

## Methicillin 耐性 *staphylococcus aureus* (MRSA) の調査と MRSA 感染患者の対策

三 橋 直 樹・水 野 正 彦

東京大学医学部産婦人科\*

(平成2年4月3日受付・平成2年5月31日受理)

近年、病巣由来の材料より分離されるメチシリン (DMPPC) 耐性ブドウ球菌 (MRSA) を集め研究し次の結果を得た。

1. MRSA の薬剤耐性パターンは拡大され、セフェム系薬のみならず、ペニシリン系薬、アミノ配糖体系薬、新キノロン剤にも耐性化してきた。
2. 薬剤耐性度も DMPPC とノルフロキサシンを用いて比較した結果、その MIC は上昇傾向にあった。
3. 同一病院で外来患者と入院患者から得られる MRSA の分類頻度は入院患者のそれらの方が高かった。
4. MRSA を排菌する患者の治療と菌の拡大汚染を防止する対策を試み、その一部を述べた。

**Key words :** MRSA, 薬剤耐性の疫学, 院内感染対策

化学療法剤の発見以前は、種々の細菌による感染症は、人類にとって大きい脅威であった。ブドウ球菌感染もまた、小児、老人、外科領域において注目される疾患であった。しかし、ブドウ球菌感染症はスルホンアミド (SA)、ペニシリン (PC)、テトラサイクリン (TC)、クロラムフェニコール (CP) 等の発見によってその治療は急速に進歩した。しかし、これらの薬剤使用 10 年後にブドウ球菌はすでにこれらの薬剤に耐性化し院内感染、難治性の感染の原因となっていた。

しかしペニシリナーゼ (PCase) に強い PC 類の発見、メチシリン (DMPPC)、セファロチン (CET)、セファゾリン (CEZ) 等の発見はブドウ球菌の治療の一つの転機をもたらした、耐性ブドウ球菌の恐怖はしばらく忘れられていた。

1980 年代に入ってグラム陰性桿菌感染症を対象として PCase にも強く、グラム陰性菌の産生するセファロスポリナーゼ (CSase) にも強いセフェム系薬剤が次々と開発されグラム陽性菌にもグラム陰性菌感染症にも幅広く使用されるようになって DMPPC 耐性ブドウ球菌が出現した<sup>1)</sup>。その後、DMPPC 耐性ブドウ球菌 (MRSA) はメチシリンの他に多くのペニシリン類および多くのセフェム系薬剤にも耐性化していることが判明した<sup>2-5,7)</sup>。

開発当初イミペネム (IPM) や新キノロン剤は MRSA に

対しかなりの抗菌活性を示したが最近分離される MRSA は IPM や新キノロン剤にも耐性化し、またゲンタマイシン (GM) 等のアミノ配糖体系薬にも高頻度に耐性化しつつある<sup>8)</sup>。したがって MRSA による感染症には幅広い対策が必要となってきた。

### I 材 料 と 方 法

#### 1. 使用菌株

東京大学医学部付属病院および東京都内の三つの病院 (病床 300 以上) の中央検査部において取り扱った臨床材料より分離されたブドウ球菌株を研究対象とした。

#### 2. 薬剤感受性測定方法

日常の業務で、行われるディスク法 (栄研モノディスク) により薬剤感受性を測定した。さらに詳細には日本化学療法学会で定めた標準法<sup>6)</sup>にしたがって各種薬剤に対する感受性を測定し、その最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。接種菌量は 37°C 18 時間培養した被検菌液から菌液が 10<sup>6</sup> cells/ml になるように希釈した菌液を用い、プランター (佐久間製作所 東京) で 1 スポット約 5μl になるように作られたステンレス棒で寒天培地上に接種した。

#### 3. 使用薬剤

\*東京都文京区本郷 7-3-1

DMPPC, セフトメゾール (CMZ), ミノサイクリン (MINO), リファンピシリン (RFP), GM, IMP を用いた。フルフロキサシン (NFLX), オフロキサシン (OFLX) を新キノロン剤として使用した。グリコペプチド系薬剤として、テイコプランニン (TPL), バンコマイシン (VCM) を用いた。

## II. 成績

### 1 DMPPC 耐性菌 *Staphylococcus aureus*

1987 年東京大学付属病院中検において、得られた *S. aureus* 112 株を選んで各薬剤に対する MIC 値の分布を求めた (Fig. 1)。用いた IPM, CMZ, DMPPC に中等度 (0.4~6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) 耐性と高度耐性 ( $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ) が見られた。IPM は当初、きわめて MRSA に有効と考えられていたが、今回の調査では MIC<sub>50</sub> 値は 25  $\mu\text{g/ml}$  に耐性値の上昇がみられた。同様に使用開始の頃にきわめて有効と考えられていた OFLX もその MIC<sub>50</sub> 値は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で高度耐性菌も出現していた。

すぐれた抗菌活性をもつ GM も MRSA に対してはその MIC<sub>50</sub> 値は 50  $\mu\text{g/ml}$  であった。RFP は結核を除き一般感染症に使用されていないこととその化学構造の特異性から MRSA に対しきわめてすぐれた抗菌活性を示したのが注目される。MINO の MIC<sub>50</sub> 値は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  でテトラサイクリン系薬剤が我が国では多く使用されていないための結果と考えられる。

注目すべき薬剤はグリコペプチド系で、TPL,

VCM に関しては、まだその耐性菌が本病院の MRSA から発見されていない。

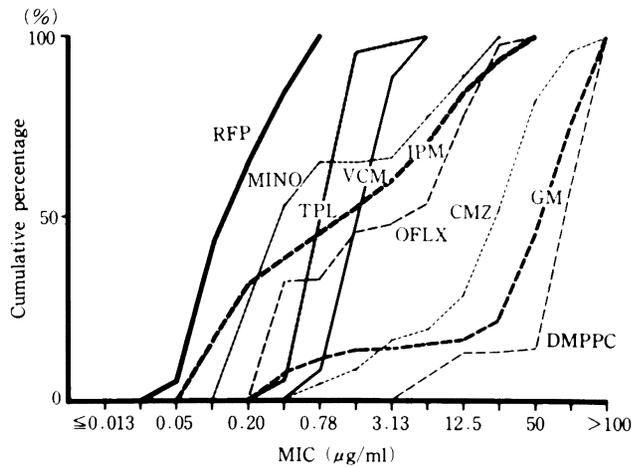
### 2. MRSA の分離頻度

MRSA の分離頻度が病院別に差のあること、同じ病院でも診療科別に差のあることが知られていることから、東京都内に分布する三つの基幹病院を選び、その中央検査室で得られた *S. aureus* を診療科の別を問わず選び、その中から MRSA (DMPPC の MIC > 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) の分離頻度を調査した (Table 1)。

本調査の結果、MRSA の分離頻度は入院患者の方が外来患者よりかなり高いことが結論された。このことは入院患者に対して、外来患者より化学療法剤、特にセフェム系薬投与の機会が、しかも持続的に与えられる場合が多く、したがって、MRSA が高い頻度で出現したり、ブドウ球菌のホピュレーション内にわずかにしか存在しなかった MRSA が薬剤により選択され顕在化する場合も考えられた。また、多く指摘されているが、MRSA によって病室内、病棟内感染もおこり得る可能性がある。

### 3 MRSA における薬剤 MIC 値の増加

最初に MRSA の分離が報告されてより、MRSA は次第に多くの薬剤に耐性化され、薬剤耐性値が年と共に高値にシフトしている傾向がみられる。そこで同一病院の中央検査室において得られた *S. aureus* 菌株をランダムに分与をうけ、NFLX, DMPPC の MIC 値お



RFP: rifampicin, MINO: minocycline, TPL: teicoplanin,  
VCM: vancomycin, IPM: imipenem, OFLX: ofloxacin,  
CMZ: cefmetazole, GM: gentamicin, DMPPC: methicillin

Fig. 1. Antibacterial activity of various drugs against MRSA. MRSA strains (112) were isolated in the Faculty of Medicine, University of Tokyo in 1987

Table 1. Isolation frequency of MRSA strains from patients

Hospital	Year	No. of strains examined	Isolation frequency of MRSA (%)
A	1987	725 from in patients	41.5
		110 from out patients	7.5
	1988	1010 from in patients	52.3
		215 from out patients	6.8
B	1987	920 from in patients	48.1
		180 from out patients	3.2
	1988	710 from in patients	45.8
		125 from out-patients	4.3
C	1987	480 from in patients	39.6
		170 from out-patients	5.1
	1988	510 from in patients	56.1
		192 from out patients	4.8

Table 2. Increase in the levels of resistance in *Staphylococcus aureus* strains

Organism	Drug	Year	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
				50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> isolates	norfloxacin	1986	210	0.78	3.13
		1987	108	0.78	25
		1988	150	1.56	100
MRSA	methicillin	1986	92	12.5	50
		1987	88	50	100
		1988	81	50	200

よび、これらの菌から選択した MRSA 菌株の MIC 値とを比較した (Table 2)。Table 2 に示すとおり、*S. aureus* 菌株は 1986~1988 年の 3 年間の NFLX に対する MIC<sub>50</sub> 値はほとんど変動をみない。これに対し MIC<sub>90</sub> 値は 1986 年 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であったものが 1987 年 25  $\mu\text{g/ml}$ , 1988 年 100  $\mu\text{g/ml}$  と急上昇した。MRSA については DMPPC の MIC<sub>50</sub> は 1986 年 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 1987, 1988 年共に MIC<sub>50</sub> 値は 50  $\mu\text{g/ml}$  に上昇していた。MIC<sub>90</sub> 値は 1986~1988 年の 3 年間に 50~200  $\mu\text{g/ml}$  と上昇していた。これらのことから

MRSA は NFLX にも耐性化の傾向と、DMPPC と NFLX 両薬剤の耐性値が上昇の傾向にあることを示している。

#### 4. MRSA を排菌する患者の治療とその対策

以上の結果から、各々の病棟内では MRSA の証明された患者に対しては、その患者の治療と、菌の病棟内伝播を防ぐため、次の方法をとっている。偶々発生した 3 名の入院患者に対する処置方法を報告する。

##### MRSA の検出症例

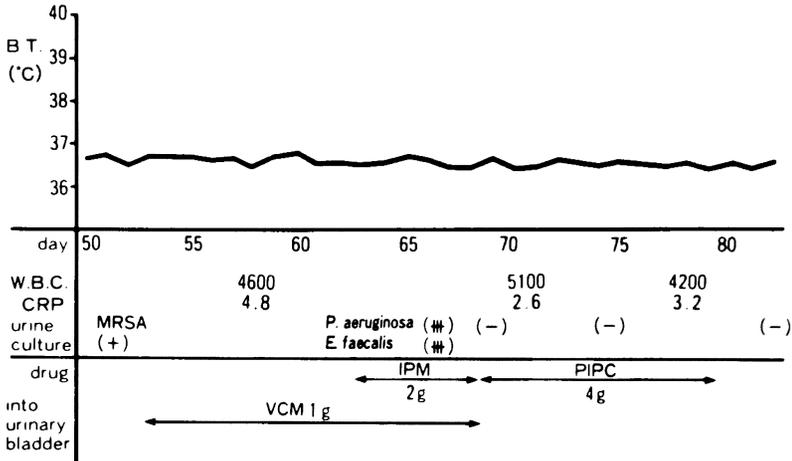
###### 1) 54 歳

昭和63年7月26日子宮頸癌の診断にて広汎子宮全摘術、骨盤リンパ節郭清、膈全摘を行った症例。術後放射線照射およびプレオマイシン投与を行った。昭和64年1月5日再発(脳転移)のため入院。脳外科にて腫瘍切除およびその後放射線照射を行った。2月21日尿検査の結果MRSA陽性。セフェム系薬、新キノロン剤、アミノ配糖体系薬に耐性であったためVCMを1回1g膀胱内注入。16日間行った。3月4日の尿培養

でMRSA陰性となったが、*Pseudomonas aeruginosa* および *Enterococcus faecalis* が検出された。(IPMとシラスチン合剤)2g/日、投与により3月11日尿培養陰性となった。

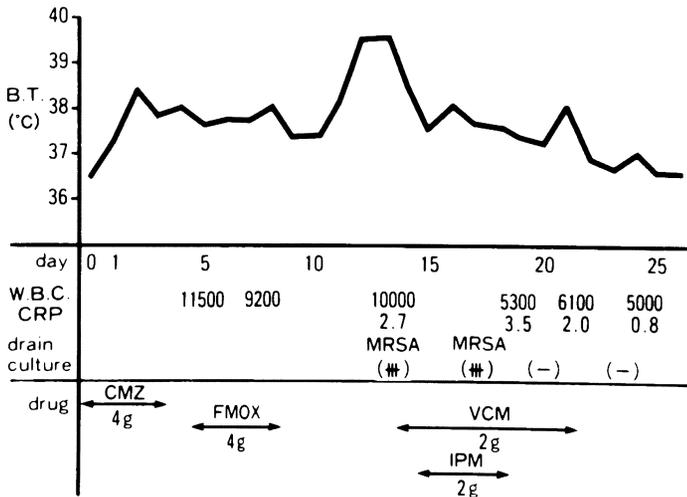
2) 33歳

昭和63年12月8日他院で卵巣腫瘍で手術。卵巣癌であり、単純子宮全摘と向付臓器切除を行った。平成元年2月13日中大病院入院。2月23日大網切除、骨盤



*P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*  
IPM: imipenem, PIP: piperacillin, VCM: vancomycin

Fig. 2. Clinical course of case 1



CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef sodium, VCM: vancomycin, IPM: imipenem

Fig. 3. Clinical course of case 2

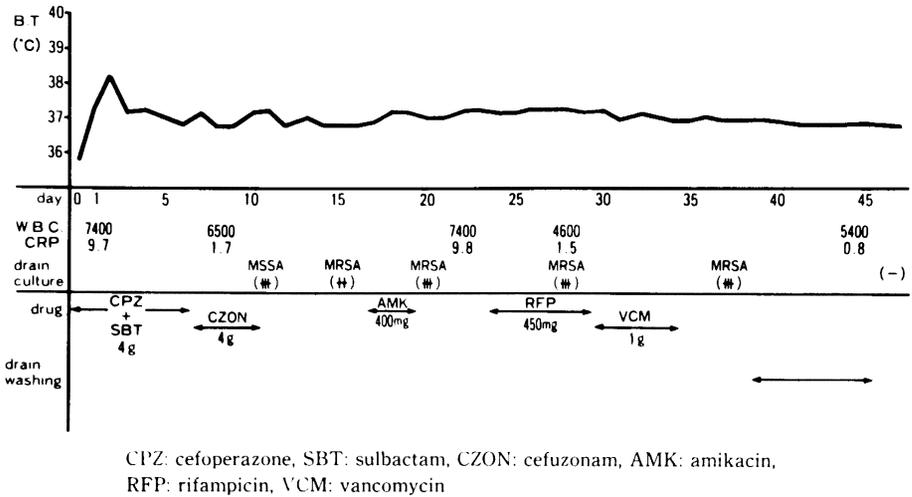


Fig. 4. Clinical course of case 3

リンパ節郭清, 旁大動脈リンパ節郭清を行った。術後CMZ 4g 4日間使用。微熱が持続するためそのあとフロモキシセフに変更1日4gを4日間使用。その後39度以上の発熱があり, 後腹膜のドレーンよりMRSAを検出。VCM 2g/日8日間使用により, MRSA陰性となり平熱となった。

### 3) 72歳

子宮頸癌の診断にて広汎子宮全摘術, 骨盤リンパ節郭清, 旁大動脈リンパ節郭清を行った。術後セフトラザン+サルバクタムを7日間, その後セフトリナム4日間投与した。感染兆候ないため, 点滴を中止し, シプロフロキサシン内服。術後20日目ごろよりドレーンの浸出液が多くなり, 発熱を認めた。ドレーンの培養でMRSA陽性。アミカシン400mg 3日間, その後RFP 450mg 6日間使用。MRSA消失しないためVCM 1g 5日間投与。腎機能低下のためVCMの使用を中止。ドレーン内に生理食塩水500+消毒用イソジン20ml持続点滴しつつ吸引を7日間行いMRSA陰性となった。

### 5. MRSAが検出された場合の処置

1) 患者を個室に収容。病室内では専用の白衣を用いる等のカウンテクニクを厳密に行い, 患者の処置には必ずゴム手袋を使用。また受持ちの医師とナース以外は出入り禁止とした。またゴミは他と区別し完全にビニール袋に入れ処理した。

2) 使用する器具でできるだけdisposableなものを使用し, 他の患者との併用は絶対にしない。

3) MRSAの患者がいる間, 医師とナースはイソジ

ンうがい薬にてうがいを行った。またイソジンゲルを綿棒につけて鼻腔内消毒を行った。

4) 各病室にアルコールまたはイソジンによる手指の消毒装置を設置し, 医師およびナースは入室時および退室時必ず手指の消毒を行った。

5) 第3世代セフェムは予防的には使用しないようにした。

6) 医師, ナースに繰り返し無菌操作について教育を行った。

### III. 考 察

ペニシリン分解酵素(PCase)に強いペニシリン系薬が合成され, さらにセファロスポリン分解酵素(CSase)に強いセフェム系薬が合成され, グラム陰性菌, グラム陽性菌に広く使用されるようになってDMPPC耐性ブ菌(MRSA)が報告された。その後, この菌の分離頻度が著しく高まり, MRSAはセフェム系薬のみならず, アミノ配糖体系薬, 新キノロン剤等に耐性化, 多剤耐性菌として注目を浴びるようになった。

我々はMRSA感染患者にはMRSAに有効と思われる薬剤を使用すると共に, 病巣からの菌の除去と, MRSAを他の患者, 診療従事者によって拡大汚染せしめないことを目的とする病室対策を検討した。さらに今後の観察を必要とするが, 薬剤による治療, 病巣の消毒剤による洗浄, 患者の隔離, 担当の医療従事者の消毒がきわめて重要であることを痛感した。

### 文 献

1) Jevons M P: Celbenin-resistant staphylococci.

- Br. Med. J. 1: 124-125, 1961
- 2) Barber M: Coagulase positive staphylococci resistant to benzylpenicillin, methicillin, and other penicillins, p.89-104. In A V S de Reuck and M P Cameron (ed.), Resistance of bacteria to the penicillins. Little, Brown & Co., Boston, 1962
  - 3) Collins J K, Mader T, Kelly M T: Resistance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* to third generation cephalosporins. J. Infect. Dis. 147: 591-598, 1983
  - 4) Gravenkemper C F, Brodie J L, Kirby W M M: Resistance of coagulase positive *Staphylococci* to methicillin and oxacillin. J. Bacteriol. 89: 1005-1010, 1965
  - 5) 松本慶蔵, 他: 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  $\beta$  lactam 剤感受性について. Chemotherapy 32: 344-353, 1984
  - 6) 日本化学療法学会 MIC 測定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. Chemotherapy 22: 1126-1128, 1974
  - 7) 渡辺正治, 他: 千葉大学付属病院における Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の分離状況-最近5年間の観察-Chemotherapy 35: 467-475, 1987
  - 8) 出口浩一, 他: 血液, 呼吸器由来メチンリン耐性黄色ブドウ球菌の各種アミノ配糖体抗生物質に対する感受性. Chemotherapy 35: 476-481, 1987

## EPIDEMIOLOGY OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) STRAINS AND TREATMENT OF IN-PATIENTS INFECTED WITH MRSA

Naoki Mitsuhashi and Masahiko Mizuno

Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Medicine,  
University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

Epidemiological studies have revealed that the isolation frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains has increased from year to year and is much higher in in-patients than in out-patients. Drug resistance in recent isolates of MRSA strains has increased toward various drugs, i.e., cepheems, penams, aminoglycosides, new quinolones, etc. Similarly, the levels of resistance in recent MRSA isolates are increasing from year to year. It was found that glycopeptide (vancomycin and teicoplanin) and rifampicin are still effective against MRSA.

The possibility of nosocomial infection with MRSA, isolation of MRSA from patients, treatment of MRSA patients and prevention of the spread of MRSA strains in hospital are described.