌への臨床的アプローチなどについて、興味ある幾多の知見を得たので報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 材料

全国 45 施設 (前報を参照のこと) の協力により集められた 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。検体の由来は前報と同様に、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、褥創部滲出液 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 株である。

2. 抗生物質感受性試験

β -lactam 剤以外の 21 薬剤 (aminoglycoside 剤 6 剤, streptomycin (SM), kanamycin (KM), gentamicin (GM), amikacin (AMK), habekacin (HBK), fradiomycin (FRM), macrolide 剤および類似薬剤 4 剤 erythromycin (EM), josamycin (JM), lincomycin (LCM), clindamycin (CLDM), rifampicin (RFP), tetracycline 系薬剤 2 剤, doxycycline (DOXY), minocycline (MINO), chloramphenicol (CP), vancomycin (VCM), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), fusidic

Table 1 Percentage of resistant strains and highly resistant strains and median value of MICs of susceptible strains against 21 antibiotics without betalactam antibiotics (343 strains except AMK, HBK, FRM, DOXY and VCM. inoculum size 10^6 cells/ml. AMK, HBK, FRM and DOXY: 342 strains. VCM: 341 strains)

Antibiotics	Resistant strain (%)	Highly resistant strain (%)	Median value of MICs (Sensitive strain, $\mu\text{g/ml}$)
SM	89	34	3.13
KM	45	42	3.13
GM	37	17	0.39
AMK	32	5	3.13
HBK	9	0	0.78
FRM	39	17	0.78
EMJM	35	32	0.39
JM	32	30	1.56
LCM	31	27	0.78
CLDM	29	27	0.05
DOXY	18	0	0.20
MINO	5	0	0.10
CP	52	9	6.25
RFP	2	1	0.05
VCM	0.3	0	0.78
ST	2	0	1.56
FA	3	0.3	0.20
CL	100	99	
NA	100	16	
PPA	100	24	
FOM	76	15	6.25

acid (FA), colistin (CL), nalidixic acid (NA), Pivemidic acid (PPA), fosfomycin (FOM)) 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 JM, CP は $0.05 \mu\text{g/ml}$ から $400 \mu\text{g/ml}$)、接種菌量は $10^6/\text{ml}$ とし、 37°C 18 時間培養後判定した。

II. 結 果

1. 抗生物質感受性成績

CROSSLEY ら³⁾ は、aminoglycoside 剤、macrolide 剤、tetracycline 剤などの耐性菌の判定基準を $\text{MIC} \geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ 程度とし、紺野¹¹⁾も aminoglycoside 剤耐性を $\text{MIC} \geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ としている。このことを踏まえ、私共は細菌学的ならびに臨床的意義から CP, ST, NA, PPA, FOM は $\text{MIC} \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、それ以外の薬剤

Fig. 1 Cumulative curves of susceptibility of 6 aminoglycosides against *S. aureus*.

(343 strains except AMK, HBK and FRM, inoculum size 10^6 cells/ml. AMK, HBK and FRM: 342 strains)

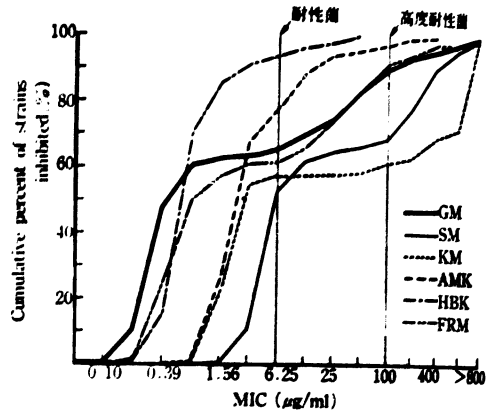
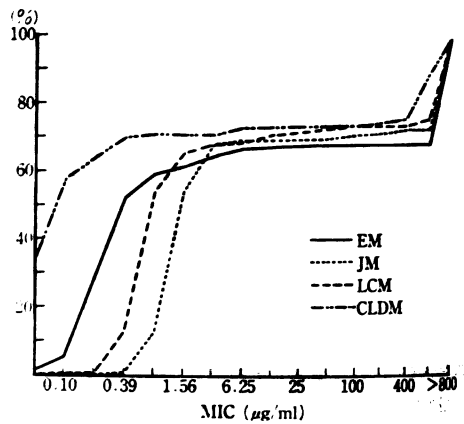


Fig. 2 Cumulative curves of susceptibility of 2 macrolides, LCM and CLDM against *S. aureus*.

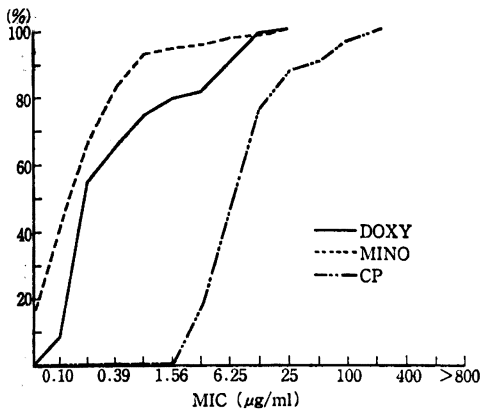
(343 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)



は $\text{MIC} \geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を耐性菌とし、すべての薬剤で $\text{MIC} \geq 100 \mu\text{g/ml}$ を高度耐性菌とした。

1) aminoglycoside 剤: その成績を Table 1, Fig. 1 に示した。ただし、AMK, HBK, FRM は 1 株継代不能のため対象菌株数は 342 株である。耐性菌の出現頻度は SM 89%, KM 45%, GM 37%, AMK 32%, HBK 9%, FRM 39% で SM に対してはほぼ 9 割が耐性化しており、HBK を除く 4 薬剤に対しては 30~40% 程度と耐性菌が多く認められた。更に、高度耐性菌も GM 17%, SM, KM それぞれ 34, 42% と高率であった。ただし、GM 感受性菌の MIC 中央値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で他

Fig.3 Cumulative curves of susceptibility of MINO, DOXY and CP against *S. aureus*. (343 strains except DOXY, inoculum size 10^6 cells/ml. DOXY : 342 strains)



の薬剤より良好であり、感受性菌に対する抗菌力は最も優れていた。しかし、現在開発中の HBK は、感受性菌の MIC 中央値が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、耐性率 9%、高度耐性菌 0% と著しく良好な成績を示した点が注目される。またグラム陰性桿菌に対しては、GM よりも耐性化率の低い AMK は感受性菌 MIC 中央値が $3.13 \mu\text{g/ml}$ と高く、耐性菌も GM とほぼ同程度であるが高度耐性菌は少なかった。

2) macrolide 剤および類似薬剤：その成績を Table 1, Fig.2 に示した。Fig.2 より明らかなように EM, JM, LCM, CLDM 4 剤に対する耐性化率はほぼ等しく約 30% であり、耐性菌のほとんどは高度耐性菌に属する。しかし、感受性菌の MIC 中央値は CLDM が最も優れ $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下で、次いで EM, LCM, JM の順であった。したがって、この群の薬剤中では CLDM が最も抗菌性において優れている。

3) tetracycline 系薬剤と CP：その成績を Table 1, Fig.3 に示した。ただし DOXY は 1 株継代不能のため対象菌株数は 342 株である。MINO に対しては耐性菌 5% で高度耐性菌はなく、感受性菌の MIC 中央値 $0.01 \mu\text{g/ml}$ と優れた成績であった。DOXY の場合は MINO と比較するとやや劣るが、耐性菌 18%、高度耐性菌 0%、感受性菌の MIC 中央値 $0.20 \mu\text{g/ml}$ と MINO に次いで優れた成績であった。これに対し CP は耐性菌 52%、高度耐性菌 9%、感受性菌の MIC 中央値 $6.25 \mu\text{g/ml}$ で前 2 剤と比較して著しく劣っている。

4) RFP, VCM, ST, FA：その成績を Table 1, Fig.4 に示した。ただし VCM は 2 株継代不能のため対象菌株数は 341 株である。RFP に対しては 94% の菌

Fig.4 Cumulative curves of susceptibility of RFP, VCM, ST and FA against *S. aureus*. (343 strains except VCM, inoculum size 10^6 cells/ml. VCM : 341 strains)

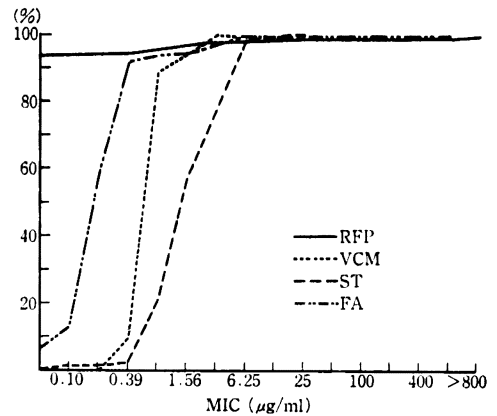
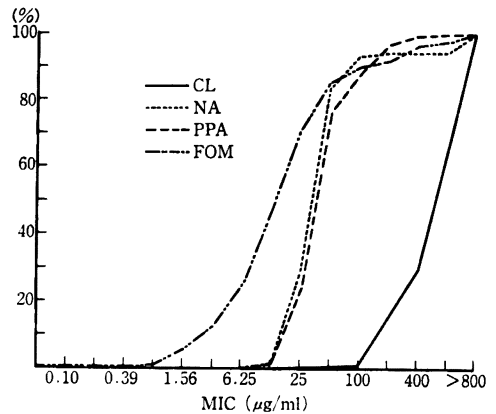


Fig.5 Cumulative curves of susceptibility of CL, NA, PPA and FOM against *S. aureus*. (343 strains, inoculum size 10^6 cells/ml)



株が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、極めて優れた感受性を示し、かつ耐性菌 2%、高度耐性菌 1% とこれまでの検討薬剤中最も優れた抗菌力をもつ。VCM では 89% の菌が MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性の分布で、RFP のそれより MIC は高いが耐性菌は 1 株認めただけであり、RFP と同様に極めて優秀な成績であった。また FA でも 92% の菌が MIC $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示し、耐性菌は 3%、高度耐性菌は 1 株だけであり、RFP, VCM と並んで良好な薬剤である。一方、ST はこれらの前記 3 剤よりは劣るものの耐性菌 2%、高度耐性菌 0% という分布成績であり、これもまた有力な薬剤といえる。

5) CL, NA, PPA, FOM：その成績を Table 1,

Fig. 5 に示した。CL, NA, PPA についてみると全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。また FOM でも耐性菌が 76% に達しかつ高度耐性菌 15% の分布で耐性化の著明な進行が確認された。

2. 多剤耐性菌の解析

前報で報告した β -lactam 剤も含め、aminoglycoside 剤, macrolide 剤および類似薬剤に対する同時耐性について検討した。

今回検討した 43 薬剤中から 7 薬剤を選び、耐性化の傾向を検討した。7 薬剤は、PC 剤の代表として penicillin G (PCG), 耐性ブドウ球菌用 PC 剤の代表として cloxacillin (MCIPC), 第 1 世代セフェム剤から cephaloridine (CER), 第 3 世代セフェム剤から cefotaxime (CTX), aminoglycoside 剤が GM, macrolide 剤 EM, lincomycin 系の CLDM の 7 剤を選んだ。これら 7 薬剤中何薬剤に同時耐性になっているかを Table 2 に示した。なお、今回の私共の検討した黄色ブドウ球菌が良好な感受性を示した MINO, RFP, VCM, ST, FA は前記 7 薬剤と同時耐性であることはほとんど認められず、多剤耐性菌には良好な感受性を示した。これらの薬剤すべてに対して感受性を示した菌株は、146 株 (42.6%) と半数に満たず、1 剤のみの耐性は PCG 42 株 (12.2%), GM 11 株 (3.2%), EM 3 株 (0.9%) と PCG 耐性菌が非常に多く、2 剤, 3 剤, 4 剤に耐性となっている菌株はそれぞれ 12 株 (3.5%), 13 株 (3.8%), 16 株 (4.7%) と少なかったが、そのほとんどの菌株は PCG と CTX に耐性であった。5 剤に対して耐性である菌株は 49 株 (14.3%) と多く、その中でも MCIPC, CER のみに感受性をもつものの PCG, CTX, GM, EM, CLDM 同時耐性菌が 30 株 (8.7%) と最も多く、次いで EM, CLDM のみに感受性をもつ PCG, MCIPC, CER, CTX, GM 同時耐性菌の 14 株 (4.1%) であった。ただし、MCIPC, CER にのみ感受性をもつ菌株のほとんどは CER に対して MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、他の第 1 世代セフェム剤には耐性となっていることが多く、細菌学的には耐性の範囲内であると考えられた。6 剤耐性菌は 35 株 (10.2%) と 5 剤耐性菌に次いで多く、特に MCIPC のみに感受性をもつ菌株が 24 株 (7%) と最も多かった。7 剤耐性菌は 16 株 (4.7%) と β -lactam 剤, aminoglycoside 剤, macrolide およびその類似薬剤すべてに耐性となっている菌株が約 5% 認められた。以上のように、2 剤以上に耐性をもつ菌株は 141 株 (41.1%) にものぼり、その中でも 5 剤以上に耐性をもつ菌株が 100 株 (29.2%) と全菌株中約 30% であった。これら 5 剤以上に耐性となっている菌株のほとんどは MCIPC に対しては感受性をもつものが

Table 2 Resistant types of *S. aureus*, 343 strains, against PCG, MCIPC, CER, CTX, GM, EM and CLDM

Sensitive strains	146
Resistant strains against one antibiotics	56
PCG	42
GM	11
EM	3
Resistant strains against two antibiotics	12
PCG, CTX	2
PCG, GM	5
PCG, EM	1
CTX, GM	1
GM, EM	1
EM, CLDM	2
Resistant strains against three antibiotics	13
PCG, CER, CTX	1
PCG, CTX, GM	4
PCG, CTX, EM	2
PCG, EM, CLDM	5
GM, EM, CLDM	1
Resistant strains against four antibiotics	16
PCG, MCIPC, CTX, GM	1
PCG, CTX, GM, EM	1
PCG, CTX, EM, CLDM	6
PCG, GM, EM, CLDM	3
MCIPC, CTX, GM, CLDM	1
MCIPC, CER, CTX, GM	3
CER, CTX, GM, EM	1
Resistant strains against five antibiotics	49
PCG, MCIPC, CER, CTX, GM	14
PCG, MCIPC, CTX, GM, EM	1
PCG, CER, CTX, EM, CLDM	1
PCG, CTX, GM, EM, CLDM	30
MCIPC, CER, CTX, GM, CLDM	3
Resistant strains against six antibiotics	35
PCG, MCIPC, CER, CTX, GM, EM	3
PCG, MCIPC, CER, CTX, GM, CLDM	2
PCG, MCIPC, CER, CTX, EM, CLDM	3
PCG, MCIPC, CTX, GM, EM, CLDM	3
PCG, CER, CTX, GM, EM, CLDM	24
Resistant strains against seven antibiotics	16

多く、現在本邦における多剤耐性菌の多くは、oxacillin (MCIPC) を除く isoxazolyl penicillins (Iso-PCs) に対して同時に耐性となっている菌株はかなり少ないと考えられる。逆に CER は感受性菌であってもその MIC は高い方に偏位してしまっており、第 1 世代セフェム剤も同時に耐性化している傾向が認められた。したがって、多剤耐性菌は MCIPC, MDIPC, MFIPC を除く β -lactam 剤と aminoglycoside 剤に対して耐性となって

Fig. 6 Correlogram between GM and AMK against *S. aureus*.

(342 strains, inoculum size 10^8 cells/ml)

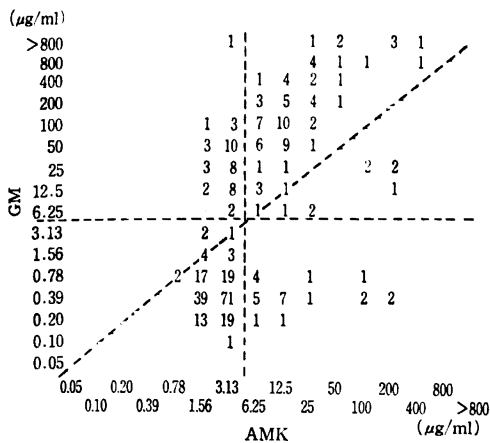
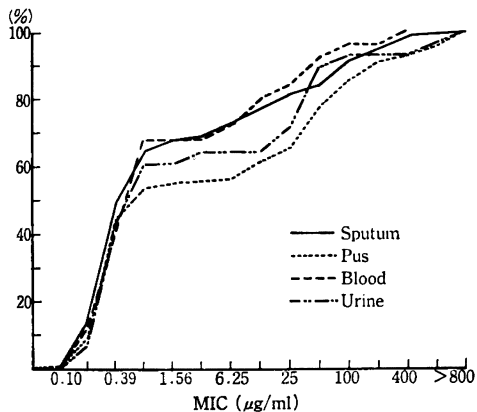


Fig. 7 MICs distribution of GM against *S. aureus* according to sources of isolations.

(sputum 120 strains, pus 143 strains, blood 25 strains, urine 28 strains, inoculum size 10^8 cells/ml)



いる。macrolide 剤および類似薬剤の多くは耐性化しているものの、一部感受性菌も認められ、 β -lactam 剤および aminoglycoside 剤耐性とはやや趣を異にしている。

3. GM と AMK との交叉耐性の検討

Fig. 6 に GM と AMK の相関関係を示したが、GM 耐性菌のうち 41 株 (33%) は AMK 感受性、AMK 耐性菌のうち 25 株 (23%) は GM 感受性であり、同時耐性菌は 85 株であった。したがって GM 耐性菌のうちほぼ 3分の1は AMK 感受性であるものの、同時耐性菌が多く、交叉耐性率はかなり高かった。

4. 検体別抗生物質感受性成績

Fig. 8 MICs distribution of CLDM 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)

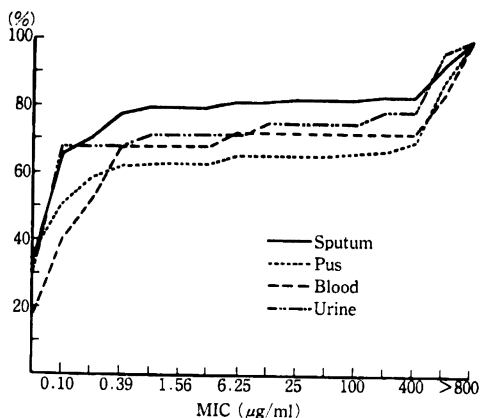
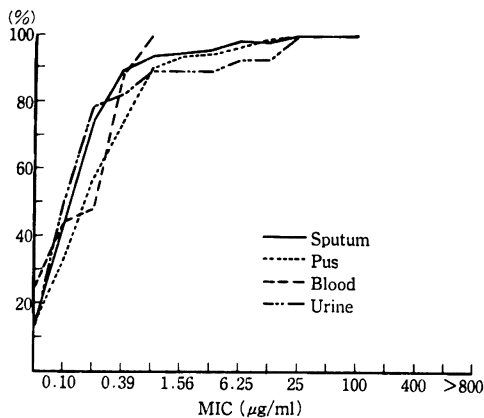


Fig. 9 MICs distribution of MINO against *S. aureus* according to sources of isolations.

(sputum 120 strains, pus 143 strains, blood 25 strains, urine 28 strains, inoculum size 10^8 cells/ml)



aminoglycoside 剤, macrolide 剤および類似薬剤, tetracycline 剤を代表する薬剤として GM, CLDM, MINO を選び、それぞれの成績を Fig. 7, 8, 9 に示した。耐性菌の割合は、GM で喀痰 31%, 膿 44%, 血液 32%, 尿 36%; CLDM で喀痰 21%, 膿 37%, 血液 32%, 尿 29%; MINO で喀痰 5%, 膿 6%, 血液 0%, 尿 11% であることから、GM, CLDM では喀痰由来株の耐性菌が最も少なく、膿に最も多いとの結果を得た。MINO では、尿にやや耐性菌が多い傾向にあった。

5. 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

Fig. 10 MICs distribution of GM against *S. aureus* according to the institution

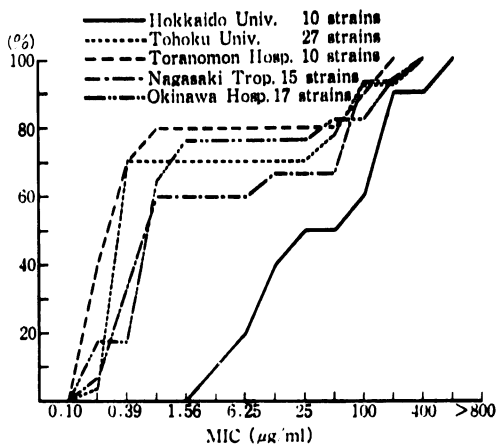
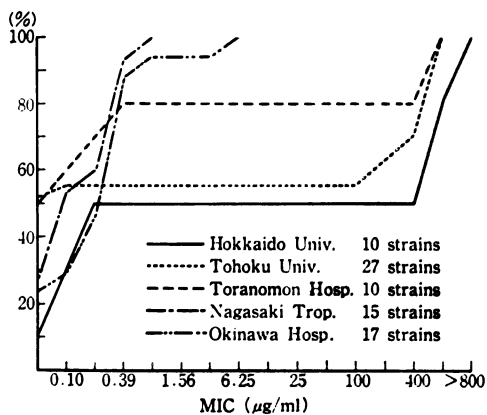
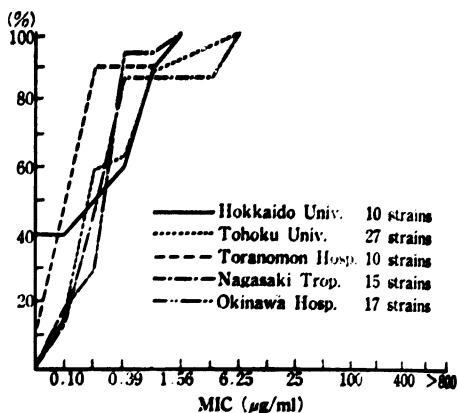


Fig. 11 MICs distribution of CLDM against *S. aureus* according to the institution



別に選んだ5施設、北海道大学医学部（以下北大）10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内科（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ことは指摘しておきたい。Fig. 10, 11, 12にGM, CLDM, MINOの成績をそれぞれ示した。GM耐性菌は北大に90%と非常に高率であり、長大熱研40%、他施設では20~30%程度にとどまった。CLDM耐性菌は北大50%、東北大44%と約半数に認められたのに対し、長大熱研は0%と各施設間に差が認められた。MINO耐性菌は長大熱研13%、東北大4%の分布であったが、大差はなかった。また、図示しなかったがRFP, VCM, FAも各施

Fig. 12 MICs distribution of MINO against *S. aureus* according to the institution



設間の差は認められなかった。前報のβ-lactam剤の結果でも、北大に耐性菌がやや多い程度で有意と判定されなかったが、今回のGM, CLDMについては各施設間で明らかな差を認め、特に北大に耐性菌が多く認められた。この耐性菌は患者背景を検討すると必ずしも重症患者での本菌感染症由来に多いものではなく、外来院院の患者での本菌感染症からも分離されていた。東北大におけるCLDM耐性菌は3つの病棟由来の菌株で占められており、院内感染の可能性が示唆された。菌株の分離前抗生物質使用による投与薬剤耐性化はほとんど認められなかった。

III. 考 察

本邦における黄色ブドウ球菌のaminoglycoside剤に対する耐性菌は、1961年すでにSM 41%と報告されており、KMにも1962年初めて1%の出現をみている¹²。しかしながら、その後SM耐性菌は減少傾向を示し、逆にKM耐性菌は増加の傾向にあった。また当時、感受性菌のMIC中央値はSM 1.56~3.13 μg/ml, KM 0.78 μg/mlであった¹²。その後の報告は少ないながら耐性菌は増加傾向が指摘されている¹³。1966年新しい型のaminoglycoside剤たるGMが使用され始めたが、当時耐性菌は0~2%のみで、感受性菌のMIC中央値0.78 μg/mlと報告されている^{12, 14}。1975年紺野の報告¹⁵では、耐性菌はなく、その後1978年の私共の発表由来7株の成績を振り返ってみると、2株の耐性菌が出現していることから、この頃から耐性菌が増加し始めたものと推測される¹⁶。1979年から1980年の帝京大学中央検査部における臨床材料からの黄色ブドウ球菌はGMに対して、耐性菌が44%認められていると記載されており¹¹、この推測を裏付けるものであろう。すなわち、GMの臨床使用後約10年にして耐性菌増加が起

ったものと解される。

今回私共の成績では、耐性菌が SM 89%, KM 45%, GM 37% と著明な耐性菌の増加、特に GM 耐性菌の著増が目される。すなわちペニシリン耐性黄色ブドウ球菌に対して aminoglycoside 剤が有用であるとの常識は現在通用しないものとなった。一方、GM, AMK 不活化酵素に対する安定性を目的に近年開発された DKB の誘導体である HBK は耐性菌がわずか 9% であり、GM 耐性菌に対しても有効と思われる、この意味で今後注目される新薬である。

macrolide 剤および類似薬剤に関しては、1961 年 EM 耐性菌が 8% 存在し、その後増加の傾向にあった¹²⁾。1975 年には EM 耐性菌が 32%¹³⁾、1979 年の私共の成績でも 7 株中 2 株耐性菌であった¹⁴⁾。今回の私共の成績では検討 4 薬剤は同程度に耐性菌が認められ、その数は約 30% であり、1975 年の成績と比較して大差はなかった。また、これらの薬剤に対する感受性の特徴として感受性菌の MIC は低く、耐性菌の MIC は非常に高いという事実も以前と差がなく、これらの薬剤の耐性菌の増加は 10 年以前のことであり、最近増加したものは考えにくい。

tetracycline 系薬剤に関する今回の私共の成績において、DOXY の成績をみると、むしろ以前より耐性菌が減少しているようである。すなわち 1960 年代後半の DOXY 耐性菌は約 30% に認められており¹⁷⁾、今回は 18% であった。

1961 年 CP 耐性菌は 7%¹²⁾、1975 年に 22%¹⁵⁾ と増加しており、今回の 52% の成績を勘案すると増加していると考えてよいと思われる。

RFP, VCM, ST, FA に関しては耐性菌がほとんどなく良好な成績であったが、現在臨床で黄色ブドウ球菌感染症に対してはあまり使用されていない薬剤群であり、今後の臨床使用によって耐性菌の増加する可能性を否定し得ない。実際に RFP が一般細菌感染症に対し使用されているトルコでは、耐性菌が 1971 年の 0.6% から 1981 年に 16.8% と増加していた¹⁸⁾。また、今回の検討において、RFP 高度耐性菌の分離された患者は肺結核のため RFP 治療中であったことから充分注意を要しよう。

一方、米国におけるこれらの薬剤に対する感受性成績をみると、1976 年 CLOSSLEY³⁾ による methicillin (DMPPC) と aminoglycoside 剤の両者に対して耐性を示した院内の臨床分離株の検討では、AMK, KM, CLDM, EM, JM, MINO に対してすべて耐性であり、GM 25%, TC 40% の耐性であり、RFP, FA, ST, VCM にはすべて感受性であった。また 1979 年

GRAVEN ら²⁾ は oxacillin (MPIP) と aminoglycoside 剤の両者に対して耐性を示した院内感染患者からの分離株に対する検討では、GM 70%, AMK, EM, CLDM 各々 100%, TC 10%, CP 50% 耐性分布を報告している。この中では、RFP, VCM にはすべて感受性であった。また、GRIEBLE ら¹⁾ の MRSA の成績では SM 以外の aminoglycoside 剤にはすべて感受性であり、CLDM, EM に対しては 12% 耐性、逆に TC, CP, FA にはすべて耐性であった。このように米国における成績は一定せず、各施設のそれぞれの特徴をもった成績であるため、今回の私共の成績と厳密に比較することはできないが、RFP, VCM, ST に関する成績は一致していた。

黄色ブドウ球菌の β -lactam 剤に対する耐性機構については前報で述べたが、今回は aminoglycoside 剤、macrolide 剤、tetracycline 剤、CP の耐性機構について文献的に考察しまとめてみると、aminoglycoside 剤はほとんど、不活化酵素作用、macrolide 剤は 23S リボソーム RNA のメチル化による薬剤の結合阻止、tetracycline 剤では薬剤の膜透過性の低下、CP では不活化酵素作用などが考えられている^{11,19,20)}。そして、これらの耐性化はプラスミドによるとされ、そのプラスミドも 1 薬剤のみを耐性化する機構をもつものが多数であり、多剤耐性菌の多くはこれらの多数のプラスミドを有していると考えられている。これらのことを踏まえて、今回の私共の成績における耐性について、前報の β -lactam 剤も含めて考えると次のように考えられる。すなわち、 β -lactam 剤と aminoglycoside 剤の耐性化が顕著であり、次いで CP であった。macrolide 剤および類似薬剤ではこの数年耐性率は変化しておらず、今日臨床にて繁用されている β -lactam 剤と aminoglycoside 剤に対する耐性化の進行がその主役であったと考えられる。また、多剤耐性菌の解析において薬剤各々の同時耐性の検討の結果、MCIPC, MDIPC, MFIPC を除く β -lactam 剤と aminoglycoside 剤は同時耐性である確率が非常に高く、逆に耐性菌の非常に少ない RFP, VCM, ST, MINO, FA と MCIPC, MDIPC, MFIPC は多くの多剤耐性菌に対して感受性を示しており、また一部 macrolide 剤および類似薬剤も多剤耐性菌に対して感受性をもっていたことから、最近の本邦における黄色ブドウ球菌の耐性化は β -lactam 剤と aminoglycoside 剤の繁用によることが強く示唆された。

現在本邦において、多剤耐性黄色ブドウ球菌による院内感染症が重大な問題となっている施設はないようである。今回の私共の成績では北大において多剤耐性菌が他の施設よりも多いが、以前の北海道地区における黄色ブ

ドウ球菌についての報告によれば、同一時で他地区と比較すると耐性菌が既にかなり多く認められており¹¹⁾、多剤耐性菌が最近の問題として捉えられている事実は認められなかった。しかし、最近島田¹²⁾は、やはり黄色ブドウ球菌による院内感染の増加を指摘しており、今後本邦においても多剤耐性黄色ブドウ球菌による院内感染が問題となる可能性が高い。この多剤耐性黄色ブドウ球菌による院内感染の対応については、米国の報告によれば^{10, 22, 24)}、以下の点に留意する必要があるとされる。第一は、米国において問題となっている MRSA 感染症は主として MRSA 感染症患者の入院によって同一病棟内の易感染患者に医療従事者及び患者同士の接触を介して容易に感染症を引き起こしている事実が指摘されている。したがって、MRSA 感染者を早期にチェックし、隔離治療することが重要であるとされる。第二は、医療従事者への伝播を防止することはもちろんであるが、保菌者の発見と確認のため、医療従事者と患者の鼻孔や頭皮などの培養検査をできるだけ施行し、保菌者が存在する時は速やかに予防的にまた治療的に対処する。また、黄色ブドウ球菌が患者から分離された時には、必ず抗生物質の耐性確認をすることが重要であり、その時には寒天平板希釈法にて行なうことを推奨している。これらの報告は今後私共にとっても重要な意味をもつものである。

最後に、多剤耐性黄色ブドウ球菌の治療であるが、米国においてはもっぱら RFP、VCM が使用されているが^{25, 26)}、本邦においては VCM が一般の治療に認められておらず、RFP が抗結核薬としてのみ使用されている現状であり、この2剤の有用性を知悉しておく必要がある。この2剤以外の選択剤としては、感受性成績の前には、MPIPICを除く Iso-PCs、CER、MINO、FA、ST に耐性菌が少ないことから、これらの中からの選択が考えられる。また、現在開発中の HBK も今後臨床使用される時点では有用であろう。いずれにしても、抗生物質感受性検査を厳密に検討することが最も重要である。

<付記>黄色ブドウ球菌を提供していただきました施設に深甚な謝意を表します。

文 献

- 1) SCHAEFLER, S.; D. JONES, L. RUVINSKAYA, T. BARADET, E. MAYA & M. E. WILSON: Emergence of gentamicin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in New York City Hospitals. *J. Clin. Microbiol.* 13: 754~759, 1981
- 2) CRAVEN, D. E.; C. REED, N. KOLLISCH, A. DEMARIA, D. LICHTENBERG, K. SHEN & W. R. MCCABE: A large outbreak of infections caused by a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin and aminoglycosides. *Am. J. Med.* 71: 53~58, 1981
- 3) CROSSLEY, K.; D. LOESCH, B. LANDESMAN, K. MEAD, M. CHERN & R. STRATE: An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical studies. *J. Inf. Diseases* 139: 273~279, 1979
- 4) CROSSLEY, K.; B. LANDESMAN & D. ZASKE: An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. II. Epidemiologic studies. *J. Inf. Diseases* 139: 280~287, 1979
- 5) 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
- 6) 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, 1982
- 7) MYERS, J. P. & C. C. LINNEMANN: Bacteremia due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Inf. Diseases* 145: 532~536, 1982
- 8) 猪狩 淳, 小瀬井 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
- 9) 松本慶蔵, 工藤和治, 隆杉正和: 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
- 10) 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
- 11) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 佐々木有字子, 川上小夜子: 本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について 第1編 臨床検査材料からのゲンタマイシン耐性菌の分離頻度と薬剤感受性ならびにフェージ型について. *Chemotherapy* 30: 86~95, 1982
- 12) 市川篤二, 他 13 名: ブドウ球菌の薬剤耐性 4 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性とフェージ型との関係及び新薬に対する耐性について. *Chemotherapy* 15: 195~197, 1987
- 13) 五島達智子, 桑原章吾: Gentamicin の抗菌作用. *Chemotherapy* 15: 462~466, 1987
- 14) 三橋 進: 病原由来の各種細菌に対するゲンタマイシンの抗菌作用について. *Chemotherapy* 15: 475~476, 1987

- 15) 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
- 16) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 山内壯一郎, 林 雅人, 豊島俊光：ブドウ球菌感染症の臨床—呼吸器科—。臨床と細菌 7：353～359, 1980
- 17) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山敏一：Doxycyclineの基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 17：155～160, 1969
- 18) ANG, Ö. & Z. GÜVENER：Rifampicin susceptibility of common pathogenic bacteria isolated in Istanbul in 1981 and the comparison of result with those of 1971. 13th Intern. Congress of Chemother., 1983
- 19) 山本達男：黄色ブドウ球菌の薬剤耐性—耐性形質の伝達機構。臨床と細菌 7：313～319, 1980
- 20) 井上松久：ブドウ球菌の薬剤耐性とその背景。医学のあゆみ 111：881～887, 1979
- 21) 杉本信子, 吉岡 一：1968年に北海道内で分離されたブドウ球菌の薬剤耐性傾向について。Chemotherapy 18：850～854, 1970
- 22) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 島山 勤, 稻松孝思, 浦山京子：セフェム剤を含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗生剤に対する感受性。Chemotherapy 31：835～840, 1983
- 23) LEVINE, D. P.; R. D. CUSHING, 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) THOMPSON, R. L.; I. CABEZUDO & R. P. WENZE：Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann. Intern. Med. 97：309～317, 1982
- 25) LOCKSLEY, R. M.; M. L. COHEN, T. C. QUINN, L. S. TOMPKINS, M. B. COYLE, J. M. KRIHARA & G. W. COUNT：Multiply antibiotics-resistant *Staphylococcus aureus*：Introduction, transmission and evolution of nosocomial infection. Ann. Intern. Med. 97：317～324, 1982
- 26) CRAVEN, D. E.; N. R. KOLLISCH, C. R. HSIEH, M. G. CONNOLLY & W. R. MCCABE：Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin resistant *Staphylococcus aureus*：Comparison with beta-lactam antibiotic treatment of bacteremia caused by oxacillin sensitive *Staphylococcus aureus*. J. Infect. Diseases 147：137～143, 1983

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

PART 2 SUSCEPTIBILITY TO 21 ANTIBIOTICS EXCEPT BETA-LACTAM ANTIBIOTICS AND, THE PREVALENCE AND THE TREATMENT OF MULTIPLY RESISTANT STRAINS AGAINST ANTIBIOTICS CONTAINING BETA-LACTAM ANTIBIOTICS

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

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

We examined the susceptibility to 43 antibiotics of 343 pathogenic strains of *Staphylococcus aureus* lately in Japan. The susceptibility to 22 beta-lactam antibiotics was already reported, so in this paper, remaining 21 antibiotics are studied with special regard to the prevalence and treatment of multiply resistant strains.

The rate of resistant strains against streptomycin, kanamycin, gentamicin, amikacin, habekacin and fradiomycin were 89%, 45%, 37%, 32%, 9% and 32%, respectively, so resistant strains against aminoglycosides except habekacin increased markedly. Resistant strains against macrolides had not increased for several years and resistant strains against doxycycline decreased.

Almost of all strains containing multiply resistant strains were susceptible against rifampicin, minocycline, vancomycin, sulfamethoxazole-trimethoprim and fusidic acid. However a lot of multiply resistant strains were resistant against both aminoglycosides and beta-lactam antibiotics except cloxacillin, dicloxacillin and flucloxacillin.

Because the overbreak of multiply resistant *Staphylococcus aureus* infection may occur from now in Japan as in U.S.A., it is very important to observe and to prevent the spread of the multiply resistant strains. We recommend that the infections due to multiply resistant strains are treated by cephaloridine, rifampicin, minocycline, vancomycin, sulfamethoxazole-trimethoprim, fusidic acid and isoxazolyl penicillins except oxacillin.