

本邦における病原性の明確な黄色ブドウ球菌

— 4年間の薬剤感受性と coagulase 型別の変化 —

松本 慶蔵・高橋 淳・宍戸 春美*¹・渡辺貴和雄

力富 直人・鈴木 寛・吉田 俊昭

長崎大学熱帯医学研究所内科*

*¹ 国立療養所東京病院呼吸器内科

(昭和 63 年 11 月 11 日受付)

全国 19 施設の協力を得て 1986 年 9 月から 1987 年 5 月までに分離された病原性明確な黄色ブドウ球菌 269 株の検討を行ない、前回 1982 年から 1983 年調査時と比較した。MRSA の分離頻度は 43% で前回より約 9% 増加し、 β -lactam 剤を含む多くの薬剤で耐性菌の増加が認められた。MINO, ST にもそれぞれ 17.4%, 18.6% に耐性菌が増加していたが、HBK, RFP, VCM に対する耐性菌はまったく増加しておらず、またこれらの薬剤の β -lactam 剤との交叉耐性も前回同様あまり数多くはなかった。

検体別では、喀痰、膿由来株での耐性化が他の検体に比し、顕著であった。

coagulase 型別試験の結果、高度耐性、多剤耐性株は IV 型から II 型に移っており、また MSSA と MRSA で型別分布に大きな差異が認められた。さらに MRSA の院内感染菌としての性格が明らかとなった。

Key words: 黄色ブドウ球菌, 薬剤感受性, MRSA, Coagulase 型, 院内感染

1980 年代に入り methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症が本邦でも問題となり、以後現在まで優れた報告^{1,2)}がある。MRSA は高度耐性、多剤耐性を獲得しても毒力が低下せず、重症でかつ難治性感染症を引き起こすこと³⁻⁶⁾も明らかとなっており、その対策には多くの問題点を抱えている。

私共は先に全国 45 施設の協力を得て 1982 年 4 月から、1983 年 5 月までの病原性明確な黄色ブドウ球菌に対し細菌学的・臨床的な検討を加え本誌に発表⁷⁻⁹⁾した。その時には全国の MRSA の分離頻度は 34%、その地方的偏りはなく、多剤耐性菌の院内流行を示唆する結果は明らかではなかった。また coagulase 型別を施行し、この分類は施設別の特徴を把握でき、多剤耐性菌による院内感染症の調査・追跡が可能であることから、その重要性を指摘した。またこの時点での全国的な多剤耐性菌の coagulase 型別は IV 型が優勢であった。さらには MRSA は十分な対策を講じない限り今後も増加するであろうと結論した。その後の 4 年間で本菌がどのように変化したかを検討するために全国的規模にて同様の調査を行ない、第 27 回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ですでに発

表¹⁰⁾した。今回さらに検討を加えたので報告する。

I. 方 法

1. 研究期間ならびに研究施設

1986 年 9 月から 1987 年 5 月までの期間において、Table 1 に示す 19 施設より送付された病原性明確な *Staphylococcus aureus* (以下 *S. aureus*) 286 株のうち、同一時期に、同一患者より提出された株を除外した 269 株について検討を行なった。

2. 各種抗菌剤の抗菌力の測定

46 薬剤について最小発育阻止濃度 (MIC) 測定を施行した。

黄色ブドウ球菌の MIC 測定にあたっては、ディスク法および broth microdilution 法では small colony や light growth を示す耐性菌を見落とすために、前回と同様に日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) 測定を行なった。Mueller Hinton broth (BBL) を用いて 37°C, 18 時間培養後に菌液を調整し、被検菌液とした。接種菌液の菌量を同一の broth にて希釈、10⁶ cfu/ml としたものをタイピングアパラーツ D 型を用い MIC 測定用薬剤含有寒天培地に接種した。薬剤含有寒天培地は Mueller-Hinton agar

Table 1. Cooperators

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University	
Department of Internal Medicine, Sapporo Railway Hospital	YOMEI HIRAGA
Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital	MASATO HAYASHI, TOSHIMITSU TOYOSIMA
Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital	KOHICHI YOKOYAMA
Central Laboratories, Tohoku University	ICHIYO HONDA
First Department of Internal Medicine, Tohoku University	TAMOTSU TAKISIMA, KIYO NISHIOKA
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University	KOHTARO OHIZUMI
Iwaki Kyouritsu General Hospital	IZUMI HAYASHI
Department of Respiratory Diseases, Saitama Cancer Center	YUKIO NOGUCHI
Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital	HIROICHI TANIMOTO
Suibarago Hospital	FUSANOSUKE YAMASAKU
Shinrakuen Hospital	TSUTOMU SEKINE
Center of Adult diseases, Osaka	TOHRU MASAOKA
Nara Prefectural University	OSAMU HARIGANE
Aino Hospital	TASUKU SAKAMOTO
Iki Public Hospital	MASAKAZU TAKASUGI, YOSIAKI UTSUNOMIYA, SOHICHIRO YAMAUTI
First Department of Internal Medicine, Kumamoto University	MASAYUKI ANDO
Central Laboratories, Kumamoto University	NOBUHISA YAMANE
Okinawa Prefectural Chubu Hospital	SEISHIRO MIYAGI
Naha City Hospital	SHIGEKAZU TERUKINA

(BBL) を使用し、MIC 判定は 37°C、18 時間培養後に行なった。MRSA は、methicillin に対する MIC 値が 12.5 µg/ml 以上を示す株とした。

S. aureus に対する抗菌力を測定した 46 薬剤のうち、ampicillin (ABPC), methicillin (DMPPC), cloxacillin (MCIPC), imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS), cephalothin (CET), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), latamoxef (LMOX), flomoxef sodium (FMOX), cefuzonam (CZON), gentamicin (GM), habekacin (HBK), erythromycin (EM), clindamycin (CLDM), minocycline (MINO), chloramphenicol (CP), fosfomycin (FOM), ofloxacin (OFLX), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), rifampicin (RFP), vancomycin (VCM) 21 薬剤を、前回と比較するために今回取上げた。

また、各薬剤における耐性菌の定義は前回と同じ基準である。すなわち β-lactam 剤、OFLX, FOM, ST においては MIC ≥ 12.5 µg/ml を示す株、GM, HBK,

EM, CLDM, MINO, CP, RFP, VCM においては MIC ≥ 6.25 µg/ml を示す株を各薬剤に対する耐性株とし、高度耐性とは β-lactam 剤においては MIC > 100 µg/ml を示す場合を、その他の薬剤においては MIC ≥ 100 µg/ml と定義した。

3. Coagulase 型判定試験

黄色ブドウ球菌を brain heart infusion broth 3 ml に接種し、37°C にて 4 日間培養後、3,000 rpm で 30 分間遠心した後その上清を使用した。上清 0.1 ml に I 型から VIII 型までの coagulase 型血清 (デンカ生研) およびコントロールとして正常希釈ウサギ血清を 0.1 ml 加え、37°C にて 1 時間静置する。さらに正常希釈ウサギ血漿 (デンカ生研) 0.2 ml を加え、37°C 1 時間ないし 2 時間さらに 24 時間静置後、凝固状態を観察し凝固の認められない型をその黄色ブドウ球菌の coagulase 型と判定した。なお、I 型から VIII 型およびコントロールすべてに凝固が認められない菌株については黄色ブドウ球菌を brain heart infusion broth (BBL) に接種後、

Table 2. Sensitivity distribution of *S. aureus* to 10 β -lactam antibiotics (269 strains)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
MSSA				2	10	19	16	34	32	18	10	7	4	1						1.56	12.5
MRSA	1								2	2	12	37	35	24	3				50	100	
MSSA				1	24	95	20	3	2	4	2		1	1	1				0.39	0.78	
MRSA						2	6	5	10	5	3	7	10	13	6	12	12	24	100	>800	
MSSA				3	18	10	30	70	23										3.13	6.25	
MRSA									4	10	14	8	9	11	25	34			800	>800	
MSSA				1	8	109	3	2	3	1	1	3	3						0.1	0.2	
MRSA						1	7	3	6	3	6	8	5	27	29	13	1		100	200	
MSSA				2	23	80	31	4	1	2	4	3	2	2	2				0.39	0.78	
MRSA								1	7	2	6	13	17	34	33	2			100	200	
MSSA				1	12	62	54	10	1	4			2	3	4	1			1.56	3.13	
MRSA								3	8	4	9	5	13	21	28	22	2		200	800	
MSSA				1	12	105	20	2	1	5	7	1							1.56	3.13	
MRSA								1	7	11	12	36	38	9	1				50	100	
MSSA								5	94	41			1	2	6	1	4		6.25	12.5	
MRSA									2			2	7	9	14	7	23	51	800	>800	
MSSA				6	29	100	5	2	1	2	7	2							0.78	0.78	
MRSA	1						2	9	7	12	14	24	27	19					50	100	
MSSA				1	24	96	18	2	2	1	1	4	3	2					0.78	0.78	
MRSA								2	4	3	7	14	26	31	27	1			200	400	

Table 3. Sensitivity distribution of *S. aureus* to 11 antimicrobial agents without β -lactams (269 strains)

MIC (μ g/ml)	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	MIC ₅₀	MIC ₉₀
GM			1	5	29	39	55	3	1	1			8	5	3	1		3	0.78	6.25
					6	1	2	2	1	3	5	12	36	22	11	9		5	50	>100
HBK					6	34	64	33	11	1	4								0.78	1.56
						2	30	52	16	6	6	2	1						1.56	3.13
EM			3	9	35	54	16		1									36	0.39	>800
						3	1	1						1				106	>800	>800
CLDM			5	5	21	87	10	1	1	1	1	1	1	1	1	4	8	6	0.1	50
			2	1	8	15	2	1	1	1					2	45	38		800	>800
MINO			10	1	1	23	74	36	3	3									0.39	0.78
					2	4	20	31	10	4	6	30	8						1.56	12.5
CP							1		18	19	108	6		1	1				12.5	12.5
									2	8	62	14	4	3	19	3			12.5	100
FOM							1	4	12	18	35	46	21	8	1	2	2	3	25	50
								1		5	9	20	14	7	2	16	11	30	200	>800
OFLX							28	94	21	3	3	3	1	1					0.78	1.56
					1	15	63	11	15	1		5	3	1					0.78	1.56
ST							10	42	48	33	16	5							3.13	12.5
							6	26	33	21	26	1	2						3.13	12.5
RFP			40	47	54	9		1	1									2	0.025	0.025
			33	44	28	6	1		1	2									0.025	0.05
VCM							2	90	60	1									0.78	1.56
							1	40	63	11									1.56	1.56

37°Cにて6時間振盪培養後、同様に施行した。

II. 結 果

1. 検体内訳

今回検討した検体内訳は、喀痰が124検体と最も多く、次いで耳漏が45検体、皮膚由来の膿が36検体、以下血液14検体、皮膚以外の膿12検体、尿12検体、咽頭11検体、その他15検体であった。その他の検体とは、髄液、胆汁、眼、骨髄、便である。そして、この検体の分布は前回調査時とほぼ同様であった。

2. 薬剤感受性

S. aureus に対する上記21薬剤の抗菌力を Tables 2, 3 に示した。β-lactam 剤については Table 2 に、その他の抗菌剤については、Table 3 に各々 MSSA (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*)、MRSA に分けて示した。なお、各薬剤の MIC は、上段が MSSA、下段が MRSA である。MSSA 154 株、MRSA 115 株で MRSA の分離率は 42.7% であった。

1) β-lactam 剤

β-lactam 剤の MRSA に対する抗菌力は MSSA に比べ低く、MSSA に対する MIC₅₀ 値が 0.1 μg/ml (IPM/CS)~6.25 μg/ml (LMOX) であるのに対し、MRSA に対しては 50 μg/ml (ABPC, CMZ, FMOX)~800 μg/ml (DMPPC, LMOX) と明確な差が認められる。ABPC に MIC₅₀ ≥ 12.5 μg/ml を示す耐性菌は約 50% であるが、MIC₅₀ > 100 μg/ml の高度耐性菌は約 1% と他の β-lactam 剤に比べて高度耐性菌の割合が低く、同様に CMZ, FMOX も高度耐性菌が他の β-lactam 剤より少なかった。DMPPC には 42.7% が耐性で、また全体の 29.3% が高度耐性菌であった。Cephem 系では、第1世代の CET が最も良い抗菌力を有しているが、一方、第3世代の LMOX には 70.2% が耐性菌であった。しかし本菌にまで抗菌力を広げた FMOX, CZON は耐性菌が、それぞれ 39.8%, 44.6% と CET と CTM の中間の抗菌力を示した。IPM/CS は、CET より若干良い抗菌力を有しているが、約 36.4% の耐性菌が存在した。β-lactam 剤において MSSA の感受性側では IPM/CS が最も抗菌力が良く、MSSA に対しては IPM/CS > MCIPC = CET > FMOX = CZON > CTM > CMZ の順に抗菌力が優れていた。MRSA はこれらの β-lactam 剤には感受性が低いが、DMPPC 以外の何れかの β-lactam 剤に感受性を有する株は 35 株 (30.4%) でそのうち MCIPC には 24.3% (28 株)、IPM/CS には 22.6% (26 株) が感受性を示した。一方すべての β-lactam 剤に対して耐性であった株は 78 株 (29.0%) またすべてに高度耐性を示した株は 8 株 (3.0%) 存在した。

2) β-lactam 剤以外の抗菌剤

その他の抗菌剤の成績を Table 3 に示す。MSSA と MRSA での MIC の変動の点から大きく3群に分けられる。

① 大きく変動する抗菌剤

GM, EM, CLDM, CP, FOM が、この群に含まれる。GM, EM, CLDM に対する感受性分布は共に、2峰性を示し、いずれも感受性菌は約 50% であり、しかも感受性菌の大部分は 0.78 μg/ml 以下に分布していた。しかし耐性菌は約 95% が高度耐性であり、この高度耐性菌のほとんどは MRSA であった。この3薬剤のうち CLDM に対しては 26.0% (30 株) が感受性であり、GM 10.4% (12 株)、EM 7% (8 株) より MRSA に対して良い抗菌力を有していた。CP, FOM には MSSA, MRSA 共に耐性菌が多くを占めているが、MRSA でより強い傾向が認められた。

② 1~2 管程度 MRSA で低下する抗菌剤

HBK と MINO は良好な抗菌力を有している。MINO は、MSSA の MIC₅₀, MIC₉₀ 値がそれぞれ 0.39, 0.78 μg/ml、MRSA でも 1.56, 12.5 μg/ml といずれも狭い範囲に分布し、しかも MSSA, MRSA 間の MIC 変動も 1~2 管程度であった。HBK も同様の成績であり、MSSA, MRSA の MIC₅₀ 値での比較では、0.78, 1.56 μg/ml、MIC₉₀ 値でも 1.56, 3.13 μg/ml と MSSA, MRSA とも抗菌力は優れており、MSSA, MRSA 間の MIC 変動も 2 管程度であった。また MINO に 17.4%, HBK で 7.4% に耐性株が認められたものの高度耐性菌は存在しなかった。

③ まったく影響のない抗菌剤

OFLX, ST, RFP, VCM の4剤は、いずれも優れた抗菌力を有し、耐性菌は ST で約 18.6%, OFLX で 6.3%, RFP が 1.5% といずれも他の薬剤に比べて少なく、また VCM には耐性菌が存在しなかった。さらには、これらの4薬剤は、MSSA, MRSA 間での MIC 値の変動がほとんど認められないという特徴も有していた。

MINO, RFP に対する耐性株については後述する。

3. β-lactam 剤耐性菌

すべての β-lactam 剤に耐性であった菌株に対し検討を加えた。

1) MIC₅₀ ≥ 12.5 μg/ml

すべての β-lactam 剤に耐性であった株は 78 株 (全株の 29%) で、検体別では喀痰が 45 株 (全喀痰に対して 36.2%), 膿 15 (同 31.3%), 耳漏 2 (同 4%), 血液 2 (同 14.3%), 尿 6, その他 8 株と耳漏で低い分離率であった。後述する coagulase 型別では、II 型 50 株、IV 型 14 株、VII 型 6 株、他 8 株と、MRSA の

coagulase 型別に対する比では、II型が 90.9% (50/55) と、分離された MRSA のうちII型の MRSA は約 91% が、全ての β -lactam 剤に耐性であった。

施設別では 19 施設中 13 施設より分離され、施設毎に本耐性菌の MRSA に占める割合は、B施設で 88% (22/25)、O施設で 79% (15/19)、A施設で 85.7% (6/7) Q施設で 70% (7/10) と分離頻度の高い病院が認められた。しかしながら、他の 8 施設においては 1~4 株の分離数であった。

これらの菌株における感受性試験では VCM 100%, RFP 97.4% (76 株), OFLX 89.7% (70 株), ST 82.1% (64 株), MINO 50% (39 株) が感受性であり、上記薬剤と β -lactam 剤との交叉耐性は少なかった。しかし、CP, FOM に対しては 2 株, EM 4 株, CLDM は 14 株のみが感受性で、 β -lactam 剤と強い交叉耐性を示した。

この株 78 株において RFP, HBK, MINO, ST, OFLX いずれかに耐性であった菌株は 47 株、これらの抗菌剤に交叉耐性を示さない菌株は 31 株存在した。Table 4 にすべての β -lactam 剤に耐性でかつ RFP, OFLX, HBK, MINO, ST いずれかに交叉耐性を示した

菌株での耐性パターンを示した。その結果、上記 5 薬剤間で 2 剤以上に交叉耐性を示した菌株は 17 株 (21.8%) であった。またその耐性パターンは、耐性菌の多い抗菌剤間の組み合わせが多く認められた。病態を急性、慢性に分けると 59 症例で分類が可能であり、急性 18、慢性 41 症例と慢性感染症に多く認められた。

2) MIC>100 μ g/ml

すべての β -lactam 剤に MIC>100 μ g/ml を示した菌株は 8 株存在した。5 株は呼吸器感染症由来であり、3 株が皮膚由来の膿であった。病態的には急性が 3 例、慢性が 5 例であるが、外来例は 1 例の急性気管支炎のみであった。他の抗菌剤に対しては、GM, CLDM, CP, FOM には全株耐性、CLDM には 1 株、MINO には 2 株が感受性を示したのみであった。しかし HBK, ST, OFLX, VCM には全株が感受性を有していた。施設別では 8 菌株が 4 施設から分離されておりそのうち 4 菌株は B 施設由来であり、しかも B 施設由来の 4 菌株のうち 3 株は coagulase II 型であり、MIC はすべて同一であったことより院内感染が示唆された。

4. MINO 耐性菌

MINO に MIC \geq 6.25 を示した 47 株を検討した。

Table 4. Resistant types of *S. aureus* against 10 antimicrobial agents

RFP	OFLX	HBK	ST	MINO	CLDM	GM	EM	CP	FOM	No. of strains
R				R	R	R	R	R	R	1
R			R	R	R	R	R	R	R	1
	R				R	R	R	R	R	2
	R			R	R	R	R	R	R	1
	R	R	R		R	R	R	R	R	1
	R	R		R	R	R	R	R	R	1
	R	R		R		R		R	R	1
	R	R		R		R	R	R	R	2
		R	R	R	R	R	R	R	R	2
		R		R	R	R	R	R	R	1
		R				R		R	R	1
			R	R	R	R	R	R	R	5
			R			R	R	R	R	1
			R				R	R	R	1
			R	R		R	R	R	R	1
				R			R	R	R	1
				R	R		R	R	R	1
				R	R		R	R	R	17
				R	R		R	R	R	3
				R		R	R		R	1
				R		R			R	1
				R	R	R	R	R		1
				R		R	R	R	R	1
Other patterns										31

Resistant against all β -lactams (78 strains)

R: resistant

検体別ではその 66.0% (31 株) を喀痰が占めていた。MINO に MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した 9 株中 3 株は β -lactam 剤感受性菌であったが、MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の 38 株はすべて MRSA でかつ測定した β -lactam 剤すべてに感受性を有さなかった。OFLX とは約 10% (5 株)、HBK とは約 17% (8 株) ST とは 29% (14 株) の交叉耐性を示したが、RFP、VCM との交叉耐性は認められず、また OFLX、HBK、ST の 3 剤すべてに耐性を示した菌株は 1 株のみであった。この MINO 耐性菌のうち GM に対しては 6 株、CLDM 9 株、CP 2 株、FOM 1 株のみが感受性であり、ほとんどの株で交叉耐性を示した。

MINO 耐性菌は 12 施設から分離されているが、2 株以上分離された施設は 8 施設であった。そのうち、A 病院では 2 株中 2 株が coagulase VII 型、B 病院では 20 株中 17 株が II 型、M 病院では 2 株中 2 株が IV 型、O 病院では 9 株すべてが IV 型と施設により特徴が認められ院内感染が示唆された。また前投薬の有無は、31 症例で判明しているが、このうちの 18 例 (約 40%) はなんらかの抗菌剤の投与を受けていた症例であった。

5. RFP 低感受性並びに耐性菌

RFP に対して低感受性、または、耐性を示した菌株について検討した。MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、800 $\mu\text{g/ml}$ 以上にそれぞれ 2 株ずつ合計 6 株の RFP 低感受性または耐性株が認められたが、6 株の分離施設はすべ

て異なっていた。

1) MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$

2 株分離され、1 株は寝たきり老人の尿から、1 株は褥瘡からのものである。2 株とも MRSA でかつ多くの β -lactam 剤に高度耐性を示した。しかし、MINO、VCM、ST には両株とも感受性、HBK には 1 株のみ感受性、OFLX には両株とも耐性であった。

2) MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$

2 株分離され、1 株は慢性気管支炎の急性増悪の起炎菌として、1 株は急性中耳炎の起炎菌として分離されたものである。2 株とも MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示した株と同様に MRSA で多くの β -lactam 剤に高度耐性を示した。他の薬剤における感受性は、VCM、OFLX、HBK には両株とも感受性、ST には 1 株のみ感受性、MINO には両株とも耐性であった。

3) MIC $\geq 800 \mu\text{g/ml}$

高度耐性株 2 株のうち 1 株は肺結核で同剤を服用中の患者の喀痰より分離されたものであり、また 1 株は寝たきり患者の褥瘡から分離されたものである。しかしこの 2 株とも MSSA であり、 β -lactam 剤における感受性は良好で、また OFLX、MINO、VCM、ST との交叉耐性も認められなかった。

上記 6 株のうち、基礎疾患がなく、外来における本菌の急性感染症の起炎菌として分離されたのは、急性中耳炎の 1 株のみである。

Table 5. Susceptibility of *S. aureus* to 14 antimicrobial agents isolated from various sources

	Sputum (124 strains)		Otorrhea (45 strains)		PUS (48 strains)		Blood (14 strains)	
	Resistant strain (%)	Highly resistant strain (%)	Resistant strain (%)	Highly resistant strain (%)	Resistant strain (%)	Highly resistant strain (%)	Resistant strain (%)	Highly resistant strain (%)
	MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$	MIC $> 100 \mu\text{g/ml}$	MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$	MIC $> 100 \mu\text{g/ml}$	MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$	MIC $> 100 \mu\text{g/ml}$	MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$	MIC $> 100 \mu\text{g/ml}$
ABPC	50.8	0	42.2	0	56.3	4.6	35.7	7.1
DMPPC	45.1	36.1	31.1	4.4	45.8	22.9	21.4	21.4
MCIPC	39.4	29.5	13.3	2.2	35.1	16.7	21.4	7.14
CET	49.2	18.0	28.9	2.2	43.8	12.5	21.4	0
CMZ	50.8	4.1	22.2	0	54.2	4.2	21.4	0
FMOX	45.1	11.5	11.1	2.2	50.0	4.2	21.4	0
	MIC ≥ 6.25	MIC ≥ 100						
GM	45.9	23.0	44.4	20.0	54.2	27.1	14.3	7.1
HBK	8.20	0	0	0	14.6	0	7.1	0
CLDM	47.5	44.3	33.3	33.3	35.4	35.4	14.3	14.3
MINO	24.6	0	2.22	0	18.8	0	14.3	0
CP	97.5	11.5	91.1	13.3	83.3	6.3	92.9	14.3
VCM	0	0	0	0	0	0	0	0
	MIC ≥ 12.5	MIC ≥ 100						
OFLX	7.38	1.64	0	0	14.6	0	0	0
ST	13.1	0	33.3	0	16.7	0	35.7	0

Table 6. Comparison of percentage of resistant strains and highly resistant strains against 10 β -lactam antibiotics for the two periods

Antibiotics	1982.4~1983.5 (343 strains)		1986.9~1987.5 (269 strains)	
	Resistant strain (%)	Highly resistant strain (%)	Resistant strain (%)	Highly resistant strain (%)
	MIC \geq 12.5 μ g/ml	MIC $>$ 100 μ g/ml	MIC \geq 12.5 μ g/ml	MIC $>$ 100 μ g/ml
ABPC	50.0	4.0	49.4	1.1
MCIPC	20.0	7.0	34.2	20.4
DMPPC	34.0	10.0	42.8	29.3
IPM/CS			36.4	16.0
CET	30.0	3.0	43.9	13.8
CTM	32.0	16.0	43.9	29.0
CMZ	33.0	3.0	45.0	3.7
LMOX	58.0	16.0	70.3	40.1
FOMX			39.8	7.06
CZON			44.6	11.1

Table 7. Comparison of percentage of resistant strains and highly resistant strains against 12 antimicrobial agents without β -lactam antibiotics for the two periods

Antibiotics	1982.4~1983.5 (343 strains)		1986.9~1987.5 (269 strains)	
	Resistant strain (%)	Highly resistant strains (%)	Resistant strain (%)	Highly resistant strain (%)
	MIC \geq 6.25 μ g/ml	MIC \geq 100 μ g/ml	MIC \geq 6.25 μ g/ml	MIC \geq 100 μ g/ml
GM	37.0	17.0	46.1	21.9
HBK	9.0	0	7.4	0
EM	35.0	32.0	53.2	52.8
CLDM	29.0	27.0	40.5	39.0
MINO	5.0	0	17.4	0
CP	52.0	9.0	92.2	10.0
RFP	2.0	1.0	1.5	0.74
VCM	0.3	0	0	0
Ly-146032			0.3	0
	MIC \geq 12.5 μ g/ml	MIC \geq 100 μ g/ml	MIC \geq 12.5 μ g/ml	MIC \geq 100 μ g/ml
FOM	75.5	15.0	84.3	30.5
ST	2.0	0	18.6	0
OFLX			6.3	0.74

6. 検体別感受性成績

検体別における感受性を Table 5 に示す。ここでは、皮膚由来の膿 36 株、皮膚以外の膿 12 株をあわせて膿と表示した。全体的にみると、喀痰と膿がほとんど同様の耐性パターンを示し、耳漏、血液に比べ耐性化が進んでいることが判明した。耳漏由来の菌株では MCIPC, FMOX に対する耐性菌が各々 13.3%, 11.1% しか存在しないが、GM に対しては 44.4% が耐性と他の薬剤に比し耐性化が進んでいた。一方、血液分離菌株では GM 耐性菌は 14.3% と他の検体由来株に比し低く、同様に CLDM に対しても耐性化が低い傾向が認められた。全体で MINO 耐性菌は 17% であるが、喀痰由来の菌株では 24.6% が MINO 耐性であった。また血液

由来の菌株は喀痰・膿由来の菌株より多くの薬剤で耐性化が低い、MINO に対しては耐性菌が 14.3% と他の薬剤からすると相対的に耐性菌が多く認められた。耳漏、血液由来株では OFLX に MIC \geq 12.5 μ g/ml を示す菌株はなく OFLX には、良好な感受性を保っている。ST は他の薬剤とは逆に、耳漏、血液で耐性菌が 30% を越えていた。

7. 薬剤感受性の4年間における変化

前回と今回の薬剤感受性の比較成績を Tables 6, 7 に示す。ABPC を除く β -lactam 剤には耐性菌が 10~14% 程度増加しているが、高度耐性菌はそれ以上に増加している。 β -lactam 剤以外の多くの抗菌剤でも β -lactam 剤と同様耐性化が進んでいるが、HBK, RFP, VCM は 4

Table 8. Differences in coagulase typing between MSSA and MRSA

	No. of strains	Coagulase type								Mixed type	Non-typable
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII		
MSSA	154	6	29	28	11	8	5	43	4	15*	5
MRSA	115		55	5	35	1		6		10**	3
Total	269	6	84	33	46	9	5	49	4	25	8

* : II + III type 14 strains, III + VI type 1 strain

** : II + III type 9 strains, IV + VI type 1 strain

Table 9. Coagulase typing of various sources

Source		No. of strains	Coagulase type								Mixed type	Non-typable
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII		
Sputum	MSSA	67		9	19	4	2	3	23	1	3	3
	MRSA	57		30	4	14			3		5	1
Throat	MSSA	11		4	1		3			2	1	
	MRSA	0										
Otorrhea	MSSA	31	2	9	3	6	1		8		2	
	MRSA	14		2		9	1		1		1	
Blood	MSSA	11		2	2				3		4	
	MRSA	3		2		1						
Urine	MSSA	4		1					3			
	MRSA	8		4		1					2	1
Pus from skin	MSSA	19	4	3	2		1	1	2	1	3	2
	MRSA	17		8	1	4			2		2	
Other pus	MSSA	7		1	1		1	1	2		1	
	MRSA	5		2		3						
Others	MSSA	4				1				2	1	
	MRSA	11		7		3					1	

年前とはほぼ同一の良好な抗菌力を保っており耐性が拡大していないことが判明した。しかし、まだ他の薬剤のような耐性化率ではないものの、MINOでは耐性菌が前回の5%から17.4%へ、STでは2%から18.6%へと前回に比べそれぞれ増加していることが注目される。

8. Coagulase 型別試験成績

Coagulase 型別試験の結果を Tables 8~11 に示す。Table 8 は全体での、Table 9 には検体別の、Tables 10, 11 には病院別に各々 MSSA, MRSA に分けて示した。全菌株で見ると、MSSA では VII 型が 43 株 (27.9%)、II 型 29 株 (18.8%)、III 型 28 株 (18.2%) の順であるがその他の型も多く分離されている。一方 MRSA では II 型が 55 株 (47.8%) と約半数を占め、IV 型 35 株 (30.4%) とあわせるとこの 2 つの型で約 80% に達している。この差異が何を反映しているのかを検体別 (Table 9) で検討してみると、MRSA ではどの検体でも

II, IV 型が主体である。それに対し、MSSA では検体による多少の差異はあるものの、VII, II, III 型を中心として他の型も満遍なく分散していることが解る。すなわち、ある特殊な検体が全体の coagulase 型別を支配している訳ではないことを意味している。次に、施設別の MRSA の分離頻度は Table 11 に示すように、施設間での差異が認められる。施設 B (65.8%)、F (70.0%) は統計学的に有意に MRSA の分離頻度が高く (B: $p < 0.01$, F: $p < 0.05$)、逆に、施設 D (13.3%)、I (17.6%) は有意に少ない (D, I: $p < 0.05$) 結果であった。

また、MRSA の coagulase 型においては全体では II 型、IV 型の順であるが、施設別に検討すると施設 B では II 型、施設 C では IV 型、施設 O では IV (II) 型が多く、施設別に特徴を有していた。

また、これらの株の MIC を検討すると、各施設内の菌株は、MIC が近似しており、院内感染が示唆されるデータであった。

Table 10. Incidence of methicillin-sensitive *S. aureus* and frequency of coagulase types in 19 hospitals

Hospital	No. of strains isolated	No. of MSSA	Coagulase type								Mixed type	Non-typable
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII		
A	13	6			4		1				1	
B	38	13	4	2	2	1	1		1		1	1
C	24	15		4	2	2			6		1	
D	15	13		3	1	1	1	1	6			
E	9	7		2	1				3		1	
F	10	3			1				1		1	
G	14	10		1	1		1		3	1	2	1
H	12	7		1	2	1			2		1	
I	17	14		1	5			2	2		1	
J	7	6		2					1		3	
K	4	3		1		1			1			
L	11	6			2	1			1	1	1	
M	8	6		2	2		1	1				
N	5	4		1	1				2			
O	41	22	2	9	1	2	2		4	1		1
P	5	4			2			1	1			
Q	15	5				1			1	1	1	1
R	11	4							4			
S	10	6			1	1	1		1		1	1
Total	269	154	6	29	28	11	8	5	43	4	15	5

Table 11. Incidence of methicillin-resistant *S. aureus* and frequency of coagulase types in 19 hospitals

Hospital	No. of strains isolated	No. of MRSA	Coagulase type								Mixed type	Non-typable	
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII			
A	13	7 (53.8%)			1					4		2	
B	38	25 (65.8%)		19		3						1	2
C	24	9 (37.5%)				8			1				
D	15	2 (13.3%)		1		1							
E	9	2 (22.2%)		1		1							
F	10	7 (70.0%)		4		2					1		
G	14	4 (28.6%)		2			1				1		
H	12	5 (41.7%)		2		3							
I	17	3 (17.6%)		1					1		1		
J	7	1 (14.3%)				1							
K	4	1 (25.0%)				1							
L	11	5 (45.5%)		4							1		
M	8	2 (25.0%)				2							
N	5	1 (20.0%)			1								
O	41	19 (46.3%)		5	2	11					1		
P	5	1 (20.0%)			1								
Q	15	10 (30.9%)		7		2					1		
R	11	7 (63.6%)		5							1		1
S	10	4 (40.0%)		4									
Total	269	115 (42.8%)		55	5	35	1		6		10		3

9. 前投薬と感受性

前投薬剤の MIC に対する影響を検討した。269 症例株中 180 症例で前投薬の有無が判明しており、前投薬あり 70、なし 110 症例であった。前投薬なしの群での

MSSA, MRSA 分離株数はそれぞれ 75, 36 株、一方前投薬ありの群におけるそれは 36, 34 株であり、前投薬がなかった群での MSSA 分離頻度が統計学的に有意に高い ($p < 0.05$) 結果を得た。

次に前投薬が薬剤耐性に影響を与えるか否かを検討した。その結果、前投薬なしの群では、MINO ($p < 0.01$), GM ($p < 0.05$), CLDM ($p < 0.01$) には有意に感受性菌分離頻度が高く、また DMPPC では前投薬剤があると耐性並びに高度耐性共に統計学的に有意 ($p < 0.05$) に分離頻度が高まることが判明した。しかし OFLX, HBK, RFP, ST ではその影響は認められなかった。

III. 考 察

さきの全国調査以来4年の間において再度全国的調査を行なった。この間に MRSA の *S. aureus* に占める割合は 34% から 43% へと増加し、多くの薬剤での耐性が進化していた。

β -lactam 剤に対してはほとんどの薬剤で耐性菌が増加し、それ以上に高度耐性菌の増加が著しい傾向が認められた。前回にはまだ 10% 以下であった MCIPC, DMPPC の高度耐性菌が今回は 20% 以上に増加しており今後さらに増加する可能性が考えられる。しかし GMZ に対する高度耐性菌が増加していないことは現在も PBP 2' による耐性機序¹¹⁾であることを示唆している。

β -lactam 剤以外の抗菌剤に対する感受性で特筆すべきことは、 β -lactam 剤の耐性化が進む中で HBK¹²⁾, RFP, VCM に対する耐性化がまったく進んでおらず現在でも良好な抗菌力を有していたことである。しかしいまだに高度耐性菌の出現はなく、また現在でも良好な抗菌力を有しているものの MINO, ST に対する耐性化のきざしが認められた。EM, CLDM は前回同様に感受性側は極めて抗菌力に優れ、耐性側は高度耐性であるとの 2 極化に変化はなかった。しかしその耐性菌は確実に増加しており、かつ一度耐性化すると高度耐性となるために今後を注目する必要がある。

近年 MRSA 感染症を反映して VCM 類似の glycopeptide 系の薬剤 teicoplanin や cycliclipopeptide 系抗生剤である Ly-146032 が開発された。Ly-146032 の抗菌力は Table 7 に耐性菌の頻度のみを示したが、VCM と同様耐性菌は極めて少なくまた MIC においても VCM より約 1 管優れた抗菌力を有しており今後の臨床応用が期待される。

検体別感受性比較では前回の結果と異なり、喀痰由来の菌株での耐性化が顕著であった。MINO 耐性菌でも全検体での増加率に比し明らかに耐性化傾向が認められる。この中で血液由来の菌株では GM, CLDM 共耐性菌が減少しているにもかかわらず MINO に対しては逆に 0% から 14.3% に増加しており憂慮すべき傾向が認められた。今回から耳漏と皮膚由来の膿を含む膿とを

区別して検討したが、耳漏では明らかに耐性化が低く、この傾向は各施設別でも同じであり今後はこの両者を区別した方が良いと思われる。

Coagulase 型別試験が、院内流行株の検討に有用であることを前回報告した。今回は、Ⅶ型、Ⅱ型、Ⅳ型、Ⅲ型の順であったが、今回は、Ⅱ型、Ⅶ型、Ⅳ型、Ⅲ型の順となり、また多剤耐性菌、高度耐性菌の分離頻度もⅣ型からⅡ型へと変化していた。また MSSA と MRSA では検体別にも、施設にも型別に違いがあることが明らかとなった。すなわち、MSSA では株数こそⅦ型が 44 株と多いものの施設別でも、検体別でも型別上大きな偏りが認められないのに対し、MRSA では施設別でも検体別でも全体としてⅡ、Ⅳ型との 2 極化傾向が認められたことである。またこの MRSA でのⅡ、Ⅳ型優位はある特定の検体や施設が全体を規定したのではないことから、本邦における現在の MRSA の coagulase 型は、Ⅱ、Ⅳ型が主体であることを示している。さらには、各施設間で MSSA には coagulase 型別特徴が無く、一方 MRSA では施設内での coagulase 型が限られ、しかも感受性が同一施設内にかよっていることから、院内感染菌としての MRSA の性格が今回の調査ではっきりしていたものといえよう。院内感染菌としての MRSA は早くから欧米^{13,14)}で問題となり、最近本邦でも報告が相次いでいる。coagulase 型別では報告により差があるが、この差異はやはり、その施設での院内感染株の差を反映しているものと考えられる。最近、千葉大¹⁵⁾にて、coagulase 型がⅣ型からⅡ型に変化しつつあるデータが示された。今回も MRSA の分離頻度に地区的な偏りはなく、施設の差の方が重要であることが再確認された。有意に MRSA の分離頻度の高かった 2 施設は、多くの報告者が指摘する high risk 群^{16,17)}の患者を有する施設であった。長崎大学熱研内科と調査に加わった当教室関連の地域第一線病院と老人病院の 3 施設間で比較すると、この 3 施設の内科ではまったく同一基準での細菌学的検査、治療を行なっているにもかかわらず、やはり基礎疾患を有する寝たきり老人が多く入院している病院での MRSA の分離頻度が高く、この 3 施設間でも隔たりが認められた。このことも、院内感染菌としての MRSA の性格を表している。MRSA の入院患者での急増と共に、外来患者^{19,20)}での増加も指摘されている。渡辺ら²⁰⁾は、東北地方の 7 施設で検討した結果、MRSA の分離頻度は単に入院や外来、検体の別が規定しているのではないと結論している。今回データとして多くは示さなかったが、*S. aureus* 感染症をその成立機序から急性、慢性に分け検討した。その結果、MRSA 分離頻度は急性感染症でやや少ないものの有意ではな

った。このことも、MRSA 感染症が院内感染の様相を呈している中で community-acquired infection にも MRSA が次第に浸透してきていることを示すものである。

MRSA の耐性パターンは従来から言われているように実に多彩であった。VCM, HBK, RFP, ST, MINO, OFLX では、幸いにも β -lactam 剤を含め交叉耐性がまだ少ない事実も示され、最近これらの薬剤の臨床効果の成績^{21,22)}も集まりつつある。

VCM, HBK, RFP, OFLX に耐性化が進んでいない理由が、前3者ではまだ臨床の場で多く使われていないこと、また OFLX もこの検討の時期では使用され始めてから時間があまり経っていないためであるとすればこれは大きな問題を残している。MRSA は勝導耐性であり、かつ数多くの耐性機序を菌体内に保有しているため²⁴⁾に多剤耐性となることが証明されている。キノロン系抗菌剤は、耐性菌の出現が早いので²⁵⁾、他剤との併用を勧める²⁶⁾報告がある。今後この系統の薬剤の耐性化には注意が必要である。また今回も、前回と同様 RFP に対する高度耐性菌が、結核で同剤を服用中の患者から分離された。RFP は以前から耐性化が速い²⁷⁾ことが言われており、結核で同剤を服用中の患者から分離されたことはこの事実を裏付けるものとして捉えることができる。逆に ST, MINO の耐性菌がこの4年間で増加していたことが、もし同剤が多くの患者で使用された結果とすれば、軽症例での併用を控えるとか、併用の不必要な患者や褥瘡感染での使用を控えるなどなんらかの対策が必要と考えられる。現時点ではまだ MINO 耐性菌はある施設に集中しているが、HBK, RFP と異なり、MINO に対する感受性は前投薬の影響を受けることが今回明らかとなり、この点からも慎重な投与が望まれる。

さきに述べたように急性、慢性感染症で分類しても MRSA の分離頻度には変化がなかった。しかし、すべての β -lactam 剤に耐性、高度耐性、RFP 耐性を示す株を検討すれば、やはり多くは慢性感染症しかも入院例に多く認められた。これが長期入院で多くの抗菌剤を投与された結果とすれば、今後はこれらの患者における持続性感染症での治療が問題となる。

すべての β -lactam 剤に高度耐性であった株や RFP 耐性株がなんら基礎疾患のない外来での急性感染症から少数であるが分離されたことは MRSA や高度耐性菌が院内のみならず市中に拡がっていることを思わせる例である。一方で MRSA は、明らかに院内感染株としての性格を強めておりいくつかの施設で認められたように、たとえ急性感染症であったとしてもそれが入院中の患者である限り、院内流行株 (MRSA) による感染の可

能性が高く、施設毎に詳細な検討と厳密な MIC 測定が必要であることが再確認された。

なお、臨床的検討については筆者の一人、矢戸がすでに報告^{28,29)}した。

謝辞：本研究に御協力いただきました、各氏並びに検査技師諸氏に深謝致します。

文 献

- 1) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 島山 勲, 清山京子: 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
- 2) 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. *感染症学誌* 59: 1029~1040, 1985
- 3) MYLOTTE J M, MCDERMOTT C, SPOONER J A: Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Review Infect. Dis.* 9: 891~907, 1987
- 4) BOCK B V, PASIECZNIK K, MEYER R D: Clinical and laboratory studies of nosocomial *Staphylococcus aureus* resistant methicillin and aminoglycosides. *Infection control* 3: 224~289, 1982
- 5) LOCKSLEY R M, COHEN M L, QUINN T C, COLYE M B, KIRIHARA J M: Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: Introduction, transmission and evolution of nosocomial infections. *Ann. Intern. Med.* 97: 317~324, 1982
- 6) KLASTERSKY J, COPPENS L, VAN DER AUWERA P, MEUNIER-CARPENTIER F: Vancomycin therapy of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J. of Antimicrob. Chemother.* 11: 361~367, 1983
- 7) 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
- 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について。 *Chemotherapy* 32: 517~526, 1984
- 9) 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明確な黄色ブドウ球菌。第3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について。 *Chemotherapy* 32: 527~533, 1984
- 10) MATSUMOTO K, RIKITOMI N, WATANABE K:

- In vitro* activity of LY 146032 against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* and *Branhamella catarrhalis*. The 27th ICAAC (New York) 1987
- 11) 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
 - 12) 神田佳代子, 横田 健:最近分離した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
 - 13) THOMPSON R L, CABENZUDO I, WENZEL R P: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann. Intern. Med.* 97: 309~317, 1982
 - 14) LINNEMANN C C, MASON M, MOORE P, KORFHAGEN T R, STANECK J L: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Experience in a general hospital over four years. *Am. J. Epidemiol.* 115: 941~950, 1982
 - 15) 渡辺正治, 久保勢津子, 石山尚子, 畠山靖子, 斉藤知子, 高橋公毅, 菅野治重, 陳 瑞明:千葉大附属病院におけるMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)の分離状況—最近5年間の観察—. *Chemotherapy* 35: 467~475, 1987
 - 16) BENNER E J, KAYSER F H: Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2: 741~744, 1968
 - 17) 島田 馨:メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)。日本臨床 44: 2112~2121, 1986
 - 18) 永武 毅, 松本慶蔵, 宍戸春美, 宇塚良夫, 山本眞志, 田口幹雄, 力富直人, 吉田俊昭, 陸杉正和高橋 淳, 大石和徳, 坂本 翔, 屋富祖夏樹, 鈴木 寛, ムバキ・ンシアラ, 渡辺貴和雄:老人病院における細菌性肺炎と褥瘡感染の起炎菌に関する検討(第1報)—院内感染菌としてのMRSA—*Chemotherapy* 34: 240~249, 1986
 - 19) SARAVOLATZ L D, PHOLOD D J, ARKING R P: community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med.* 97: 325~329, 1982
 - 20) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 井田士郎, 西岡キヨ: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較差, 検体間較差および β -lactamase産生能との相関. *Chemotherapy* 35: 699~708, 1987
 - 21) 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
 - 22) 鈴木幹三, 足立 晁, 山本和英, 山本俊幸, 城義政, 有我憲仁:高齢者における黄色ブドウ球菌感染症に対するMinocycline療法の検討. *Chemotherapy* 36: 10~17, 1988
 - 23) 和田光一, 武田 元, 荒川正昭, 尾崎京子, 高野操:多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症の検討. *Chemotherapy* 35: 213~218, 1987
 - 24) 生方公子:特集薬剤耐性機構解析の展開, ブドウ球菌における薬剤耐性. *化学療法の領域* 1: 512~517, 1985
 - 25) HUMPHREYS H, MULVIHILL E: Ciprofloxacin resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* ii: 383, 1985
 - 26) PHILIPPE WEBER, YVES BOUSSOUGANT, FRANCOISE ICHOU, CATHERINE DUTOIT, CLAUDE CARBON: Bactericidal effect of ofloxacin alone and combined with fosfomycin or vancomycin against *Staphylococcus aureus in vitro* and in sera from volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 20: 839~847, 1987
 - 27) MOORMAN D R, MANDELL G L: Characteristics of rifampicin-resistant variants obtained from clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 709~713, 1981
 - 28) 宍戸春美:多剤耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症の現状. 第36回日本化学療法学会総会, シンポジウム:最近のブドウ球菌感染症をめぐる諸問題
 - 29) 宍戸春美, 松本慶蔵, 高橋 淳, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 植木信介, 永井英明, 米田良蔵:多剤耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症の現状. *化学療法の領域*, 掲載予定

A COMPARISON OF THE CHANGES IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DURING TWO PERIODS

KEIZO MATSUMOTO, ATSUSHI TAKAHASHI, HARUMI SHISHIDO*,
KIWAO WATANABE, NAOTO RIKITOMI, HIROSHI SUZUKI,
and TOSHIAKI YOSHIDA

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,
Nagasaki University, 12-4, Sakamoto-machi, Nagasaki, Japan

*Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

From September 1986 to May 1987, 269 strains of *Staphylococcus aureus* were collected from 19 hospitals. Forty three percent of the strains were resistant to methicillin (MRSA). The incidence of MRSA in *S. aureus* increased during the previous four years.

These strains were multi-resistant, also to β -lactams and one or more antimicrobial agents, but were susceptible to vancomycin, habekacin, rifampicin, ofloxacin, minocycline and sulphamethoxazole-trimethoprim. Staphylococci were among the most resistant clinical isolates in sputum and pus, with about 45% resistant to methicillin while most were multi-resistant.

The coagulase typing of 269 strains was done. The coagulase types in MSSA and MRSA were different, and the multiple-resistant strains were related to coagulase type II.

We conclude that methicillin-resistant *S. aureus* are important etiological agents of nosocomial infections and that the incidence of these infections has increased during the past four years.