

多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究(Ⅲ)

多剤耐性黄色ブドウ球菌分離率の病院間較差,
検体間較差および β -lactamase 産生能との相関

渡辺 彰・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

井田 士朗・西岡 きよ

東北大学医学部第一内科

(昭和 62 年 5 月 29 日受付)

1986年2~4月に東北地方の主要7病院で分離された各種検体由来の黄色ブドウ球菌200株について、MIC 2000 システムを用いた微量液体培地希釈法により24薬剤のMICを測定し、同時にbromocresol purpleを用いて β -lactamase活性を測定して検討を加えた。DMPPCおよびCEZに臨床的耐性(MIC \geq 12.5 μ g/ml)を示す株は各々51株(25.5%)、42株(21%)であり、内32株はDMPPCとCEZの双方に同時に耐性を有していた。DMPPC耐性株の分離率には病院間較差が大きく最大40.0%から0%にわたり、統計的に有意の分布の差を示した。検体別では、膿汁分離株でDMPPC耐性株の分離率が有意に高かった。85.5%の株でpenicillinase産生がみられたが、その活性の強さの分布はDMPPC耐性株と感受性株の間では有意の差がみられ、さらにDMPPC耐性株の約30%にその耐性の温度感受性が認められたことから、DMPPC耐性の機序には β -lactamase産生の機構も大きな位置を占めていると考えられた。検討した薬剤でDMPPC耐性株に抗菌力を保っているものはMCIPC, AMK, CMD, CMZ, MINO, RFP, OFLX, NFLX, VCM, FAなどであった。

1961年に最初に報告され¹⁾たMethicillin(DMPPC)耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は、欧米では1960年代²⁻⁴⁾、さらに1970年代⁵⁻⁹⁾には院外および院内の感染症の起炎菌として大きな位置を占めるに至った。本邦では1970年代後半から黄色ブドウ球菌の再増加傾向が認められ¹⁰⁾、呼吸器感染症の分野でも松本らの成績¹¹⁾や我々の成績¹²⁾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。1980年代に入って、とりわけDMPPCのみならずCefazolin(CEZ)に高度耐性を示す黄色ブドウ球菌が増加していることが報告され¹³⁻¹⁵⁾、至適抗生物質も少ないことからmethicillin-cephem resistant *Staphylococcus aureus*(MCRSA)として臨床上の大きな問題となつてきている。

著者らの内、渡辺¹⁶⁾は、先にその所属施設における多剤耐性黄色ブドウ球菌の再増加傾向と、その耐性機序には横田^{17,18)}が解明したPBP 2'の出現に加えて、 β -lactamaseの多量産生が関与している可能性が大きいことを報告した。今回、我々は異なる多施設から集積した黄色ブドウ球菌の臨床分離株について、各種抗菌性

薬剤に対する感受性および β -lactamase産生能を測定する機会を得て、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:1986年2月および3月に、Table 1に示す東北地方の7施設において分離された各種検体由来の黄色ブドウ球菌200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。

各施設の性格:Table 1に示した各施設の内、前5者は地域の基幹病院としての性格を有する総合病院であるのに対し、後2者は呼吸器疾患患者を主な対象とする専門病院としての性格を有する。

抗菌性薬剤:以下に示す24種の薬剤を使用した。ペーシリン系;Ampicillin(ABPC), Amoxicillin(AMPC), Piperacillin(PIPC), Methicillin(DMPPC), Cloxacillin(MCIPC), アミノ配糖体系;Gentamicin(GM), Dibekacin(DKB), Amikacin(AMK), セフェム系;Cefazolin(CEZ), Cefotiam(CTM), Cefamandole(CMD),

Table 1 Institutions from which clinical isolates were received

Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Hiroasaki University
Iwate Prefectural Isawa Hospital (Mizusawa City, Iwate Prefecture)
Hiraga General Hospital (Yokote City, Akita Prefecture)
Yamagata Prefectural Central Hospital
Iwaki Kyoritsu General Hospital (Iwaki City, Fukushima Prefecture)
Sendai Kosei Hospital
Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

Table 2 Number and source of *Staphylococcus aureus* isolates

Institution where the strains were isolated	Number of isolate						
	Total	Out-/In- patients	Specimens				
			Sputum	Pus	Otorrhea	Urine	Blood
A	21	5/16	9	7	4	1	0
B	16	5/11	9	3	1	2	1
C	45	19/26	22	14	8	1	0
D	28	7/21	9	15	2	2	0
E	60	39/21	18	11	29	1	1
F	24	2/22	22	0	0	1	1
G	6	0/6	5	1	0	0	0

* Distribution of the strains according to Out-/In-patients between D and E, E and F was statistically different. ($P < 0.05$)

** Distribution of the strains according to source between D and E, E and F, D and F was statistically different. ($P < 0.05$)

Cefmetazole (CMZ), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Ceftazidime (CAZ), Latamoxef (LMOX), テトラサイクリン系; Minocycline (MINO), マクロライド系類似剤; Clindamycin (CLDM), Rifampicin (RFP), ビリドンカルボン酸系; Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), その他; Vancomycin (VCM), Fusidic acid (FA), Fosfomycin (FOM)。

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¹⁹⁾と同様に各薬剤の倍数希釈系列を 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冻し, 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ン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 1.5×10^5 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て MIC を判定した。ただし, これらの薬剤の内, FOM のみは培地として Nutrient broth (Difco) を用いた。なお, この方法で得られる成績は日本化学療法学会標準法¹⁹⁾で得られる成績とほぼ相同する^{20,21)}ことが知られている。

β -lactamase 活性の測定: 全株について β -lactamase 活性の程度を pH 指示薬法²²⁾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ディスクを作製し, -80°C に保存した。測定時にこれを室温にて解冻し, このディスク上に被験株のコロニーの 1 白金耳量を塗抹した。塗抹直後からディスクの色調が青色から黄色に強く変化するものを +++ (strongly positive), 塗抹 5~10 分後までに変化のみられるものを ++ (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。

温度感受性の検討: 抗菌力測定の結果, DMPPC の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ およびそれ以上を示した 51 株について, 44°C , 20 時間培養後に DMPPC に対する感受性を, 先に示した方法により測定して, その耐性機構の温

感感受性を検討した。

MIC と β -lactamase の測定時期：集めた菌株を室温にて普通寒天羊流動物地に 6~7 か月保存後に上記の測定を実施し、保存株としての成績を得た。

統計学的解析：得られた成績の統計学的解析には、 χ^2 検定、WILCOXON の順位検定 (U-test)、KRUSKAL-WALLIS 検定を用いた。検定は 5% の有意水準を用い、5% 未満を有意の差と判定した。

II. 成績

1. 菌株の分離状況

集積した黄色ブドウ球菌 200 株の施設別、検体別および入院・外来別の分離頻度を Table 2 に示した。施設毎の性格および規模が異なるので、同一時期に集積した菌株でも最大 60 株から最小 6 株に分布した。検体別にみると、喀痰 94 株、膿汁 51 株、耳漏 44 株、尿 8 株および血液 3 株に分かれた。施設によって由来検体の頻度が異なり、D 病院では膿汁、E 病院では耳漏由来株が多かった。F および G 病院では喀痰分離株が多く、これはこの 2 つの病院が呼吸器疾患の専門病院としての性格を有するためである。A、B および C 病院における由来検体の頻度はほぼ全体像に近似していた。しかし、D、E および F 病院間には、Table 2 に示すように、由来検体数、入院・外来別患者数には有意の差がみられた。200 株中入院患者由来株は 123 株、外来患者由来株は 77 株で

あり、入院由来株が約 60% を占めた。施設毎にその頻度が異なり、E 病院では外来由来株が逆に多く、これは同病院の外来における耳漏由来株が多いことによる。また、F および G 病院では紹介患者を主に診療する専門病院であるため、入院由来株が 90~100% を占めた。

2. 各薬剤の抗菌力

黄色ブドウ球菌 200 株に対する 24 種の抗菌性薬剤の MIC 分布とその累積曲線を Fig. 1~3 に示した。DMPPC および CEZ の MIC は、それぞれ 200 株中の 51 株および 42 株に対して、臨床的耐性の下限と考えられる 12.5 μ g/ml およびそれ以上の値を示した。また、それらの内 32 株は DMPPC と CEZ の双方に耐性を示した。DMPPC 耐性 51 株に対する MIC 分布とその累積曲線を Fig. 4~6 に示した。

全株に対するペニシリン系薬剤の MIC の分布 (Fig. 1) を見ると、ABPC と AMPC は殆ど同じ MIC 分布を示したが、小さな MIC を示すものから大きな MIC を示すものまで幅広い分布を示した。PIPC はそれらよりさらに約 2 段階大きな MIC の分布を示した。DMPPC の MIC 分布のピークは 3.13 μ g/ml にあるが、MCIPC のそれは 0.39 μ g/ml にあり、3 段階良好な成績を示した。これら全株に対する MIC の分布と比較して、MRSA に対する ABPC、AMPC、PIPC、DMPPC の MIC は 3 段階程度大きな値を示したが、MCIPC の

Fig. 1 Distribution and cumulative curve of MICs of penicillins and aminoglycosides against clinical isolates of *S. aureus* (200 strains)

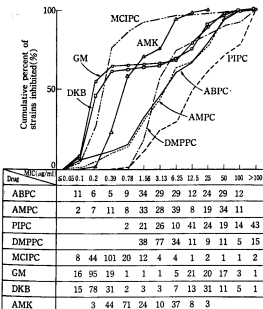


Fig. 2 Distribution and cumulative curve of MICs of cepheims against clinical isolates of *S. aureus* (200 strains)

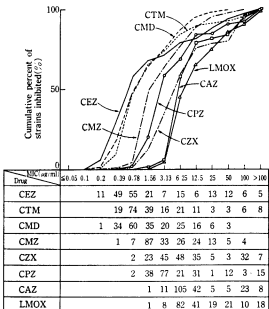


Fig. 3 Distribution and cumulative curve of MICs of MINO, CLDM, RFP, NFLX, OFLX, VCM, FA and FOM against clinical isolates of *S. aureus* (200 strains)

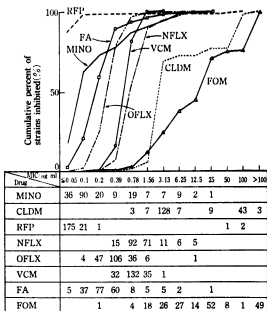


Fig. 5 Distribution and cumulative curve of MICs of cepheps against methicillin-resistant *S. aureus* (51 strains)

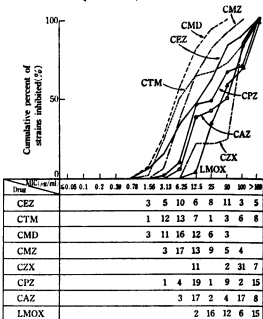


Fig. 4 Distribution and cumulative curve of MICs of penicillins and aminoglycosides against methicillin-resistant *S. aureus* (51 strains)

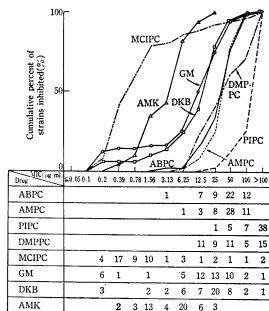


Fig. 6 Distribution and cumulative curve of MICs of MINO, CLDM, RFP, NFLX, OFLX, VCM, FA and FOM against methicillin-resistant *S. aureus* (51 strains)

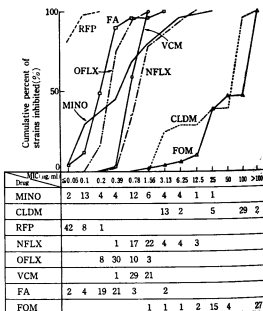
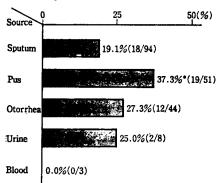


Table 3 Differences in the incidence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA*) according to source

Institution where the strains were isolated	Incidence(No. of MRSA/No. of total strains) (%)					
	Total	Specimen				
		Sputum	Pus	Otorrhea	Urine	Blood
A	5/21 (23.8)	3/9 (33.3)	2/7 (28.6)	0/4	0/1	
B	1/16 (6.3)	1/9 (11.1)	0/3	0/1	0/2	0/1
C	18/45 (40.0)	10/22 (45.5)	7/14 (50.0)	1/8 (12.5)	0/1	
D	10/28 (35.7)	3/9 (33.3)	5/15 (33.3)	0/2	2/2	
E	16/60 (26.7)	0/18	5/11 (45.5)	11/29 (37.9)	0/1	0/1
F	1/24 (4.2)	1/22 (4.8)			0/1	0/1
G	0/6	0/5	0/1			

* A strain was regarded as MRSA if the MIC of methicillin against it exceeded 12.5 µg/ml

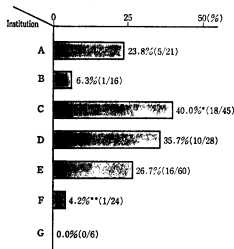
Fig. 7 Incidence of methicillin-resistant *S. aureus* (MIC ≥ 12.5 µg/ml) in strains isolated from various specimens

* The incidence of MRSA was statistically higher in strains recovered from pus than in those from other specimens ($P < 0.05$)

MIC は 1~1.5 段階大きな値を示すとどまった。

全株に対するアミノ配糖体系薬剤の MIC の分布 (Fig. 1) を見ると, GM と DKB は共に 0.2 µg/ml と 12.5~25 µg/ml とにピークを有する二峰性の分布を示した。これに対し, AMK の MIC が 0.2 µg/ml ないしそれ以下である株数は, GM, DKB の場合に比べて極めて少ない。逆に, 12.5 µg/ml ないしそれ以上の株も少なく, 50 µg/ml およびそれ以上の株は皆無であった。MRSA に対する MIC の分布 (Fig. 4) ではこの関係が一層明確であり, 全体として MRSA に対する MIC は大きな値を示すものの, AMK は GM および DKB より約 2 段階良好な成績を示した。

全株に対するセフェム系およびオキサセフェム系薬剤の抗菌力を MIC 分布 (Fig. 2) の上から比較すると, 低濃度では CEZ, CMD, CTM が最も優れ, 次ので

Fig. 8 Incidence of methicillin-resistant *S. aureus* (MIC ≥ 12.5 µg/ml) in seven institutions

*** The incidence was significantly higher in institution C ($P < 0.025$) and lower in institution F ($P < 0.025$).

CMZ, CPZ, CZX, CAZ, LMOX の順であった。高濃度では CEZ, CTM の MIC は大きな値まで幅広い分布を示すのに対し, CMD, CMZ ではより小さな値まで全株の発育を阻止する傾向がみられた。このような傾向は MRSA に対する MIC の分布 (Fig. 5) でも同じであり, 全体として MRSA に対する MIC は, より大きな値を示したが, CMD が最も優れた成績であった。CZX では二峰性の分布がみられ, 100 µg/ml に分布する株が最も多かった。

その他の系統の薬剤における MIC の分布 (Fig. 3, 6) において抗菌力の良好なものは, RFP, MINO, FA, OFLX, VCM, NFLX の順であった。しかし, MRSA に対してもその MIC が大きな値へ移動しなかったのは

Table 4 Distribution of *S. aureus* strains according to their penicillinase activity*

No. of strains tested (%)	Penicillinase activity			
	Negative	Weakly positive	Moderately positive	Strongly positive
200(100.0)	29(14.5)	52(26.0)	39(19.5)	80(40.0)
		171(85.5)		

* Determined semi-quantitatively by disk acidometry

RFP, FA, OFLX の3剤であり、その他の3剤ではやや大きな値を示した。また CLDM と FOM は大きな MIC の値および二峰性の分布を示し、かつ MRSA に対してはさらに大きな MIC を示した。

3. MRSA の分離状況

MRSA の分離頻度を検体別および施設別に検討した成績を Table 3 に示した。それらの成績の内、検体別の MRSA の分離頻度を Fig. 7 に、また、施設別の分離頻度を Fig. 8 に示した。MRSA の分離頻度は全体で 25.5% であるが、外来由来株 (24.7%) および入院由来株 (26.0%) に分けても差はなかった。検体別にみると、膿汁由来株での MRSA の分離頻度は 37.3% と高く、この値は膿汁以外の検体由来株と比較して統計学的に有意に高い分離頻度であった。血液由来株では 0% であったが、総数が 3 株と少なかったため有意とはいえない

かった。施設別にみると、C および D 病院の MRSA の分離頻度はいずれも 30% を超えており、その内、C 病院では 40.0% と他病院に比べ有意に高い分離頻度を示した。逆に F 病院では 4.2% と他病院に比べ有意に低い分離頻度を示した。G 病院では分離株数が少なく、その低分離頻度 (0%) は有意とはいえなかった。

4. Penicillinase 活性

全体の 200 株における penicillinase 活性の分布を Table 4 に示した。85.5% の株で penicillinase 活性が認められた。活性の強い (strongly positive) 株が全体の 40.0% と高い頻度を示した。Fig. 9 に入院・外来の別にみた penicillinase 活性の分布を示した。入院由来株で penicillinase 陽性株の分離頻度が高く、かつ活性の強い株が多かったが、統計学的に有意とはいえなかった。

Fig. 10 には DMPPC に対する感受性の別に分けて penicillinase 活性の分布を示した。DMPPC 耐性株 (MRSA) は感受性株 (MSSA) と比較して、penicillinase 陽性株の頻度が高く、かつ活性の強い株が多かった。そしてその分布の差は統計学的に有意であった。

Fig. 11 には検体別の penicillinase 活性の分布を示した。膿汁由来株において penicillinase 活性の強い株が多く、特に喀痰由来株との間で統計学的に有意の分布の差を示した。また、Fig. 12 には施設別の penicillinase 活性の分布を示した。D 病院において penicillinase 活性の強い株が多く、特に C 病院由来株との間で統計学的

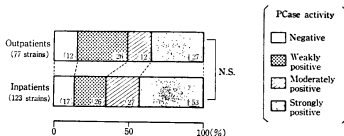
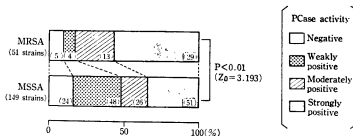
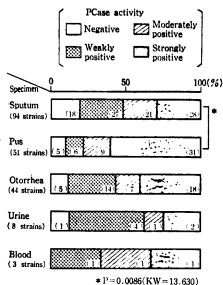
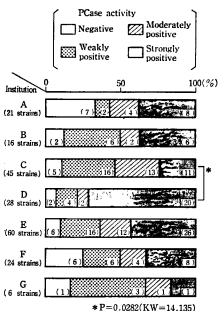
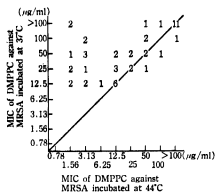
Fig. 9 Distribution of *S. aureus* strains in accordance with their penicillinase activity between out- and inpatientFig. 10 Distribution of *S. aureus* strains in accordance with their penicillinase activity between MRSA and MSSA

Fig. 11 Distribution of penicillinase-producing strains of *S. aureus* in various specimensFig. 12 Penicillinase activity of *S. aureus* strains isolated in seven institutions

に有意の分布の差を示した。

5. 温度感受性

Fig. 13 には、37°C 培養後および 44°C 培養後の DMPPC 耐性株 51 株に対する DMPPC の MIC を相関図として示した。44°C 培養後に DMPPC の MIC が

Fig. 13 Correlation between methicillin MICs against 51 strains of methicillin-resistant *S. aureus* determined by incubation at 37°C and at 44°C

2段階およびそれ以上低下し、かつ DMPPC に感受性と考えられる 6.25 μg/ml およびそれ以下に分布したものは 15 株 (29.4%) を数えた。

III. 考 察

著者らの内、渡辺¹⁸⁾は、先にその所属施設の培養新鮮分離株において多剤耐性黄色ブドウ球菌が増加しており、その耐性機構には横田^{17,18)}が解明した PBP 2' の出現に加えて β-lactamase 多量産生の機構が関与している可能性が大きいことを報告したが、この報告は 1 施設のみでの分離株についての検討であった。今回、我々は東北地方の各県から、性格の異なる計 7 施設の協力を得て、同一時期に各種検体由来の黄色ブドウ球菌を収集し、各種抗菌性薬剤に対する感受性および β-lactamase 産生能を測定して第一線臨床の場における同菌の動向を観察した。

今回の検討では、東北地方の 1986 年 2~3 月における MRSA の分離頻度は、7 施設の平均で 25.5% であった。これは最近の本邦における報告と比較するとむしろ低頻度であった。すなわち、今回の施設とも一部重複するが松本¹⁹⁾が全国 46 施設から集積した黄色ブドウ球菌 339 株中 116 株 (34.2%) が MRSA であり、今回の報告よりも高率であった。また、菅野の報告²⁰⁾による大学病院における MRSA の分離頻度 38% および伊藤の報告²¹⁾による市中病院における MRSA の分離頻度 32.4% と比較しても今回の分離率は低頻度であった。松本¹⁹⁾は MRSA の分離頻度には地域間較差および病院間較差は存在しないあるいは判然としないとしたが、今回の著者らの成績からは地域差は存在すると考えられた。さらに、病院間較差については、今回の成績に見るように統計的に有意の施設間較差が見出されており、

施設間の患者の性格の相違や薬剤使用状況の相違などに起因するものと推察される。すなわち、今回 MRSA の分離頻度が有意に低かった F 病院は呼吸器疾患の専門病院であり、肺癌の症例のような重篤な基礎疾患を有する衰弱した長期入院の重症例は多いものの、島田¹¹⁾が MRSA 院内流行の危険因子として指摘するような褥瘡や創部感染を有する例や高齢の患者が少ないことがいえる。また林¹²⁾が指摘するように、院内感染に大きな意義を有する ICU や泌尿器科病棟が、F 病院には存在しないことも MRSA の低分離率に寄与していると考えられる。さらに、今回の成績で有意に MRSA の分離頻度の高かった C 病院では他の施設に比べ、脳血管障害で長期臥床を強いられている例が多いことが指摘され、このことが MRSA の増加の一因となっている可能性が考えられる。また、D、E および F 病院間でみられた由来検体および入院・外来別分離頻度の施設間較差が、MRSA 分離頻度の施設間較差には反映せず、むしろ C および D 病院間で MRSA 分離頻度の較差がみられたことは、単に由来検体の別や、入院・外来の別が、MRSA 分離頻度を規定しているのではないことを示唆している。

今回の検討では、検体の区分として膿汁から耳漏を除いて異なる検体として区分したが、この区分は従来報告¹⁴⁾のそれとは異なっている。この区分によれば膿汁由来株で MRSA の分離頻度がその他の検体由来株に比べ有意に高く、島田¹¹⁾の指摘するように褥瘡や創部感染が MRSA の高分離率に寄与していることが裏付けられた。同時に F 病院の MRSA の有意な低分離率は膿汁由来株が全くなかったことによるものともいえる。

D 病院では C 病院に次いで MRSA の分離頻度が高かったが、D 病院は膿汁由来株の分離頻度が最も高かった施設であり、また、 β -lactamase 産生株、特に高度産生株の頻度が最も高かった施設でもある。このことから、MRSA の出現の機序の一因として β -lactamase の高度産生の機序の獲得があげられよう。このことを確認するために、得られた MRSA 51 株について温度感受性の検討を行なったが、約 30% の株で DMPPC に対する温度感受性が認められた。横田¹⁷⁾は MRSA のほぼ 20% の株に温度感受性が認められるとしたが、今回の著者らの検討ではその 1.5 倍の株に温度感受性が認められたことになる。したがって今回検討した施設では MRSA の出現および増加の一因として β -lactamase 産生の機序がかなり大きく関与していることが推察された。

C および D 病院では MRSA の分離頻度がそれぞれ 40.0%、35.7% と高い値を示した。しかし、 β -lactamase 活性の分布は全く異なっており、D 病院では他の施設に比べ β -lactamase 高度産生株の比率が高かった。

それに対し、C 病院では他の施設と比較してむしろ β -lactamase 高度産生株の比率は低く、この 2 つの施設間での分布の差は統計学的に有意であった。したがってこの 2 つの施設の間では MRSA の分離頻度が近似しているものの、それぞれの MRSA の耐性の機序には大きな違いがあるものと考えられ、基礎的、臨床的に興味のある問題である。この成績を詳細に分析した結果は次の通りであった。すなわち、C 病院で分離された MRSA 18 株の内、44°C 培養後に MIC が 2 段階およびそれ以上低下したものは 2 株 (11.1%) のみであった。そして、その MIC 低下の平均は 0.38 段階であり、 β -lactamase の低下も平均 0.5 段階と小さかった。これに対し、D 病院で分離された MRSA 10 株では、44°C 培養後に MIC が 2 段階およびそれ以上低下したものは 4 株 (40%) を数え、その MIC 低下の平均は 1.8 段階であり、 β -lactamase の低下の平均も 1.1 段階と大きかった。以上のことから、D 病院で分離された MRSA の相当部分は、44°C 培養後に β -lactamase の産生を調節しているプラスミドが脱落したと考えられ、D 病院の MRSA の機序の多くは β -lactamase 産生による、と推察できる。一方、C 病院において分離された MRSA の殆どは、PBP 2' が存在することによって耐性を示している、と考えられる。ただし、いずれの病院の株においても、この 2 つの耐性の機序を兼ね備えているものが存在すると考えられよう。

伊藤¹⁸⁾によれば、MRSA は入院株のみならず外来株においても分離され、MRSA が市中感染の起炎菌としても重要性を帯びてきていることが推察される。著者らの今回の成績でも、MRSA の分離頻度は入院株で 26.0% (32/123)、外来株で 24.7% (19/77) とほぼ同程度であり、市中感染の起炎菌として普通性を有するようになってきていることが裏付けられた。今後も MRSA による感染症が院内・院外を問わず臨床上的大きな問題となっていくことが考えられる。

今回の検討で MRSA に対する選択薬剤として目されるものは、ペニシリン系では DMPPC 以外の MCIPC をはじめとする耐性ブドウ球菌用の isoxazolyl 系ペニシリンであった。セフェム系では従来 CMZ が有用とされていたが、今回の検討では CMD の抗菌力がさらに一段階優れており、アミノ配糖体系では AMK が優れていた。その他の系統では RFP、FA の抗菌力が優れ、また OFLX に代表される新世代のキノロン系薬剤の抗菌力が優れていた。特に新世代のキノロン系は前回の報告¹⁶⁾でも触れたように β -lactamase の有無による感受性の変化が全く認められないこと、および今回の検討にもみられるように DMPPC との交叉耐性が殆ど認められな

いことから、その良好な体内動態の成績とも相まって MRSA のみならず MSSA に対しても第一選択薬剤の一つとしての位置を占めることになると考える。

本稿を終るにあたり、菌株の収集、送付に御協力を頂いた弘前大学医学部中央検査部の葛西 猛先生、山本藤男先生、工藤 肇教授、岩手県立胆沢病院の佐藤清紀先生、佐藤正明先生、平鹿総合病院の林 雅人先生、豊橋俊光先生、山形県立中央病院の横山敏一先生、長岡利也先生、磐城共立いわき病院の林 泉先生、長谷部左智子先生、富沢真理先生、並びに菌株の保存に御協力を頂いた仙台厚生病院の杉山早苗先生および東北大学抗酸菌病研究所の佐藤忠夫先生に深く感謝致します。

なお、本研究は、東北地区 β -ラクタマーゼ研究会(代表:東北大学医学部第一内科 滝島 任教授)の協同研究として行なわれた。

文 献

- JEVONS, M. P.: "Carbenin"-resistant staphylococci [Letter]. Br. Med. J. 1: 124~125, 1981
- BENNER, E. J. & V. MORTHLAND: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Antimicrobial susceptibility. N. Eng. 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
- KAYSER, F. H. & T. M. MAK: Methicillin-resistant Staphylococci. Am. J. Med. Sci. 264: 197~205, 1972
- GRIEBLE, H. G.; S. L. KRAUSE, S. A. PAPPAS & M. B. DICOSTANZO: The elevation of high-level methicillin resistance in multiply resistant hospital staphylococci. Medicine 60: 62~69, 1981
- THOMPSON, R. L.; I. GABEZUDO & R. P. WENZEL: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann. Intern. Med. 97: 309~317, 1982
- LOCKSLEY, R. M.; M. L. COHEN, T. C. QUINN, L. S. TOMPKINS, M. B. COYLE, J. M. KILHARA & C. W. COUNTS: Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: Introduction, transmission and evolution of nosocomial infection. Ann. Intern. Med. 97: 317~324, 1982
- 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
- 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
- 猪狩 淳, 小酒井 暹: 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
- 松本慶蔵, 工藤和治, 降杉正和: 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
- 渡辺 彰: 呼吸器感染症, 起炎菌の変態と化学療法剤の使い方. クリニカ 12: 813~819, 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(抄). Chemotherapy 30: 151B, 1982
- 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 島山 勲, 稲松孝忍, 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
- 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
- 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): 喀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: 859~868, 1986
- 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
- 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
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再訂正について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 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
- 角井 徹, 中野 博, 世古昭三, 樹 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
- 五島盛智子, 辻 明良: β -ラクタム系抗生物質と β -ラクタマーゼ. 検査と技術 9: 464~471, 1981
- 菅野治重: 耐性菌の疫学的検索—千葉大学付属病院における薬剤耐性菌の疫学的検索. 臨床と微生物 13: 141~153, 1986

- 24) 伊藤 章: 耐性菌の疫学的検索—市中病院—。臨
床と微生物 13: 155~164, 1986
- 25) 島田 馨: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MR
SA)。日本臨牀 44: 2112~2121, 1986
- 26) 林 泉, 岡本宏明, 大泉研太郎, 佐々木昌子,
渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫, 今野 淳, 川名
林治: 鶴城共立病院に発生したセラチア院内感染
について。感染症学雑誌 56: 101~110, 1982
- 27) 林 泉: *Serratia* 病院感染。臨床医 11: 298
~302, 1985

STUDIES ON MULTIPLE-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (III)

DIFFERENCE IN THE INCIDENCE OF MULTIPLE-
RESISTANT STRAINS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
AMONG INSTITUTIONS AND SPECIMENS, AND
RELATIONSHIP BETWEEN THEIR RESISTANCE AND
 β -LACTAMASE ACTIVITY

AKIRA WATANABE, KOHTARO OHIZUMI and KIYOSHI KONNO
Department of Internal Medicine, Research Institute for
Chest Diseases and Cancer, Tohoku University, Sendai

SHIROH IDA and KIYO NISHIOKA
First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Tohoku University

The sensitivity to chemotherapeutic agents of 200 isolates of *Staphylococcus aureus*, isolated in seven institutions in the northeast of Japan, was examined by the microbroth dilution method using the Dynatech MIC-2000. Also, β -lactamase activity was semi-quantitatively determined by disk acidometry. In this study, we investigated a total of 24 chemotherapeutic agents: five penicillins (ampicillin, amoxicillin, piperacillin, methicillin and cloxacillin), eight cepheps (cefazolin, cefotiam, cefamandole, cefmetazole, ceftizoxime, cefoperazone, ceftazidime and latamoxef [moxalactam]), three aminoglycosides (gentamicin, dibekacin and amikacin), a tetracycline (minocycline), two new-quinolones (norfloxacin and ofloxacin), and others including clindamycin, rifampicin, vancomycin, fusidic acid and fosfomicin.

The incidence of methicillin-resistant ($MIC \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) strains of *S. aureus* was 25.5% (51/200), and that of cefazolin-resistant ($MIC \geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) strains was 21.0% (42/200) respectively. The incidence of MRSA was found to vary from 0%-40%, and the difference was statistically significant. Also, the incidence of MRSA in strains recovered from pus was significantly higher than from other specimens such as sputum, otorrhea, urine and blood. Out of a total of 200 strains, 171 were found to produce penicillinase. The incidence of the penicillinase-positive strains, especially those which show moderate or strong activity, was statistically higher in MRSA than in MSSA (methicillin-sensitive *S. aureus*) and statistically significant ($P < 0.01$). The recovery of sensitivity to methicillin after 20 hr incubation at 44°C was demonstrated in 30% of MRSA. Based on our findings, we suggest that the mechanism of resistance in MRSA is in greater part related to β -lactamase activity. Almost all of the MRSA were sensitive to cloxacillin, amikacin, cefamandole, cefmetazole, minocycline, rifampicin, ofloxacin, norfloxacin, vancomycin and fusidic acid.