

## 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (I)

喀痰由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性および  $\beta$ -lactamase 産生能の年次比較

渡辺 彰・大泉耕太郎・佐々木昌子・青沼 清一

大沼 菊夫・小野 玲子・本田 芳宏・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

(昭和 61 年 4 月 3 日受付)

1982 年 1～4 月と 1985 年 1～4 月の両期間の当施設における喀痰由来黄色ブドウ球菌の新鮮分離株 41 株 (前期 24 株, 後期 17 株) について, MIC 2000 システムを用いた微量液体倍地希釈法により 18 薬剤の MIC を測定し, 同時に bromocresole purple を用いて  $\beta$ -lactamase 活性を測定し, 薬剤感受性および  $\beta$ -lactamase 活性の変化について検討を加えた。検討した  $\beta$ -lactam 系薬剤の殆どすべて (ABPC, MCIPC, PIPC, CEZ, CTM, CMZ, CZX, CPZ) に対して, この間の同菌の薬剤感受性の低下が認められたが, LMOX, アミノ配糖体剤 (GM, DKB, AMK), MINO, RFP では薬剤感受性の低下は認められなかった。CEZ に臨床的耐性 ( $\text{MIC} \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ) を示す株は 24 株中 3 株 (12.5%) から 17 株中 4 株 (23.5%) に増加していた。MCIPC に臨床的耐性 ( $\text{MIC} \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ) を示す株は 1985 年には 17 株中 3 株 (17.6%) であった。高度耐性を示す黄色ブドウ球菌に対して抗菌力の優れている薬剤は, MINO, RFP, VCM, NFLX, FA などであり,  $\beta$ -lactam 系薬剤の中では CMZ が比較的抗菌力を保っていた。 $\beta$ -lactamase を多量に産生する株が増加しており, その多量産生が高度耐性と相関していた。 $\beta$ -lactamase を多量に産生する高度耐性株では  $\beta$ -lactam 剤のみならず, アミノ配糖体剤, MINO, RFP に対しても同様な耐性を示していた。

1950 年代に臨床上の問題となった PC 耐性黄色ブドウ球菌に対しては, methicillin (DMPPC) や isoxazoly PCs などの耐性ブドウ球菌用の合成ペニシリンが開発されて, この問題は一応解決されたかに思われた。しかし, 欧米では 1961 年に最初の DMPPC 耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *S. aureus* = MRSA) の分離が報告され<sup>1)</sup>, また, これによる感染症の報告が 1960 年代後半から報告され<sup>2-4)</sup> ようになった。さらに, 1970 年代後半になって病院内感染<sup>5-7)</sup>, さらに病院外感染<sup>8,9)</sup> の起炎菌として流行的発生を来すという状況が認められ, 重大な問題となってきている。

本邦では, PC 耐性ブドウ球菌に対しては耐性ブドウ球菌用の合成ペニシリンを使用するよりは, cefazolin (CEZ) や cephalothin (CET) などの第 1 世代セフェム系抗生物質を第一次選択薬剤とする傾向にあったため, 黄色ブドウ球菌自体が 1980 年代を迎えるまで欧米ほどは問題とされておらず, さらに MRSA に関しては報告も見られなかった。しかるに, 1970 年代後半から本邦でも僅かに再増加傾向を示していた<sup>10)</sup> 黄色ブドウ球菌は, 呼吸器感染症の分野でも松本らの成績<sup>11)</sup> や我々の成

績<sup>12)</sup> に見るように, 1979～1980 年頃から確実に再増加傾向を示し始めた。このように再増加傾向を示し始めた黄色ブドウ球菌の中でもとりわけ DMPPC や CEZ などにも高度耐性を示す黄色ブドウ球菌が増加しており<sup>13-15)</sup>, これは欧米の報告に見られる MRSA と同じものと考えられる。本邦におけるこのような MRSA の増加は, この頃から臨床使用され始めた第 2, 第 3 世代のセフェム系抗生物質の使用量の増加との関連性が強く注目されている。

そこで, 我々は特に第 3 世代のセフェム系抗生物質が臨床使用され始めた 1982 年と, その使用量の増大が定着したと目される 1985 年との同じ時期における当施設分離の呼吸器由来黄色ブドウ球菌について, 各種抗菌性薬剤に対する感受性および  $\beta$ -lactamase 産生能を測定したところ, この間の同菌の薬剤感受性の変化および  $\beta$ -lactamase の関与について興味ある知見を得たので以下に報告する。

## I. 材料と方法

菌株: 1982 年 1 月から 4 月まで (前期) および 1985 年 1 月から 4 月まで (後期) の各々 4 か月間に, 東北大

学抗酸菌病研究所附属病院および仙台厚生病院において分離された、黄色ブドウ球菌のうち喀痰由来株 41 株（前期 24 株，後期 17 株）を用いた。同一症例からの分離菌は同一感染エピソードでは 1 株だけとして、重複株はできるだけ除外した。

抗菌性薬剤：以下に示す 18 種の薬剤を使用した。ペニシリン系；ampicillin (ABPC)，cloxacillin (MCI PC)，piperacillin (PIPC)，セフェム系；cefazolin (CEZ)，cefotiam (CTM)，cefmetazole (CMZ)，ceftizoxime (CZX)，cefoperazone (CPZ)，latamoxef (LMOX)，アミノ配糖体系；gentamicin (GM)，dibekacin (DKB)，amikacin (AMK)，テトラサイクリン系；minocycline (MINO)，マクロライド系類似剤；rifampicin (RFP)，ピリドンカルボン酸系；nalidixic acid (NA)，norfloxacin (NFLX)，その他；vancomycin (VCM)，fusidic acid (FA)。

抗菌力測定：抗菌性薬剤の MIC 測定にはダイナテック MIC 2000 システム（日本ダイナテック社）を用いる微量液体培地希釈法を用いた。すなわち，日本化学療法学会標準法<sup>16)</sup>と同様に各薬剤の倍數希釈系列を Mueller Hinton broth (Difco，以下 MHB と略す) を用いて作製し，これを同システムのディスペンサーにより 96 個のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に 0.1 ml ずつ分注し，-80°C に保存した。MIC を測定する際にはこのプレートを室温にて解凍し，予め MHB にて 37°C，20 時間培養した対象株の菌液の

10 倍希釈液を同システムのイノキュレーターにより各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。この方法での接種菌量は黄色ブドウ球菌の場合  $1.5 \times 10^8$  CFU/ml となる。菌液を接種した後，37°C，20 時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察し，MIC を判定した。なお，この方

Fig. 2 Distribution and cumulative curve of MICs of 1st and 2nd generation cepheps against clinical isolates of *S. aureus* from sputum in 1982 and 1985

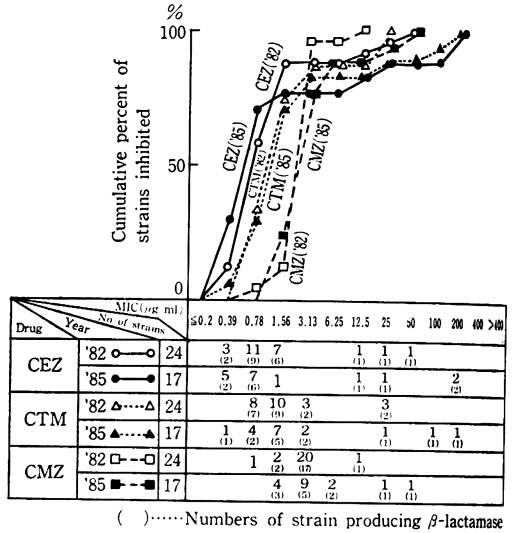


Fig. 1 Distribution and cumulative curve of MICs of penicillins against clinical isolates of *S. aureus* from sputum in 1982 and 1985

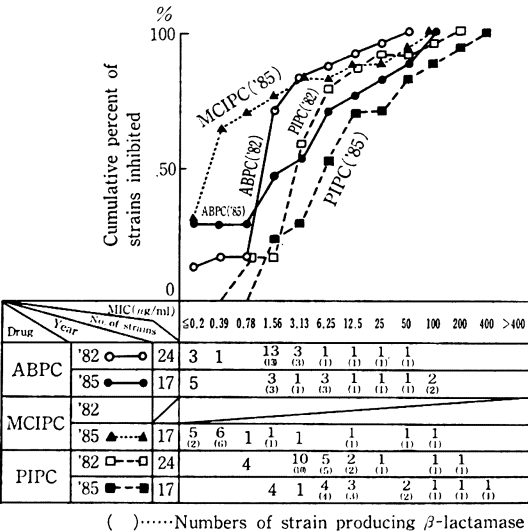
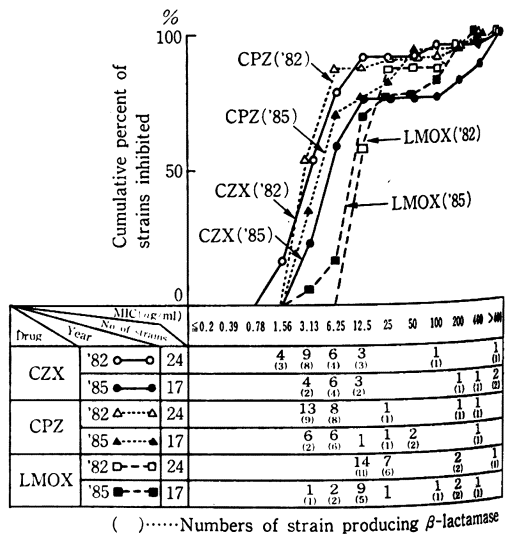


Fig. 3 Distribution and cumulative curve of MICs of 3rd generation cepheps against clinical isolates of *S. aureus* from sputum in 1982 and 1985



法で得られる成績は日本化学療法学会標準法<sup>16)</sup>で得られる成績とはほぼ相関する<sup>17,18)</sup>ことが知られている。

$\beta$ -lactamase 活性の測定：全株について  $\beta$ -lactamase 活性の程度を pH 指示薬法<sup>19)</sup>にて検討した。すなわち、基質として penicillin-G を、pH 指示薬として bromocresol purple (Difco) を用いて一定の割合に含有させた

Fig. 4 Distribution and cumulative curve of MICs of aminoglycosides against clinical isolates of *S. aureus* from sputum in 1982 and 1985

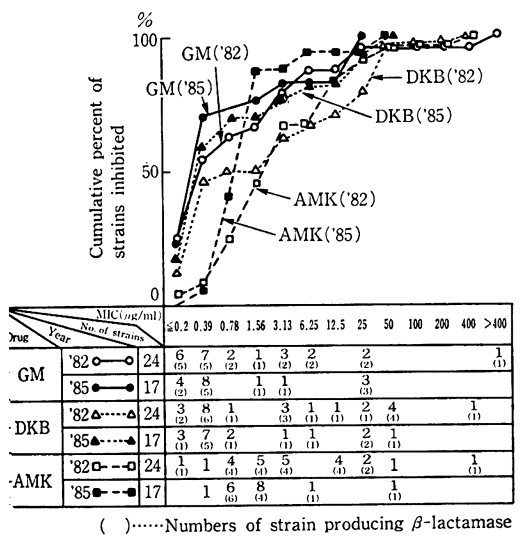
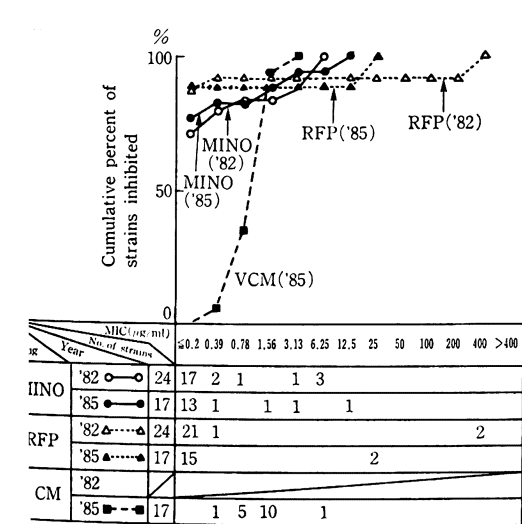


Fig. 5 Distribution and cumulative curve of MICs of MINO, RFP and VCM against clinical isolates of *S. aureus* from sputum in 1982 and 1985



ディスクを作製し、 $-80^{\circ}\text{C}$ に保存した。測定時にこれを室温にて解凍し、このディスク上に被験株のコロニーの1白金耳量を塗株した。塗株直後からディスクの色調が

Fig. 6 Distribution and cumulative curve of MICs of NA, NFLX and FA against clinical isolates of *S. aureus* from sputum in 1982 and 1985

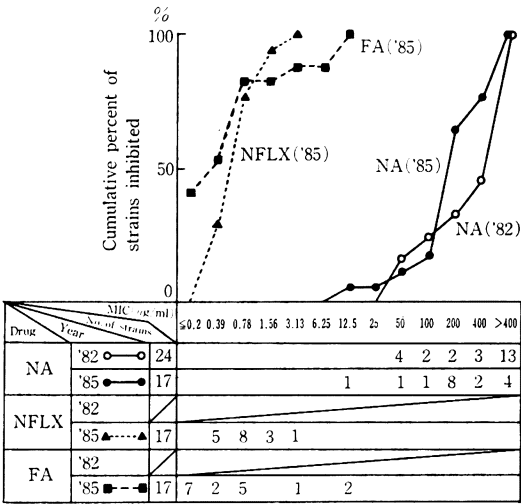


Fig. 7 MIC<sub>50</sub> (○), MIC<sub>70</sub> (○) and MIC<sub>90</sub> (●) of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *S. aureus* from sputum in 1982 and 1985

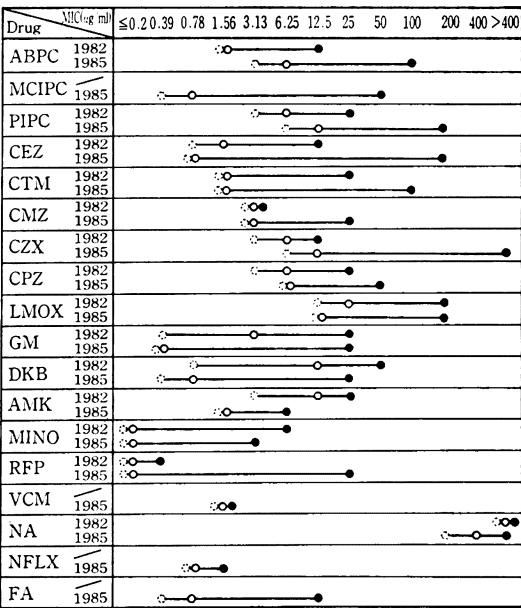


Table 1  $\beta$ -lactamase producing activities of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1982 and 1985

$\beta$ -lactamase activity No. of strains Year		Negative	Weakly positive	Moderately positive	Strongly positive
1982	24	4 (16.7 %)	10 (41.7 %)	4 (16.7 %)	6 (25.0 %)
1985	17	5 (29.5 %)	2 (11.8 %)	2 (11.8 %)	8 (47.1 %)

青色から黄色に強く変化するものを +++ (strongly positive), 塗株 5~10 分後までに変化の見られるものを ++ (moderately positive), 最終的に 30 分後に判定してこの時初めて黄色に変化したものを +(weakly positive), 全く変化しないものを - (negative) と判定した。

MIC と  $\beta$ -lactamase の測定時期: 上記の測定は各々の菌株を分離後 48 時間以内にその都度行なって, 新鮮株としての成績を得た。

## II. 成 績

喀痰由来 *S. aureus* 41 株に対する 18 種の抗菌性薬剤の MIC 分布とその累積曲線を Fig. 1~6 に示し, そのうち  $\beta$ -lactamase 産生株を ( ) 内に示した。また, 各薬剤の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>70</sub>, MIC<sub>90</sub> の分布を Fig. 7 に示した。成績は前期と後期に分けて示したが, 4 種の薬剤 (MCIPC, VCM, NFLX, FA) は前期には検討しておらず, 後期の成績のみを示した。

### 1. ペニシリン系薬剤の抗菌力 (Fig. 1, 7)

前期における ABPC の MIC 分布のピークは 1.56  $\mu$ g/ml にあったが, 後期には緩やかな分布となり, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>70</sub>, MIC<sub>90</sub> のいずれも耐性側へ 1~3 段階移動した。また,  $\beta$ -lactamase 非産生株では ABPC の MIC がすべて 0.39  $\mu$ g/ml あるいはそれ以下を示し,  $\beta$ -lactamase 産生株では ABPC の MIC がすべて 1.56  $\mu$ g/ml あるいはそれ以上を示して, 明確な解離を示した。MCIPC に関する成績は後期のみであるが, MIC が 12.5  $\mu$ g/ml あるいはそれ以上を示す耐性株が 17 株中 3 株見られた。逆に MIC の低い株でも  $\beta$ -lactamase 産生株が見られた。PIPC の MIC は ABPC の MIC より全般的に 1~2 段階大きい値を示し, かつ, 前期より後期の MIC がより大きい値を示した。 $\beta$ -lactamase 産生株における PIPC の MIC は全て 3.13  $\mu$ g/ml およびそれ以上を示した。

### 2. セフェム系薬剤の成績 (Fig. 2, 3, 7)

第 1 世代 (CEZ), 第 2 世代 (CTM, CMZ) の薬剤で

Fig. 8 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to ABPC of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985

$\beta$ -lactamase activity	MIC ( $\mu$ g/ml)	Strongly positive	Moderately positive	Weakly positive	Negative
Strongly positive	• • • • •	• • • • •			
Moderately positive	• •				
Weakly positive	•				
Negative	• • • • •				
$\beta$ -lactamase activity	MIC ( $\mu$ g/ml)	≤0.2 0.39 0.78 1.56 3.13 6.25	12.5 25 50 100 200 400 >400		

Fig. 9 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to MCIPC of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985

$\beta$ -lactamase activity	MIC ( $\mu$ g/ml)	Strongly positive	Moderately positive	Weakly positive	Negative
Strongly positive	• • • • •	• •			
Moderately positive	•				
Weakly positive	• •				
Negative	• • • • •				
$\beta$ -lactamase activity	MIC ( $\mu$ g/ml)	≤0.2 0.39 0.78 1.56 3.13 6.25	12.5 25 50 100 200 400 >400		

はそれぞれの MIC の累積が 80% に達するまでは, 前期, 後期ともにほぼ同等の MIC 分布を示すが, 80% を超える部分では後期における MIC がより大きい値を示した。第 3 世代薬剤のうち, CZX と CPZ では低濃度から高濃度まで, 後期の MIC がより大きい値を示した。LMOX の MIC は前・後期ともにほぼ同じ分布を示した。CEZ の MIC が 12.5  $\mu$ g/ml およびそれ

Fig. 10 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to CEZ of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985

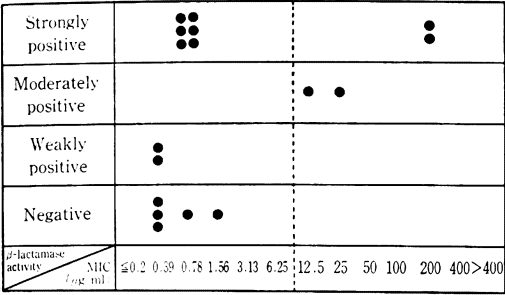


Fig. 13 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to GM of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985

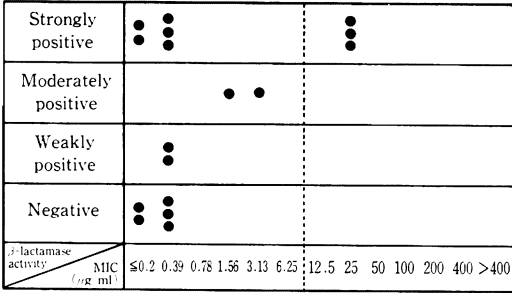


Fig. 11 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to CMZ of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985

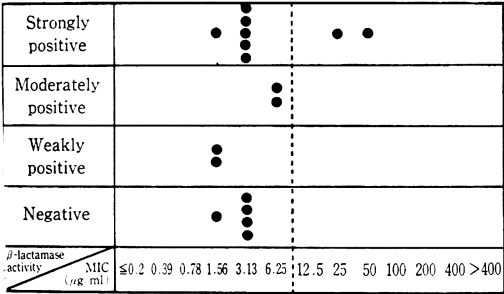


Fig. 14 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to AMK of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985

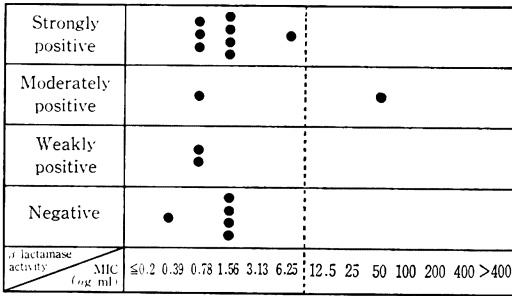


Fig. 12 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to CZX of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985

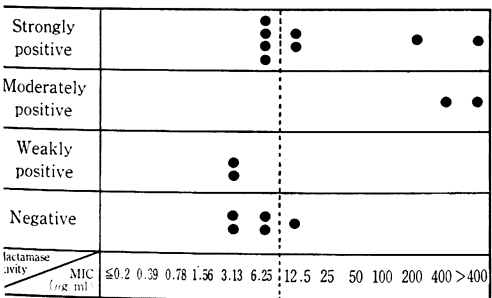
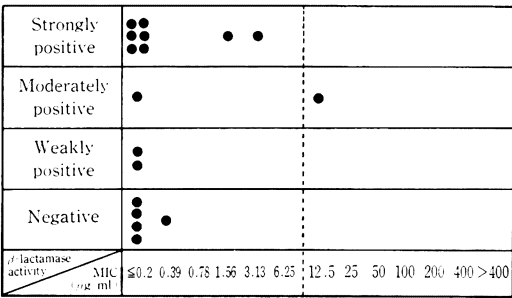


Fig. 15 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to MINO of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985



上の値を示す株は、前期が 24 株中 3 株 (12.5%), 期が 17 株中 4 株 (23.5%) であった。セフェム系薬の MIC と  $\beta$ -lactamase の関連をみると、ABPC の

成績のような明確な解離は見られず、MCIPC の成績と同様に  $\beta$ -lactamase 産生株でも MIC の低い株が見られた。

Fig. 16 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to RFP of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985

Strongly positive	●●●●●	●									
Moderately positive	●	●									
Weakly positive	●●										
Negative	●●●●●										
$\beta$ -lactamase activity / MIC (mg ml <sup>-1</sup> )	$\leq 0.2$ 0.39 0.78 1.56 3.13 6.25 12.5 25 50 100 200 400 >400										

Fig. 17 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to NFLX of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985





Strongly positive		
Moderately positive		
Weakly positive		
Negative		
$\beta$ -lactamase activity MIC ( $\mu$ g/ml)	$\leq 0.2$ 0.39 0.78 1.56 3.13 6.25 12.5 25 50 100 200 400 >400	

Fig. 18 Correlation between  $\beta$ -lactamase producing activities and sensitivities to FA of the strains of *S. aureus* isolated from sputum in 1985

Strongly positive			
Moderately positive			
Weakly positive			
Negative			
$\beta$ -lactamase activity	MIC ( $\mu$ g/ml)		
	$\leq 0.2$ 0.39 0.78 1.56 3.13 6.25 12.5 25 50 100 200 400 >400		

### 3. アミノ配糖体系薬剤の成績 (Fig. 4, 7)

GM, DKB, AMK の3剤とも、前期よりも後期における MIC が小さい値を示した。 $\beta$ -lactamase の産生は

アミノ配糖体系薬剤に対する耐性機構そのものではないが、Fig. 4 には  $\beta$ -lactamase 産生株の分布をも表わした。これによれば、MIC が 12.5  $\mu$ g/ml およびそれ以上の値を示す耐性株の殆どにおいて  $\beta$ -lactamase の産生が認められ、また、 $\beta$ -lactamase 非産生株における MIC は小さい値を示した。

### 4. MINO, RFP, VCM の成績 (Fig. 5, 7)

MINO, RFP とともにその MIC は殆どが 1  $\mu$ g/ml 以下の小さい値を示し、また、前・後期における変化は殆ど認められなかった。ただし、RFP では強い耐性を示す株が前・後期ともに2株ずつ認められた。VCM の成績は後期のみであるが、MIC 分布のピークが 1.56  $\mu$ g/ml にあり、ここまでで 17 株中 16 株の発育が阻止され、6.25  $\mu$ g/ml まですべて全株の発育が阻止された。

### 5. NA, NFLX, FA の成績 (Fig. 6, 7)

NA の MIC 分布は前・後期ともに 50  $\mu$ g/ml から 400  $\mu$ g/ml およびそれ以上に分布して大きい値を示した。NFLX と FA は後期のみの成績であるが、MIC 分布のピークは NFLX が 0.78  $\mu$ g/ml、FA が 0.2  $\mu$ g/ml あるいはそれ以下であり、いずれも低濃度でほぼ全株の発育が阻止された。

### 6. $\beta$ -lactamase 活性の分布

Table 1 に前・後期における  $\beta$ -lactamase 活性の分布を示した。 $\beta$ -lactamase 産生株の比率は前期には 83.3% (20/24)、後期には 70.6% (12/17) であり、後期には減少しているものの、高度産生 (strongly active) 株の比率は 25.0% から 47.1% へと逆に増大していた。

### 7. MIC と $\beta$ -lactamase 活性との相関

後期における ABPC, MCIPC, CEZ, CMZ, CZX, GM, AMK, MINO, RFP, NFLX, FA の MIC 分布と  $\beta$ -lactamase 活性との相関を Fig. 8~18 に示した。ABPC に関する成績 (Fig. 8) では、 $\beta$ -lactamase 産生量が多いほど MIC が高くなる傾向が強く認められた。MCIPC の成績 (Fig. 9) では、 $\beta$ -lactamase 産生量が多くても MIC の低い株が多く認められた。CEZ (Fig. 10) と CZX (Fig. 12) では MCIPC と同様の傾向が認められた。CMZ (Fig. 11) でも同様の傾向ではあるが、 $\beta$ -lactamase 産生量の多い株においては MIC の上昇はそれほど強くはなかった。GM (Fig. 13), AMK (Fig. 14), MINO (Fig. 15), RFP (Fig. 16) においては、大きな MIC を示す株では多量の  $\beta$ -lactamase の産生が認められた。NFLX (Fig. 17), FA (Fig. 18) では  $\beta$ -lactamase 産生量と MIC の間には相関は全く認められなかった。検討した 18 種の薬剤のうち、NFLX と FA 以外では、 $\beta$ -lactam 系抗生物質のみならず、アミノ配糖体系抗生物質や MINO, RFP においても MIC の

大きい株では  $\beta$ -lactamase 産生量が多く認められた。

### III. 考 察

欧米において 1960 年代から、また、本邦において 1970 年代後半あるいは 1980 年代はじめからその増加が指摘されている多剤耐性黄色ブドウ球菌は、DMPPC のみならず殆どすべての  $\beta$ -lactam 系抗生物質に対して殆ど耐性を示す。 $\beta$ -lactam 系抗生物質の他にも、アミノ配糖体系抗生物質をはじめとする多くの抗菌性薬剤にも耐性を示すことからその治療は困難であり、臨床上的大きな問題となりつつある。本邦における最近の多剤耐性黄色ブドウ球菌の増加傾向は諸家の報告<sup>10,12-15)</sup>に詳しいが、我々の施設における今回の検討でも同様の傾向が認められた。すなわち、1982 年 1～4 月（前期）に当施設の患者の喀出喀痰から分離された *S. aureus* 24 株中、CEZ に臨床的耐性 (MIC  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ) を示した株が 3 株 (12.5%) であったが、1985 年の同じ時期（後期）には、17 株中 4 株 (23.5%) であった。また、今回の検討と一部重複するが、大沼<sup>20)</sup>が報告したように 1981 年 5～7 月および 1982 年 2～4 月の両期間に当施設の臨床材料から得られた *S. aureus* 合計 33 株中、MCIPC と CEZ の MIC がともに  $12.5 \mu\text{g/ml}$  およびそれ以上である株は 2 株 (6.1%) であったが、今回の 1985 年 1～4 月にはそれが 17 株中 3 株 (17.6%) であり、3 倍近い増加を示していた。なお、本邦では DMPPC はあまり使用されておらず、耐性黄色ブドウ球菌に対しては soxazolyt PCs が使用されることが多い。したがって今回の我々の抗菌力の測定でも、実情に合わせて MCIPC を用いた。MCIPC は DMPPC より抗菌力が強く、耐性株も少ないとされる<sup>11,14,15,21-23)</sup>。しかしながら、今回の成績に見られるように MCIPC に対しても耐性を示す株が次第に出現し始めたことを指摘することができ、田野<sup>24)</sup>により 1976 年に初めて報告された本邦における MCIPC 耐性株が、松本<sup>15)</sup>の報告を経て我々の成績に見られるように確実に再増加しているといえよう。

多剤耐性を示す黄色ブドウ球菌の分離頻度が増加してきたことは、臨床における抗菌性薬剤の使用状況と密接に関連を有する。多剤耐性黄色ブドウ球菌が増加し始めた 1980 年代はじめは、セフェム系抗生物質の第 2、第 3 世代の薬剤が広く臨床使用されるようになった時期である。セフェム系抗生物質の開発が第 2、第 3 世代と進むにつれて、ブドウ球菌に対しては逆に不十分な抗菌力となったが、その使用量の増大に応じて特に同菌の耐性株が選択されて生き残るようになり、次いで増加していった可能性が強い。今回の検討では LMOX を除く  $\beta$ -lactam 系抗生物質に対する薬剤感受性低下の進行が見られたが、 $\beta$ -lactam 系以外の薬剤に対する感受性の低

下は見られなかった。すなわち、今回の検討を行なった 1980 年代前半は、先に述べたように第 2、第 3 世代のセフェム系抗生物質の開発と使用量の増大が見られたが、 $\beta$ -lactam 系以外の薬剤の使用量の増大は殆ど見られなかった時期である。使用量の増大した  $\beta$ -lactam 系抗生物質に対して耐性の獲得が進み、一方で、あまり使用量の増大しなかった他の薬剤に対して感受性が保たれていたことが今回の我々の成績からも裏付けられた。したがって、投与量の増加がその薬剤に対する耐性菌を増加させる、という一般的概念が今回の成績からも正しく裏付けされたといえよう。

多剤耐性黄色ブドウ球菌の耐性の機序は 2 つあるとされる。一つは  $\beta$ -lactamase の多量産生の機構であり<sup>21)</sup>、これは特に第 1 世代セフェム系抗生物質に対する中等度～高度耐性に与るとされる<sup>25)</sup>。二つめは多剤耐性黄色ブドウ球菌において見られる新しいペニシリン結合蛋白、すなわち PBP 2' の出現によるものである。多剤耐性黄色ブドウ球菌に特有に見られるこの新しい PBP 画分は、多くの  $\beta$ -lactam 系抗生物質に対して結合親和性が低く、それらの薬剤の存在下でもムレイン架橋酵素として働き、細胞壁が合成できるので、耐性を示すとされる<sup>22)</sup>。また、これは特に高度耐性に与るとされ、同時に温度感受性と pH 感受性を有するとされる<sup>21)</sup>。そして、この PBP 2' の新生による耐性化を示す株は多剤耐性株中の 8 割程度を占めるとされる<sup>21)</sup>。我々の成績では、 $\beta$ -lactam 系抗生物質に対して高度耐性を示す株においては、 $\beta$ -lactamase の多量産生が認められ、当施設で分離される多剤耐性黄色ブドウ球菌の有する耐性の機序が主に  $\beta$ -lactamase の多量産生によるものであることが推察された。また、これらの  $\beta$ -lactam 系抗生物質に耐性を示す株では、アミノ配糖体系抗生物質、MINO、RFP に対しても高度耐性を示しており、これらの薬剤に対する耐性の機構が  $\beta$ -lactamase による耐性機構と一緒に見られることが指摘でき、このことからこれらの耐性機構が密接に絡みあっていることが推察された。しかしながら、 $\beta$ -lactam 系抗生物質とそれ以外の薬剤に対する耐性株の増加の程度は異なっており、 $\beta$ -lactam 系抗生物質に対する耐性の機序が後から獲得されたものであると考えることもできる。なお、今回は、PBP 2' に関する検討は行なっておらず、これに関しては不明であった。

我々の抗菌力に関する成績を見ると、一般的に低濃度で黄色ブドウ球菌の発育を阻止する薬剤はアミノ配糖体系抗生物質、MINO、VCM、RFP、NFLX などであった。しかし、特に耐性化の強い株における MIC 分布はこれとは大分異なっている。以上挙げた薬剤の内、GM と RFP は MIC が大きく、選択すべき適当な薬剤とは

いえない。残りの薬剤の内 VCM に関してはまだ適応が得られていないことや副作用の問題などで選択すべき抗生物質とはいえず、また NFLX に関しては、経口剤であるため病室内への薬剤移行などさらに今後の検討が必要と思われる。今回は、clindamycin (CLDM) に関する検討を行なわなかったが、島田<sup>14)</sup>や那須<sup>23)</sup>によれば、CLDM は臨床分離黄色ブドウ球菌の約 2/3 の株に対して、RFP に次ぐ低濃度でその発育を阻止するものの、残りの約 1/3 の株に対しては全く抗菌力を示さなかった。したがって臨床的に多剤耐性菌を含む黄色ブドウ球菌に対して CLDM を選択する場合には薬剤感受性の検討が特に必要と思われた。これに対して MINO と AMK では他剤に耐性を示す株に対してもその MIC は小さかった。 $\beta$ -lactam 系抗生物質の殆どは先に挙げた多剤耐性黄色ブドウ球菌の耐性メカニズムからみても選択すべき薬剤とはいえない。しかし、その中で黄色ブドウ球菌に対する基本的な抗菌力自体は強いとはいえないものの、多剤耐性菌に対してもその抗菌力がさほど低下していない薬剤として、現在実用化されている薬剤の中では CMZ を挙げる事ができる。CMZ が多剤耐性黄色ブドウ球菌に対して抗菌力を保っている理由は、横田<sup>21,22)</sup>によれば CMZ が PBP 2' に対しても結合親和性を有しているためとされている。なお、今回の検討には加えなかったが、fosfomycin (FOM) が CMZ との併用で良好な抗菌力を示すことが横田<sup>22)</sup>により報告されている。これらのことより、現在、多剤耐性黄色ブドウ球菌に対して選択すべき抗生物質は CMZ, FOM, MINO であり、さらに場合によっては AMK などの一部のアミノ配糖体系抗生物質などであるといえよう。

以上、今回の検討では、我々の施設においても  $\beta$ -lactam 系抗生物質に対して高度耐性を示す黄色ブドウ球菌が増加していることが指摘された。しかし、その耐性の機序には、横田<sup>21,22)</sup>が解明した PBP 2' の出現よりもむしろ  $\beta$ -lactamase の多量産生が関与している可能性が推察された。また、 $\beta$ -lactam 系抗生物質以外の薬剤に対する耐性化の進行は認められないものの、これらの薬剤に対する耐性株はほぼ同時に  $\beta$ -lactam 系抗生物質にも高度耐性を示していた。そして、 $\beta$ -lactam 系抗生物質に対する耐性の機序が  $\beta$ -lactam 系以外の薬剤に対する耐性機構よりも後から獲得されたものである可能性が推察された。

#### 文 献

- 1) JEVONS, M. P.: "Carbenin"-resistant staphylococci [Letter]. Br. Med. J. 1: 124~125, 1961
- 2) BENNER, E. J. & V. MORTHLAND: Methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus*—Antimicrobial susceptibility. N. Eng. J. Med. 277: 678~680, 1967
- 3) BENNER, E. J. & F. H. KAYSER: Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2: 741~744, 1968
- 4) KAYSER, F. H. & T. M. MAK: Methicillin-resistant Staphylococci. Am. J. Med. Sci. 264: 197~205, 1972
- 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) THOMPSON, R. L.; I. CABEZUDO & R. P. WENZEL: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann. Intern. Med. 97: 309~317, 1982
- 7) LOCKSLEY, R. M.; M. L. COHEN, T. C. QUINN, L. S. TOMPKINS, M. B. COYLE, J. M. KILIHARA & G. W. COUNTS: Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: Introduction, transmission and evolution of nosocomial infection. Ann. Intern. Med. 97: 317~324, 1982
- 8) SALAVOLATZ, L. D.; D. J. POHLID & L. M. ARKING: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. Ann. Intern. Med. 97: 325~329, 1982
- 9) LEVINE, D. P.; R. D. CUSHING, J. JUI & W. BROWN: Community acquired methicillin-resistant staphylococcal endocarditis in the Detroit Medical Center. Ann. Intern. Med. 97: 330~338, 1982
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 渡辺 彰: 呼吸器感染症, 起炎菌の変貌と化学療法剤の使い方。クリニカ 12: 813~819, 1985
- 13) 渡辺正治, 小林章男, 菅野重治, 久保津津子, 橋由紀子, 高橋信二, 永井友子: メチシリンを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌とその流行(抄)。Chemotherapy 30: 1518, 1982
- 14) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 島田 勤, 稲松孝思, 浦山京子: 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
- 15) 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: 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  $\beta$ -lactam 剤感受性について。Chemotherapy 32: 344~353, 1984



- 16) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 17) 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫, 今野 淳：ブドウ球菌, グラム陰性桿菌に対する Dynatech MIC 2000 System および化学療法学会標準法 (HI 培地 および MH 培地) で測定した常用抗生物質最小発育阻止濃度の比較。Chemotherapy 32: 10~20, 1984
- 18) 角井 徹, 中野 博, 世古昭三, 榎 知果夫, 畑地康助, 仁平寛巳：MIC 2000 システムによる MIC 測定方法の検討：日本化学療法学会標準法による MIC 測定との比較。Chemotherapy 33: 537~543, 1985
- 19) 五島瑤智子, 辻 明良： $\beta$ -ラクタム系抗生物質と  $\beta$ -ラクタマーゼ。検査と技術 9: 464~471, 1981
- 20) 大沼菊夫, 青沼清一, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳：MCIPC および CEZ 耐性のブドウ球菌に対する他剤の抗菌作用(抄)。第31回日本化学療法学会総会抄録集, 1983 (大阪), p. 130
- 21) 横田 健：メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌, 基礎編。感染・炎症・免疫 14: 87~97, 1984
- 22) 横田 健：MRSA 感染症, 基礎と臨床, MRSA の耐性機構からみた対策。Prog. Med. 5: 2679~2684, 1985
- 23) 那須 勝, 後藤 純, 後藤陽一郎, 田代隆良, 糸賀敬, 菅原弘一, 伊東盛夫：最近分離した黄色ブドウ球菌の化学療法剤感受性：一新設医科大学病院における動向。Chemotherapy 33: 427~433, 1985
- 24) 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
- 25) KONO, M.; M. SASATU, K. O'HARA, Y. SHIOMI & T. HAYASAKA: Mechanism of resistance to some cephalosporins in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents and Chemoth. 23: 938~940, 1983

## STUDIES ON MULTIPLE-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (I)

COMPARISON OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY AND  $\beta$ -LACTAMASE  
PRODUCING ACTIVITY OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
ISOLATED FROM SPUTUM IN 1982 AND 1985

AKIRA WATANABE, KOTARO OIZUMI, MASAKO SASAKI,  
SEIICHI AONUMA, KIKUO ONUMA, REIKO ONO,  
YOSHIHIRO HONDA and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, The Research Institute for  
Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

The sensitivity to chemotherapeutic agents of the clinical isolates of *Staphylococcus aureus* were investigated in 1982 and 1985. In this investigation, a total of 18 chemotherapeutic agents were included: three penicillins, i.e., ampicillin, cloxacillin and piperacillin, six cepheems, i.e., cefazolin, cefotiam, cefmetazole, ceftizoxime, cefoperazone and latamoxef, three aminoglycosides, i.e., gentamicin, dibekacin and amikacin, a tetracycline, i.e., minocycline, and others including rifampicin, vancomycin, nalidixic acid, norfloxacin and fusidic acid.

*In vitro* antimicrobial activities of these agents against clinical isolates of *S. aureus* were determined immediately after isolation by the micro broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. The activities of the above agents against 24 strains isolated from the sputum in 1982 were compared with those against 17 strains isolated in 1985. As a result, it was found that the recent clinical isolates of *S. aureus* were less sensitive to  $\beta$ -lactam antibiotics, other than latamoxef, than those isolated in 1982. In contrast, no difference was found in sensitivity of clinical isolates to non- $\beta$ -lactam antibiotics, such as aminoglycosides, minocycline, rifampicin and nalidixic acid, between 1982 and 1985. The incidence of cefazolin-resistant ( $\text{MIC} \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ) strains of *S. aureus* increased from 12.5% (3/24 in 1982) to 23.5% (4/17 in 1985). The incidence of cloxacillin-resistant ( $\text{MIC} \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ) strains was 17.6% (3/17) in 1985. The following agents such as cefmetazole, minocycline, rifampicin, vancomycin, norfloxacin and fusidic acid were found to be still very active against multiply resistant strains of *S. aureus* as compared with other agents examined.

A recent increase in incidence of the strains of *S. aureus* which were highly productive of  $\beta$ -lactamase was evident as shown by the comparison of the data in 1982 with that in 1985.

All of the strains producing  $\beta$ -lactamase in abundance were found to be simultaneously resistant to aminoglycoside, minocycline, rifampicin and so forth. Thus, a very close correlation was suggested between  $\beta$ -lactamase producing activity and the mechanisms of resistance to non- $\beta$ -lactam antibiotics that are mentioned above.