

千葉大学附属病院における Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の分離状況—最近5年間の観察—

渡辺 正治・久保勢津子・石山 尚子・島山 靖子

齊藤 知子・高橋 公毅・菅野 治重

千葉大学医学部附属病院検査部

陳 瑞 明

千葉大学医学部肺病研究施設内科

(昭和 62 年 2 月 28 日受付)

千葉大学医学部附属病院において 1981 年から 1985 年までの 5 年間における Methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) について検討したので、その成績を報告する。

MRSA の分離は全体として、1981 年の 51 株 (16.6%) から 1985 年の 144 株 (33.2%) に増加した。入院患者由来株では、1981 年の 29 株 (17.8%) から 1985 年の 106 株 (40.6%) と急激な増加がみられた。一方、外来患者由来株の分離率は 20% 前後と年度によって大きな変化はみられなかった。検体別では、各年度とも膿、耳漏が多かった。特に、入院患者由来株では、咯痰、尿、血液で増加傾向が認められた。診療科別では、内科系よりも外科系で MRSA の分離が多かった。MRSA の Coagulase 型は、主にⅡ型、Ⅲ型で、外来患者由来株では、Ⅱ型が多く、入院患者由来株では、1984 年以降Ⅱ型が増加していた。各種薬剤に対する感受性では、MRSA は Methicillin 感性 *S. aureus* (MSSA) に比べ、PCG, ABPC, MIPIC, CET, GM, EM, CLDM, MINO に対しても MIC が高かった。Coagulase Ⅱ型株は、MINO で MSSA と同程度の MIC を示し、MCIPC に MIC が高かった。Ⅲ型株は逆に、MINO で MSSA に比べ MIC が高い株が多く、MCIPC に比較的 MIC が低かった。RFP, VCM では、RFP にのみ 2 株耐性株が認められた。培養温度と培養時間による MIC の変化については、MRSA は一夜培養で、DMPPC に対して 37°C 培養より 30°C 培養で MIC が 2 倍から 8 倍上昇し、37°C, 48 時間培養ではその中間の MIC を示した。

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) は、臨床上重要な病原菌であり、皮膚化膿性疾患をはじめ、骨髄炎、心内膜炎、肺炎、中耳炎など広範な感染症を惹起する。治療には、最初 Penicillin が使用されていたが、1950 年代に Penicillin を分解する Penicillinase¹⁾ 産生株が世界的に大流行をきたした。この菌に対して、Penicillinase に安定な Methicillin など PCase 耐性ペニシリン剤や Cephalothin などセフェム系薬剤が開発され、1960 年代後半には Penicillinase 産生 *S. aureus* の治療は一応解決された。しかし、1961 年に最初に JEVONS により Methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) が報告された²⁾。その耐性機構は不明な部分が多く“intrinsic”と称される不活化酵素によらない耐性^{3,4)}や最小発育阻止濃度 (MIC) が低いにもかかわらず、最小殺菌濃度 (MBC) が高い“tolerant”と称される耐性⁵⁾で表わされていた。しかし近年、細菌の細胞膜に存在し、細胞壁合

成に関与し、ペニシリン剤、セフェム剤の標的酵素である Penicillin Binding Proteins (PBPs) の研究が急速に進み、現在ではこの耐性が PBP の親和性変化^{6,7)}によるものと考えられている。また MRSA は、セフェム剤をはじめ、マクロライド系、アミノ配糖体系抗菌剤にも耐性の株が多く、欧米では院内感染^{14,15)}だけでなく、病院外での感染¹⁶⁾も報告されている。本邦では、1980 年代に入ってから MRSA について、渡辺ら⁸⁾や菅野ら⁹⁾の報告がみられ、GM 耐性については菅野らの詳細な報告¹⁰⁾がある。またセフェム剤を含む多剤耐性について島田ら¹¹⁾や松本ら¹²⁾の報告もみられる。しかし、経時的に追跡した報告は少ない。当院では、1981 年より微量液体希釈法による MIC 測定を日常感受性検査に使用してきた。MRSA の基準は、National Committee for Laboratory Standard (NCCLS) 1980 年 PSM-7¹³⁾ の基準に従い、Methicillin の MIC: $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ の株を

MRSA とし、当院の 1981 年～85 年の 5 年間の MRSA について、疫学的検討を加え報告する。

I. 材料と方法

1981 年 1 月から 1985 年 12 月までの 5 年間に千葉大学医学部附属病院検査部に提出された各種臨床材料から、純培養あるいは優勢に分離された病原菌の可能性の高い *S. aureus* 1,819 株につき検討した。この際、同一症例の同種検体からの分離菌は 1 株とし、重複株はできるだけ除外した。また、MRSA の診療科別の検討を行なったが、この場合は原則として、多種の検体より同時に MRSA が検出されても一症例として、397 症例につき検討した。

S. aureus の同定は、一次同定として、グラム陽性球菌、カタラーゼ陽性、Coagulase 陽性、DNase 陽性の性状を示す菌を *S. aureus* とし、必要に応じて API STA-PH (API System S. A.) により同定を行なった。

MIC 測定は、MIC-2000 (Dynatech) による微量液体希釈法により、NCCLS の測定基準 (1980 年、PSM-7)¹⁸⁾ に従った。検討した抗菌剤は、Ampicillin (ABPC): 明治製菓、Penicillin G (PCG), Methicillin (DMPPC), Oxacillin (MPIPC), Amikacin (AMK): 萬有製薬、Cloxacillin (MCIPC), Dicloxacillin (MDIPC), Flucloxacillin (MFIPC): 藤沢薬品、Cephalothin (CET), Vancomycin (VCM): 塩野義製薬、Gentamicin (GM): エセックス日本、Minocycline (MI NO): 日本レダリー、Chloramphenicol (CP), Cefmetazole (CMZ): 三共、Erythromycin (EM): 大日本製薬、Clindamycin (CLDM): 日本アップジョン、Rifampicin (RFP), Ofloxacin (OFLX): 第一製薬で、各製薬会社

より純末の提供を受けた。測定用培地は、 Mg^{2+} を 25 mg/l, Ca^{2+} を 50 mg/l に加えた Mueller Hinton broth (Difco) (以下 CSMHB) を用いた。各種薬剤濃度を含む CSMHB を MIC-2000 システムによりマイクロプレート (96 孔) に分注後、 $-20^{\circ}C$ あるいは $-80^{\circ}C$ にて保存した。使用時は、これを室温にて解冻後、分離菌の 2～3 コロニーを Brain heart infusion broth (Difco) で、3～4 時間前培養した後、前記マイクロプレートに接種し、 $37^{\circ}C$ 一夜培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を判定した。この際、各ウェル中の最終接種濃度は、 5×10^8 CFU/ml ($10^8 \sim 10^9$ CFU/ml) となるようにつとめた。一部の菌につき、 $30^{\circ}C$ 一夜培養と $37^{\circ}C$ 48 時間培養での MIC を比較した。

Coagulase 型別は、MRSA 351 株について、Coagulase 型別用血清 (デンカ生研) を用いて行なった。

II. 成 績

1. MRSA の分離状況

5 年間で、*S. aureus* は 1,819 株分離され、MRSA は 478 株 (26.3%) を占めた。MRSA の年度別の分離頻度を Fig. 1 に示した。入院患者由来株では、*S. aureus* 自身の分離も増えているが、1981 年には 163 株中 23 株 (17.8%) であったが、1985 年には 261 株中 106 株 (40.6%) となり、1983 年から MRSA は急激に増加していた。一方、外来患者由来株では、MRSA は 1981 年には 144 株中 22 株 (15.3%) で、以後急激な増加は認められず、1983 年以降は約 22% の分離頻度であった。Table 1 には、検体別の MRSA の分離頻度を示した。外来患者由来株では、年度による差はあるが、5 年間の累計で、耳漏 (49/152 株=32.2%)、膿汁 (92/429

Fig. 1 Isolation frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Chiba University Hospital, 1981～1985 ys.)

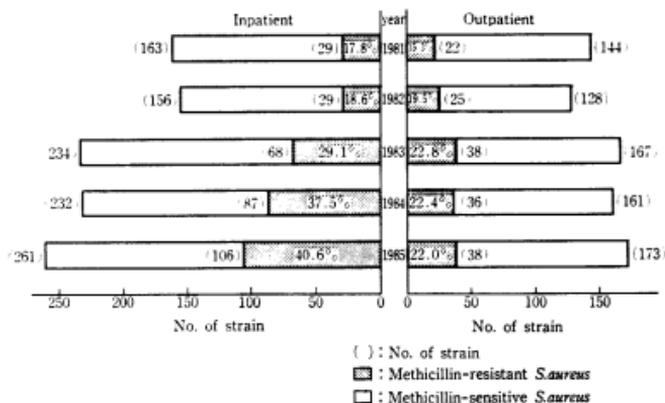


Table 1 Detection rate of methicillin-resistant *S. aureus* isolated from clinical materials in 5 years (1981y.~1985y.)

Year	Materials											
	Pus	Otorrhea	Throat	Sputum	Conjunctival discharge	Urine	Blood	Pleural effusion	Genital discharge	CFS ¹⁾	Others	
Inpatient	1981	20/90 ^{b)} 23.3%	2/9 22.2%	3/12 25.0%	1/24 4.2%	1/7 14.3%	0/3 0%	0/7 0%	1/4 25.0%	0/3 0%	0	1/4 25.0%
	1982	13/73 17.8%	2/3 66.7%	3/18 16.7%	3/24 12.5%	0/13 0%	2/8 25.0%	3/6 50.0%	1/5 20.0%	0/2 0%	0	2/4 50.0%
	1983	40/105 38.1%	4/7 57.1%	4/22 18.2%	9/45 20.0%	0/15 0%	4/20 20.0%	3/10 30.0%	3/7 42.9%	1/2 50.0%	0/1 0%	0
	1984	44/99 44.4%	3/8 37.5%	6/15 40.0%	16/49 32.7%	3/22 13.6%	4/12 33.3%	6/11 54.5%	1/3 33.3%	0/3 0%	1/1 100%	3/9 33.3%
	1985	47/113 41.6%	6/6 100%	6/18 33.3%	21/57 36.8%	1/12 8.3%	7/17 41.1%	7/17 41.2%	3/7 42.9%	1/1 100%	2/3 66.6%	5/10 50.0%
	Total	165/480 34.4%	17/33 51.5%	22/85 25.9%	50/199 25.1%	5/69 7.2%	17/60 28.3%	19/51 37.3%	9/26 34.6%	2/11 18.2%	3/5 60.0%	11/27 40.7%
Outpatient	1981	19/81 23.5%	2/15 13.3%	1/25 4.0%	0/4 0%	0/8 0%	0/5 0%	0/2 0%	0	0/4 0%	0	0
	1982	10/71 14.1%	8/23 34.8%	3/14 21.4%	0/3 0%	3/10 30.0%	1/4 25.0%	0	0	0/3 0%	0	0
	1983	23/89 25.8%	10/37 27.0%	0/8 0%	1/8 12.5%	1/11 9.1%	1/4 25.0%	1/1 100%	0	1/9 11.1%	0	0
	1984	20/91 22.0%	14/39 35.9%	0/5 0%	1/5 20.0%	1/13 7.7%	0/6 0%	0	0	0/2 0%	0	0
	1985	20/97 20.6%	15/38 39.5%	1/6 16.7%	0/8 0%	2/7 28.6%	0/10 0%	0	0	0/5 0%	0	0/2 0%
	Total	92/429 21.4%	49/152 32.2%	5/58 8.6%	2/28 7.1%	7/49 14.3%	2/29 6.9%	1/3 33.3%	0	1/23 4.3%	0	0/2 0%

¹⁾ Cerebrospinal fluid.

^{b)} No. of cases that were determined as MRSA among *S. aureus* isolated
No. of cases that *S. aureus* were isolated from clinical materials

株=21.4%)からのMRSAの分離が他検体に比べ高かった。また血液からも1株分離されていた。入院患者由来株では、膿汁で1981年および82年の分離率が各々23.3%、17.8%であったものが、1983年以降40%前後と急激な増加がみられた。喀痰では1981年では24株中1株(4.2%)であったが、1985年には57株中21株(36.8%)と増加傾向が認められた。また尿でも同様の傾向が認められた。血液では1982年、初めてMRSAが3株分離され、以後40%前後の分離頻度であった。髄液からも1984年に1株、1985年に2株分離された。

2. 診療科別の症例数

MRSAの診療科別症例数をTable 2に示した。外来症例では、皮膚科、耳鼻科、小児科の3科で84.6%(149例中126例)を占めた。入院症例では、1985年の第二外科の18症例など内科系より外科系でMRSA検

出症例が多かった。また、1983年より一症例で多数の臨床材料よりMRSAが検出される症例が増加していた。

3. MRSAのCoagulase型別

MRSA 351株のCoagulase型をTable 3に示した。Coagulase型別では、N型242株、II型97株、III型12株で、他の型はみられなかった。入院患者由来株では、1981年に分離されたMRSAの95.8%(24株中23株)がN型株であったが、1983年からII型株が増加し、1985年にはII型40株、N型21株とII型がN型を上回った。この傾向は、膿汁、痰、咽頭、血液で認められ、特に血液では1985年にMRSA 7株中6株がII型であった。一方、外来患者由来株では、5年間を通じてN型が各検体で多く、103株中92株(89.3%)を占めた。

4. 薬剤感受性

Methicillin 感性 *S. aureus* (MSSA) と MRSA の 5 年間の各抗菌剤に対する MIC の累積百分率を Fig. 2 に示した。各薬剤とも MRSA は MSSA に比べ MIC が高かった。

MRSA で MIC が比較的低かったのは、MINO、CET、AMK であった。しかし、MINO では MSSA で MIC : $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ の株が 95.6% であるのに対し、MRSA では 48.6% であった。また AMK では MSSA

で MIC : $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ の株が 93.7% であったのに対し、MRSA では 64.5% であった。CET ではより顕著で、MSSA で MIC : $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ の株が 94.7% であるのに対し、MRSA では 2.0% であった。Fig. 2 では省略したが、他のセフェム剤でも CET と同様の傾向がみられた。MCIPC では、MSSA の全株が $2 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止されたが、Fig. 3 に示したように、MRSA は 1981 年から 84 年までは、 $2 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC の株の

Table 2 The number of patients isolated MRSA

Inpatient						Floor	Department	Outpatient							
1981	1982	1983	1984	1985	Total			1981	1982	1983	1984	1985	Total		
			1	3	4	11	Neuro medicine								0
1			3	1	5	11	1st Internal medicine								0
	1	3		2	6	11 · 10	2nd Internal medicine								0
		1	2	2	5	10 · 9	3rd Internal medicine								0
1	1	1	5	2	10	9	Chest medicine				1				1
7	8	8	10	8	41	9	Dermatology	10	3	16	13	11			53
	1	2	3	5	11	8	Otorhinology	4	10	11	15	16			56
						0	Ophthalmology		3	1	1	2			7
		3	2	6	11	7 · 3	Neurosurgery								0
		1	2	3	6	7	Radiology								0
1		5	1	7	7 · 4	7	Urology						2		2
		1	5	5	11	6	Chest surgery			1					1
	2	7	3	2	14	6	Orthopedics				2				2
1	1	3	10	7	22	5	1st Surgery	1	1						2
2	3	7	6	18	36	4	2nd Surgery			1	1	1	1	3	3
5	3	8	12	7	35	3	Pediatrics	4	3	3	2	5		17	
7	5	3	3		18	3	Pediatric surgery	1	1	1					3
1		1			2	2	Gynecology			2					2
26	25	54	67	72	244			20	21	36	35	37			149

Fig. 2 Cumulative curves of susceptibility of 9 antibiotics against MSSA and MRSA (1981~1985 ys., Chiba University Hospital)

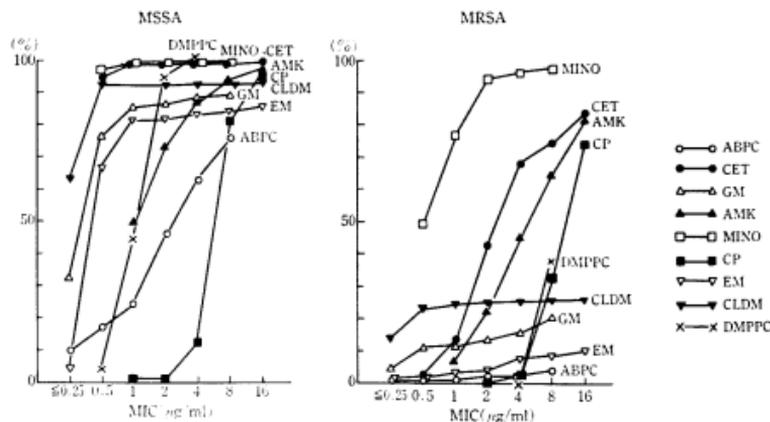


Table 3 Relationship between isolated material and coagulase typing of MRSA (1981y.~1985y., Chiba University Hospital)

Coagulase type	Pus		Otorrhea		Throat		Sputum		Conjunctival discharge		Urine		Blood		Pleural effusion		Genital discharge		CFS ^{a)}		Others		Total				
	II	IV	VI	II	IV	VI	II	IV	VI	II	IV	VI	II	IV	VI	II	IV	VI	II	IV	VI	II	IV	VI	II	IV	VI
Inpatient	1981	17*		1		2	1	1						1		1									23	1	
	1982	1	15	1		3		3					1	2		1						2		2	27	1	
	1983	11	24	2	1	3	1	2	5		3		2	1	2	1		1						19	39	3	
	1984	11	23	2	1	1	3	3	2	2		2	1	2	4	1					1	2		26	40	5	
	1985	15	11		2	3	3	8	3	1	3	1	6	1	1	1					2		2	1	40	21	1
Total	38	90	5	2	8	7	10	1	17	15	3	6	3	1	9	10	1	2	6	1	2	1	4	3	87	150	11
Outpatient	1981	7																								9	
	1982	5				3																			1	15	
	1983	1	13					1			1														2	25	
	1984	2	14		3	8	1			1															5	23	1
	1985	13			2	5																			2	20	
Total	3	52		5	30	1	3		1	1	4	1		1											10	92	1

a) Cerebrospinal fluid.

* No. of strain.

Fig. 3 Susceptibility distribution of MRSA against MCIPC (1981~1985 ys.)

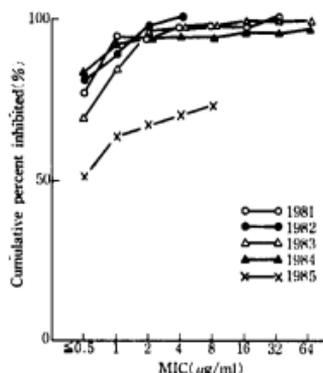
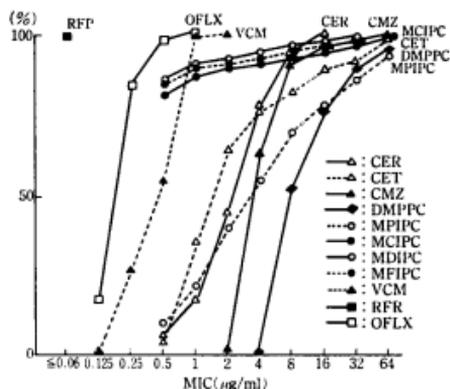


Fig. 4 Cumulative curves of susceptibility of other antibiotics against MRSA



分離は10%以下であったのに対し、1985年では33.1%に急増していた。MRSAの他薬剤の感受性をFig.4に示した。MICが低かったのは、RFP, OFLX, VCMで、RFPではMIC: >8 μg/mlの株が2株分離された以外は、残りの株はすべて0.06 μg/ml以下で発育を阻止され、OFLXでは全株MIC: ≤1 μg/ml, VCMでは全株MIC: ≤2 μg/mlであった。

5. MRSAのCoagulase II型株とIV型株のMICの相違

1984年に分離されたMRSAのCoagulase II型31株とIV型63株、1985年に分離されたCoagulase II型42株とIV型41株について、各種抗菌剤に対するMICの相違を検討した。差がみられたのはMINOとMCIPCのみであった。Fig.5に示したように、MINOで

Fig. 5 Susceptibility distribution of two coagulase types (II, IV) of MRSA against MINO, isolated in 1984 and 1985 y.

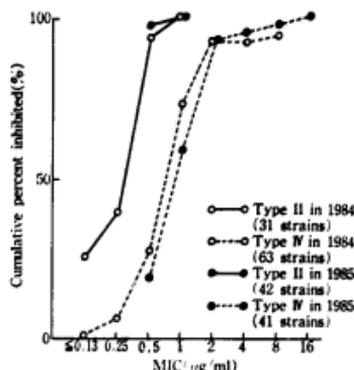
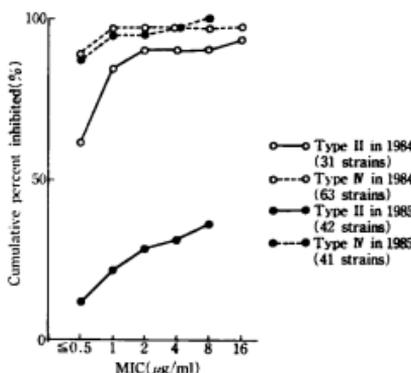


Fig. 6 Susceptibility distribution of two coagulase types (II, IV) of MRSA against MCIPC, isolated in 1984 and 1985 y.

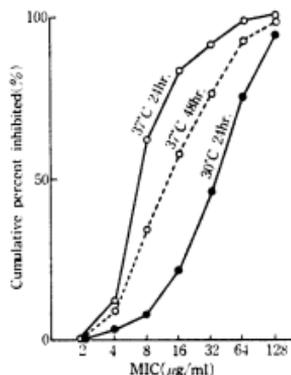


はII型株は各年度ともMIC: ≤0.5 μg/mlの株が90%以上でMSSAと変わりなかったが、IV型株ではMIC: ≤0.5 μg/mlの株は1984年27.0%, 1985年19.6%のみでMIC: 1 μg/ml~8 μg/mlの耐性株が多かった。Fig.6に示したように、MCIPCではII型株は1984年でMIC: ≤2 μg/mlの株が90.3%であったが、1985年では28.5%と耐性化が進んでいた。一方、IV型株では各年度ともMIC: ≤2 μg/mlの株は90%以上であった。

6. MRSAの検出法

MRSAの培養温度と培養時間によるMICの変化を、DMPPCに対するMIC: ≥4 μg/mlの1985年に分離したMRSA 65株 (Coagulase II型32株, Coagulase

Fig. 7 Susceptibility distribution of MRSA (Coagulase type II 32 strains, Coagulase type IV 33 strains) against DMPPC



N型 33 株) を用いて検討した。DMPPC では、Fig. 7 にみられるように、37°C 培養よりも 30°C 培養で MIC の高くなる傾向が認められ、37°C、48 時間培養では、その中間の MIC 値を示した。なお、セフェム剤や PCase 耐性ペニシリンでも同様の傾向がみられたが、GM、CLDM、VCM ではこのような現象はみられなかった。一方、MSSA では温度や培養時間による MIC の変化は認められなかった。

III. 考 察

MRSA のペニシリン剤、セフェム剤に対する MIC は、被験菌の接種菌量¹⁷⁾、培地の NaCl 濃度^{4,20)}や pH¹⁸⁾、培養温度^{19,20)}や時間²⁰⁾によって著しく影響を受ける。また MRSA の一部の株は継代により感受性株を含む種々の MIC の株が出現してくる。このため "Heterogeneity" と称されたことがある¹⁹⁾。このような多種の要因により、臨床検査室において MRSA を日常検査で正確に検出することは意外と困難で、見落される場合も多い。欧米では感受性試験に 30°C 培養や NaCl を 2% に培地に添加する検査法をすすめている²¹⁾。しかし、日常業務にこのような手技を加えることは煩雑であり、実施している施設も日本では少ない。私達が MIC-2000 を導入する以前のディスク法 (昭和一濃度法) による成績では、DMPPC に (+) 以下の成績を示した *S. aureus* は 118 株中 4 株 (3.4%) であった²²⁾。しかし、菅野らの成績²³⁾では、昭和一濃度法の DMPPC を使ったスクリーニングで、MRSA を 42.1% しか検出できていないことから考えると、私達のこの時期の MRSA の分離率には多少の疑問が残る。NCCLS の MRSA の定義も、従来は CSMHB で DMPPC に対する MIC が >4 µg/

ml を示す株を MRSA としてきたが、1983 年からは NaCl を 2% に加えた CSMHB で DMPPC に対する MIC が ≥ 16 µg/ml の株に変更している²⁴⁾。今回の私達の成績は、NaCl を 2% に加えていない CSMHB での成績だが、DMPPC の MIC が 8 µg/ml 以上の株は 2 µg/ml 以下の株に比べ、30°C 培養で著しく MIC が上昇するなど、その性状に大きな差がみられ、MIC 分布からも 4 µg/ml を境に二峰性分布がみられる点などから CSMHB のみでも MRSA の検出は一応可能と思われる。NaCl 添加の問題は今後の検討を要すると思われる。

MRSA がどの時点から分離されていたかは、判断しなかったが、外来患者由来株で、既に 1981 年 15.3% の検出率があり、その後は 20% 前後と一定しているため、かなり以前から MRSA は、膿、耳漏を中心に分離されていたものと思われる。外来患者の血液から 1 株 MRSA が分離されているが、この患者は生後 6 か月の肛門周囲膿瘍からの敗血症であった。入院患者由来株では、1982 年までは 18% 前後の分離率で外来患者由来株と同様であったが、第 3 世代セフェム剤が臨床で使用され始めた 1983 年から急速に増加し始めたのは、相野らの成績²⁵⁾と同様で興味深い。

Coagulase 型別による報告は^{11,24,27)}、報告者により多少異なるが、II、N、VII 型が多い。私達の成績では、外来患者由来株では 5 年間を通じて N 型が中心であり、一方、入院患者由来株では 1982 年まではやはり N 型が中心であったが、1983 年以降 II 型株の分離が多くなっていく。

MRSA の感受性では、諸家の報告^{11,12,25,27)}と同様多剤耐性の傾向がみられた。1984 年までの MRSA は MCIPC に対する MIC が 0.5 µg/ml 以下の株が多く、私達も MRSA の治療に MCIPC を使用し、ある程度の治療効果を得ていたが、1985 年には、MRSA の II 型株で MCIPC の MIC が ≥ 4 µg/ml の株が多く分離され始めた。この新しい II 型株は以前の MRSA に比べ、PCase 耐性ペニシリン、CET をはじめとするすべてのセフェム剤や他の抗菌剤にも高い MIC を示す。II 型株に高度耐性株が多く出現する理由は不明であるが、TSST-1 産生株も II 型株に多いこともあり、臨床上的重要な問題と思われる²⁸⁾。しかし、この II 型株は MINO には ≤ 0.5 µg/ml で 90% 以上の株の発育を阻止し、市販されている抗菌剤の中では一番 MIC が低い。一方、外来患者を中心に分離される N 型株は、依然として MCIPC の MIC が低い。しかし II 型株と違い MINO で MIC: ≤ 0.5 µg/ml の株は、20~30% であり、中等度耐性を示している。このように II 型株と N 型株では、MCIPC および MINO に対する MIC の違いがみられる。欧米では、MRSA の治

療に VCM が第一選択剤となっており、今回の成績でも耐性株は分離されていない。しかし、VCM 耐性株の報告²⁰⁾もあり、今後注意が必要である。

本論文の要旨は、第 30 回日本化学療法学会総会（昭和 57 年 6 月）、第 31 回日本化学療法学会総会（昭和 58 年 6 月）、第 32 回日本化学療法学会総会（昭和 59 年 6 月）、第 33 回日本化学療法学会総会（昭和 60 年 5 月）にて発表された。

文 献

- ABRAHAM, E. P. & E. CHAIN: An enzyme from bacteria capable of destroying penicillin. *Nature* 146: 837, 1940
- JEVONS, M. P.: "Celbenin"-resistant staphylococci. *Brit. Med. J.* 1: 124~125, 1961
- DYKE, K. G. H.; M. P. JEVONS & M. T. PARKER: Penicillinase production and intrinsic resistance to penicillins in *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1: 835~838, 1966
- DYKE, K. G. H.: Penicillinase production and intrinsic resistance to penicillins in methicillin-resistant culture of *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Microbiol.* 2: 261~278, 1969
- STABATH, L. D.; N. WHEEIER, M. LAVERDIERE, D. BLAZEVIC & B. J. WILKINSON: A new type of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 26: 443~447, 1977
- 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌。感染・炎症・免疫 14: 87~97, 1984
- UBUKATA, K.; N. YAMASHITA & M. KONNO: Occurrence of a β -lactam-inducible penicillin binding protein in methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 851~857, 1985
- 渡辺正治, 小林章男, 菅野治重, 久保勢津子, 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。Chemotherapy (抄) 30: 1518, 1982
- 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
- 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 佐々木有宇子, 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, 第一編: 臨床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
- 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: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 抗剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835~840, 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: 本邦における最近の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
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. NCCLS Proposed Standard: PSM-7. Standard Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria which grow aerobically. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1980
- BARRETT, F. F.; R. F. MCGEEHEE & M. FINLAND: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital. *N. Engl. J. Med.* 279: 441~448, 1968
- THOMPSON, R. L.; I. CABEZUDO & R. P. WENZEL: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ibid.*, 309~317, 1982
- SARAVOLATZ, L. D.; D. J. POHLOD & L. M. ARKING: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ibid.*, 325~329, 1982
- LAVERDIERE, M.; D. WELTER & L. D. STABATH: Use of a heavy inoculum in the *in vitro* evaluation of the antistaphylococcal activity of 19 cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 669~675, 1978
- STABATH, L. D.; S. J. WALLACE & D. A. GERSTEIN: Suppression of intrinsic resistance methicillin and other penicillins in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2: 350~355, 1972
- ANNEAR, D. I.: The effect of temperature on resistance of *Staphylococcus aureus* to methicillin and some other antibiotic. *Med. J. Aust.* 1: 444~446, 1968
- HEWITT, J. H.; A. W. COE & M. T. PARKER: The detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Microbiol.* 2: 443~456, 1969
- MCDONOUGH, L. K. & C. THORNSBERRY: New recommendations for disk diffusion antimicrobial susceptibility tests for methicillin-resistant (heteroresistant) staphylococci. *J. Clin. Microbiol.* 19: 482~488, 1984
- 小林章男, 渡辺正治, 久保勢津子, 橋由紀子, 大島祐子, 高橋信二: メチシリン耐性ブドウ球菌, 特に 30°C 培養による検出。Chemotherapy (抄) 29: 513~514, 1981
- 菅野治重, 渡辺正治, 川上 浩: MRSA の検出を目的とした薬剤感受性検査の検討。Chemotherapy (抄) 35: 59, 1987
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Tentative standard M7-T. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Na-

- tional Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1983
- 25) 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。感染症学雑誌 59: 1029~1040, 1985
- 26) 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, 第三報: コアグララーゼ型の分類における検体別, 地方別, 施設別検討及び薬剤感受性成績。Chemotherapy 32: 527~533, 1984
- 27) 那須 勝, 後藤 純, 後藤陽一郎, 田代隆良, 糸 賀 敏, 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
- 28) 川上 浩, 山田義則: 臨床材料由来黄色ブドウ球菌の Toxic Shock Syndrome Toxin の産生性について。感染症学雑誌 60: 133~140, 1986
- 29) 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, 第二報: 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。Chemotherapy 32: 517~526, 1984

ISOLATION OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AT THE CHIBA UNIVERSITY HOSPITAL

—OBSERVATION DURING RECENT 5 YEARS—

MASAHARU WATANABE, SETSUKO KUBO, HISAKO ISHIYAMA,
YASUKO HATAKEYAMA, TOMOKO SAITOU, KOHKI TAKAHASHI,
RUEY-MEI CHEN* and HARUSHIGE KANNO

Department of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital, Chiba

*Department of Chest Medicine, Institute of Pulmonary Cancer
Research, School of Medicine, Chiba University, Chiba

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from clinical materials at the Chiba University Hospital during 5 years from 1981 to 1985 were examined to study susceptibility against various antibiotics and coagulase types. The isolation frequency of MRSA from *Staphylococcus aureus* increased from 16.6% (51 strains) in 1981 to 33.2% (144 strains) in 1985. MRSA from the inpatient increased significantly from 17.8% (29 strains) in 1981 to 40.0% (106 strains) in 1985. However, MRSA from the outpatient were constantly about 20% during these periods. MRSA were most frequently isolated from pus and otorrhea. Particularly, the isolation of MRSA from the inpatient increased in sputum, urine and blood. The isolation frequency of MRSA were higher at the surgical departments than at the internal departments. The coagulase type of most strains of MRSA was classified into type II and type IV. Type IV strains were mostly isolated from the outpatients and type II strains from the inpatients increased after 1984.

Many strains of MRSA were resistant to PCG, ABPC, MIPIC, CET, GM, EM, CLDM, and MINO, respectively. Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) were much more sensitive to these antibiotics. Coagulase type II strains were sensitive to MINO and relatively resistant to MCIPC and cepheps. On the contrary, coagulase type IV strains were sensitive to MCIPC and relatively resistant to MINO. All strains of MRSA were sensitive to VCM and only 2 strains were resistant to RFP. We examined effects of incubation temperature and time on susceptibility using microdilution method. The MICs against DMPPC obtained after 18 hr of incubation at 30°C were generally 2- to 8- fold higher than those obtained at 37°C. The MICs of most MRSA against DMPPC obtained after 48 hr of incubation at 37°C were distributed between those obtained after 18 hr of incubation at 37°C and 30°C.