

## メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する抗生物質および消毒剤の効果

坂上 吉一・山崎 浩史・横山 浩

大阪府立公衆衛生研究所薬事指導部\*

増田 久子・高崎 中夫・谷藤 正明

日本製薬株式会社研究開発部

吉 永 哲 男

大阪府立成人病センター臨床検査科

田 中 美 智 男

国立大阪病院臨床検査科

松 尾 清 光

北野病院臨床検査科

(平成元年3月13日受付)

29株のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA, MIC $\geq$ 12.5  $\mu$ g/ml) と標準菌 (MSSA) 6株に対する10種類の抗生物質 [メチシリン, アンピシリン, セフトリアム, セフゾナム, ゲンタマイシン, ドキシサイクリン (DOXY), ミノサイクリン (MINO), ホスホマイシン (FOM), バンコマイシン (VCM) およびイミベネム] の最小発育阻止濃度 (MIC) および4種類の消毒剤 [塩化ベンザルコニウム液 (BAC), グルコン酸クロルヘキシジン液 (CHG), 塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液 (TG) およびポビドンヨード液 (PVP-I)] の殺菌力を検討した。

MSSA に対する10種抗生物質の MIC は, FOM を除いて 0.006~1.56  $\mu$ g/ml の範囲にあった。MRSA に対する各抗生物質の MIC<sub>50</sub> で表される抗菌活性は MINO(0.39  $\mu$ g/ml) > DOXY = VCM (0.78  $\mu$ g/ml) の順に強く, 他の7種抗生物質では 25  $\mu$ g/ml 以上であった。一方, これら抗生物質の MIC<sub>80</sub> と MIC<sub>20</sub> の2段階希釈率の差で表される抗菌効果のばらつきは, MINO, DOXY では3段階あったが, VCM の MIC<sub>80</sub> と MIC<sub>20</sub> は一致しており, VCM の作用が最も非特異的であった。したがって, 上記の3抗生物質については総合的な効力面で, 有効であることが示唆された。

4種消毒剤の MSSA に対する殺菌力試験の結果, BAC と PVP-I に同様の有効性が認められ, CHG と TG は10分以内には殺菌作用を示さなかった。MRSA に対する殺菌力試験の結果, 創傷部位の消毒用に汎用される PVP-I が, 最も強い殺菌効果を示した。主として手指等の消毒に汎用される消毒剤のうち, BAC が CHG および TG に比べ強い殺菌力を示した。BAC にエタノール (10~20%) または炭酸ナトリウム (0.01%) を添加することにより, 殺菌力が増強することが判明し, 特に MRSA に対してはエタノールの添加が, MSSA に対しては炭酸ナトリウムの添加が有効と推察された。

**Key words:** メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), 抗生物質, 消毒剤, 殺菌力試験, 塩化ベンザルコニウム

*Staphylococcus aureus* は代表的な感染症起因菌であり, 術後感染や呼吸器感染等で問題となっている<sup>1,2)</sup>。現在, MRSA の治療には各種抗生物質が使用されているが, 完全な治療法が確立されていないのが実情であ

る<sup>3,4)</sup>。このため, 治療剤としてより適切な抗生物質を選別すると同時に, MRSA の感染防止の面より適切な消毒剤を選別する必要がある。

MRSA に対する各種抗生物質の効果については, 最

小発育阻止濃度 (MIC) の測定を中心とした抗菌力の比較あるいは *in vivo* 効果等が検討されている。一方、MRSA に対する各種消毒剤の殺菌力については、抗生物質の場合と比べ、その報告例が少なく、わずかに小林ら<sup>3)</sup>、HALEY ら<sup>6)</sup>および MYCOCK ら<sup>7)</sup>の報告があるのみである。

そこで、著者らは、大阪市内3病院の臨床現場から分離した29株のMRSAに対する抗生物質のMIC測定、さらに、各種消毒剤の殺菌力についても合わせて比較検討し、消毒剤を用いるMRSA感染対策面で知見を得たので報告する。

## I. 材料および方法

### 1. 供試菌

大阪府立成人病センター、国立大阪病院および北野病院にて分離されたMRSA 29株、ならびに(財)発酵研究所より譲渡された感受性の標準菌(MSSA) 6株を実験に供した。いずれの株もSCD培地(日本製薬)で37°C、20時間培養し試験菌液とした。分離されたMRSA 29株についてはAPIスタフ(API SYSTEM S.A.)を用いて同定した。APIシステムによるMRSAのコード番号は6736142が12株、6736143が2株、6736153が10株、6736052が2株、6736053が2株および6736051が1株であり、いずれも*S. aureus*と同定された。

### 2. 抗生物質

ペニシリン系のmethicillin (DMPPC, 萬有製薬)およびampicillin (ABPC, 藤沢薬品工業)、セフェム系のcefotiam (CTM, 武田薬品工業)およびcefuzonam (CZON, 武田薬品工業)、アミノ配糖体系のgentamicin (GM, エッセクス日本)、テトラサイクリン系のdoxycycline (DOXY, ファイザー製薬)およびminocycline (MINO, 日本レダリー)、ホスホマイシン系のfosfomicin (FOM, 明治製薬)、ポリペプチド系のvancomycin (VCM, 塩野義製薬)およびカルバペネム系のimipenem/cilastatin sodium (IPM/CS, 萬有製薬)を用いた。いずれの供試抗生物質も滅菌蒸留水で適時希釈し、実験に供した。

### 3. 消毒剤

塩化ベンザルコニウム液 (BAC, 日本製薬)、グルコン酸クロルヘキシジン液 (CHG, I.C.I. ファーマー)、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液 (TG, 日本商事)およびポビドンヨード液 (PVP-I, 明治製薬)を滅菌蒸留水で適時希釈し、実験に供した。エタノールならびに炭酸ナトリウムの添加効果を調べる実験では、10%~40%エタノール溶液ならびに0.01%炭酸ナトリウム溶液を用い、0.1% BACエタノール溶液ならびに0.1% BAC-0.01%炭酸ナトリウム溶液を調製した。

## 4. MIC 測定

日本化学療法学会標準法<sup>8)</sup>に準じ、供試菌液を約 $10^6$  CFU/mlに調整し、マイクロプランター(佐久間製作所)にて、各薬剤含有Mueller-Hinton寒天培地(DIFCO)に接種し、37°C、18時間培養後、MICを求めた。薬剤濃度は6,400  $\mu\text{g/ml}$ から2倍系列希釈で0.006  $\mu\text{g/ml}$ までの21段階とした。各MICの希釈段階率をもとに、相関行列を用いる標準化した変量について主成分分析を行なった<sup>9-11)</sup>。

## 5. 殺菌力試験

城野等の方法<sup>12)</sup>を準用し、マイクロプレート(Greiner)に所定濃度の消毒剤250  $\mu\text{l}$ を入れ、各供試菌液10  $\mu\text{l}$ を加え、25°Cでインキュベートした。1分後、5分後および10分後に各反応混液をプラスチックエーゼ(Elkey Products)で10  $\mu\text{l}$ ずつ分取し、SCDLP培地(日本製薬)3mlに加え、37°C、48時間培養後、菌の生育の有無を調べた。

## II. 実験結果

### 1. 10種抗生物質のMICによる効力評価

APIスタフで*S. aureus*と確認された臨床分離株のDMPPCに対するMICを求め、12.5  $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す菌株をMRSAとし、MSSA 6株と合わせ、他の供試抗生物質に対するMICを求めた結果をTable 1に示した。さらに、各抗生物質毎にMICの最低値(MIC<sub>min</sub>)、MIC<sub>20</sub>、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>およびMICの最高値(MIC<sub>max</sub>)をFig. 1に示した。MIC<sub>50</sub>はMINOが最も低く(0.39  $\mu\text{g/ml}$ )、ついでDOXYとVCMが0.78  $\mu\text{g/ml}$ であった。MINOとDOXYのMIC<sub>80</sub>は、それぞれ0.78および1.56  $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC<sub>50</sub>より一段階高い濃度であったが、VCMでは同じ値であった。

Fig. 2 AにMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>20</sub>とMIC<sub>80</sub>の2段階希釈率の差を、Fig. 2 BにMICの希釈値をもとに主成分分析法を行ない、得られた各抗生物質の第1~第2主成分得点の散布図を示した。抗生物質のMIC<sub>50</sub>と第1主成分得点との間には高い相関性が認められ( $r=0.989$ ,  $p<0.01$ )、第1主成分は全般的な抗菌活性強度を示していた。MIC<sub>80</sub>とMIC<sub>20</sub>との希釈率の差と第2主成分得点の間にも相関性が認められ( $r=0.76$ ,  $p<0.05$ )、第2主成分は抗生物質の効力の選択性(特異性)を示していた。第1主成分の寄与率は87.9%であり、第2主成分を合わせた累積寄与率は93.7%であった。

### 2. マイクロプレート法による殺菌力試験

#### 1) 各種消毒剤の殺菌力試験

0.1%での各種消毒剤のMRSA 29株およびMSSA 6株に対する殺菌力試験の結果をFig. 3およびFig. 4

Table 1. Susceptibility of 6 strains of standard *Staphylococcus aureus* and 29 strains of MRSA to 10 antibiotics

No.	IFO No. <sup>1)</sup> or API No. <sup>2)</sup>	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		DMPPC	ABPC	CTM	CZON	GM	DOXY	MINO	FOM	VCM	IPM/CS
A	IFO 12732 <sup>1)</sup>	1.56	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	6.25	0.78	0.012
B	IFO 3060	0.78	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	12.5	1.56	0.012
C	IFO 3183	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	25	0.78	0.012
D	IFO 3761	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	25	0.78	0.012
E	IFO 12712	0.78	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	50	1.56	0.012
F	IFO 13276	0.78	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	12.5	0.78	0.006
1	6736142 <sup>2)</sup>	200	12.5	100	100	12.5	0.2	0.1	6,400	0.78	1.56
2	6736143	1,600	12.5	800	200	200	0.2	0.1	6,400	0.78	25
3	6736142	1,600	12.5	800	200	50	0.2	0.1	6,400	0.78	25
4	6736143	800	12.5	400	200	100	0.2	0.1	6,400	0.78	25
5	6736153	200	25	200	200	0.2	0.2	0.1	200	0.39	3.12
6	6736142	800	12.5	800	200	50	0.2	0.1	6,400	0.78	25
7	6736153	25	12.5	25	6.25	25	1.56	0.78	3,200	0.78	0.05
8	6736142	800	100	400	200	25	0.39	0.39	6,400	0.78	25
9	6736142	400	12.5	200	200	400	1.56	0.78	6,400	0.78	25
10	6736142	1,600	25	400	400	100	1.56	0.78	6,400	1.56	25
11	6736153	1,600	25	800	400	800	1.56	0.78	6,400	1.56	50
12	6736153	1,600	25	400	200	50	12.5	0.78	6,400	0.78	25
13	6736142	800	12.5	200	200	100	0.78	0.78	6,400	0.78	6.25
14	6736142	400	12.5	200	200	25	0.78	0.78	6,400	0.78	25
15	6736052	1,600	25	400	200	100	0.78	0.78	6,400	0.78	25
16	6736051	800	25	400	200	50	0.78	0.78	6,400	0.78	25
17	6736053	100	25	200	100	50	12.5	6.25	6,400	0.78	0.1
18	6736153	400	25	200	200	3.12	0.2	0.1	12.5	0.78	1.56
19	6736153	400	12.5	200	200	25	0.2	0.1	800	0.78	1.56
20	6736153	25	50	200	100	50	0.2	0.1	1,600	0.78	0.39
21	6736153	400	100	200	100	25	12.5	12.5	6,400	0.78	6.25
22	6736153	50	25	100	50	100	0.78	0.78	100	0.78	0.05
23	6736142	800	25	400	200	50	0.2	0.1	6,400	0.78	25
24	6736142	1,600	25	800	200	50	0.2	0.1	6,400	1.56	25
25	6736053	25	25	100	50	50	0.78	0.1	100	0.78	0.025
26	6736052	1,600	25	400	200	100	0.2	0.78	6,400	0.78	25
27	6736153	25	50	100	50	50	0.2	0.1	12.5	0.78	0.1
28	6736142	1,600	25	800	200	50	0.78	0.39	6,400	0.78	50
29	6736142	3,200	25	800	400	200	0.78	0.78	6,400	0.78	50

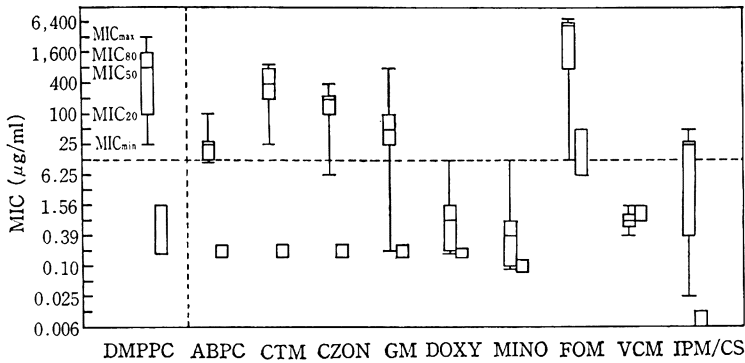
<sup>1)</sup> The standard strains of *Staphylococcus aureus* were purchased from the Institute for Fermentation of Osaka.

<sup>2)</sup> These numbers were detected by API staph.

DMPPC: methicillin, ABPC: ampicillin, CTM: cefotiam, CZON: cefuzonam, GM: gentamicin,

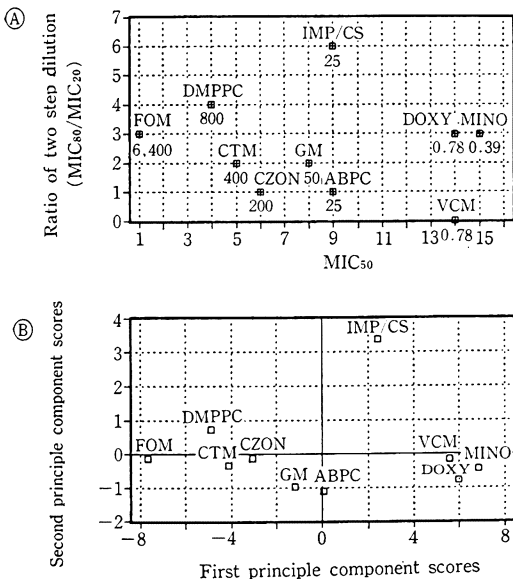
DOXY: doxycycline, MINO: minocycline, FOM: fosfomycin, VCM: vancomycin,

IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium



DMPPC : methicillin, ABPC : ampicillin, CTM : cefotiam, CZON : cefuzonam, GM : gentamicin, DOXY : doxycycline, MINO : minocycline, FOM : fosfomycin, VCM : vancomycin, IPM/CS : imipenem/cilastatin sodium

Fig. 1. MIC ranges of 10 antibiotics against 29 strains of MRSA and 6 strains of the standard strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA). Results of MRSA and MSSA strains are shown on the left and right sides of each test antibiotic, respectively

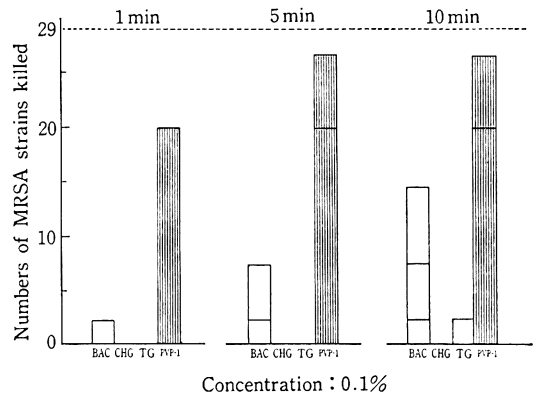


DMPPC : methicillin, ABPC : ampicillin, CTM : cefotiam, CZON : cefuzonam, GM : gentamicin, DOXY : doxycycline, MINO : minocycline, FOM : fosfomycin, VCM : vancomycin, IPM/CS : imipenem/cilastatin sodium

Fig. 2. Evaluation of the activity of 10 antibiotics against MRSA strains

に示した。

MRSA 29 株のうち、10 分間で殺菌できなかった菌株は BAC で 15 株、CHG で 29 株すべて、TG で 27 株、PVP-I で 3 菌株であった。1 分以内で殺菌できた MRSA 株は BAC で 2 株、CHG および TG では認めら



BAC : benzalkonium chloride, CHG : chlorhexidine digluconate, TG : alkyldiaminoethylglycine hydrochloride, PVP-I : povidone iodine

Fig. 3. Bactericidal activity of commercial disinfectants against MRSA strains

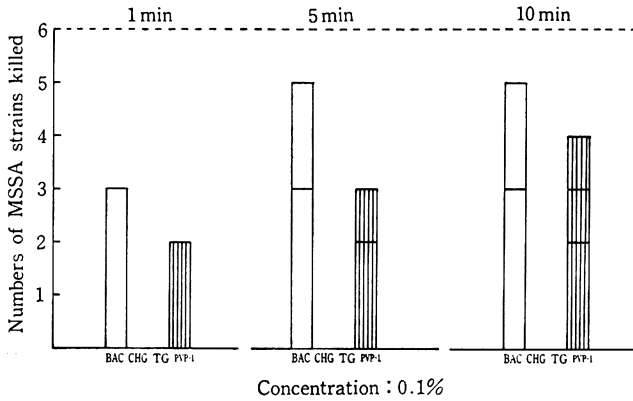
れず、PVP-I では 20 株であった。

MSSA 6 株では、BAC で 3 株が 1 分以内に、5 株が 5 分以内に殺菌されたが、1 株は 10 分以内には殺菌されなかった。PVP-I では 1 分以内に 2 株、5 分以内に 3 株、10 分以内に 4 株を殺菌した。CHG および TG ではいずれの MSSA 株も 10 分以内に殺菌されなかった。

2) BAC の殺菌効果

BAC 0.1%、0.25% および 0.5% における MRSA 29 株および MSSA 6 株に対する殺菌力を調べた結果を Fig. 5 および Fig. 6 に示した。

MRSA 29 株のうち、10 分間で殺菌できなかった菌株は 0.1% では 15 株であったが、0.25% では 1 株まで



BAC : benzalkonium chloride, CHG : chlorhexidine digluconate, TG : alkyldiaminoethylglycine hydrochloride, PVP-I : povidone iodine  
 Fig. 4. Bactericidal activity of commercial disinfectants against MSSA strains

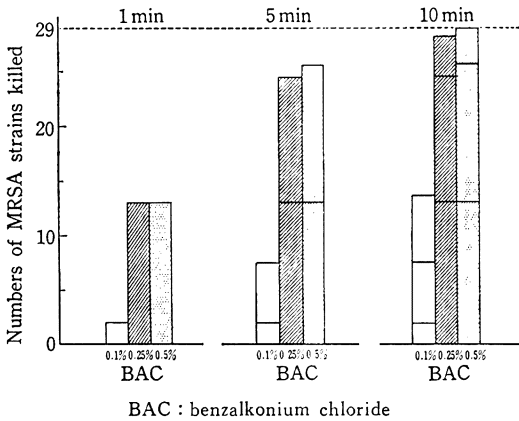


Fig. 5. Bactericidal activity of benzalkonium chloride against MRSA strains

減少し、0.5% ではすべての菌株を殺菌した。また、BAC 濃度が 0.5% のときは MRSA 29 株中 13 株を 1 分以内に殺菌した。

MSSA 6 株では、0.25% のとき 10 分以内に 6 株すべてを、また、0.5% では 5 分以内に 6 株すべてを殺菌した。

3) BAC の殺菌力に及ぼすエタノールまたは炭酸ナトリウム (0.01%) の効果

BAC の MRSA および MSSA への殺菌力に及ぼすエタノールまたは炭酸ナトリウム (0.01%) の効果を調べた結果を Fig. 7 および Fig. 8 に示した。

MRSA 29 株に対する殺菌時間は添加エタノール含量が増大するに従い短縮され、10% エタノールを添加することにより、MRSA 29 株を 10 分以内に、20% エタ

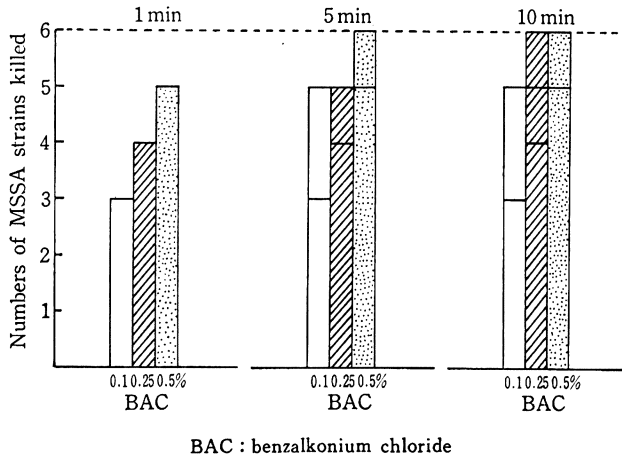


Fig. 6. Bactericidal activity of benzalkonium chloride against MSSA strains

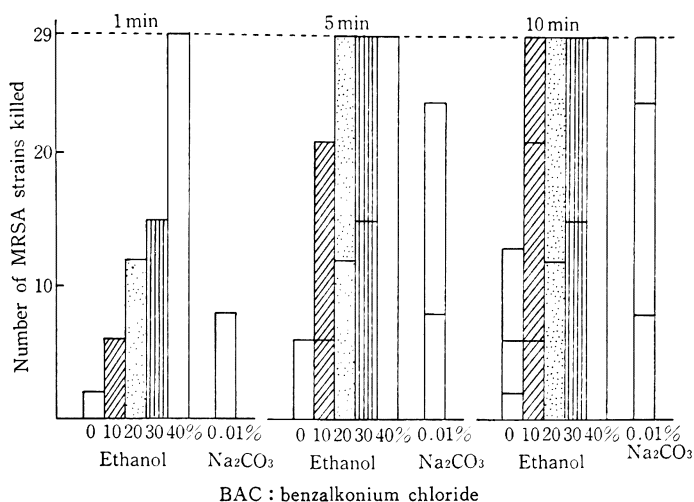


Fig. 7. Effect of ethanol or 0.01% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> on the bactericidal activity of benzalkonium chloride against MRSA strains

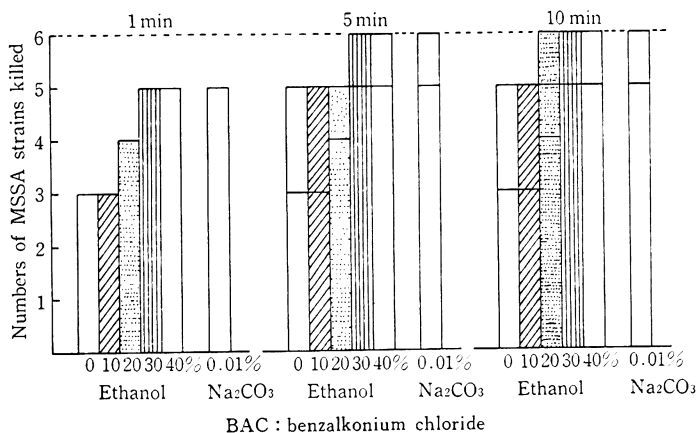


Fig. 8. Effect of ethanol or 0.01% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> on the bactericidal activity of benzalkonium chloride against MSSA strains

ノールを添加することにより、5分以内に殺菌した。また、40% エタノールの添加では MRSA 29 株を1分以内に殺菌した。

炭酸ナトリウム (0.01%) を添加した場合は、1分以内に MRSA 8 株、5分以内に 24 株、10分以内に 29 株すべてを殺菌した (Fig. 7)。

MSSA 6 株に対する殺菌時間についても添加エタノール含量が増大するに従い短縮され、20% エタノールを添加することにより、MSSA 6 株を10分以内に、30% エタノールを添加することにより、5分以内に殺菌した。

炭酸ナトリウム (0.01%) を添加した場合は、1分以内に MSSA 5 株、5分以内に 6 株すべてを殺菌した (Fig. 8)。

### III. 考 察

大阪府立成人病センター、国立大阪病院および北野病院において分離され、API スタッフによって6種類のコードに分類された MRSA 29 株と標準 MSSA 6 株を対象に、10 種抗生物質の MIC および4 種消毒剤の殺菌力を調べた。本研究に用いた抗生物質では、VCM、DOXY および MINO の各 MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> は他の7種化合物に比べて小さい値を示した (Figs. 1, 2A)。抗生物質の MIC をもとにした主成分分析の結果、本実験条件下では、得られた MIC の持つ情報のうち、全般的な抗菌活性強度の寄与が 87.9% であり、さらに抗生物質の効果の特異性を合わせると、累積寄与率は 93.7% となった。これらの因子は、それぞれ MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> と MIC<sub>20</sub> との希釈率の差により簡便に表せることが判明

した (Fig. 2)。したがって、今回の実験条件下における結論として、MRSA に対する抗菌力の点では MINO が、非特異性 (非選択性) の点では VCM が最も優れており、供試抗生物質の中では、テトラサイクリン系の DOXY, MINO およびポリペプチド系の VCM が総合的な抗菌効果の点でいずれも有効と判定された。

MRSA に対する MIC の低かった抗生物質のうち、MINO および DOXY は静菌力が主で殺菌力は弱く、免疫能が低下した患者には充分効果を示さないケースが報告されている<sup>13)</sup>。VCM は腎毒性を有し、視神経毒であることが知られている<sup>14)</sup>。MRSA に対し、抗菌力を示す抗生物質としてリファンピシンがあるが、耐性菌が出現しやすく<sup>13)</sup>、さらに肝毒性があり<sup>14)</sup>注意が必要であるとされている。現在、MRSA に対する治療法としては FOM とセフェム系抗生物質の併用も行なわれているが、必ずしも効果を示していない<sup>4,15)</sup>。以上の知見を考え合わせると、MRSA に対する MIC が低く、殺菌力が強く、かつ安全性面でも問題が少なく、しかも確実に効果を示す抗生物質を選定することは現状では困難であると考えられる。

病院内での MRSA 対策としては感染した患者を適切な薬剤で治療することはもとより、医療従事者の手指消毒、院内環境および医療器具類の消毒を徹底することが必要不可欠であると考えられる。

PVP-I の MRSA に対する殺菌力については小林ら<sup>9)</sup>および HALEY ら<sup>6)</sup>の報告と同様、比較的良好な結果を得た (Fig. 3)。MRSA に感染した術後部位や創傷部位等を PVP-I で清拭・塗布することによって、良好な殺菌効果が期待されるものと考えられる。

ベースン法として手指消毒に汎用されている 3 種消毒剤のうち、CHG および TG は 0.1% ではほとんど効果を示さなかった (Fig. 3)。BAC は 0.1% では効果を示さなかった株も一部認められたが、濃度を 0.25~0.5% と上げることにより MRSA への殺菌効果が高まり、ほとんどの株に効果を示すことが認められた (Fig. 5)。

手指消毒用としては BAC にエタノールを 10~20% 添加して用いることにより、また、院内環境および医療器具類の消毒用としては BAC に炭酸ナトリウム (0.01%) を添加することにより MRSA への殺菌力を高めることができると推察される (Fig. 7)。城野ら<sup>10)</sup>は BAC にエタノールまたは炭酸ナトリウム (0.01%) を添加することにより一般細菌に対する殺菌力が増強することを報告している。本研究においても、エタノールまたは炭酸ナトリウムの添加が MRSA に対して、一般細菌の場合と同様に、BAC の増強作用を示すことが判明した。0.1% BAC の MRSA および MSSA への殺菌力に及ぼ

すエタノールまたは炭酸ナトリウム (0.01%) の添加効果を比較した場合、今回の実験条件下では MRSA に対してはエタノールの添加が、MSSA に対しては炭酸ナトリウム (0.01%) の添加がより有効と考えられた。したがって、菌の抗生物質に対する感受性の割合によって添加剤を選択することがより適切なブドウ球菌感染予防対策であろうと考えられる。桑田ら<sup>17)</sup>は MRSA で汚染された重症病室を水の代わりに炭酸ナトリウム (0.01%) を添加した BAC を用いて拭き掃除をすることにより、MRSA が病室より消失することを報告している。また、医療用医薬品の再評価においては<sup>18)</sup>、医療用具を厳密に消毒する際には器具をあらかじめ 2% 炭酸ナトリウム水溶液で洗い、その後 BAC (0.1%) 水溶液中で 15 分間煮沸するとされており、炭酸ナトリウム水溶液の使用の有用性が示されている。

本研究における以上の知見より、エタノール (10~20%) あるいは炭酸ナトリウム (0.01%) の添加により BAC の MRSA に対する殺菌力の増強効果が裏付けられるものと推察される。

## 文 献

- 1) 加藤康道：原因菌 (検出菌) からみた抗菌剤の選択。抗菌剤の選び方と用い方, 83 頁, 新興医学出版, 1986
- 2) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子: MRSA の現状。日本臨床 46: 179~188, 1988
- 3) 深谷牧子, 稲松孝思: 老年者における MRSA 感染症の現況。臨床と微生物 15: 174~177, 1988
- 4) 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
- 5) 小林寛伊, 都築正和, 細瀬和成: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する消毒剤の効果。手術部医学 8: 477~480, 1987
- 6) HALEY C E, MARLING-CASON M, SMITH J W, LUBY J P, MACKOWIAK P A: Bactericidal activity of antiseptics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 21: 991~992, 1985
- 7) MYCOCK G: Methicillin/antiseptic-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 26: 949~950, 1985
- 8) 五島瑛智子, 徐慶一郎, 河喜多龍祥, 小酒井望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 9) 村上英也: 麴菌の分類学的研究 (第 15 報), 406 株の成分分析。醸試報 142: 32~51, 1970
- 10) 山岡 清: マイコンによる薬物体内動態解析法, 188~195 頁, 南山堂, 1987
- 11) 田中 豊, 垂水共之, 脇本和昌: パソコン統計解析ハンドブック, II 多変量解析編, 160~175 頁, 共立出版, 1984

- 12) 城野久美子, 上村都美子, 久野光造, 東出栄治: 塩化ベンザルコニウム及びグルコン酸クロルヘキシジンの殺菌力と殺菌速度。薬学雑誌 105: 751~759, 1985
- 13) 横田 健: MRSA の耐性機構と対策。日本臨床 46: 189~200, 1988
- 14) 神田佳代子, 横田 健: 最近分離した高度メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の 13 薬剤に対する感受性。Chemotherapy 36: 289~293, 1988
- 15) 菅野治重, 渡辺正治, 落合武徳, 陳 瑞明, 加藤繁次, 菊池典雄, 黒崎知道, 宇塚良夫: 黄色ブドウ球菌感染症と cephem 剤との併用療法の有用性について (その 1) —臨床効果について—, 第 36 回日本化学療法学会総会・講演要旨集, 175 頁, 1988
- 16) 城野久美子, 東出栄治: 塩化ベンザルコニウムおよびグルコン酸クロルヘキシジンに対する細菌の抵抗性。防菌防黴 14: 541~550, 1986
- 17) 桑田紀代恵, 座間和子, 津島キヨ子, 山本道子, 高橋孝行, 国分勝弥, 田浦勇二, 桜井 馨, 松本 文夫, 今井健郎: 重症病室での MRSA の院内感染発生と対策について。環境感染 3: 57, 1988
- 18) [医療用] 再評価医薬品集 (No. 1~No. 21), 366~367 頁, 薬業時報社, 1984



ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ANTIBIOTICS  
AND DISINFECTANTS AGAINST STRAINS  
OF METHICILLIN-RESISTANT  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

YOSHIKAZU SAKAGAMI, HIROSHI YAMAZAKI  
and HIROSHI YOKOYAMA

Division of Pharmaceutical Affairs, Osaka Prefectural Institute of Public Health,  
1-3-69 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537, Japan

HISAKO MASUDA, ATSUO TAKASAKI  
and MASAOKI TANIFUJI

Division of R & D, Nihon Pharmaceutical Co. Ltd.

TETSUO YOSHINAGA

Department of Clinical Investigation, The Center for Adult Diseases, Osaka

MICHIO TANAKA

Department of Clinical Investigation, Osaka National Hospital

KIYOMITSU MATSUO

Department of Clinical Investigation, Kitano Hospital,  
Tazuke Kofukai Medical Research Institute

Against 29 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, MIC $\geq$ 12.5  $\mu$ g/ml) clinically isolated in three hospitals in Osaka and 6 standard strains (MSSA), the antibacterial activity of 10 antibiotics, methicillin, ampicillin, cefotiam, cefuzonam, gentamicin, minocycline (MINC), doxycycline (DOXY), fosfomycin, vancomycin (VCM) and imipenem/cilastatin sodium and the bactericidal activity of 4 disinfectants, benzalkonium chloride (BAC), chlorhexidine digluconate (CHG), alkyldiaminoethylglycine (TG) and povidone iodine (PVP-I) were investigated by time-kill kinetic studies to clarify susceptibility to the drug.

MICs of 10 antibiotics against 6 MSSA strains were between 0.006–1.56  $\mu$ g/ml except in the case of FOM. BAC and PVP-I had strong bactericidal activity against MSSA strains, but CHG and TG did not kill MSSA strains within 10 min.

The MIC<sub>50</sub> of MINO, DOXY and VCM were 0.39, 0.78 and 0.78  $\mu$ g/ml, but those of the other antibiotics tested were above 25  $\mu$ g/ml. The MIC<sub>80</sub> of DOXY and MINO were 3 times larger than those of MIC<sub>20</sub> in a ratio of two step dilution, but The MIC<sub>80</sub> of VCM was equal to its MIC<sub>20</sub>. These results indicated that DOXY, MINO and VCM showed stronger antibacterial activity than the other antibiotics tested in this study.

BAC and PVP-I killed standard strains effectively. PVP-I, mainly used in wound sites, had the strongest bactericidal activity against MRSA strains. The bactericidal activity of BAC against MRSA strains was stronger than that of CHG and TG. By addition of 10–20% ethanol or of 0.01% sodium carbonate to BAC, its bactericidal activity against the MRSA strains was notably increased as compared with 0.1% BAC alone.