

## メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 抗菌薬感受性の変化

最近 20 か月の経時的推移—

青木 泰子・柏木 平八郎

筑波大学臨牀医学系内科\*

(平成 2 年 11 月 29 日受付・平成 3 年 2 月 26 日受理)

筑波大学附属病院におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の分離頻度と、その薬剤感受性の変化を、20 か月間継続して観察した。MRSA の全黄色ブドウ球菌中の頻度は、前半期の 74.2% に対し、後半期 80.9% であった。後半期の方が多くの薬剤に耐性を示す頻度が高く、特に、imipenem、および ofloxacin に対する耐性株の増加が顕著であった。個々の MRSA 検出症例における薬剤感受性の変化を検討すると、前半期には、各々の患者から初めて分離される MRSA に比較して、経過中に分離される株の耐性度が高い傾向を示したが、後半期には両者の差異を認めなかった。これらの結果から、MRSA の内でも高度耐性株が院内株として定着しつつあること、その原因として、長期排菌例が感染源となっている可能性が示唆された。Vancomycin 耐性株は皆無であり、MRSA 感染症の治療薬として有用であると期待された。

**Key words:** MRSA, 抗菌薬感受性, 経時的推移, 長期検出例

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が、本邦で院内感染の起原菌として注目され始めて、約 10 年が経過した<sup>1)</sup>。この間、MRSA の抗菌薬感受性について多くの報告がなされ、初期に有効とされた抗菌薬にも耐性化の傾向がうかがえることなどが指摘されてきた<sup>2,3)</sup>。しかし、それらの多くは、限られた期間の成績や、多施設の株を集積しての測定であり、一施設で継続して変化を追跡した成績は少なく<sup>4)</sup>、特に、投与抗菌薬との関連を症例ごとに検討した成績は報告されていない。

我々は、1987 年 12 月より、本学附属病院で臨床材料から分離されたすべての黄色ブドウ球菌について抗菌薬感受性測定を開始し、その成績の一部を報告した<sup>5)</sup>。その後、1989 年 7 月までの 20 か月間にわたって測定を継続し、その経時的変化と、症例の臨床的背景、特に、MRSA の長期継続分離症例について検討したので報告する。

## I 材料と方法

## (1) 対象菌株

1987 年 12 月から 1989 年 7 月までの 20 か月間に、本学附属病院で患者の臨床材料から分離されたすべての黄色ブドウ球菌を対象とした。同一患者の同一検体から検出された株は 1 株として扱ったが、methicillin (DMPPC), cefmetazole (CMZ), imipenem (IPM), gentamicin (GM), minocycline (MINO),

ofloxacin (OFLX) のいずれかの薬剤の MIC 値が 4 倍以上異なる株は、別個の株とした。ただし、除菌が確認された後 1 か月以上経て出現した株は、別個の株と見なした。また、喀痰と気道分泌物、創部ドレナージ液と膿のように起源が同じと見なされる株は 1 株とした。これらの株の内、DMPPC の MIC が 12.5  $\mu$ g/ml 以上の株を MRSA とした。対象株数は、前期 (1987 年 12 月～88 年 9 月) 434 株 (内 MRSA 322 株)、後期 (1988 年 10 月～89 年 7 月) 444 株 (内 MRSA 359 株) であった。

## (2) 薬剤感受性測定

96 穴マイクロプレートを用いた微量液体希釈法により測定した。培地は Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> 添加 Mueller-Hinton Broth (Difco) を使い、対象菌を 10<sup>6</sup>CFU/ml となるよう調整して、その 10  $\mu$ l を接種した (最終菌量: 10<sup>4</sup>/ウェル)。35°C 18 時間培養後、被検菌の発育を菌液の混濁の有無により判定して、MIC を求めた。

測定に供した抗菌薬は以下の 17 種で、力価の明らかなものを用いた。

Penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC), DMPPC, oxacillin (MIPIC), cefazolin (CEZ), CMZ, cefamandole (CMD), flomoxef (FMOX),

\* 茨城県つくば市天王台 1-1-1

IPM, GM, tobramycin (TOB), arbekacin (ABK), MINO, OFLX, vancomycin (VCM), chloramphenicol (CP), rifampicin (RFP)

(3) 症例の検討

MRSA が1か月間以上連続して検出された症例を、病原性の有無を問わず、長期検出例として扱った。対象症例は79例である。これらの症例を中心に、投与抗菌薬と検出菌の感受性の変化を検討した。また、79例の内、前期と後期にまたがってMRSAが検出された30症例については、前期、後期より各任意の1株を選び、コアグラエ型別用免疫血清（デンカ生研）を用いてコアグラエ型を判定した。

(2)~(3)の検討に際し、統計学的有意差の判定はt検定による。

II. 結 果

(1) MRSA の分離頻度の経時変化

MRSA の全黄色ブドウ球菌に占める頻度、および、新たにMRSAが検出された患者数の変化をFig. 1に示した。MRSAの黄色ブドウ球菌中の頻度は、前期74.2%に対し、後期80.9%と、わずかに増加したが、統計学的有意差は認められなかった。観察期間を4期に分割すると、期間中の新たな感染者の数は、1988年5月~9月をピークとしてやや減少する傾向にあった。観察期間中の、全入院患者数に対するMRSA検

出患者の比は、前期4.0%、後期3.5%であった。

(2) MRSA の抗菌薬感受性の変化

17薬剤のうち、MRSAでのMIC<sub>90</sub>が50μg/ml以下を示したのはCMZ, CMD, IPM, GM, ABK, MINO, OFLX, VCM, CP, RFPの10薬剤であった。このうち、CMDはCMZとほぼ同等の結果を示し、CP, RFPは臨床例での使用に難点があると考えたので、これらを除いた7薬剤につき比較した結果をFig. 2に示した。また、各々の薬剤の、MIC<100μg/mlを高度耐性株、MIC:6.25~50μg/mlを中等度耐性株とした場合の、各々の頻度をFig. 3に示した。IPM, OFLXに対する耐性頻度の増加、および、

No. of newly infected MRSA cases	Period	Ratio of MRSA to all <i>S. aureus</i>			
		25	50	75	100(%)
120	I 1987.12~88.4	NS			
80	II 88.5~88.9				
40	III 88.10~89.2				
	IV 89.3~89.7				

Fig. 1. Percentage of MRSA of all *Staphylococcus aureus* strains and number of newly infected MRSA cases.

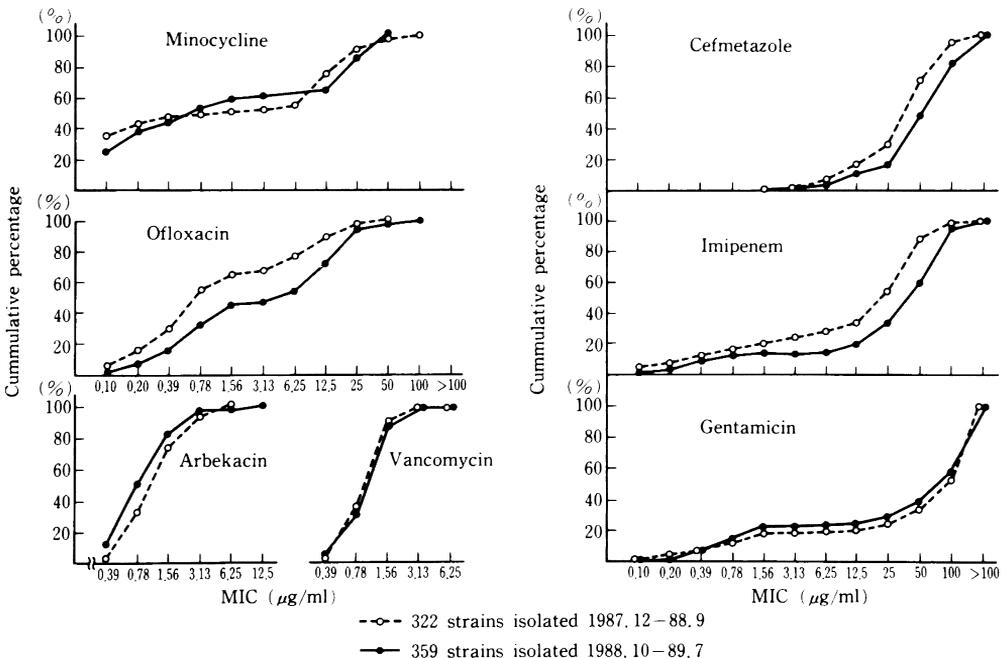


Fig. 2. Changes in the MICs of MRSA from 1987 to 1989.

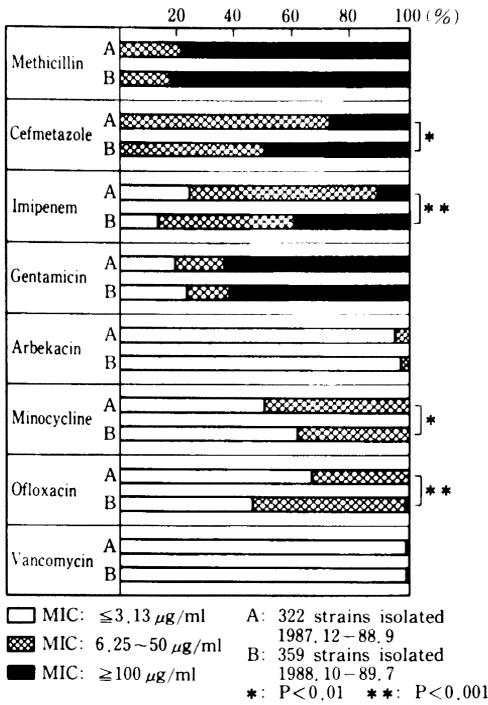


Fig. 3. Percentage of resistant strains of MRSA.

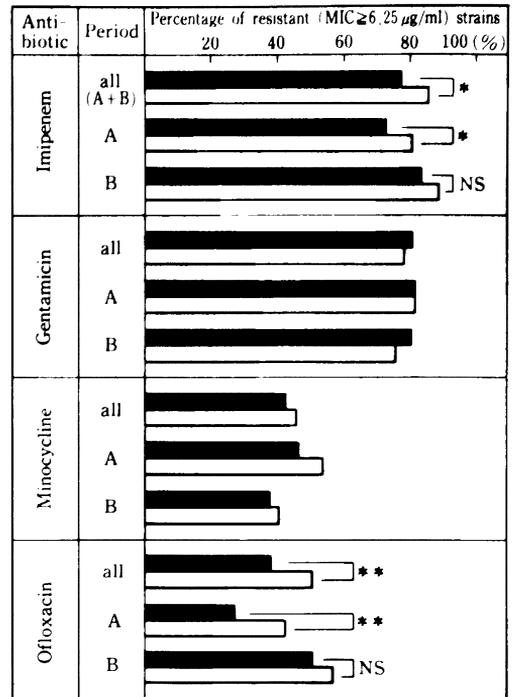
CMZ, IPM に対する高度耐性株の増加が認められた ( $p < 0.01$ )。MINO 耐性の頻度は減少し ( $p < 0.01$ )、GM 耐性の頻度は不変で、VCM, ABK 耐性は前、後期ともきわめて稀であった。

その他の薬剤は、前、後期で変化なく、MIC<sub>80</sub> は CMD 50 µg/ml, CP 12.5 µg/ml, RFP 0.05 µg/ml 以下の他、PCG, ABPC, DMPPC, MPIPC, CEZ, FMOX は、すべて 100 µg/ml 以上であった。

RFP 耐性株は 3 症例から検出され、内 1 例は MRSA 感染症の治療を目的として、他の 1 例は結核性疾患のため、MRSA 検出前に RFP の投与を受けていた。前者では、RFP 投与前に検出された MRSA に対する RFP の MIC は 0.05 µg/ml 以下であり、投与 5 日目に、MIC 100 µg/ml 以上の株が検出された経過を観察した。残る 1 例は検出前 8 か月間には RFP の投与は受けていなかった。

(3) 初検出株とそれ以外の株の比較

各症例で最初に分離された MRSA (病原性の有無は問わない、以下、初検出株) と、2 回目以降に検出された MRSA を区別して、抗菌薬感受性を比較した結果を Fig. 4 に示した。両者の差は IPM, OFLX の 2 薬剤で認められ、初検出株の耐性頻度の低いことが示された (IPM:  $p < 0.05$ , OFLX:  $p < 0.001$ )。しか



period A: 1987.12-1988.9 (n=195) B: 1988.10-1989.7 (n=171) ■ first isolated strains □ 2nd or later isolated strains \* :  $P < 0.05$  \*\* :  $P < 0.01$

Fig. 4. Comparison of drug-resistance between the first and the late-isolated strains from MRSA infected patients in each period.

し、さらに分析すると、その差異は前期にのみ認められ、後期では認められないことが示された。

(2) に示した成績から、薬剤感受性パターンの特徴として、IPM, GM, MINO, OFLX の 4 薬剤を用いることとした。耐性頻度のきわめて低い ABK, VCM, RFP, および、ほとんどの株が耐性 (MIC ≥ 6.25 µg/ml) を示すその他の薬剤は比較の意味がないと考えたためである。これら 4 薬剤の内何種の薬剤に耐性を示したかにつき、前期の初検出株と、後期の初検出株の株を比較した成績を Fig. 5 に示した。初検出株に限った比較でも、後期の方がより多くの薬剤に耐性を示すことが示された。

(4) 継続分離症例における解析

同様の比較を、1 か月以上連続して MRSA が検出された症例の、初検出株と、2 回目以降に検出された株について行い、結果を Fig. 6 に示した。継続分離症例においても、初検出株より、それ以降に検出される株の方が多くの薬剤に耐性であることが示された。

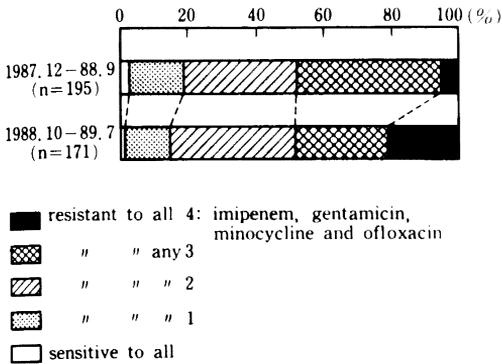


Fig. 5. Changes in the multi-resistant tendency of first MRSA isolated in each case.

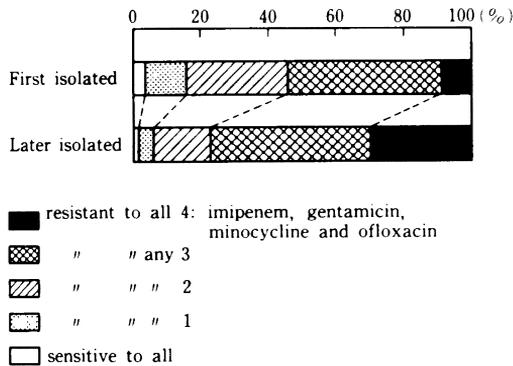


Fig. 6. Antibiotic resistance pattern of MRSA isolated from continuously isolated patients (79 cases).

なお、これら 79 症例の内、初検出株が MINO 感受性 (MIC $\leq$ 3.13  $\mu$ g/ml) の症例は 48 例で、内 15 例が経過中に耐性 (MIC $\geq$ 6.25  $\mu$ g/ml) となり、その内、その間に MINO の投与を 4 日間以上受けた症例は 8 例であった。これに対し、初検出株が OFLX 感受性の症例は 44 例で、内 21 例が経過中に耐性となり、その内 17 例が OFLX を、1 例が enoxacin (ENX) を 4 日間以上投与されていた。

コアグラゼ型は、測定した 30 症例の前期、後期のいずれの株も、すべて II 型であった。

(5) 薬剤感受性と先行投与抗菌薬の関係

観察期間中の初めの 5 か月 (1987 年 12 月~88 年 4 月、以下初期)、および、最後の 5 か月 (1989 年 3 月~7 月、以下最終期) に、MINO 耐性 (MIC $\geq$ 6.25  $\mu$ g/ml)、または、OFLX 耐性 (MIC $\geq$ 6.25  $\mu$ g/ml) 株が分離された症例につき、菌検出前 1 か月間に投与された抗菌薬を調査した。1 か月間のすべての投与抗

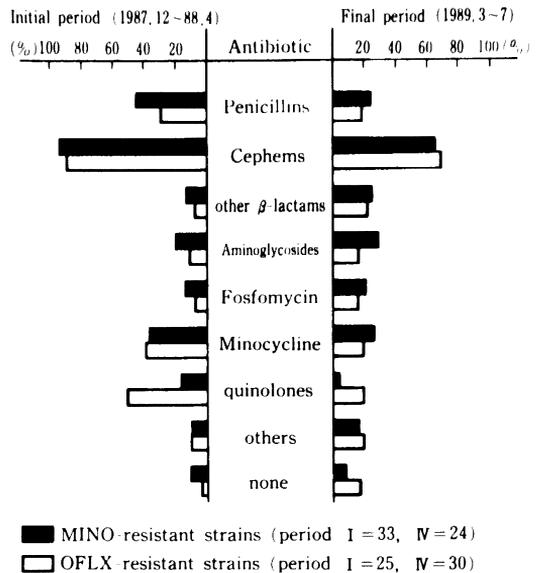


Fig. 7. Comparison of antibiotics given prior to MRSA isolation in each case.

菌薬を確認し得た症例は、初期が MINO 耐性例 33 例、OFLX 耐性例 25 例、最終期は、MINO 耐性例 24 例、OFLX 耐性例 30 例である。結果は Fig. 7 に示した。初期には、MINO 耐性が MINO 投与の有無と無関係であるのに対し、OFLX 耐性は、OFLX を含むピリドン・カルボン酸系薬の投与を受けた症例に頻度の高いことが示された (p<0.05)。しかし、最終期には、両薬剤に対する耐性とも、投与抗菌薬との関連は明らかではなかった。

III. 考 察

MRSA の臨床材料からの検出は、1961 年に英国で初めて報告され<sup>6)</sup>、我が国でも 1970 年代から散見されているが、院内感染の主要起因菌として注目され、多数の症例が集積されたのは 1980 年以降と考えられる<sup>1)</sup>。それから約 10 年が経過し、抗菌薬感受性につき多くの報告が行われている。数年前から、すでに特定の施設で、MINO 耐性株の急激な増加が指摘されたり<sup>7)</sup>、全国的規模の観察で、CMZ に対する顕著な耐性化、MINO、OFLX の MIC<sub>90</sub> 値の上昇が認められることなどが指摘されている<sup>2,3)</sup>。これらの成績を踏まえ、本学附属病院における MRSA の黄色ブドウ球菌中に占める頻度、および、MRSA の抗菌薬感受性の変化を、20 か月間継続して観察した。さらに、可能な限り、個々の症例に投与された抗菌薬を調査し、検出菌の感受性との関連を検討した。

まず、MRSA 検出頻度の推移を検討すると、

MRSAの黄色ブドウ球菌中の頻度に有意の増加は認められず、新たな感染患者の発生数は頭打ち傾向にあった。これらの成績は後藤らの報告と一致している<sup>3)</sup>。

次に、MRSAの抗菌薬感受性の経時的変化を検討すると、IPM、OFLXに対する耐性株の増加が認められた。MINOに対する耐性株はむしろ減少したが、MIC<sub>90</sub>は、前期、後期共25 µg/mlであり、同時期の他施設の成績に比較して早期より耐性株の頻度が高いと考えられる成績であった<sup>3)</sup>。CMZに対しても、前期から耐性株の頻度が高く、MIC<sub>90</sub>≥6.25 µg/mlの株の有意の増加は認められなかったが、MIC<sub>90</sub>≥100 µg/mlを示す高度耐性株の増加が明らかであった。

以上の変化に対する抗菌薬使用状況の関与を知るため、観察期間中の抗菌薬使用状況を調査したところ、期間中に使用量の明らかな変化を認めたのは、IPM/CSのみであった。同薬剤は、1987年9月に新規採用され、後期の使用量が前期の約2倍となった。緑膿菌感染で、IPM感受性株がIPM投与後短期間に耐性株に変化した症例が、耐性獲得機序の考察を含めて報告されている<sup>8)</sup>。本院のMRSAは、他施設に比し、IPM耐性であることが示されたが<sup>2,3)</sup>、この薬剤は最近、各施設とも急激に使用頻度が増加したと考えられるので、感受性の動向に注意が必要である。

OFLXでは、黄色ブドウ球菌と緑膿菌で急激な耐性化が指摘され、ピリドン・カルボン酸系薬剤の使用頻度の増大が関与していると推察されている<sup>9,10)</sup>。本院では、観察期間の途中でciprofloxacin (CPFX)が新規採用されたが、期間中に全ピリドン・カルボン酸系薬剤の使用量は増加していない。しかし、MRSAのOFLX耐性頻度は、前期からすでに他施設よりも高く<sup>2,3)</sup>、後期にさらに上昇した。観察期間の初期にOFLX耐性株が検出された症例は、検出前1か月間にピリドン・カルボン酸系薬の投与を受けていた例が多く、長期検出例で、OFLX感受性から耐性に変化する率は、MINOのそれより高いこと、そのような症例は、OFLXの投与を受けた比率が高いことが観察された。それに対し、MINOに対する耐性頻度は、後期に減少したが(p<0.01)、MINOの使用量は期間中ほぼ一定であった。また、MINO耐性株が検出される症例がMINO投与を受けていた頻度は必ずしも高くなく、長期検出例でも、MINO感受性例が耐性に変化する頻度、および、そのような症例がMINOの投与を受けた比率は、OFLXのそれに比して低率であった。緑膿菌感染で、OFLX、CPFX投与中に検出菌のMIC上昇が報告されており<sup>11)</sup>、ピ

リドン・カルボン酸系薬剤では、薬剤投与と検出菌の感受性に他の薬剤よりも深い関連があると推察される。同一症例の検出菌の感受性変化を観察すると、同時期でも検体により感受性が異なったり、種々の感受性を示す株が短期間に検出される例も多く、薬剤投与との関連を明確に評価することは困難である。しかし、前述の成績から、MRSAでは、OFLX耐性の方がMINO耐性よりも抗菌薬投与と関連が深いと判断した。

このような、同一症例における薬剤感受性の変化が、元株が、投与薬剤との接触によって耐性を生じたためなのか、あるいは、感受性の異なる新しい株に感染した結果なのかは、これらの成績からは不明である。コアグラセ型は、測定した範囲ではすべてII型であったが、当院の入院患者由来MRSAのコアグラセ型は、1987年以来、すべてII型であり(測定株数、約200)、積極的に、株の同一性を示唆する指標とはなり得ない。今後は、プラスミドプロファイル、染色体DNAの分析など、より詳細な指標を用いて検討することが必要であろう。

初検出株と2回目以降に検出された株の比較では、前期では、初検出株のIPM、OFLX耐性頻度が低かったが、後期には差がなく、初検出株においてもすでに、多剤耐性の頻度が高いことが示された。これは、高度耐性株が院内株として定着したことを示すと推察された。

しかし、Fig. 6に示したように、長期検出例では後期症例も含め、経過中に、さらに多種の薬剤に耐性を示すようになる傾向が観察された。このような症例では、最終的に、RFP、ABK、VCM以外のすべての薬剤に耐性の株が検出される頻度が高い。

RFPは、いずれの報告でも耐性頻度はきわめて低い、投与後の耐性獲得が懸念されている<sup>1-3,7)</sup>。今回の観察でも、MRSAの広範な褥創感染にRFP投与を試みて、投与5日目に高度耐性株の出現した症例、結核症のためRFPを投与されていた患者からの高度耐性株の検出を経験した。これらのことから、MRSA感染症の治療にRFPが有効であるとは考え難い。

MRSAのVCM、ABK性がきわめて稀なことはすべての報告が一致しており<sup>1-6)</sup>、VCM耐性株は欧米でも報告されていない<sup>12-14)</sup>。VCMは、欧米では、MRSAの存在が指摘された直後から、MRSA感染症に対する第一選択薬とされ<sup>15)</sup>、すでに20年間以上の使用歴を有する。それを反映してか、コアグラセ陰性ブ菌や、腸球菌で耐性株出現が報告され<sup>16,17)</sup>、

VCM 耐性を示す稀なグラム陽性球菌によるカテーテル感染などが指摘されているが<sup>18)</sup>、黄色ブドウ球菌では耐性株の出現を見ていない。欧米で MRSA が院内感染の起因菌として注目され始めたのは本邦よりやや早く、1970 年代後半であるが<sup>19,20)</sup>、その多発時期を経過した現在でも、VCM が MRSA 感染症に対する第一選択薬とされている。Myers らは、MRSA 敗血症に対し、VCM を含む治療が含まない治療に明らかに優ることを指摘し<sup>21)</sup>、Craven らは、VCM の oxacillin 耐性黄色ブドウ球菌敗血症に対する治療成績は、 $\beta$ -ラクタム剤の oxacillin 感受性黄色ブドウ球菌敗血症に対する成績と同等であるとしている<sup>22)</sup>。本邦では、現在、VCM の全身投与は未承認であり、MRSA 重症感染症に対する臨床効果、および副作用に対する検討は不十分である。MRSA 感染症は、菌が分離されるすべての患者が治療の対象となるわけではなく、敗血症、深部膿瘍等の重症患者のみが対象となると考えられる。一方、MRSA の薬剤感受性成績は、施設により差異が大きく、また、今回の成績からも示されるように、同一施設でもわずかの期間に著しく変化する。MRSA 感染症の治療に当たっては、個々の症例の検出菌の感染起因菌としての意義と、薬剤感受性を吟味することが重要である。効果の不確実な薬剤を多症例に投与することは、より高度の耐性菌の増加を招くと考えられる。重症例では、早期に、確実な効果を期待できる薬剤を投与することが救命のために不可欠であり、VCM は耐性株が現時点では皆無であること、殺菌性に優れていることから、重症例で選択すべき薬剤の一つと考えられる。

菌株の収集に御協力いただいた中央検査部細菌検査室、抗菌薬使用状況などの集計をして下さった電算機室の諸氏に深謝致します。

本研究は、文部省科学研究費補助金 (01772052, および、01102048)、エッソ女性のための研究奨励制度、ならびに、筑波大学学内プロジェクトの援助を受けた。

#### 文 献

- 1) 島田 馨, 安達達子, 田中喜久子, 上條仁子, 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 抗菌薬に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835 ~ 841, 1983
- 2) 松本慶蔵, 高橋 淳, 穴戸晴美, 渡辺貴和男, 力富直人, 鈴木 寛, 吉田俊昭: 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—. *Chemotherapy* 37: 549 ~ 561, 1989
- 2) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島瑛智子, 上野一恵, 原 耕平: 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 抗菌薬に対する感受性. *Chemotherapy* 37: 1334 ~ 1341, 1989
- 4) 迎 寛, 岩本雅典, 高瀬登子, 森 理比古, 道津安正, 河野 茂, 山口恵二, 廣田正毅, 原 耕平: 当院の過去 4 年間における Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の分離状況—院内感染としての MRSA—. *感染症誌* 64: 1275 ~ 1286, 1990
- 5) 古木泰子, 柏木平八郎: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 院内感染における医療従事者鼻腔保有株の意義に関する検討. *感染症誌* 64: 549 ~ 556, 1990
- 6) Jevons M P: "Celbenin"-resistant *Staphylococci*. *Br Med J* 1: 124 ~ 125, 1961
- 7) 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
- 8) Lynch M J, Drusano G L, Mobely H L T: Emergence of resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 31: 1892 ~ 1896, 1987
- 9) 紺野昌俊, 大成 滋, 伊藤直子, 生方公子, 橋本ゆかり, 川上小夜子: フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性菌の動向. *感染症誌* 62: 641 ~ 651, 1988
- 10) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島瑛智子, 上野一恵, 原 耕平: 本邦における ofloxacin 耐性菌の現況 1986 年から 1988 年にかけての分離状況と他の抗菌薬に対する感受性. *Chemotherapy* 38: 1 ~ 8, 1990
- 11) 中富昌夫, Neu H C: Ofloxacin および Ciprofloxacin の耐性に関する臨床的研究. *感染症誌* 61: 1121 ~ 1127, 1987
- 12) Brumfitt W, Hamilton-Miller J H: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 320: 1188 ~ 1196, 1989
- 13) Thompson R L, Wenzel R P: International recognition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 97: 925 ~ 926, 1982
- 14) Hackbath C J, Chambers H F: Methicillin-resistant *Staphylococci*: Detection methods and treatment of infections. *Antimicrob Agent Chemother.* 33: 995 ~ 999, 1989
- 15) Bexxer E J, Morthland V: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial susceptibility.* *N Engl J Med* 277: 678 ~ 680, 1967
- 16) Goldstein F W, Coutrot A, Sieffer A, Acar J F: Percentages and distributions of teicoplanin- and vancomycin-resistant strains among coagulase-negative *Staphylococci*. *Antimicrob Agent Chemother.* 34: 899 ~ 900, 1990
- 17) Nicas T I, Wu C Y E, Hobbs J N, Pretson D A, Allen N E: Characterization of vancomycin resis-

- tance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agent Chemother* 33: 1121 ~ 1124, 1989
- 18) Mastro T D, Spika J S, Lozano P, Appel J, Facklam R R: Vancomycin-resistant *Pediococcus acidilactici*: Nine cases of bacteremia. *J Infect Dis* 161: 956 ~ 960, 1990
- 19) Peacock J E, Marsik F J, Wenzel R P: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Introduction and spread within a hospital. *Ann. Intern. Med.* 93: 526 ~ 532, 1980
- 20) 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* infections in United States hospitals. Possible role of the house staff-patient transfer circuit. *Ann. Intern. Med.* 97: 297 ~ 308, 1982
- 21) Myers J P, Linnemann Jr C C: Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J infect Dis* 145: 532 ~ 536, 1982
- 22) Craven D E, Kollisch N R, Hsieh C R, Connolly M G, McCabe W R: Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Comparison with  $\beta$ -lactam antibiotic treatment of bacteremia caused by oxacillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 147: 137 ~ 142, 1983

## CHANGING PROFILES OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)

Yasuko Aoki and Heihachiro Kashiwagi

Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba,  
1-1-1 Tennohdai, Tsukuba, Japan

We assessed the antibiotic susceptibility of strains of *Staphylococcus aureus* clinically isolated in Tsukuba University Hospital from December 1987 through July 1989. During the first 10 months the overall frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was 74.2%, but this rose to 80.9% during the second 10 months. A progressive increase in resistance to imipenem and ofloxacin was also observed throughout the period. The increasing predominance of multiple drug resistance among MRSA strains isolated from chronically infected patients was alarming. Patients infected with these highly resistant strains may become potential sources of further nosocomial infection. Among the various antimicrobial agents examined, vancomycin remained the most effective drug for the treatment of infection caused by MRSA.