

重症障害児者施設で分離された黄色ブドウ球菌の抗菌剤感受性, 特に MRSA の検出率と抗菌剤使用傾向のあいだの関連について

平山 敬子・楠 祐一・吉岡 一
北海道療育園*

(平成4年2月17日受付・平成4年6月4日受理)

1. 326名収容の重症障害児者施設の臨床検査材料から1990～1991年に分離された50株の黄色ブドウ球菌の抗菌剤感受性とコアグラエ型を調べ, 施設の抗菌剤使用量と対比した。

2. 分離株中58%がメチシリン耐性(MRSA)であった。Erythromycin に対しては25%が, gentamicin に対しては12%が, そして chloramphenicol に対しては3%が耐性であったが, minocycline, ofloxacin, vancomycin, sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤に対する耐性株はなかった。MRSA 株の多くは他のペニシリン系およびセフェム系薬剤, その他のいくつかの抗菌剤に対して高い耐性率を示した。

3. 施設の1年間の抗菌剤使用量は5,377gで入所者1名あたり平均約17gの使用量であった。ペニシリン系およびセフェム系抗菌剤はこのうち89%を占めた。抗菌剤の使用状況と黄色ブドウ球菌の耐性傾向の間には密接な関連があると思われた。

4. コアグラエ型はMRSAはI型が, MSSAはVII型がそれぞれ70%以上を占めた。

5. 臨床検査材料からのMRSAの分離率は高かったにもかかわらず, この期間この施設では重症のブドウ球菌感染症の発生は見られなかった。MRSAの分離率の高いことと院内感染の発生とは分けて考えるべきものと思われた。

Key words: 重症障害児者施設, 黄色ブドウ球菌, MRSA, 抗菌剤感受性, 抗菌剤使用傾向

微生物の抗菌剤耐性傾向は一般に使用される抗菌剤の種類や量と関係があり, 最近問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)はセファロスポリン系抗菌剤(いわゆるセフェム剤)の多用の結果と考えられている¹⁾。

重症障害児者施設は一定数の園生が生活を共にし, 入退園者の数が1年を通じて少なく, 看護職員も一定しており, 抗菌剤の使用量を正確に知ることができるなど, 細菌の耐性傾向と薬剤使用の関係を知るためには都合のよい条件を備えている。我々は326名の重症児者を収容する北海道療育園の臨床検査材料から分離された黄色ブドウ球菌のコアグラエ型と抗菌剤感受性を検索し, 耐性傾向と使用薬剤の間には密接な関係のあることを知ったので報告する。

I. 材料と方法

1990年2月から1991年1月までの1年間に各種臨床検査材料488検体から分離されたコアグラエ陽性ブドウ球菌は122株であった。このうち1990年5月から1991年1月までに分離された50株を検査の対象

としたが, 同一症例からの検体は1か月あたり1株として取り扱った。菌株の由来は喀痰が26株(52%), 咽頭スワブが14株(28%), 膿・分泌物が4株(8%), その他6株(12%)で, 気道由来株が40株(80%)と大部分を占めた。

分離された菌株はドルセットの卵培地(日水)に接種して室温に保存し, 3か月以内に使用した。

薬剤感受性試験は, NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) 法に従いミューラーヒントン寒天培地(栄研)を用いた寒天平板希釈法によって行った²⁾。希釈系列は128 µg/ml から0.25 µg/ml の10段階とした。トリプトソイブイオン(栄研)に一夜培養してえられた菌液を100倍に希釈し, 接種器に取り付けた内径1mmの白金耳で寒天培地上にスポット状に接種した。この方法によって接種される菌数は約 5×10^4 CFUである。これを35°C 20時間培養し最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。メチシリンに対する耐性値はNCCLS値などの数値を参考としてMIC 16 µg/ml またはそれ以上とした³⁾。さら

* 旭川市春光台4条10丁目

に1 μ g含有のオキサシリンディスクを用いてメチシリン耐性株であることを確めた。他の抗菌剤に対する耐性値も同じく16 μ g/mlと定めたが, fosfomycin (FOM) はもともとブドウ球菌に対するMICが高いので英国法に従いMIC 16 μ g/mlまたはそれ以下を感性, 128 μ g/mlまたはそれ以上を耐性とした⁴⁾。

使用薬剤の検定済み原末は旭川医科大学小児科藤田助教授より分与をうけた, penicillin G (PCG), cefazolin (CEZ), cefaclor (CCL), cefuzonam (CZON), gentamicin (GM), tobramycin (TOB), minocycline (MINO), ofloxacin (OFLX), vancomycin (VCM), chloramphenicol (CP), erythromycin (EM), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST; SMX/TMP), methicillin (DMPPC), FOMの14薬剤について検索した。

さらに分離株をMRSA株とMSSA株(メチシリン感性黄色ブドウ球菌)にわけ, それぞれについて抗菌剤に対する感受性を比較した。ST合剤のMICはSMXとTMPの比を20:1とし, ミュラーヒントン寒天培地(栄研)に凍結融解して溶血させた馬血液を7.5%加え測定した^{5,6)}。

コアグラゼ型別検査にはデンカ生研のコアグラゼ型別用免疫血清を使用し, 測定法は寺山の方法⁷⁾に従いI型からVIII型までの分類を行った。

1990年2月から1991年1月までの本研究期間にお

ける抗菌剤使用状況を調査し集計した。

II. 成 績

1. 黄色ブドウ球菌に対する14薬剤のMICの測定結果をFig.1に示した。検索した黄色ブドウ球菌の58%はDMPPCに対しMIC 16 μ g/mlまたはそれ以上の耐性であった。すなわちMRSAの分離率は58%となる。各薬剤についてみると, PCGに対しては92%が, CEZに対しては51%がMIC 16 μ g/mlまたはそれ以上の耐性であった。GM, TOBのアミノ配糖体ではほとんどの株がMIC 0.5~2 μ g/mlに分布していたが, MIC 32 μ g/ml以上の高度耐性株がGMで6株(12%)TOBで7株(14%)認められるなど二峰性のMIC分布を示した。一方, MINO, OFLX, ST合剤, およびVCMでは黄色ブドウ球菌に対するMICは低く耐性株は認められず, MINOは2 μ g/ml, OFLXは8 μ g/ml, ST合剤は4 μ g/ml, VCMも同様に4 μ g/mlの濃度で全株が発育を抑制された。FOMについては, MIC 16 μ g/mlの感受性株は1株(2%), 32 μ g/mlと64 μ g/mlのやや感受性株が45株(90%), そして128 μ g/mlまたはそれ以上の耐性株が4株(8%)であった。

MRSA(29株)とMSSA(21株)の13薬剤に対する感受性の比較はFig.2に示すとおりである。TOBはGMとまったく同傾向を示したので省略した。MRSAはMSSAに比べて多剤に対する耐性率が

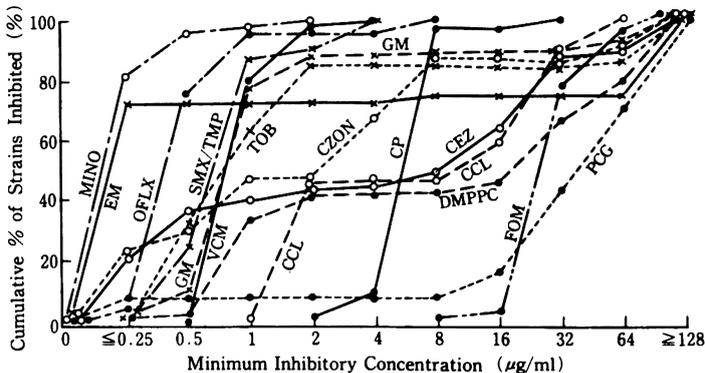


Fig. 1. Susceptibility distribution of *Staphylococcus aureus* strains, isolated from clinical specimens, to 14 antimicrobial agents at Hokkaido Ryoikuen.

CCL, cefaclor; CEZ, cefazolin; CP, chloramphenicol; CZON, cefuzonam; DMPPC, methicillin; EM, erythromycin; FOM, fosfomycin; GM, gentamicin; MINO, minocycline; OFLX, ofloxacin; PCG, penicillin G; SMX/TMP, sulfamethoxazole-trimethoprim; TOB, tobramycin; VCM, vancomycin.

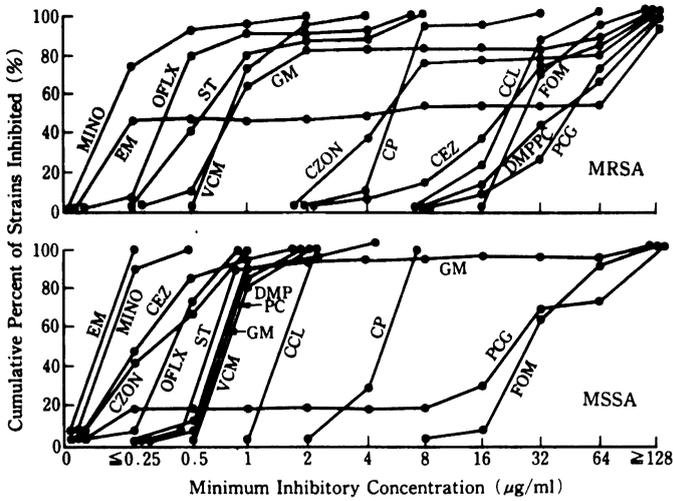


Fig. 2. Antibiotic spectrum of methicillin-resistant (MRSA) and methicillin-sensitive strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA). ST denotes SMX/TMP, and other abbreviations are the same as used in Fig. 1.

Table 1. Coagulase type of the *Staphylococcus aureus* isolates

	No. of strains	Coagulase type								
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	Mixed
MRSA	29	23	2		4					
MSSA	21		4					15		2
Total	50	23	6		4			15		2

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*
 MSSA: methicillin-sensitive *S. aureus*

高いことが明らかである。

2. 分離した黄色ブドウ球菌のコアグラゼ型別検査の結果を Table 1 に示した。

MRSA では 29 株中 I 型が 23 株 (79%)、IV 型が 4 株 (14%)、II 型が 2 株 (7%) 認められ、MSSA では 21 株中 VII 型が 15 株 (71%)、II 型が 4 株 (19%)、混合型が 2 株 (10%) であった。すなわち MRSA では I 型が、MSSA では VII 型がそれぞれ最も多い型であった。

3. 当園における 1990 年 2 月から 1991 年 1 月までの 1 年間の抗菌剤使用量を Table 2 に示した。集計すると全量 5,377 g で入所見者 1 人あたり 17 g であった。これは藤井⁹⁾ の 1985 年度の日本人 1 人あたりの抗菌剤使用量の概算 7 g に比べてほぼ 2.4 倍にあ

る。

主な抗菌剤使用量の内訳を見ると、セフェム剤が 4,150 g (77%) と最も多く、次いでペニシリン系抗菌剤が 668 g (12%)、ST 合剤 320 g (6%)、エリスロマイシン 100 g (1.9%) と続いた。

4. Fig. 3 は分離された黄色ブドウ球菌の耐性率と、抗菌剤使用頻度の内訳を対比したものである。分離されたブドウ球菌はペニシリン系、セフェム系抗菌剤に高い耐性率を示すことがわかる。一方、ペニシリン系、セフェム系抗菌剤に比べて使用量の少ないアミノ配糖体、ニューキノロン剤などに対しては耐性率が低いことがうかがわれる。

III. 考 察

MRSA は当園の各種臨床検査材料から分離された

Table 2. The yearly amount of antimicrobials used during the study period, February 1990–January 1991

Antimicrobials	Amount (g)	Percentage (%)
Erythromycin	100.0	1.9
Penicillins	668.0	12.0
Cephalosporins	4,150.0	77.0
Aminoglycosides	3.4	0.1
Fosfomycin	42.0	0.8
New quinolones	89.6	1.7
SMX-TMP*	320.0	6.0
Acyclovir	4.0	0.1
Total	5,377.0	100.0

*SMX-TMP: sulfamethoxazole-trimethoprim

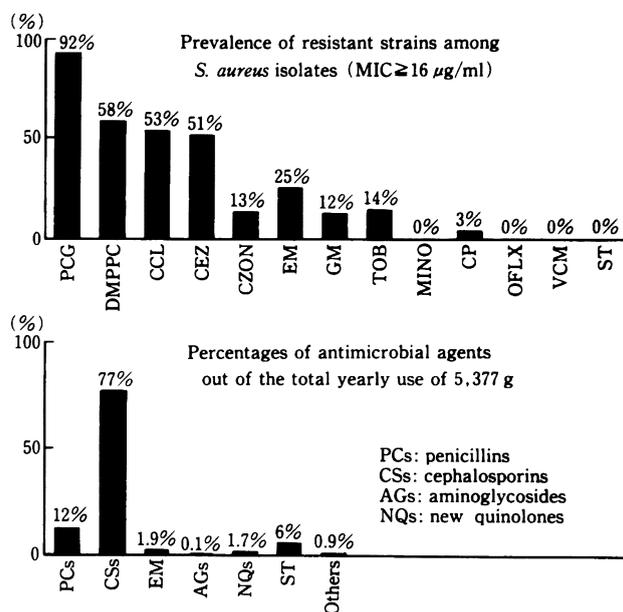


Fig. 3. Prevalence of resistant strains of *Staphylococcus aureus* among the clinical isolates ($MIC \geq 16 \mu g/ml$), and class and amount of antimicrobials prescribed during the study period.

黄色ブドウ球菌の58%を占めた。1985年以降の報告をみるとだいたい14.2%から80.9%⁹⁻¹³⁾の間にあり施設間隔差が大きい。また外来に比べ入院患者分離株で高い傾向にあるといわれている¹²⁾。当園での成績はおおむねこれらと比較する数字と考えられた。ただ他施設からの成績はおおむね日本化学療法学会の標準法によって行われており、一方この論文の成績は

NCCLS法によって得られたものであるもので、耐性率など両者の成績を比較する場合、方法の違いによる多少の相違があることを考えておく必要がある。

MRSAのコアグラエ型はI型が79%、II型が7%、IV型が14%であった。他の施設からの報告ではMRSAのコアグラエ型はII型とIV型が主であるとするものが多く¹¹⁻¹³⁾、地域性があるといわれている。

同時期、同地区のデータを見ると、藤田ら¹⁴⁾はII型が6%、IV型が94%、斎藤¹⁵⁾はII型が31.0%、IV型が58.6%と報告している。I型が79%、II型が7%、IV型が14%という当園の成績は他と異なるものと考えられる。これは入所児者が同じ生物学的性状をもった黄色ブドウ球菌を保有していることを示し、その理由は当園入所者と外部との接触がほとんどないためと思われた。ちなみにMRSAのII型とIV型株のうち1株は他施設からの転院者から分離された株であった。

MRSAは多剤耐性株が多いとされているが^{1,9-13)}、当園で検出されたMRSAは、ペニシリン、セフェム以外の薬剤の多くに対しては感受性は必ずしも悪くはなかった。当園ではセフェム剤が77%と多用され、次いでペニシリン系抗菌剤が12%の割合でこれら両者で89%の高率を占めた。この数字は当園分離黄色ブドウ球菌のPCG, DMPPC, CEZ, CCLに対する耐性率が高い理由を説明するものであろう。一方アミノ配糖体は使用量が3.4g (0.1%)にすぎず、耐性率は12%と低く、またOFLX, VCM, MINOなど使用率の低いもの、または使用されないものに対してはほとんど耐性を示す株はなかった。これらの事実から、一般に黄色ブドウ球菌の耐性傾向は抗菌剤の使用傾向を反映するものように思われた。しかしEMは1.9%の使用量で菌の25%が16 μ g/mlまたはそれ以上の耐性を示したのに対し、ST合剤はこれより多い6%の使用量で耐性株を認めなかった。つまり、これらの抗菌剤では使用量と耐性率の間に一定の関連がみられなかったこととなる。細菌の耐性機構は複雑で菌種によって異なり、単純な数量の比較では説明のつかない場合があることを示すものであろう。

ところでこれらの臨床分離株がどのような病原的意義をもつのかは大きな問題である。すでに述べたように我々が検索した50株のうち40株は喀痰と咽頭スワブから分離された。しかしこれらはほとんどが他の臨床細菌と一緒に分離され、単独でMRSA感染症の原因となったものではなかった。膿・分泌物、その他の材料に由来する株も同様で、癩、瘰癧のような軽症の感染症から、あるいは他の細菌と混合して分離され、病原菌としての意義がはっきりしないものが多かった。一方、入園児者の病歴検討によっても、該当期間である1990年2月から1991年1月までの期間に黄色ブドウ球菌による重症感染症の発生はなかった。

1968年にMRSA感染症について記載したBennerら¹⁶⁾によれば、98名の患者のうち38名は呼吸器、23名は手術創、14名は骨髄・関節炎、9名は軟部組織、5

名は尿路感染、3名は菌血症、そして6名はその他部位の感染であったという。死亡した18名はすべてに癌などの基礎疾患があり、同氏らは全身状態の悪化に伴う日和見感染症と位置づけた。

和田ら¹⁷⁾は1987年に26名の内科MRSA感染症を報告しているが全例に基礎疾患があり、14名は菌血症で13名までが静脈内カテーテル留置例だったという。

特異と思われるのは、外科から報告された腸炎型MRSA感染症である。胃癌など消化器の手術後に多く、術後2~5日の間に発熱、大量の下痢、著しい白血球減少で発症し、急速に死の転帰をとるなど予後が悪い。関川ら¹⁸⁾は1990年8名の術後MRSA腸炎を報告しうち5名は死亡したとし、高橋ら¹⁹⁾は3名の生存例を報告しているが、いずれの報告もほとんどの患者に第3世代セフェム剤が術後投与されていたという。これらの経験から同氏らは、腸炎型MRSA感染症を防ぐためには、第3世代セフェム剤を予防投与に使用しないよう勧告している。また術後MRSA腸炎の発生要因として胃酸低下の可能性を考える人もある。今後の検証を必要とする課題である。

Klineら³⁾は成人のMRSA感染症のためのリスクファクターとして以下の項目をあげている。1) 長期間の入院、2) 多剤あるいは長期間の抗菌剤投与、特にセフェム剤を投与する場合、3) 外科手術創の存在、4) 他のMRSA患者との接触、であるという。

本研究の調査期間の1年間、園生の中に有意のMRSA感染症の発生がみられなかったことはさきに述べた。したがって、このような施設においては、MRSAが検出されることと、それによるMRSA感染症の発生とは強いて関連させて考えなくてもよいように思われた。

謝 辞

この研究を行うにあたって技術上の指導を賜った旭川医科大学小児科学藤田晃三助教授と当園小児科鈴木直己医師、ならびに当園の抗菌剤使用量の調査に協力を惜しまれなかった高橋紘一薬剤科長に深甚の謝意を表す。

この論文の要旨は、第38回日本化学療法学会東日本地方会(札幌, 平成3年10月17日)において口演した。

文 献

- 1) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)。医学のあゆみ 131: 951~956, 1984
- 2) Washington J A, II: Laboratory tests in Chemotherapy. Susceptibility tests: Agar dilution. *in*

- Lennette, E H., Balows A, Hausler W J, Jr., Shadomy H J: Manual of Clinical Microbiology. 4th edition. American Society for Microbiology. Washington, D.C. 1985
- 3) Kline M W, Mason E O, Jr: Methicillin-resistant *S. aureus*: Pediatric perspective, *Ped. Clin. N. Am.* 35: 613~624, 1988
 - 4) Maple P A C, Hamilton-Miller J M T, Brumfitt W: World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1: 537~540, 1988
 - 5) 牛嶋 彊, 尾崎良克: Sulfamethoxazole と trimethoprim 合剤の最適配合比に関する研究. *Chemotherapy* 28: 365~376, 1980
 - 6) 藤井良知: Sulfamethoxazole と trimethoprim の感受性測定法 ST 合剤研究会 MIC 測定法のための小委員会. *Chemotherapy* 21: 67~76, 1973
 - 7) 寺山 武: 黄色ブドウ球菌のコアグララーゼ型別. *臨床と微生物* 15: 1~18, 1988
 - 8) 藤井良知: 新しい抗生剤の選択—続出する新抗生剤への対処はどうするか—. *小児科ムック* 53: 1~18, 1988
 - 9) 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: 薬剤耐性型とファ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. *感染症誌* 59: 1029~1040, 1985
 - 10) 青木泰子, 柏木平八郎: 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—. *Chemotherapy* 39: 570~576, 1991
 - 11) 小栗豊子, 佐藤米子: 臨床材料からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の検出状況と薬剤感受性. *臨床と微生物* 15: 139~145, 1988
 - 12) 渡辺正治, 久保勢津子, 石山尚子, 畠山晴子, 齊藤知子, 高橋公毅, 菅野治重, 陳 瑞明: 千葉大学附属病院における Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の分離状況—最近 5 年間の観察—. *Chemotherapy* 35: 467~475, 1987
 - 13) 松本慶蔵, 高橋 淳, 穴戸晴美, 渡辺貴和雄, 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
 - 14) 藤田晃三, 坂田 宏, 室野晃一, 梯 仁志, 綿山雅人, 吉岡 一: 小児患者におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌と膿胸. *日児誌* 93: 2750~2755, 1989
 - 15) 齊藤 玲: 北海道における MRSA 感染症. *化学療法* の領域 6: 1169~1175, 1990
 - 16) Benner B J, Kayser F M: Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2: 741~744, 1968
 - 17) 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
 - 18) 関川敬義, 前田宜包: MRSA 症例の検討. *臨床病理* 38: 1211~1218, 1990
 - 19) 高橋政弘, 佐藤泰彦, 浅沼義博, 成沢富雄, 小山研二, 飛田正子, 中込 治: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による術後ブドウ球菌性腸炎の経験と MRSA の分離状況の検討. *日外会誌* 90: 517~523, 1989

Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated in a home for the severely handicapped. Prevalence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and antibiotic prescription trends

Keiko Hirayama, Yu-ichi Kusunoki and Hajime Yoshioka
Hokkaido Ryoikuen, Shunkodai 4-10, Asahikawa 078, Japan

1. We studied antibiotic susceptibilities of *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical specimens in a home for severely handicapped children and adults comprising 325 beds, during a one year period from February 1990 to January 1991.

2. Out of 50 isolates tested, 29 were resistant to methicillin at an antibiotic concentration of 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$, meaning that 58% of them were MRSA. Twenty-five percent of the isolates were resistant to erythromycin, 12% to gentamicin, 3% to chloramphenicol, but all isolates were susceptible to minocycline, ofloxacin, sulfamethoxazole-trimethoprim, and vancomycin. Many strains of the MRSA were multiply resistant to penicillin-, cephalosporin-, and to certain other antibiotics.

3. The total amount of antibiotics used in the home during the study period was 5,377 g, which corresponded to 17 g per capita for the residents. Cephalosporin antibiotics were among the most frequently prescribed, accounting for 77% of total antibiotic use, followed by 12% penicillins. The class and amount of the antibiotic used seemed to be in close relation to the susceptibility pattern of *S. aureus* isolates.

4. Seventy-nine percent of the MRSA strains were classified into coagulase type I, whereas 71% of MSSA were type VII.

5. Despite the high incidence of MRSA, significant diseases caused by this organism were not observed among the residents during the study. The high incidence of MRSA does not necessarily mean a nosocomial infection by this organism.