

本邦における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況

1986年 から 1988 年にかけての分離状況と 18 抗菌剤に対する感受性

後藤 元・後藤美江子・岡 慎一・島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部*

清水 喜八郎

東京女子医科大学内科

五島 瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

上野 一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

原 耕平

長崎大学医学部第2内科

(平成元年5月9日受付)

多剤耐性黄色ブドウ球菌, いわゆる MRSA の我が国における分離ならびに耐性化の現況を明らかにするため, 1986年から1988年にかけて全国18大学附属病院および1都立病院の協力を得て実態調査を施行した。調査期間中に分離された *Staphylococcus aureus* 902株中436株(48%)がMRSAであった。その比率は膿検体において高く(58%), 一方耳漏では33%と低値であったが, 後者では外来由来株が過半を占める点に特徴がみられた。これらのMRSAは, 明らかな多剤耐性化傾向を示し, 今回検討した18抗菌剤のうち, rifampicin および vancomycin を除く16薬剤中10剤以上に耐性を獲得した菌株が67%を占めた。 β -ラクタム剤のMRSAに対する抗菌力は, おおむね不良であったが, dicloxacillin については耐性株ははまだ25%に留まっていた。 β -ラクタム剤以外では, habekacin, minocycline, ofloxacin, rifampicin および vancomycin の5薬剤が各々 MIC₉₀ 1.56 μ g/ml, 3.13 μ g/ml, 1.56 μ g/ml, <0.1 μ g/ml, 1.56 μ g/ml と優れた抗MRSA活性を示した。

Key words: 多剤耐性黄色ブドウ球菌, MRSA, 1986年~1988年, 薬剤感受性

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), いわゆる MRSA は, 1961年欧州において初めてその出現が報告されている¹⁾。次いでMRSAは, 米国でも問題視されるに至り, 1970年代後半には, 大学病院等の大規模病院を中心として報告例の増加が認められている^{2~4)}。我が国においても, MRSAの分離報告は, すでに1970年代後半から散見されるが^{5,6)}, 明らかな増加傾向は, 1980年以降に始まったと考えてよい^{7~9)}。

MRSAは, methicillinのみでなく, 同時に他剤にも耐性を獲得した。すなわち多剤耐性菌であるところにその第1の特徴があり^{7~10)}, このため臨床各分野におい

て, 治療に難渋する状況が多発するに至っている。

本邦においては, MRSAの増加は, *S. aureus* に対する抗菌力が必ずしも充分ではない第3世代セフェム剤の繁用と密接に関連すると考えられており^{9,10)}, したがって第3世代セフェム剤の使用が, 全国規模ではほぼ定着したと考えられる1985年以降におけるMRSAの動向について大きな関心が寄せられている。

我々は, 18大学附属病院および1都立病院の共同研究として, 全国規模におけるMRSAの浸透状況の解析を1986年以降5期にわたって進めており, 今回その成績の集計を終えた。本稿では, この共同研究の成績を基に, 本邦におけるMRSAの分離および多剤耐性化の現

* 東京都港区白金台 4-6-1

Table 1. Participants in the collaborative study

Hokkaido University Hospital
Asahikawa Medical College Hospital
Sapporo Medical College Hospital
Iwate Medical University Hospital
Niigata University Hospital
Shinshu University Hospital
Tokyo Women's Medical College Hospital
Tokyo University Hospital
Tokyo University, Institute of Medical Science Hospital
St. Marianna University Hospital
Juntendo University Hospital
Gifu University Hospital
Kinki University Hospital
Kawasaki Medical School Hospital
Ehime University Hospital
Oita Medical College Hospital
Saga Medical School Hospital
Nagasaki University Hospital
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

況を報告する。

I. 材料と方法

(1) 対象菌株

1986年12月より1988年5月までの1年6か月の期間中、各3か月毎、5期にわたり(1986年12月～1987年2月, 1987年3月～5月, 1987年9月～11月, 1987年12月～1988年2月, 1988年3月～5月), Table 1に示す全国19施設(18大学附属病院および1都立病院)の中央検査部において分離された *S. aureus* を対象とした。すなわち、参加各施設より1試験期間内に分離された *S. aureus* 中、約10菌株の送附を受けるプロトコールにのっとり収集された総計902

株の *S. aureus* を今回の解析対象とした。

(2) 薬剤感受性測定

収集された902株の *S. aureus* の薬剤感受性は、MIC 2000 システム(日本ダイナテック)を用いた微量液体培地希釈法により測定した。すなわち、下記に示す18抗菌剤につき、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 加 Müller-Hinton Broth (Difco) を用い倍数希釈系列を作製し、その0.1 ml をマイクロタイタープレート各ウェルに分注した。対象菌は、Brain Heart Infusion Broth (Difco) 中で37°C 4時間培養後、最終濃度が 1×10^5 CFU/ml となるよう調製し、0.0015 ml/ウェルを接種した。次いで37°C 20時間の培養を行ない、菌発育の有無を被検液の混濁より判定し、最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。

測定に供した抗菌剤は、次の18種である。 β -ラクタム系; penicillin G (PCG), methicillin (DMPPC), dicloxacillin (MDIPC), cefazolin (CEZ), cefaclor (CCL), cefamandole (CMD), cefmetazole (CMZ), cefotaxime (CTX), flomoxef (FMOX), imipenem (IPM), アミノ配糖体系; gentamicin (GM), habekacin (HBK), テトラサイクリン系; minocycline (MINO), マクロライド系; erythromycin (EM), ピリドンカルボン酸系; ofloxacin (OFLX), その他; clindamycin (CLDM), rifampicin (RFP), vancomycin (VCM)。

このうちDMPPCに対するMICが6.25 μ g/ml 未満の *S. aureus* をメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)として、また6.25 μ g/ml 以上の菌株をMRSAとして、以下の解析に供した¹¹⁻¹³⁾。ただし、RFPおよびVCMの2剤については、MRSA 188株のみを対象とした。

II. 結果

(1) MRSAの年次別分離頻度

調査期間中の3か月毎5期について、MRSAの分離頻度の推移を検討した成績をTable 2に示す。第1期(1986年12月～1987年2月)では、分離された *S.*

Table 2. Frequency of methicillin-resistant strains (MRSA; MIC 6.25 μ g/ml \leq and MIC 100 μ g/ml \leq) in *Staphylococcus aureus*

Period	<i>Staphylococcus aureus</i> strains	MRSA, MIC 6.25 μ g/ml \leq strains (%)	MRSA, MIC 100 μ g/ml \leq strains (%)
Dec. '86 - Feb. '87	183	83 (45)	57 (31)
Mar. '87 - May '87	175	82 (47)	37 (21)
Sep. '87 - Nov. '87	171	81 (47)	40 (23)
Dec. '87 - Feb. '88	185	93 (50)	47 (26)
Mar. '88 - May '88	188	97 (52)	23 (12)
Total	902	436 (48)	204 (23)

Table 3. Frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in 19 hospitals

Hospital	<i>Staphylococcus aureus</i> strains	MRSA strains (%)
Hokkaido		
A	50	24 (48)
B	50	11 (22)
C	50	26 (52)
Tohoku		
Hokuriku		
D	42	20 (48)
E	50	32 (64)
Kanto		
F	49	27 (55)
G	49	22 (45)
H	35	14 (40)
I	50	23 (46)
J	49	44 (89)
K	49	27 (55)
Chubu		
L	49	34 (69)
M	50	21 (42)
Kinki		
N	50	33 (66)
Chugoku		
Shikoku		
O	50	16 (32)
P	50	19 (38)
Kyushu		
Q	50	24 (48)
R	31	10 (32)
S	49	9 (18)
Total	902	436 (48)

aureus 183 株中 83 株 (45%) が MRSA であった。分離率は、その後わずかな増加傾向を示し、第 5 期 (1988 年 3 月~1988 年 5 月) では、MRSA 比率は 52% に達したが、しかしこの増加に統計的有意差は認められなかった。したがって調査期間中の MRSA 比率は平均 48% であり、かつ有意の増減は無かったと結論される。これら MRSA 436 株中 DMPPC に対する MIC 100 µg/ml 以上の高度耐性株は、204 株であり *S. aureus* 全株

中 23% を占めた。

(2) MRSA の施設別分離頻度

当共同研究参加施設につき、その MRSA 比率を施設別に検討した (Table 3)。MRSA 比率は、施設毎にバラツキがみられ、関東地区 J 施設で 89% と最も高く、九州地区 S 施設で 18% と最も低かった。ただし、これらの数値の評価に当たっては、施設毎の MRSA 比率は当該施設での採取検体内容の偏りに大きく左右されうること

Table 4. Frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in clinical materials

Material	<i>Staphylococcus aureus</i> strains	MRSA strains (%)	MRSA from in-patient strains
Pus	282	164 (58)	136
Sputum	188	91 (48)	79
Urine	57	25 (44)	23
Throat-swab	22	9 (41)	9
Blood	27	10 (37)	10
Otorrhea	145	48 (33)	8
Total	721	347 (48)	265

に留意が必要である。これらの施設をその所属地域別にみた場合は、北海道 41%, 東北, 北陸 57%, 関東 56%, 中部 56%, 近畿, 中国, 四国 45% および九州 33% と施設間の差異は平均化され、ほぼ均一の値へ集束する傾向が認められた。

(3) 臨床材料別および入院, 外来別の MRSA 比率
次に MRSA 比率を, その由来材料別に検討した (Table 4)。創部, 褥瘡, 膿瘍等に由来する各種膿検体において MRSA 比率は 58% と最も高く, 喀痰 (48%), 尿 (44%), 咽頭スワブ (41%), 血液 (37%) がこれに続いた。耳漏では MRSA は, 分離された *S. aureus* 中 33% を占めるのみで, MRSA 比率は膿の約 1/2 に留まった。

これを入院, 外来別にみると, 膿, 喀痰, 尿, 咽頭スワブ, 血液の各材料よりの MRSA は, いずれも大部分が入院患者由来であるのに対し, 耳漏では入院患者由来株は逆に 20% にすぎず, 他の臨床材料とは明らかに異なった分布を示した。

(4) 各種抗菌剤に対する *S. aureus* の感受性
S. aureus の各種抗菌剤に対する感受性を, MSSA および MRSA に分け, 測定した (Figs. 1~3)。

i) β -ラクタム剤

各種 β -ラクタム剤の MSSA に対する MIC_{80} ($\mu\text{g}/\text{ml}$, 無括弧), および MRSA に対する MIC_{80} ($\mu\text{g}/\text{ml}$, 括弧内) は, 次のとおりであった。PCG 3.13 (50), DMPPC 1.56 (100<), MDIPC 0.2 (12.5), CEZ 0.39 (100<), CCL 3.13 (100<), CMD 0.78 (25), CMZ 1.56 (50), CTX 1.56 (100<), FMOX 0.39 (50), IPM <0.1 (50)。このように β -ラクタム剤は, MSSA に対しては良好な抗菌力を保っていた。一方 MRSA に対する β -ラクタム剤の MIC_{80} はいずれも高値であり, わずかに MDIPC, CMD の 2 剤が各々 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の MIC_{80} を示したのみであ

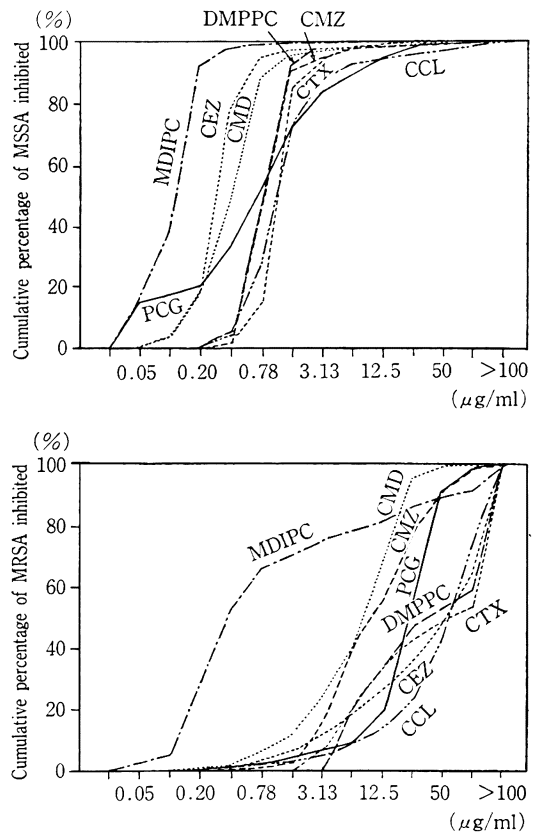


Fig. 1. Cumulative curves of susceptibility of penicillin G (PCG), methicillin (DMPPC), dicloxacillin (MDIPC), cefazolin (CEZ), cefaclor (CCL), cefamandole (CMD), cefmetazole (CMZ) and cefotaxime (CTX) against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

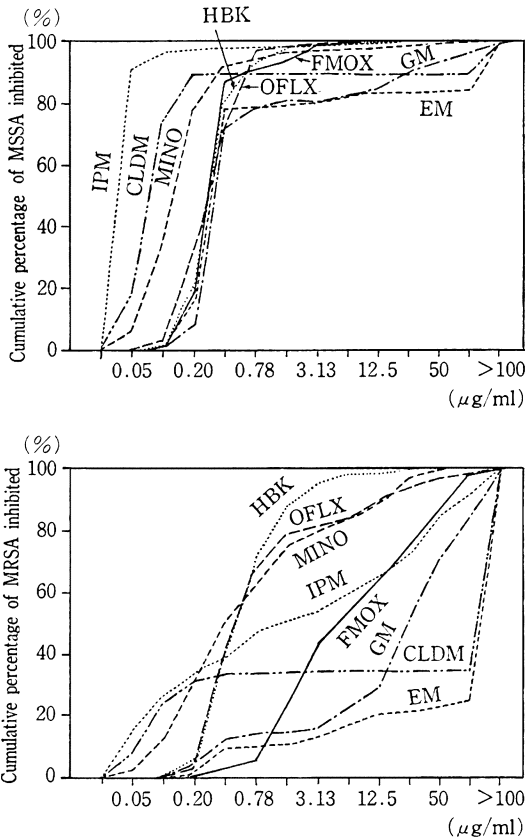


Fig. 2. Cumulative curves of susceptibility of flomoxef (FMOX), imipenem (IPM), gentamicin (GM), habekacin (HBK), minocycline (MINO), erythromycin (EM), ofloxacin (OFLX) and clindamycin (CLDM) against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

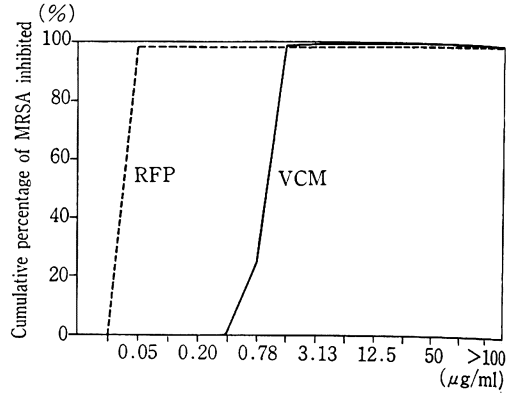


Fig. 3. Cumulative curves of susceptibility of rifampicin (RFP) and vancomycin (VCM) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

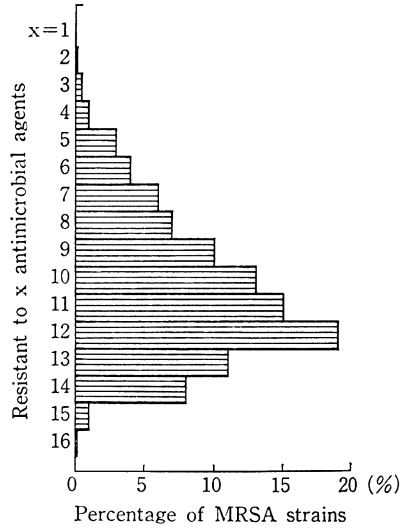


Fig. 4. Multiple drug-resistance tendency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) against 16 antimicrobial agents

った。特に MDIPC については、いまだ MRSA 436 株中 75% までが非耐性菌であり、他の β -ラクタム剤とは明らかに異なった成績を示した。

ii) アミノ配糖体

MSSA および MRSA に対するアミノ配糖体系抗生物質の MIC₈₀ は、GM 1.56 (100), HBK 0.39 (1.56) であった。MSSA に対しては、GM もいまだ十分な抗菌力を有するものの、MRSA に対する MIC では、GM と HBK の間に顕著な差異が認められた。

iii) その他の抗菌剤

β -ラクタム系、アミノ配糖体系以外の抗菌剤の MIC₈₀ は、OFLX 0.78 (1.56), MINO 0.2 (3.13), EM 1.56 (100<), CLDM 0.2 (100<), RFP (<0.1), VCM (1.56) であった。MRSA に対する MIC₈₀ は、

EM ならびに CLDM では、100 μ g/ml 以上の値を示したのに対し、OFLX, MINO, RFP および VCM の 4 者においては、明らかに低値であった。

(5) MRSA の多剤耐性化状況

分離された 436 株の MRSA 各株につき、PCG, DMPPC, MDIPC, CEZ, CCL, CMD, CMZ, CTX, FMOX, IPM, GM, HBK, OFLX, MINO, EM, CLDM の 16 薬剤中何剤に対して耐性を獲得しているかを検討した。Fig. 4 に示すように 16 剤中 10 剤以上に耐性を示す菌株が 67% を占めた。ピーク値は 16 剤

12 剤にまで耐性を獲得した菌群 (19%) にあり、今回収集された MRSA は、明らかな多剤耐性傾向を有することが示された。

III. 考 察

我が国において MRSA は、すでに 1970 年代後半にその出現がみられてはいるものの^{5,6)}、明らかな増加は 1980 年以降に始まっていると考えてよい⁷⁻⁹⁾。ここで用いられる、いわゆる MRSA という名称は、しかし正確には多剤耐性 *S. aureus* と呼称すべきものであり、今回の調査においても、RFP、VCM を除く 16 薬剤中 10 剤以上に耐性を示す菌株が、67% の高値を占めることが明らかとなった (Fig. 4)。さらには、16 薬剤のすべてに対し耐性を獲得した菌株すら分離された事実は、nethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) ないし nethicillin-, cephem-resistant *S. aureus* (MCRSA) といった用語の規定しうる範囲を凌駕した耐性スペクトルを有する多剤耐性菌株が、すでに我が国に定着した事実を物語っている。

このような多剤耐性 *S. aureus*、いわゆる MRSA の *S. aureus* 中に占める比率は、東京都養育院附属病院において、1980 年後半の 18.6% から、1982 年前半には 35.9% へ増加したことは、すでに報告したが⁷⁾、今回の全国調査では、さらにこの比率は 48% へと上昇していた (Table 2)。しかし今回の 1 年 6 か月にわたる調査期間については、その間に MRSA 分離比率の有意な増加は認められず、したがって 1980 年以降みられた MRSA の急激な増加傾向は、1986 年以降頭打ちとなっている可能性が考えられた。

こうした MRSA の大部分が、入院患者由来であり、かつ膿検体にその比率が高いとの結果は、従来の報告と一致するが¹⁴⁾、耳漏のみについては、明らかに外来患者由来株優位であり、慢性中耳炎例における MRSA の定着が問題となっている現状を示すものと考えられる¹⁵⁾。

MRSA に対する β -ラクタム剤の抗菌力は、概して不良であったが、MDIPC については、被検 436 株中その 75% に対して MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 未満の抗菌力を保っていることが注目された。また IPM 感受性 MRSA は、MDIPC には劣るものの、同様に 55% に認められ、少なくとも MRSA 感染症の一部に対しては、対応しうる薬剤であることが示された。CMZ は、MRSA の主要な耐性発現因子である突然変異ペニシリン結合蛋白、PBP 2' に対する結合親和性を保持していることに基く抗菌力が、特に PBP 2' 産生抑制活性のある fosfomycin (FOM) との併用の形で評価されてきた^{16,17)}。しかし今回の成績では、CMZ の MRSA に対する MIC₈₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ 、耐性菌比率も 84% と明らかに耐性化の進行

を認める成績が得られており、今後は CMZ+FOM の併用療法が奏効しえない症例も増加することが推測された。

アミノ配糖体では、HBK が MRSA に対し優れた成績を示し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で MRSA 全株中その 96% までの発育を阻止しえた。HBK のこのような抗菌力については、すでに坂本らも報告しており¹⁸⁾、今後の MRSA 症例に対する臨床成績が注目される。

β -ラクタム、アミノ配糖体系以外の抗菌剤では、OFLX、MINO、RFP および VCM の 4 剤が、優れた抗 MRSA 活性を示した。OFLX については、MIC₈₀ は依然 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と低値を保っていたが、1982 年～1985 年の分離株について検討した本田らの成績では¹⁹⁾、その MIC₈₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と報告されており、わずかとはいえ耐性菌の増加が考えられる成績であった。MINO は、現在 MRSA 感染症治療薬として最も繁用されている薬剤のひとつであり、MIC₈₀ は、今回の成績でも 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と優れていたが、1980 年～1982 年の分離株での MIC₈₀ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に比し⁷⁾、4 段階の増加が認められた。MINO の抗菌作用は静菌的であり、かつその血中濃度もこの MIC₈₀ を大きく上回ることはないことを考慮すれば、今後その使用に制限を受ける症例も増加する可能性がある。RFP の MRSA に対する抗菌活性は、MIC₈₀ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 未満で示されるように今回検討した 18 薬剤中最も優れていた。しかし本剤については、その使用中に容易に耐性菌が出現しうる可能性が指摘されており²⁰⁾、その臨床使用に当っては、耐性出現を有効に阻止しうる併用薬剤の種類および量の確立がまず必要となろう。VCM は、欧米において、すでに MRSA 感染症治療薬としての地位を確立しており、今回の検討でも、その MIC₈₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と低く、かつ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で被検 MRSA 全株の発育を阻止しうる成績が得られた。このように VCM については、その抗 MRSA 活性は、臨床面において十分に期待しうるものと考えられるが、本邦においては、MRSA 感染症がまだ適応症として認められていない点に問題が残されている。

このように 1986 年 12 月より 1988 年 5 月にかけて実施された MRSA の全国規模における実態調査は、(1) *S. aureus* 中 MRSA 比率は、48% に達し、(2) その多剤耐性化傾向は顕著であり、(3) かつ、これまで有効とされてきた抗菌剤についても耐性化の進行が認められることを明らかに示した。

こうした MRSA による感染症に今後有効に対処してゆくためには、医療現場における MRSA の出現自体の抑制に努めるとともに、VCM 等をはじめとする抗

MRSA 剤の使用法についてもさらに検討を進める必要があると思われる。

本研究は、北海道大学臨床検査医学教室松宮英視先生、旭川医科大学中央検査部牧野幹男先生、札幌医科大学中央検査部黒川一郎先生、岩手医科大学細菌学教室川名林治先生、新潟大学中央検査部尾形稔先生、信州大学中央検査部川上由行先生、東京大学中央検査部奥住捷子先生、順天堂大学中央検査部小栗豊子先生、聖マリアンナ医科大学臨床検査医学教室中村正夫先生、岐阜大学中央検査部野間昭夫先生、近畿大学中央検査部大場康寛先生、川崎医科大学中央検査部上田智先生、愛媛大学中央検査部武内望先生、大分医科大学中央検査部伊東盛夫先生、佐賀医科大学中央検査部只野寿太郎先生、長崎大学中央検査部臼井敏明先生、東京都老人医療センター細菌検査室安達桂子先生との共同研究である。

本研究の一部は、文部省科学研究補助金(61304042)の補助を受けた。

文 献

- 1) JEVONS M P: "Celbenin"-resistant staphylococci. *Br Med J* 1: 124~125, 1961
- 2) GRIEBLE H G, KRAUSE S L, PAPPAS S A, DICOSTANZO M B: The prevalence of high-level methicillin resistance in multiple resistant hospital staphylococci. *Medicine* 60: 62~69, 1981
- 3) HALEY R W, HIGHTOWER A W, KHABBAZ R F, THORNSBERRY C, MARTONE W J, ALLEN J R, HUGHES J M: The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in United States hospitals. *Ann Intern Med* 97: 297~308, 1982
- 4) THOMPSON R L, CABEZUDO I, WENZEL R P: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 97: 309~317, 1982
- 5) 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
- 6) 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一呼吸器科一臨床と細菌 7: 353~359, 1980
- 7) 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
- 8) 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 β -lactam 剤感受性について. *Chemotherapy* 32: 344~353, 1984
- 9) 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: 859~867, 1986
- 10) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA). *医学のあゆみ* 131: 951~956, 1984
- 11) CROSSLEY K, LOESCH D, LANDESMAN B, MEAD K, CHERN M, STRATE R: An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical studies. *J Infect Dis* 139: 273~279, 1979
- 12) 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ァージ型について. *Chemotherapy* 30: 86~95, 1982
- 13) 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. *Chemotherapy* 32: 517~526, 1984
- 14) 紺野昌俊, 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: 薬剤耐性型とファ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
- 15) 横田 健, 松本慶蔵編: MRSA 感染症, 耳鼻咽喉科領域の MRSA (馬場駿吉) 95~101 頁, ライフサイエンス, 1986
- 16) UBUKATA K, YAMASHITA N, KONNO M: Occurrence of a β -lactam-inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant *Staphylococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 851~857, 1985
- 17) UTSUI Y, OHYA S, MAGARIBUCHI T, TAJIMA M, YOKOTA T: Antibacterial activity of cefmetazole alone and in combination with fosfomycin against methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 917~922, 1986
- 18) 坂本 翔, 木下和久, 松本慶蔵, 永武 毅: 最近の多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症に対する知見および HBK の臨床的研究. *化学療法*の領域 4: 125~132, 1988
- 19) 本田一陽, 大槻容子, 石森 章: 耐性ブドウ球菌と抗生剤感受性に関する検討. *感染症誌* 62: 39~48, 1988
- 20) 菅野治重: MRSA に対する抗菌剤の併用効果. *臨床と微生物* 15: 168~173, 1988
- 21) SORRELL T C, PACKHAM D R, SHANKER S,

FOLDES M, MUNRO R: Vancomycin therapy
for methicillin-resistant *Staphylococcus*

aureus. Ann Intern Med 97: 344~350, 1982

THE PREVALENCE OF MULTIPLY RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN JAPAN DURING 1986 AND 1988

HAJIME GOTO, MIEKO GOTO, SHINICHI OKA and KAORU SHIMADA

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science,
Tokyo University, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo, Japan

KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

SACHIKO GOTO

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology,
School of Medicine, Gifu University

KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Nagasaki University

The prevalence of multiply resistant *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) in Japan was assessed in a collaboration of 18 University Hospitals and 1 Metropolitan General Hospital.

Of 902 strains of *S. aureus* collected during 1986 and 1988, 436 strains (48%) were MRSA. The frequency was high in pus samples (58%), followed by sputum (48%), urine (44%), throat-swab (41%), blood (37%) and otorrhea (33%). Most were isolated from in-patient specimens, but in otorrhea samples, 80% were from out-patients.

Multiple resistance in these MRSA was prominent; 67% were simultaneously resistant to more than 10 antimicrobial agents tested.

MRSA were resistant to beta-lactam antibiotics with the exception of dicloxacillin and imipenem; 75% of MRSA were still susceptible to dicloxacillin and 55% to imipenem. Among other antimicrobial agents, habekacin, minocycline, ofloxacin, rifampicin and vancomycin were active against MRSA with MIC₈₀ of 1.56, 3.13, 1.56, <0.1, 1.56 µg/ml, respectively.