

茨城県における MRSA 感染症の実態

—茨城 MRSA 感染症研究会—

長谷川鎮雄¹⁾・吉澤 靖之¹⁾・中井 利昭¹⁾・澤畑 辰男¹⁾
村井 哲夫²⁾・岩田 敏²⁾・高橋 寛⁴⁾¹⁾: 筑波大学*²⁾: 筑波医療技術短大³⁾: 国立霞ヶ浦病院⁴⁾: 国立水戸病院

(平成2年7月27日受付・平成2年10月12日受理)

メチシリンに耐性を示すメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の分離状況ならびに薬剤感受性分布と同感染症について茨城県内の実態把握とその治療について多施設間で検討した。全検体の5~17%が *Staphylococcus aureus* であり, うち51~82%がMRSAであった。総MRSA 362株中, 薬剤感受性分布を調べたのは251株であり明らかなMRSA感染症は52例であった。52例中 fosfomycin (FOM)と cefmetazole (CMZ)あるいはFOMと cefuzonam (CZON)で治療され治療効果の判定できる症例はそれぞれ18例, 7例であった。MRSA感染症例の内訳は気管支・肺炎を含む呼吸器感染症が18例, 尿路感染症が3例, 術後創感染1例, その他3例であった。治療の効果判定ではFOMとCMZで有効以上が88.9%, FOMとCZONで57.1%であり, 両者の間の症例数に差があるので有意差はみられなかった。FOMとCMZでFIC indexが1.0以上でも18例中4例に有効がみられる一方, FOMとCZONでFIC indexが1.0以下で7例中3例の無効例が認められており, FIC indexと同時に単独のMICの分布と血中到達濃度との関連も重要と考えられた。検索しえた251株についてのCMZ, CZON, minocycline (MINO), cefamandole (CMD), cephalosin (CEZ), および imipenem/cilastatin (IPM/CS)の各抗生剤の単独およびFOMとの併用時のMICより算出したFIC indexでみるとCMZ 53.8%, CZON 66.9%, MINO 43.8%, CMD 61.8%, CEZ 62.9%, IPM/CS 68.9%で相乗あるいは相加効果が観察された。一方, 各薬剤の常用量投与後3時間での血中濃度で発育を抑制される菌株の割合はCMZ単独で57%からFOM併用で82%, CZON単独で5%から併用41%, CMD単独6%から併用42%, CEZ単独12%から併用54%, IPM/CS単独20%から併用58%, MINO単独78%から併用84%となり, FOMとCMZの併用が最も治療域が広がった。

Key words : MRSA 感染症, 発生頻度, 試験管内感受性臨床効果, 相乗効果

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 感染症は1960年代までは分離頻度が高く, 内科, 外科, 小児科における感染症において重要な地位を占めていた。しかし penicillin 耐性ブドウ球菌用 penicillin 剤 (methicillin, oxacillin, dicloxacillin など) の出現と第一世代 cephem 剤 (cephazolin (CEZ), cephalothin (CET)) により, *S. aureus* 感染症はそれほど問題とならなくなり, グラム陰性桿菌感染症に対する治療が主流となった。以後1980年代に入り *S. aureus* に感受性の弱い第三世代 cephem 剤の汎用と, IVH

挿入などの医療技術の進歩とが相俟って多剤耐性 *S. aureus* 感染症の問題がクローズ・アップしてきた。細菌学的性状および臨床病態の相違する hetero-resistant *S. aureus* や acquired resistant *S. aureus* を除く狭義の多剤耐性 *S. aureus* は methicillin など penicillin 耐性ブドウ球菌用 penicillin に対して耐性を示すだけでなく, 他の第一世代 cephem 剤, ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), aminoglycoside 剤などにも低感受性となっており, methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) と呼ばれ

ている¹⁾また古典的MRSAはaminoglycoside剤に感受性であり、それらと区別する意味でmethicillin-aminoglycoside resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)なる名称も提唱されている²⁾。本菌は基礎疾患のある患者に重症感染症を惹起することより対応に苦慮しているのが現状である。

我々はMRSA感染症の茨城県における実態把握とその治療について多施設間検討を行い、各分離菌に対する各種抗生剤最小発育阻止濃度(MIC)を*in vitro*にて検討し、若干の知見を得たので報告したい。

1. 対象と方法

1. 対象

1988年5月1日～1989年4月30日の間に各施設において検出されたMRSA(便宜的にoxacillin 6 µg含有ディスクで耐性を示した菌すべてを筑波大学細菌検査室に移送して判定した)を検査室段階と主治医側の

両方とのチェックで確認し、それぞれのMICを単剤およびFOMを含む併用にて検討した。なおMRSAの確認はmethicillin 12.5 µg/ml含有ミューラー-ヒントン培地(Difco)で37℃、24時間培養後発育した菌をトロロフィン法でβ-ラクタムase産生をチェックした。したがって今回対象のMRSAの中にはacquired resistant *S. aureus*とhetero resistant *S. aureus*は含まれていない。一方、治療効果については主治医が以下の条件によりMRSA感染症と診断した症例だけを効果判定の対象とした。

2. MRSA感染症の判定

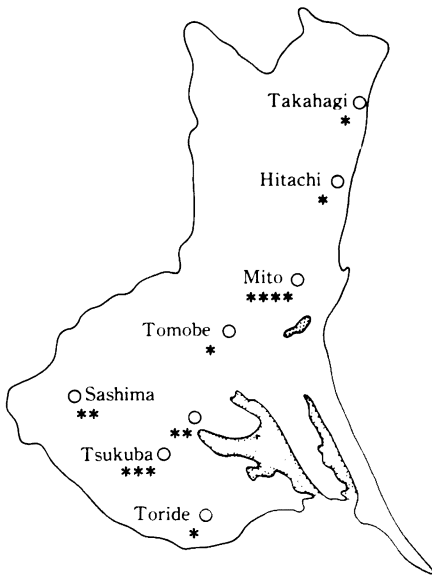
MRSA感染症の判定はMRSAが分離された症例のうち、a. 局所感染巣から単独で培養されたもの、b. 頻回に培養検体から優位に検出されるか血液から培養され、肺炎などの臨床所見が明らかであり炎症検査所見が陽性の症例、c. 他の菌による感染症が

Table 1. Treatment regimens

(A)	Cefmetazole (CMZ)	4 g/day	q. 12 h
	Fosfomycin (FOM)	4~8 g/day	q. 12 h
(B)	Cefuzonam (CZON)	4 g day	q. 12 h
	Fosfomycin (FOM)	4~8 g/day	q. 12 h

Table 2. Participating hospitals, no. of isolates tested and incidence of MRSA infection

Location	Hospital	Total beds	No of isolates	MRSA infection
Takahagi	Takahagi Kyodo Hospital	183	2	
Hitachi	Hitachi Seisakusho, Hitachi General Hospital	384	1	
Mito	National Mito Hospital	550	42	9 cases
	Mito kyodo Hospital	468	1	1 cases
	Mito Red Cross Hospital	338	30	3 cases
	Suifu Hospital	140	1	
Tomobe	Ibaraki Prefectural Chuo Hospital	403	6	
Sashima	Sashima Kyodo Hospital	148	3	1 cases
	Sashima Red Cross Hospital	183	10	
Tsuchiura	Kasumigaura National Hospital	522	37	
	Tsuchiura Kyodo Hospital	700	106	17 cases
Tsukuba	Tsukuba University Hospital	759	22	14 cases
	Tsukuba Medical Center Hospital	230	9	7 cases
	Tsukuba Gakuen Hospital	300	9	
Toride	Toride Kyodo Hospital	391	27	
	Total		306	52 cases



否定された症例の3条件を満たし、methicillinの分離菌に対するMICが12.5 µg/ml以上の症例とした。

3. MIC測定方法

筑波大学細菌検査室にてMRSAと判定した菌251検体につき、fosfomycin (FOM), cefmetazole (CMZ), imipenem/cilastatin (IPM/CS), cefuzonam (CZON), minocycline (MINO), cefazolin (CEZ), cefamandole (CMD)のMICを各薬剤単独の場合とFOMとその他各抗生剤を併用した場合の両者で測定し比較検討した。MICの測定は日本化学療法学会標準法に準じて行い、併用効果の判定はFIC (fractional inhibitory concentration) indexを用いて検討した。FOMと他剤との組合せによるMIC測定は、FOMと各他剤との混合比を健康人への常用量投与3時間後の両薬剤の血中濃度比に固定し、混合液を倍々希釈してMIC測定に供した。

4. コアグララーゼ型判定

MRSA感染症と判定された症例から分離されたMRSAにつきコアグララーゼ型を検討した。コアグララーゼ型の判定は、Brain Heart Infusion broth 3 mlに接種し、37℃にて4日間培養後3,000 rpmで30分間遠心した上清を1型から6型までのコアグララーゼ型抗血清(デンカ生研)を用いて分類した。

5. 治療効果の判定

研究開始に当たり、治療についてはFOMとCMZあるいはFOMとCZONの併用療法の2つのアームを決定して、いずれかの治療を施行された例に限り検討し、MRSAに感受性のある他剤併用例は除外した(Table 1)。判定は臨床結果、細菌学的効果、有用性の3つの点から総合的に判定した。

II. 結 果

1. 参加病院および送付検体数

茨城県内の病院で今回の多施設間検討に参加した施設は県全体に分布している(Table 2)。MRSAに対する関心の程度、検討に対する協力の程度などから、病床数と検討数とは必ずしも相関しないが、20検体以上が検出された病院はいずれも300床以上の病院であった。送付検体数は*in vitro*の検討に提出された検体であり、臨床医がMRSA感染症の可能性のある検体だけ送付したため、実際の検査段階での分離菌数とは相違する。また送付検体数のうち臨床医がMRSA感染症と考えた症例だけケース・カードを回収したため、MRSA感染の症例数と送付検体数とは異なっている。一部の病院でのMRSAの分離状況と全cephem中の第3世代cephem剤の使用とを対比したのがTable 3である。A病院では全臨床材料のうち16.8%が*S. aureus*であり、うち82.4%がMRSAであった。B病院では全臨床材料の7.3%が*S. aureus*でうち54%が

Table 3. Prevalence of *Staphylococcus aureus*, proportion of resistant isolates and percentage of third-generation cepheims of all cepheims administered in individual hospitals

Hospital	Total no. of isolates	No. of <i>S. aureus</i>	Proportion of cultured <i>S. aureus</i>	MRSA	Resistant isolates	Total vials of all cepheims administered	Total vials of third-generation cepheims administered	Percentage of third-generation cepheims
A 88.1~88.12	9,327	1,569	16.8%	1,177/1,427* *No. of available susceptibility results	82.4%	80961 V 88.4~89.3* *Period checked for total consumed vials of cepheims	46286 V	57.1%
B 88.4~89.3	7,697	566	7.3%	306/566 306	54.0%	97421 V 88.4~89.3	51706 V	53.07%
C 88.1~88.6	6,620	331	5%	168/338 168	50.7%	101361 V 88.4~89.3	62739 V	61.9%

Table 4. Relationship between *in vitro* susceptibility and clinical response

Case no.	MIC* of CMZ		MIC of CZON		FIC index		Bacteriological evaluation	Therapeutic evaluation	Diagnosis	Underlying disease
	Single	Combination with FOM	Single	Combination with FOM	CMZ	CZON				
1	50	26	100	28.8	0.551	0.538	disappeared	effective	pneumonia	disease of the spinal cord
2	50	26	100	28.8	0.551	0.538	disappeared	effective	pneumonia	disease of the spinal cord
3	25	25	200	28.8	1.031	0.394	disappeared	no response	pneumonia	lung cancer
6	50	13	200	3.6	0.291	0.081	reduced	effective	pneumonia	cerebrovascular disease
37	12.5	12.5	12.5	3.6	1.500	1.288	another bacteria appeared	effective	pneumonia	bronchiectasis
44	50	13	50	3.6	0.323	0.197	disappeared	excellent	otofuruncle	trauma
46	12.5	6.5	6.25	3.6	0.528	0.677	not determined	excellent	pneumonia	maxillary cancer
49	12.5	12.5	100	28.8	1.106	0.538	disappeared	effective	pneumonia	bronchiectasis
67	100	100	200	57.6	1.25	1.288	disappeared	effective	urinary tract infection	psychosomatic disorder
68	100	100	200	115.2	1.25	1.576	reduced	effective	pneumonia	cerebrovascular disease
73	25	13	100	57.6	0.536	1.576	unchanged	no response	pneumonia	chronic pulmonary emphysema
77	25	25	100	57.6	1.062	1.576	reduced	effective	decubitus	meningoencephalitis
115	25	13	100	3.6	0.583	0.161	another bacteria appeared	no response	pneumonia	lung cancer
127	25	13	100	7.2	0.551	0.197	reduced	effective	postoperative pneumonia	diabetes
142	100	26	200	7.2	0.385	0.286	disappeared	effective	urinary tract infection	degenerative disease of the nervous system
145	100	100	200	57.6	1.25	0.788	disappeared	effective	urinary tract infection	degenerative disease of the nervous system
164	17.5	12.5	12.5	7.2	1.016	0.639	reduced	effective	postsurgical wound infection	diabetes
168	50	20	100	28.8	0.551	0.538	disappeared	effective	bronchitis	interstitial pneumonia, disease of the spinal cord
186	25	25	100	57.6	1.125	0.648	unchanged	effective	pneumonia	atrial septal defect
187	25	13	100	1.8	0.645	0.143	disappeared	effective	bronchitis	none
205	25	13	50	3.6	0.583	0.197	unchanged	no response	retroperitoneal abscess	rupture of aneurysm
217	200	104	400	57.6	0.645	0.644	unchanged	no response	bronchitis	lung cancer
292	200	13	400	1.8	0.190	0.130	disappeared	effective	pneumonia	congestive heart failure, old myocardial infarction
299	25	13	100	1.8	0.645	0.143	disappeared	excellent	pneumonia	old pulmonary tuberculosis
306	50	50	200	28.8	1.063	0.394	another bacteria appeared	excellent	pneumonia	congestive heart failure

* $\mu\text{g/ml}$ — Medicine used with FOM

CMZ, cefmetazole; CZON, cefazolin; FOM, fosfomicin

Table 5. Clinical efficacy of combination therapy using cefmetazole or cefuzonam with fosfomycin in 26 cases of MRSA infection

Therapeutic response			Bacteriological evaluation					Clinical evaluation		
excellent	effective	no response	dis-appeared	reduced	replaced	un-changed	not determined	very satisfactory	satisfactory	un-satisfactory
4 cases	16 cases	5 cases	12 cases	5 cases	3 cases	4 cases	1 case	5 cases	15 cases	5 cases
16.0%	64.0%	20.0%	48.0%	20.0%	12.0%	16.0%	4.0%	20.0%	60.0%	20.0%
80.0%			80.0%					80.0%		

Period investigated '88. 5 ~ '89. 4

Total isolates tested 306 isolates

No. of MRSA infection 52 cases

No. of eligible cases for this study 25 cases

MRSA であり C 病院も同様の傾向で、いずれも A 病院とは相違していた。いずれの病院でも第 3 世代 cephem 剤の使用率は全 cephem 剤の 50~60% であった。

2. MRSA 感染症治療成績と分離株の薬剤感受性
全検体数 362 検体中、MRSA 感染症の可能性が考えられる症例は 52 例、うち FOM と CMZ か FOM と CZON にて治療された 25 例を対象として治療効果を判定した。症例の内訳は気管支炎・肺炎を含む呼吸器感染症が 18 例、尿路感染症が 3 例、術後創感染が 1 例、外耳膿瘍 1 例、後腹膜膿瘍 1 例、褥瘡 1 例であった (Table 4)。全体として臨床効果は有効以上が 25 例中 20 例で 80.0% (Table 5) であり、FOM と CMZ は 88.9%、FOM と CZON は 57.1% (Table 6) であった。両者間には症例数に差があったが、Yates の補正で $\chi^2=1.5$ と有意差はみられなかった。次に FOM と CMZ、FOM と CZON の単独および併用の MIC および FIC index であるが (Table 4)。前者の組合せでは 25 例中 10 例が FIC index 1.0 以上であった。しかし FOM および CMZ 単独の MIC が高く、FIC index が 1.0 以上でも臨床的に有効例が FOM と CMZ 例 18 例中 4 例認められたので *in vitro* と *in vivo* の成績は必ずしも一致しなかった。一方、FOM と CZON の場合は FIC index は 25 例中 1.0 以上は 5 例であり FIC index は低い傾向にあるが、単独の MIC が高いため併用でも有効域に達しない症例も多い。治療成績は無効例 3 例であり、7 例中 4 例に有効であった。

3. MRSA 251 株の薬剤感受性成績 (MIC 分布)

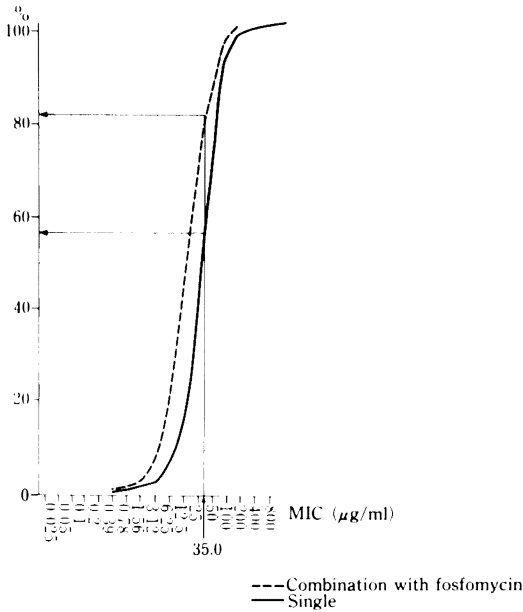
送付全検体中菌検査の可能であった 251 株に対する CMZ、CZON、MINO、CMD、CEZ および IPM/CS

Table 6. Efficacy of combination therapy using cefmetazole or cefuzonam with fosfomycin

Drugs	Assessable cases	Efficacy
cefmetazole	$\frac{18}{25}$	$\frac{16}{18}$ 88.9%
cefuzonam	$\frac{7}{25}$	$\frac{4}{7}$ 57.1%

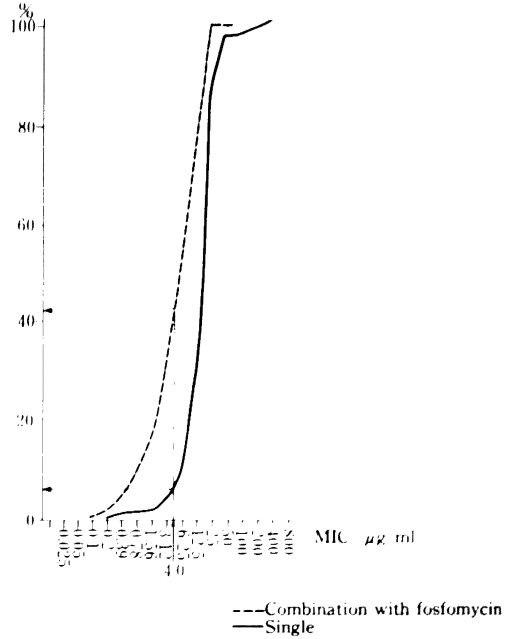
χ^2 (Yates's correction) = 1.5 not significant

の各抗生剤の MIC を単独および FOM との併用時で判定し累積分布を図示した。CMZ に対する単独および併用の MIC は Fig. 1 のようになり、CMZ 2 g 静注 3 時間後の血中濃度 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で発育を抑制される菌株の割合は 57% から 82% に増加し治療域が広がった。これは CMZ 単独の MIC で全菌株の 57% が到達血中濃度の 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 付近に分布していることによる。また FIC index からみると 53.8% に相乗あるいは相加効果が観察された。次に CZON の場合、FIC index は良好であるが、2 g 静注 3 時間後の平均血中濃度 3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で発育を抑制される菌株の割合は単独の 5% から 41% に増加したのみで治療域が若干拡大しただけであった (Fig. 2)。これは CZON 単独の MIC が到達血中濃度から離れて分布していることによる。また FIC index でみると 66.9% に相乗あるいは相加効果が観察された。CMD については CZON に類似しており、FIC index から 61.8% に相乗あるいは相加効果が



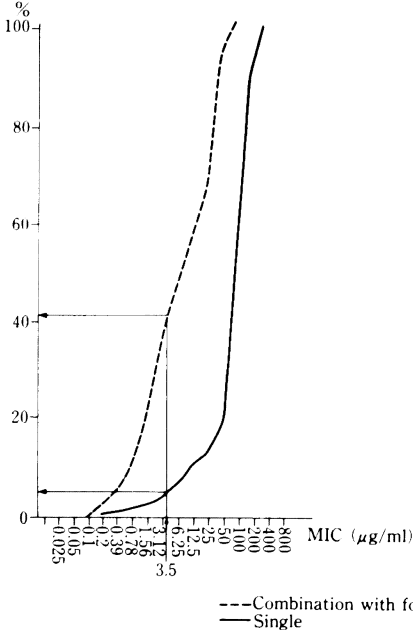
*Mean blood levels at 3 h after intravenous administration of 2 g of cefmetazole

Fig. 1. Cumulative curves of susceptibility to single cefmetazole and to cefmetazole and fosfomicin combination therapy



*Mean blood levels at 3 h after intravenous administration of 2 g of cefamandole

Fig. 3. Cumulative curves of susceptibility to single cefamandole and to cefamandole and fosfomicin combination therapy



*Mean blood levels at 3 h after intravenous administration of 2 g of cefuzonam

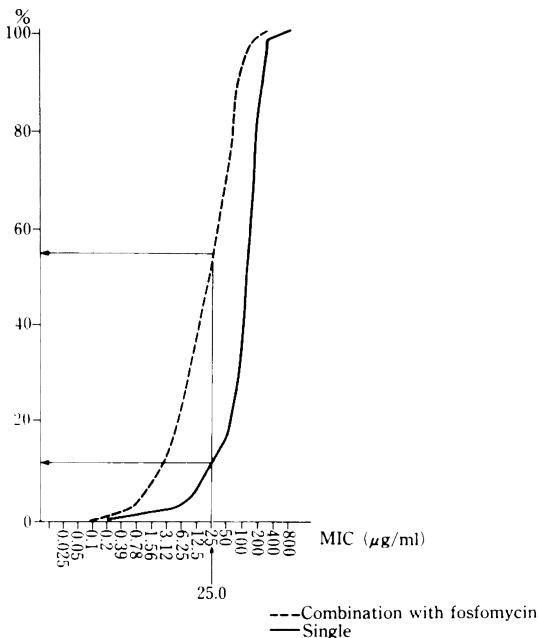
Fig. 2. Cumulative curves of susceptibility to single cefuzonam and to cefuzonam and fosfomicin combination therapy

みられた (Fig. 3)。CEZ の MIC は併用では単独の MIC より低下し、CEZ 2 g 静注 3 時間後の平均血中濃度である 2.5 μg/ml で発育を阻止される菌株の割合は単独の 12% から併用では 54% へと広がったが、CZON と同様の理由で FIC index が良い割には治療域は広がらなかった (Fig. 4)。また FIC index から 62.9% に相乗あるいは相加効果が観察された。IPM/CS については併用で MIC は低下し、累積分布でみると 20% から併用では 60% へと治療域は拡大し、同時に FIC index も平均 0.600 と低値であり 68.9% に相乗あるいは相加効果が観察された (Fig. 5)。

MINO の MIC については単独と併用で差がみられず 43.8% に併用による相乗あるいは相加効果がみられたにすぎない。しかし *in vitro* における単独の MIC、治療域は MINO で一番成績が良好であった (Fig. 6)。

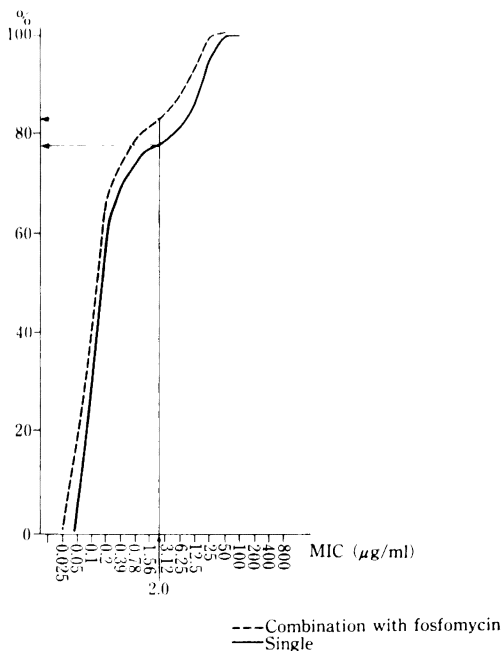
4. コアグララーゼ型の分布

MRSA 感染症として治療効果判定に十分なデータを有した 25 例についてコアグララーゼ型分布を検討した。表は各施設別のコアグララーゼ型であるが、25 例すべて II 型であり、検体別の分布、治療効果、薬剤耐性



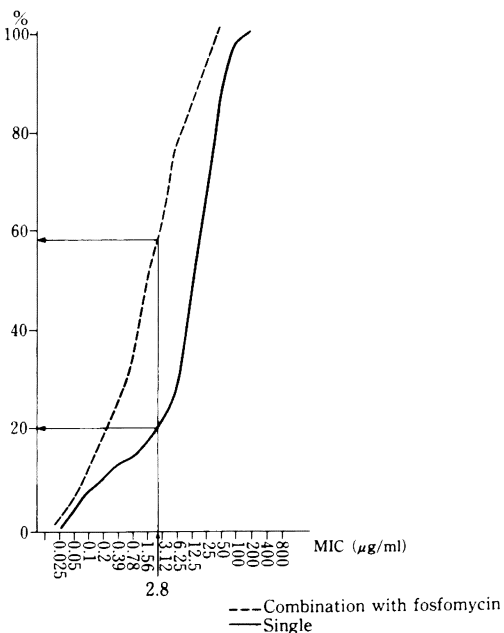
*Mean blood levels at 3 h after intravenous administration of 2 g of cephalosporin

Fig. 4. Cumulative curves of susceptibility to single cephalosporin and to cephalosporin and fosfomicin combination therapy



*Mean blood levels at 3 h after intravenous administration of 100 mg of minocycline

Fig. 6. Cumulative curves of susceptibility to single minocycline and to minocycline and fosfomicin combination therapy



*Mean blood levels at 3 h after intravenous administration of 0.5 g of imipenem/cilastatin

Fig. 5. Cumulative curves of susceptibility to single imipenem/cilastatin and to imipenem/cilastatin and fosfomicin combination therapy

分布などとの関連は検討できなかった (Table 7)。

III. 考 察

MRSA 感染症は一般臨床において病院内感染として重要であるのみならず同一地域の老人ホームと病院との間の地域感染の報告もあり⁴⁾、基礎疾患に対する癌化学療法、放射線療法、静脈内留置カテーテルなどの施行、人工呼吸器施行例など重症症例や高齢者に起こることから極めて予後が悪い。また我が国では vancomycin の全身投与が認められていないことから MRSA 感染症に対する化学療法が確立されていないため、難治感染症として臨床的に新しい問題を提起した。このような難治感染症に対する認識と理解を深め、その治療法についての検討を加えるために茨城県での多施設間検討を試みた。今回の研究では oxacillin 6 γ で感染性のない菌を MRSA として茨城県内の発生状況を把握した。当県の主要病院における MRSA の分離状況は、全検体中 5~16.8% を占める *S. aureus* のうち 50.7~82.4% と驚くべき分離率である。これは穴戸⁵⁾らの多施設間検討とは類似するが、Turnidge⁶⁾のオーストラリアにおける実態とは大きく異なり Thornsberry⁷⁾の米国での実情もオーストラリアに類

Table 7. Coagulase typing

Participating hospitals	Cases	Coagulase typing										
		I total no. of cases	II no. of cases	III no. of cases	IV no. of cases	V no. of cases	VI no. of cases	VII no. of cases	VIII no. of cases	effective therapeutic response	no response	
A	8	0	8	5	0	0	0	0	0	0	0	3
B	6	0	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0
C	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1
D	8	0	8	7	0	0	0	0	0	0	0	1
E	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	25	0	25	20	0	0	0	0	0	0	0	5

似しているところからこれらの諸外国とは異なった発生率を示していると考えられる。Lentino⁸⁾らは MRSA 肺炎と MSSA 肺炎との比較からリスク因子としてまず IVH を初めとする血管内カテーテルの装着が MRSA 肺炎の発生に寄与していることを示した。その他、気管内挿管、Foley カテーテル、皮膚病変、手術、人工呼吸管理などがリスク因子であるとしていた。そして MRSA 肺炎患者では上記のリスク因子の数が多く、入院期間が長期にわたり、発生前抗生剤投与が長く、閉塞性肺疾患患者が多いことを問題にしている。本邦ではさらに *S. aureus* に感受性のない第3世代 cephem 剤の過度の使用による誘導耐性もきわめて高い発生率につながっているとされているが、その他長期入院、国民皆保険下での濃厚治療（外国に比較して、また特に老人に多いこと）、MRSA 感染症に対する認識の弱さなども重要な問題と考えられる。

また今回の MRSA 感染症患者は、研究会発足に際して呼吸器科医が主導したため呼吸器感染症の頻度が高いが、実際の症例発生は異なる分布を示すと推測される。

MRSA 感染症 25 例の臨床上的治療効果の検討では、FOM と CMZ で 88.9% ときわめて良好な結果を得た。判定結果では臨床効果が有効以上 80.0%、細菌学的効果が菌交代も含めて 80.0%、有用性が満足以上 80.0% であった。またプロトコルに合致しないが FOM と CMZ と他の MRSA に感受性のある薬剤（たとえば IPM/CS、MINO）使用 7 例での有効率は 71.4% と前記の 2 者使用と差がみられなかった。米国では vancomycin (VCM) の使用が一般的であり本邦における成績とは異なる。しかし英国の Brumfitt⁹⁾らは VCM の聴覚器、腎毒性、血管に対する刺激作用などから teicoplanin などの新しい薬剤の開発と同時に FOM と aminoglycoside 剤や CMD との併用の可能性を指摘している。本邦の他の報告をみると *in vitro* の成績報告がほとんどで多数症例での検討は少ないが FOM と β -lactam 剤の組合せで奏効した少数症例での検討報告がなされている⁷⁻¹²⁾。また *in vitro* における薬剤感受性成績と臨床効果は必ずしも一致しなかったが、*in vitro* での FIC index 判定では相乗効果も相加効果も観察されなかったにもかかわらず臨床的には有効で

ある症例がみられた。CMZ の単独の MIC は低い場合と高い場合とがあり、後者の場合は FOM に対する MIC はもともと高く *in vitro* の成績と臨床効果との不一致例と考えられる例であった。これらは感染部位によっても左右されると考えられるが横田¹³⁾らはマウス培養マクロファージの MRSA 食菌、殺菌作用が MIC 以下の FOM と CZON 存在下で協力的に作用することを示している。これらマクロファージ、白血球、その他の防御機構については今回の対象例で検討しておらず MIC 以下で協力的作用も想定されるので *in vitro* と *in vivo* との効果が解離する可能性は推測される。

次に MRSA 251 検体につき、FOM と他剤との併用効果および単独の MIC を *in vitro* で検討したが一般的に併用での MIC は単独での MIC より低い値を示した。さきに述べたように臨床的效果と *in vitro* の成績は必ずしも一致しないが相原¹⁴⁾らの報告のように FOM と cephem 剤の *in vitro* での併用効果を認めたものもある。横田¹⁵⁾、生方¹⁶⁾は MRSA の耐性機構として新しい penicillin 結合蛋白 PBP 2' の出現を認めているが、FOM は MIC 以下で PBP 2' の産生を抑制し、CMZ は PBP 2' への結合が比較的良好であるとして両者の併用を勧めている。今回の研究では臨床的にも *in vitro* でも両者の併用効果が認められることが明らかとなった。一方、紺野¹⁷⁾は PBP 2' の産生が cephem 系薬剤添加で誘導されることから、経口可能ならば new-quinolone 剤、不可なら MINO あるいは CMZ と CEZ の併用を勧めているが、MINO 単独では効果は限度があるとしている。いずれにしろ治療法の確定には prospective な多施設での検討が必要である。

MRSA 感染症と考えられ FOM と CZON あるいは FOM と CMZ で治療された症例からの分離株 25 株についてコアグラマーゼ型別の検討を行ったが、すべてコアグラマーゼ II 型であった。これは赤戸らの報告でマッピングによる茨城県の状態はすべて II 型であることと一致した。今後症例を増やして分布を検討する必要があるが、松本¹⁸⁾らの報告では検体によって優位の型が存在するが地域差がそれほどみられないとしており全例が同一であることの原因は不明である。

以上、茨城県における MRSA の検出状況、MRSA 感染症の発生状況、*in vitro* の薬剤感受性の検討、FOM と CMZ あるいは FOM と CZON の臨床的併用効果を検討し報告した。

文 献

1) Kline M W, Mason E O, Kaplan S L: Outcome of Heteroresistant *Staphylococcus aureus* Infections

- in Children. *J Infect Dis* 156: 205~208, 1987
- 2) Boyce J M, Medeiros A A, Rimland D: Detection and Treatment of Infections Caused by *Staphylococcus aureus* Resistant to Penicillinase Resistant Penicillins. *J Infect Dis* 157: 602~603, 1988
- 3) Brumfitt W, Hamilton-Miller J: Medical Progress-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 320: 1188~1196, 1989
- 4) Storch G A, Radcliff J L, Meyer P L, Hinrichs J II: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Nursing Home. *Infection Control* 8: 24~29, 1987
- 5) 赤戸春美, 松本慶蔵, 高橋 淳, 他: 多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の現状。化学療法領域 4: 2293~2302, 1988
- 6) Turnige J, Lawson P, Munro R, Benn R: A national survey of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* in Australian teaching hospitals. *Med J Aust* 150: 65~72, 1989
- 7) Thornsberry C: Methicillin-Resistant *Staphylococci*. *Clin Lab Med* 9: 255~267, 1989
- 8) Lentino J R, Hennein H, Krause S, Pappas S, Fuller G, Schaaff D, DiCostanzo M B: A Comparison of Pneumonia Caused by Gentamicin, Methicillin-Resistant and Gentamicin, Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*: Epidemiologic and Clinical Studies. *Infection Control* 6: 267~272, 1985
- 9) 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. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 917~922, 1986
- 10) 渡辺一功, 日比谷一郎, 小原共雄: 順天堂医院における MRSA 感染症。順天堂医学 34: 313~322, 1988
- 11) 林 泉: 難治性呼吸器感染症の化学療法。Current Therapy 6: 766~771, 1988
- 12) 内藤隆志, 高橋伸楨, 亀山昌明, 長谷川鎮雄: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌敗血症の一例。基礎と臨床 20: 7019~7025, 1986
- 13) 横田 健: 図説 MRSA の耐性機構。日本臨床 46: 4~7, 1988
- 14) 相原雅典: 臨床材料由来の黄色ブドウ球菌に対するホスホマイシンと β -ラクタム系薬剤の併用効果について。Prog Med 6: 3049~3055, 1986
- 15) 横田 健: MRSA の耐性機構と対策。日本臨床 46: 189~200, 1988
- 16) 生方公子: 基礎の立場から見た耐性菌の諸問題—グラム陽性球菌について—。臨床と微生物 13: 183~192, 1986
- 17) 紺野昌俊: メチシリン耐性ブドウ球菌。メディヤサークル 31: 257~270, 1986
- 18) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武

穀, 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. Chemo

therapy 32: 527~533, 1984

SURVEY OF MRSA INFECTION IN IBARAKI KEN

Shizuo Hasegawa¹⁾, Yasuyuki Yoshizawa¹⁾, Toshiaki Nakai¹⁾, Tatsuo Sawahata¹⁾,
Tetsuo Murai²⁾, Satoshi Iwata³⁾, Hiroshi Takahashi⁴⁾
Ibaraki Association for the Survey of MRSA Infection

¹⁾ University of Tsukuba, Amakubo 2-1-1, Tsukuba city, Ibaraki ken, 305, Japan

²⁾ College of Medical Technology and Nursing

³⁾ Kasumigaura National Hospital

⁴⁾ National Mito Hospital

This study was undertaken at several major hospitals in Ibaraki-ken to clarify the following aspects 1) the prevalence of methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), defined as resistant to 12.5 µg/ml of methicillin (DMPPC) in isolates of *Staphylococcus aureus*: 2) the *in vitro* susceptibility of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*: and 3) the clinical efficacy of a combination of cefmetazole (CMZ) or cefuzonam (CZON) with fosfomycin (FOM) in patients with significant MRSA infection. The proportion of *Staphylococcus aureus* in all the isolates ranged from 5%—17% and of MRSA from 51%—82% depending upon the hospital. The *in vitro* susceptibility (251 strains) of clinical isolates (362 strains) was examined and 52 cases were diagnosed as having significant MRSA infection. The clinically assessable cases (25), treated with a combination of FOM and CZON (7 cases) or CMZ (18 cases), were included in this study for evaluation of therapeutic efficacy. The MRSA infected patients included 18 cases of respiratory infection, 3 of urinary tract infection, 1 of postsurgical wound infection and 3 other infections. The clinical response to FOM and CMZ combination therapy was 88.9% and to FOM and CZON 57.1% showing no statistical differences between the two regimens. Four of 18 cases responded to a combination of FOM and CMZ, although the *in vitro* susceptibility results showed no enhanced effect as assessed by the fractional inhibitory concentration (FIC) index (over 1.0). In contrast, 3 of 7 cases did not respond to FOM and CZON combination therapy although the FIC index suggested enhanced effects. These observations led us to conclude that the minimum inhibitory concentration (MIC) and blood concentration of each drug *in vivo* are as important parameters as the FIC index. *In vitro* analyses assessed by the FIC index of 251 isolates revealed that FOM had an additive or synergistic effect with CMZ in 53.8%, with CZON in 66.9%, with minocycline (MINO) in 43.8%, with cefamandole (CMD) in 61.8%, with cefazolin (CEZ) in 62.9% and with imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) in 68.9% of all isolates. Furthermore, the extent of the therapeutic efficacy was predicted by evaluating the relation between the MIC and the blood levels of each drug at 3 after intravenous administration of the recommended dosage. The cumulative curve of susceptibility to single CMZ and the combination of CMZ and FOM revealed that the blood levels of CMZ at 3 after intravenous administration covered 57% of the isolates when used alone and 82% when in combination with FOM. The blood levels of CZON at 3 covered 5% of the isolates when used alone and 41% when in combination with FOM. The extent of the efficacy was increased from 6% to 42% by CMD, from 12% to 54% by CEZ, from 20% to 58% by IPM/CS and from 78% to 84% by MINO. The combination of CMZ and FOM was found to be most potent in enhancing efficacy against MRSA *in vitro*.