

多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症の検討

和田光一・武田 元・荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

尾崎京子・高野 操

新潟大学医学部附属病院検査部

(昭和61年11月1日受付)

1985年に当院で分離された黄色ブドウ球菌の45%を占める多剤耐性黄色ブドウ球菌について、アミノ配糖体薬を中心に各種抗菌剤の抗菌力を測定し、併せてその感染症の臨床を検討した。

このうち当科分離の血液由来13株、喀痰由来22株、尿由来5株、膿由来4株、胆汁由来2株の計46株の多剤耐性黄色ブドウ球菌の感受性を検討した結果、 β -lactam系抗生剤のほか、Tobramycin, Amikacin, Minocycline (MINO), Doxycycline (DOXY), Fosfomycin に対する耐性株は60%以上を占めたが、Gentamicin, Astromicin (ASTM) に対する耐性株は40%以下であった。HBK, Vancomycin (VCM), Sulfamethoxazole-trimethoprim, Ofloxacin に対する耐性株は認められなかった。

多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症は、全身状態の悪化した症例で多く発生していて、特に菌血症は血管内カテーテル留置例が殆どであった。

臨床経過は、26例の多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症のうち、18例はMIC 1.56 μ g/ml以下の抗菌剤が使用されていたが、除菌例は17例で、13例は死亡し、予後は不良であった。

各種抗菌剤の治療効果では、HBKが最も優れていた。VCMの点滴静注は除菌効果は優れていたが、腎障害が惹起された。このほかMINO, DOXY, ASTM, Cloxacillinなどが、感性株の感染に対して良好な臨床効果を認めた。

1960年代より欧米においてはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症が報告されているが¹⁻³⁾、本邦においてはCefazolin (CEZ)などのセフェム系抗生剤が使用されることが多く、あまり問題とならなかった。しかし1980年代に入り、本邦においてもCEZおよびMethicillin (DMPPC)耐性の黄色ブドウ球菌感染症が大病院を中心に発生し、これらの感染症の増加が臨床上的大きな問題となっている。

新潟大学医学部附属病院においても、1981年よりCEZ耐性の黄色ブドウ球菌が分離されるようになり、その後分離頻度は増加している。多剤耐性黄色ブドウ球菌については、本邦においても多くの報告があるが⁴⁻¹¹⁾、我々の施設で分離される多剤耐性黄色ブドウ球菌の感受性は、他の施設の報告と若干異なり、一部のアミノ配糖体薬が良好な抗菌力を有している。今回我々は、アミノ配糖体薬を中心に各種薬剤の抗菌力を測定した。また、これまであまり検討されていなかった、本菌による感染症の臨床経過について臨床的に検討した。

さらに、最近開発されたアミノ配糖体薬で、多剤耐性黄色ブドウ球菌に対する抗菌力が注目されているHBK

についても、抗菌力および臨床的有効性を検討した。

I. 対象および方法

(1) 対象

臨床的検討は、1982年から1986年9月までに新潟大学医学部第二内科で取り扱った入院症例のうち、CEZ耐性黄色ブドウ球菌の病原性が明らかであった、菌血症14例、呼吸器感染症10例、尿路感染症2例の計26例を対象に行った。

(2) 方法

上記症例より分離された菌株のほか、当科の症例より分離されたCEZ耐性黄色ブドウ球菌46株について、CEZ, DMPPC, Cloxacillin (MCIPC), Piperacillin (PIPC), Cefmetazole (CMZ), Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK), Astromicin (ASTM), HBK, Doxycycline (DOXY), Minocycline (MINO), Fosfomycin (FOM), Ofloxacin (OFLX), Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), Vancomycin (VCM)の16薬剤のMICを測定した。同一人の同一材料からの分離菌は1株とし、重複株は除外した。菌株の由来は、血液13株、喀痰22株、尿5株、膿4株、

胆汁2株であった。

MICの測定は、日本化学療法学会標準法¹²⁾に従い、寒天平板希釈法で、各薬剤濃度は0.05 µg/mlから100 µg/ml、接種菌量は10⁶/mlとし、37°C 18時間培養で判定した。

II. 結 果

(1) CEZ 耐性黄色ブドウ球菌の分離頻度

1981年より1985年までの5年間、新潟大学医学部附属病院全体および第二内科における黄色ブドウ球菌の分離株数、それらに占めるCEZ耐性黄色ブドウ球菌の分離頻度はTable 1のとおりであった。

(2) 各薬剤のCEZ耐性黄色ブドウ球菌に対するMIC

16種の薬剤のCEZ耐性ブドウ球菌に対するMICをTable 2に示した。CEZ耐性黄色ブドウ球菌はすべてMRSA(以下MCRSA)であった。≤6.25 µg/mlの菌株

の占める割合が60%以上の抗菌剤は、HBK, GM, ASTM, VCM, ST, OFLXであり、特にHBKはすべて1.56 µg/ml以下であった。

(3) 臨床的検討

MCRSAを起炎菌とした菌血症14例、呼吸器感染症10例、尿路感染症2例の計26例の概要についてはTable 3にまとめた。

MCRSA感染症症例の基礎疾患は、腎不全15例、肺癌5例、脳血管障害4例、白血病3例、糖尿病4例、アミロイドーシス2例、間質性肺炎、肝硬変、悪性リンパ腫、再生不良性貧血、筋萎縮性側索硬化症、慢性肺気腫、各1例であった。

次に、各感染症ごとに検討した結果について述べる。

① 菌血症

14例の症例において、血液よりMCRSAが検出されたが、症例11を除く13例は血管内カテーテル留置例

Table 1 Frequency of cefazolin resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Niigata University Hospital and Department of Medicine (II) (1981-1985)

		1981	1982	1983	1984	1985
Niigata University Hospital	<i>S. aureus</i>	293	414	593	650	794
	CEZ resistant <i>S. aureus</i>	5 (1.7%)	51 (12.3%)	217 (36.6%)	231 (35.5%)	359 (45.2%)
Department of Medicine (II)	<i>S. aureus</i>	36	28	44	47	89
	CEZ resistant <i>S. aureus</i>	0	1 (3.6%)	10 (22.7%)	16 (34.0%)	41 (46.1%)

Table 2 Susceptibility of methicillin cefazolin resistant *Staphylococcus aureus* to various antimicrobial agents

(10⁶ CFU/ml)

Drug	No. of strains	No. of isolates with MIC (µg/ml)											% ≤6.25	
		≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100
CEZ	46									1		3	42	0
CMZ	46						3		1	5	13	24	42	8.7
DMPPC	46										2	2	42	0
MCIPC	46				1	1		4	1	4	4	8	3	20
PIPC	46											4	42	0
GM	46		2	6	21							4	7	6
TOB	46											1	18	27
AMK	46							3	8	32	1	2		23.9
ASTM	46				3	4	19	3						17
HBK	46		3	22	16	4	1							100
MINO	46		11	2	1			3		26	3			37.0
DOXY	46		3	9	2			1		29	2			32.6
FOM	46									5	3	9	14	0
OFLX	46				44	2								100
ST	46					30	15	1						100
VCM	46			1	18	25	2							100

Table 3 Clinical details of patients infected with methicillin ceftazolin resistant *Staphylococcus aureus*

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment (g×days)	Bacteriological effect	Outcome	MIC (µg/ml)	Remarks
1	22	M	Bacteremia	ALL	VCM* 2.0×10	Eradicated	Recovery	VCM; 0.78	Catheter(+), BUN ↑
2	43	F	Bacteremia	CRF, CVD	ST* 0.96×7, NFLX 0.2×7 ↓	Persisted		ST: 0.78 OFLX; 0.39	Catheter(+)
3	55	F	Bacteremia	ARF, CVD	ASTM* 0.1×10, NFLX 0.2×10 DOXY* 0.1×10	Eradicated	Recovery	ASTM; 1.56 DOXY; 0.10	Catheter(+)
4	52	M	Bacteremia	CRF, DM	ST* 0.96×10, DOXY 0.1×10	Eradicated	Recovery	ST: 1.56 DOXY; 12.5	Catheter(+)
5	53	F	Bacteremia	CRF, Amyloidosis	HBK* 0.1×17	Eradicated	Recovery	HBK; 0.20	Catheter(+)
6	61	M	Bacteremia	CRF, DM	HBK* 0.1×12	Eradicated	Recovery	HBK; 1.56	Catheter(+)
7	46	M	Bacteremia	Skin abscess	VCM* 2.0×10	Eradicated	Died	VCM; 0.78	Catheter(+), S-Cre., BUN ↑
8	59	M	Bacteremia	ARF, IP	MINO* 0.1×7, CMX* 1.0×7	Eradicated	Died	MINO; 0.10	Catheter(+)
9	69	M	Bacteremia	AML	MCIPC* 4.0×14	Eradicated	Died	MCIPC; >100	Catheter(+)
10	73	M	Bacteremia	LC	ASTM* 0.4×10, OFLX 0.8×10	Eradicated	Died	ASTM; 1.56 OFLX; 0.39	Catheter(+)
11	73	F	Bacteremia	AML	AMK* 0.4×5, ST 1.92×5	Persisted	Died	AMK; 12.5 ST; 0.78	
12	73	M	Bacteremia	ARF	CMD* 2.0×7→0.5×7 LMOX* 1.0×7→0.5×7 ↓ ST* 0.96×7	Persisted	Died	ST; 1.56	Catheter(+)
13	74	M	Bacteremia	CRF, Liver cirrhosis	CPZ* 1.0×10	Persisted	Died		Catheter(+)
14	54	M	Bacteremia	ARF, ML	(-)	Persisted	Died		Catheter(+)
15	72	M	Pneumonia	CRF, Amyloidosis	HBK* 0.1/2 days×16	Eradicated	Recovery	HBK; 0.39	Respirator(+)
16	63	M	Pneumonia	LC	ST 1.92×11, LMOX* 2.0×11	Eradicated	Died	ST; 0.78	
17	73	M	Pneumonia	Post ope. (Mandibular cancer)	HBK* 0.3×12	Eradicated	Recovery	HBK; 0.20	
18	52	M	Pneumonia	LC	GM* 0.12×10, CTX* 4.0×10	Decreased	Died	GM; 0.39	
19	88	M	Pneumonia	ARF Aplastic anemia	MCIPC* 1.0×7, SISO* 0.1×7	Persisted	Died	MCIPC; 12.5 SISO; 0.10	
20	55	F	Pneumonia	ARF, CVD	CPZ* 2.0×10	Persisted	Died		
21	58	F	Lung abscess	LC	HBK* 0.2×15	Persisted	Unchanged	HBK; 0.39	
22	62	M	Lower respiratory tract infection	CRF, ALS	HBK* 0.1×12	Eradicated	Recovery	HBK; 0.39	Respirator(+)
23	56	F	Lower respiratory tract infection	LC	PIPC* 2.0×7, CMX* 2.0×7	Persisted	Died	PIPC; >100	
24	77	M	CPE+infection	CPE	MINO* 0.2×10, OFLX 0.8×10	Eradicated	Recovery	MINO; 0.20 OFLX; 0.39	
25	35	M	Pyelonephritis	CRF, DM	DOXY* 0.1×10	Eradicated	Recovery	DOXY; 12.5	Foley catheter(+)
26	79	F	Pyelonephritis	CRF, DM, CVD	MCIPC* 0.5×14	Eradicated	Recovery	MCIPC; 0.78	Foley catheter(+)

* DIV.

であった。症例 4, 5, 6, 7, 8 の 5 例はカテーテルチューブからも MCRSA が分離された。

菌血症症例の予後については、血中より菌が消失し臨床経過も良好であった症例は 6 例（症例 1～6）で、血中より菌が消失したが解熱せず死亡した症例は 4 例（症例 7～10）、血中より菌が消失せず死亡した症例は 4 例（症例 11～14）であった。

③ 呼吸器感染症

喀痰より MCRSA が分離された 22 例のうち 10 例は病原性が明確であったので、臨床的に検討を行った。10 例の内訳は、肺炎 6 例、下気道感染症 3 例、肺膿瘍 1 例であった。

なお、症例 15, 22 は人工呼吸器使用例であった。

MCRSA による呼吸器感染症は、細菌学的には菌消失 5 例、減少 1 例、不変 4 例であったが、基礎疾患が重篤なこともあり、臨床的には回復 4 例、不変 1 例、死亡 5 例であった。

④ 尿路感染症

MCRSA は 9 例の尿より分離されたが、起炎性の明確な 2 例の腎盂腎炎について、臨床的に検討を行った。2 例とも尿道カテーテル留置例であったが、抗菌剤使用により除菌され、臨床効果も有効であった。

III. 考 察

1981 年、グラム陰性桿菌に対し抗菌力は強いが、黄色ブドウ球菌に対し抗菌力の弱い、いわゆる第 3 世代セフェムが一般臨床の場で使用されるようになったことと並行して、黄色ブドウ球菌感染症が最近急増している¹⁹⁾。当院においても、最近 5 年間で黄色ブドウ球菌の分離頻度が 2.7 倍となり、しかも、1985 年に分離された黄色ブドウ球菌の 45% は MCRSA であった。このように、最近増加している MCRSA 感染症に対し、その臨床像、転帰などの検討は少ない。今回私達は、MCRSA 感染症に対し、アミノ配糖体薬を中心に抗菌力を検討し、MCRSA 感染症の臨床的検討を行った。

私達の施設で分離される MCRSA は、 β -lactam 系抗生剤はもちろんのこと、テトラサイクリン系抗生剤にも耐性であることが多い。その反面、HBK, GM, ASTM などのアミノ配糖体薬は、良好な抗菌力をもっていることが多く、他施設の報告^{6,7)}と若干異なっている。これは紺野ら⁹⁾が指摘するように MCRSA 感染症が院内感染として発生することが多い結果であると思われる。カテーテル留置例、人工呼吸器使用例で MCRSA 感染症が多く発生していることも院内感染例が多いことを示唆している。また、BENNER ら³⁾も指摘するように、MCRSA 感染症は経口摂取不能の、全身状態の悪化した症例に発生することが多く、一種の日見感染症であり、今回の検

討では、特に腎不全例で多く認められた¹⁴⁾。

臨床経過をみると、26 例の MCRSA 感染症のうち、18 例は MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の抗菌剤が選択されていたが、除菌例は 17 例で、13 例は死亡し、予後は不良であった。これは重症感染症に対して第一に選択されることが多い β -lactam 系抗生剤がほとんど無効であることと、基礎疾患の重篤な症例で MCRSA 感染症が発症しやすいことが原因であり、その結果治療に困難をきたすことが多いのである。

我々の施設の分離株に良好な抗菌力を示した抗菌剤は、HBK, GM, ASTM などのアミノ配糖体薬と VCM, ST, OFLX であった。MINO, DOXY, MCIPC 使用例は、感受性株に対しては良好な臨床効果を示したが、基本的に耐性株が多かった。一方、VCM, ST, OFLX は、本邦では経口剤としてのみ使用が認められているもので、全身状態が悪化して、経口摂取が不能の症例には使用しにくい。ST は、点滴静注を含めて 4 例で使用したが、臨床効果が良好なのは 1 例のみであった。VCM は、実際には点滴静注も可能であり、CAF-FERKEY ら¹⁹⁾も MCRSA 菌血症には本剤の点滴静注が最も有効であったと報告しているが、毒性が強く¹⁹⁾、我々の症例でも、2 例とも尿素 N の上昇が認められた。また、最近 *in vitro* で指摘されている CMZ と FOM の併用療法¹²⁾も、我々の施設のように CMZ と FOM が高度耐性のことが多いと現実には使用しにくい。これらのことより、MCRSA に対して優れた抗菌力をもち、副作用が少なく、点滴静注可能な抗菌剤の開発が望まれている。

我々は、HBK をはじめとして各種アミノ配糖体薬の MCRSA に対する抗菌力を測定し、併せて臨床的效果も検討した。その結果、TOB 単独耐性のものが 8 株、TOB, AMK 耐性 21 株、GM, TOB, ASTM 耐性 3 株、GM, TOB, AMK, ASTM 耐性 14 株であった。これらの耐性菌は、TOB に耐性で、それらに加えて GM, AMK, ASTM などへの耐性に加わっているものであった。HBK に耐性の株は全く認められなかった。

生方らは、ブドウ球菌のアミノ配糖体不活化酵素として、APH (2"), AAC (6"), APH (3")-III, および AAD (4") を報告している¹⁸⁾。APH (2") は、AAC (6") の活性も同時に有しており、KM, TOB, DKB, GM を、AAD (4") は KM, TOB, AMK を良い基質とすることが知られている¹⁸⁾。今回試験したこれら MCRSA について、その MIC 値から産生しているアミノ配糖体不活化酵素の種類を推定した。その結果、AAD (4") 産生株が 29 株、APH (2") 産生株が 17 株で、すべての株がアミノ配糖体不活化酵素を産生していた。ま

た、AAD (4') 産生株が過半数を占めていた。本邦における AAD (4') 産生のブドウ球菌の増加傾向は既に野々口¹⁰⁾が報告しており、今回の成績はこれを示唆しているものと考えられた。

臨床効果を検討すると、11 例のアミノ配糖体薬使用例のうち、10 例は感性のアミノ配糖体薬を使用されていて、細菌学的効果は菌消失 7 例、減少 1 例、不変 3 例であった。臨床的效果は、回復 6 例、不変 1 例、死亡 4 例であった。特に、HBK では 6 例のうち 5 例は菌消失し臨床的にも回復した。肺膿瘍の 1 症例のみが、細菌学的にも臨床的にも不変であった。HBK は、*in vitro* での MCRSA に対する抗菌力の強さを反映して、臨床的にも有効であった。

今回の我々の検討の結果、MCRSA 感染症には HBK、GM、ASTM が有効で、MINO、DOXY、MCIPC 感受性株には、これらの抗菌剤も有効であった。その他、軽症例には OFLX、重症例には VCM の点滴静注も適応であると考えられた。

文 献

- JEVONS, M. P.: "Calbenin"-resistant staphylococci (Letter). *Br. Med. J.* 1: 124~125, 1961
- BENNER, E. J. & V. MORTHLAND: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. —Antimicrobial susceptibility. *N. Engl. J. Med.* 277: 678~680, 1967
- BENNER, E. J. & F. H. KAYSER: Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2: 741~744, 1968
- JESSEN, O.; K. ROSENDAL & P. BULOW: Changing Staphylococci and Staphylococcal infections. *N. Engl. J. Med.* 281: 627~635, 1969
- KAYSER, F. H. & T. M. MAK: Methicillin-resistant staphylococci. *Am. J. Med. Sci.* 264: 197~205, 1972
- 島田 肇, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 島山 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
- 菅野治重, 寺尾 清: Methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* とその流行。千葉医学 59: 1~6, 1983
- 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: 本邦における病原性の明確な黄色ブドウ球菌, 第一報, β -lactam 剤感受性について。Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 相野昌俊, 生方公子, 山下直子, 松下真理, 川上小夜子, 増田真理子, 野々口律子: 薬剤耐性型とフェージ型から見たメチシリン耐性黄色ブドウ球菌について。感染症誌 59: 1029~1040, 1985
- 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
- 那須 勝, 後藤 純, 後藤陽一郎, 田代隆良, 糸賀 敦, 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—新設医科大学病院における動向。Chemotherapy 33: 427~433, 1985
- 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
- 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: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (I) 咳痰由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生能の年次比較。Chemotherapy 34: 859~867, 1986
- FRANCIOLI, P. & H. MASUR: Complication of *Staphylococcus aureus* bacteremia, occurrence in patients undergoing long term hemodialysis. *Arch. Intern. Med.* 142: 1655~1658, 1982
- CAFFERKEY, M. T.; R. HONE & C. T. KEANE: Antimicrobial chemotherapy of septicemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 28: 819~823, 1985
- ALEXANDER, M. R.: A review of vancomycin after 15 years of use. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 8: 520~525, 1974
- 横田 健: MRSA の耐性機構からみた対策。Prog. Med. 5: 2679~2684, 1985
- UBUKATA, K.; N. YAMASHITA, A. GOTOH & M. KONNO: Purification and characterization of aminoglycoside-modifying enzyme from *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 25: 745~759, 1984
- 山下直子, 生方公子, 野々口律子, 後藤 朗, 松下真理, 相野昌俊: アミノ配糖体薬に耐性のブドウ球菌に対する HBK の抗菌作用。Chemotherapy 34 (S-1): 33~40, 1986
- 野々口律子, 後藤 朗, 山下直子, 生方公子, 相野昌俊, 川上小夜子: 4,4'-アデニル転移酵素を産生する黄色ブドウ球菌の分離状況について。Chemotherapy 32: 89~98, 1984

STUDIES ON MULTIPLE-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

KOUICHI WADA, HAZIMU TAKEDA and MASAOKI ARAKAWA

Department of Internal Medicine (II), Niigata University
School of Medicine

KYOKO OZAKI and MISAO TAKANO

Department of Laboratory Medicine,
Niigata University Hospital

In 1985, 45% of *Staphylococcus aureus* isolated were multiple-resistant *S. aureus* in our hospital. We investigated the sensitivity of 46 strains against 16 chemotherapeutic agents and the outcome of treatment of 14 episodes of bacteremia, 10 of respiratory infection and 2 of urinary tract infection. These strains were isolated from blood in 13, sputum in 22, urine in 5, pus in 4, bile in 2.

As a result, MIC₅₀ of cefazolin, cefmetazole, methicillin, cloxacillin, piperacillin, tobramycin, amikacin, minocycline, doxycycline and fosfomycin was 12.5 µg/ml or more. MIC₅₀ of gentamicin and astromicin was 6.25 µg/ml or less. These all strains were sensitive against HBK, vancomycin, ofloxacin, sulfamethoxazole-trimethoprim (MIC ; 3.13 or less).

The patients with multiple-resistant *S. aureus* infection were mostly in poor condition because of severe underlying disease. Out of 14 bacteremia, 13 patients were inserted vascular catheters.

Eighteen patients, out of 26 with multiple-resistant *S. aureus* infection, were treated with antimicrobial agents thought to be effective *in vitro* (MIC ; ≤1.56). Seventeen cases were eradicated in bacteriological effects, but 13 patients died in short term.

As clinical effects of antimicrobial agents, HBK was excellent. Vancomycin was also excellent, although azotemia appeared in 2 cases.