メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対する抗生物質および殺菌消毒剤の効果

—3病院間での感受性の推移—

坂上 吉一[1]・梶村 計志[1]・伴 美貴子[2]
吉永 哲男[3]・田中美智男[4]・松尾 清光[5]

[1] 大阪府立公衆衛生研究所*
[2] 大阪薬科大学
[3] 大阪府立成人病センター
[4] 国立大阪病院
[5] 北野病院

（平成4年7月23日受付・平成4年11月10日受理）

3病院（大阪府立成人病センター，国立大阪病院および北野病院）から，1988年度に分離した29株のMRSAならびに1991年度に分離した51株のMRSA（計80株）を使用し，12種類の抗生物質および5種類の殺菌消毒剤の効果について検討した。Vancomycin（VCM）およびarbekacin（ABK）は試験した抗生物質の中でもっとも良好な抗菌力を示し，また，塩化ベンザルコニウム（BAC）およびポビドンヨード（PVP-I）は試験した殺菌消毒剤の中でMRSAに対して有効であった。コアグラーゼ型はII型が大部分を占めていた。API番号6736142を示す25株は，いずれもDMPPCのMIC値が100 μg/ml以上を示し，DMPPC高度耐性MRSAであることが認められた。MIC値の分布範囲の検討より，1988年度株はABK，doxycycline（DOXY），minocycline（MINO），VCMおよびimipenem cylastatin（IPM/CS）に対して，また，1991年度株はABKおよびVCMに対してそれぞれ感受性を示した。上記抗生物質の中で，1991年度株のMINO，IPM/CSおよびOFLXに対する感受性が1988年度株に比べ有意に低下することが認められた（$p<0.01$）。殺菌消毒剤の殺菌力試験では，0.1%BACおよび0.1%PVP-IがMRSAに対して有効であった。以上のことから，今回検討した3病院においては，MRSA感染症の処置に際してはABKおよびVCMの使用が，また，MRSA感染症の予防に対し0.1%BACおよび0.1%PVP-Iの使用が有効であることが示唆された。

Key words: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA），感受性の推移，殺菌消毒剤

近年，病院ではペニシリン系抗生物質のメチシリンに耐性を示す黄色ブドウ球菌（MRSA）による各種感染症が多数発生し問題となっている[1~3]。一般に，本菌が原因となる感染症は抵抗力の弱い小児（特に，新生児）および老人などに発生しやすく，しかも重篤になる場合が多い[4]。また，MRSAはメチシリン以外のセフェム系およびアミノグリコシド系薬剤を含めた多くの抗生物質に対しても耐性を示し[5]，有効な抗生物質が非常に少ない。

MRSAの低減化対策としては，有効な抗生物質の選択ならびに効果を有する殺菌消毒剤の選別を実施し，病院内で抗生物質および殺菌消毒剤による総合的な対策を講じることが重要と考えられる。

今回，大阪府下の3病院（大阪府立成人病センター，国立大阪病院および北野病院）から，1988年度に分離した29株ならびに1991年度に分離した51株のMRSA（計80株）を使用し，有効な抗生物質および殺菌消毒剤の選別について検討した。また，これらのMRSAのAPI番号，コアグラーゼ型別を調べ，さらに，MRSAの抗生物質および殺菌消毒剤に対する感受性の推移についても合わせ考察し，知見を得た。

* 大阪市東成区中道1-3-69

I. 実 験 方 法

1. 実験材料

(1) 供試菌株

Table 1 に示すように，1988 年度および 1991 年度に大阪府下の 3 病院で臨床分離された 29 株および 51 株の Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を実験に供した。なお，財団法人発酵研究所の Methicillin - sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA: 標準菌株) 6 株についても合わせ実験に供した。

(2) 抗生物質

ペニシリン系の methicillin (DMPPC，萬有製薬) および ampicillin (ABPC，藤沢薬品工業)，セフェム系の cefotiam (CTM，武田薬品工業) および cefuzonam (CZON，武田薬品工業)，アミノグリコシド系の gentamicin (GM，エセックス日本) および arbekacin (ABK，明治製菓)，テトラサイクリン系の doxycycline (DOXY，ファイザー製薬) および minocycline (MINO，日本レダリー)，ホスホマイシン系の fosfomycin (FOM，明治製菓)，ポリペプチド系の vancomycin (VCM，塩野義製薬)，カルバペネム系の imipenem/cilastatin (IPM/CS，萬有製薬) および合成抗菌剤の ofloxacin (OFLX，第一製薬) を所定濃度に希釈し，実験に供した。

(3) 殺菌消毒剤

10%塩化ベンザルコニウム液 (BAC，日本製薬)，20%グルコン酸クロルヘキシジン液 (CHG，I. C. I. ファーマー)，10%塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液 (TG，日本商事)，10%ポビドンヨード液 (PVP-I，明治製菓) および 20%グルタルアルデヒド液 (GA，丸石製薬) を滅菌蒸留水で 0.1%に希釈し，実験に供した。

(4) 培 地

ミューラーヒントン寒天培地 (DIFCO)，ブレインハートインフュージョン培地 (栄研化学)，SCD 培地 (日本製薬)，SCD 寒天培地 (日本製薬) および SCDLP 培地 (日本製薬) を使用した。いずれの培地も所定量を採取し，121°C，20 分間高圧蒸気滅菌したのち，実験に供した。

2. MIC (Minimum Inhibitory Concentration: 最小発育阻止濃度)

MIC は日本化学療法学会の標準法に準じ，寒天平板希釈法[6]により測定した。すなわち，供試 MRSA を SCD 培地で 37°C，一夜培養したのち約 10^6 CFU/ml に調整し，ミクロプランター (佐久間製作所) にて各薬剤含有ミューラーヒントン寒天培地に接種し，37°C，18 時間培養後，MRSA の各抗生物質に対する MIC 値を求めた。なお，薬剤濃度は，6,400 μg/ml から 2 倍希釈系列で 0.006 μg/ml までの 21 段階とした。

3. API スタフ®による MRSA の分類

API スタフ (API SYSTEM S. A.) を用い，常法に従い検討し，コード番号により MRSA を分類した。

4. コアグラーゼ型別

コアグラーゼ型別用血清 (デンカ生研) を用い，常法に従い検討した。

5. 殺菌力試験

各供試 MRSA に対する汎用殺菌消毒剤の殺菌力試験を城野らのマイクロプレート法[7]を準用した著者らの方法[8]に従い実施した。なお，殺菌した MRSA 株数については，1 分，5 分および 10 分以内の累積殺菌率で示した。

Table 1. The strains of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) obtained from 3 hospitals and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)

S. aureus		Hospitals	1988 year	1991 year
MRSA		Center for Adult Diseases, Osaka	6	19
		Osaka National Hospital	6	14
		Kitano Hospital	17	18
	Totals		29	51
MSSA		Institute for Fermentation of Osaka	6	

II. 実験結果

1. MRSAのMIC値の分布範囲

各供試MRSAのAPIスタフコード番号，コアグラーゼ型ならびに12種類の抗生物質に対するMIC値をTable 2に，また，80株のMRSA（1988年度: 29株，1991年度: 51株）および6株のMSSAの12種類の抗生物質に対するMIC値の分布範囲をFig. 1に示した。なお，MIC値の分布範囲についてはMIC_{max}，MIC_{80}，MIC_{50}，MIC_{20}およびMIC_{min}で示した。

80株のMRSAに有効な抗生物質は，ABK，DOXY，MINOおよびVCMであり，また，IPM/CSおよびOFLXはやや有効であった。

MRSAに比較的有効な抗生物質の1988年度および1991年度株の間のMIC値をt検定により比較した。その結果，MINO，IPM/CSおよびOFLXは1991年度株で有意にMIC値が大きく（感受性が小さく）なる傾向が認められた（$p<0.01$）。ABKおよびVCMは1988年度および1991年度いずれにおいてもMIC値の変動は少なかった。一方，6株のMSSAに対しては，いずれの抗生物質も低いMIC値を示し有効であった。

2. 各病院間のMRSAの抗生物質に対するMIC値の分布範囲ならびに抗生物質感受性の推移

MRSAに対するMIC値が比較的低い抗生物質（ABK，DOXY，MINO，VCM，IPM/CSおよびOFLX）について，各病院間で感受性の推移について比較し，結果をFig. 2に示した。

大阪府立成人病センターでは，ABK，DOXY，MINO，IPM/CSおよびOFLXで，1988年度株に比べ1991年度株でMIC値の有意な上昇（感受性の低下）が認められた。一方，VCMではほとんど変動を認めなかった。

国立大阪病院では，MRSAに有効なMINOおよびOFLXで1988年度株に比べ1991年度株ではMIC値の有意な上昇が認められた。一方，DOXYおよびIPM/CSでは，1991年度株でMIC値の分布範囲がばらつく傾向を示した。また，ABKおよびVCMではあまり変動は認められなかった。

北野病院では，同様にDOXY，MINO，IPM/CSおよびOFLXで1988年度に比べ1991年度のMRSA株でMIC値が高くなる傾向が認められた。VCMではMIC値の変動はほとんどなく，また，ABKでは1988年度株に比べ1991年度株でMIC値の低下傾向が認められた。

3. APIスタフによるMRSAの分類

APIスタフによる80株のMRSAのコード番号の分類結果をTable 3に示す。

APIスタフによるコード番号は6736153が27株，6736142が24株，6736052，6736143および6736152が各4株，6736053が3株，6736051，6736113，6736150，6736151および6737153が各2株，6336113，6732153および6734142が各1株ずつであった。

年度別の分布では，1988年度株では6736142が12株ともっとも多く，次いで，6736153が9株であり，その他はいずれも2株または1株であった。一方，1991年度株では，6736153が19株ともっとも多く，次いで，6736142が12株，6736152が4株であり，その他はいずれも2株または1株であった。

これら80株のMRSAのDMPPCに対する耐性度とAPIスタフの生化学性状としてのアルギニン反応との関係について示したものをTable 4に示す。

χ^2検定を行ったところ，アルギニン反応が陰性のMRSAにおいてDMPPC高度耐性（MIC≧100 μg/ml）株が有意に多いことが認められた（$p<0.01$）。

4. MRSAに対するDMPPCのMIC値とAPIスタフ番号の相関性

80株のMRSAのAPI番号とDMPPCに対するMIC値の関係をFig. 3に示す。

80株のMRSAは18種類のAPI番号に分類された。API番号6736142を示す19株（23.8%）のMRSAはいずれもDMPPCに対するMIC値が100 μg/ml以上を示し，高度耐性MRSA株であった。

5. コアグラーゼ型別の年度別推移

80株のMRSAのコアグラーゼ型別を年度別に分類したものをTable 5に示す。

1988年度株では29株のうちII型が24株（82.8%）を占め，IV型が2株（6.9%），IIIおよびVII型がそれぞれ1株（3.4%）ずつ，また，1株（3.4%）が型別不能であった。

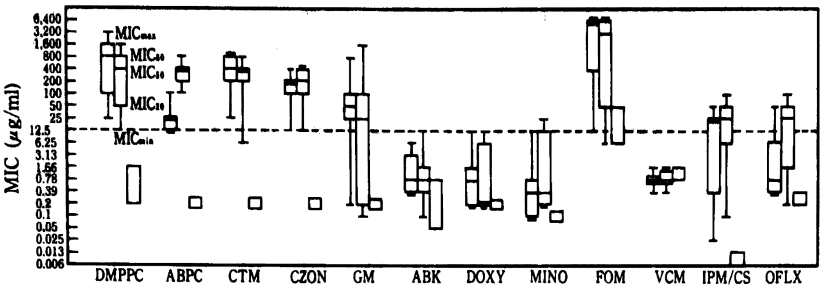
一方，1991年度株では51株のうちII型が40株（78.4%）を占め，IV型および型別不能がそれぞれ4株（7.8%）ずつ，また，VII型が3株（5.9%）であった。

なお，コアグラーゼ型別の年度別推移は認められなかった。

6. 殺菌力試験

3病院の80株のMRSA（1988年度: 29株，1991年度: 51株）に対する5種類の殺菌消毒剤（0.1%）の殺菌力試験の結果をFig. 4に示す。

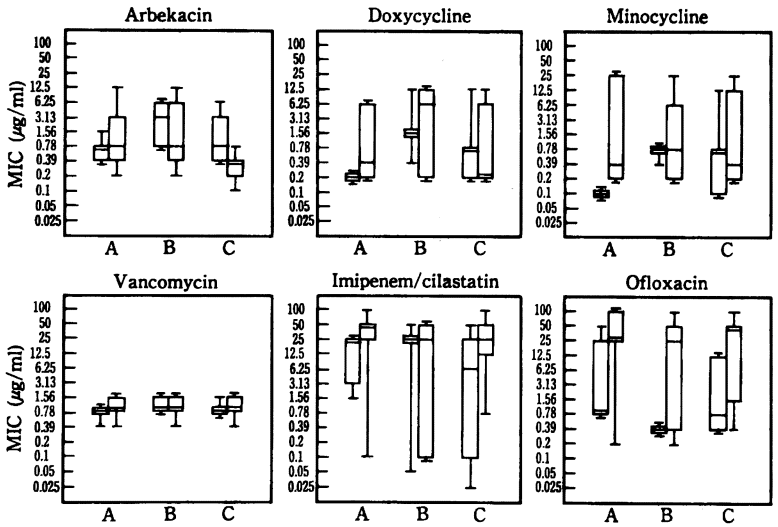
GAおよびPVP-Iは良好な殺菌効果を示した。BACはやや有効であったが，CHGおよびTGはほ



DMPPC, methicillin; ABPC, ampicillin; CTM, cefotiam; CZON, cefuzonam; GM, gentamicin; ABK, arbekacin; DOXY, doxycycline; MINO, minocycline; FOM, fosfomycin; VCM, vancomycin; IPM/CS, imipenem cilastatin; OFLX, ofloxacin.

Fig. 1. The range of MIC values of 12 antibiotics against 80 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from 3 hospitals.

On the left are 29 strains of MRSA isolated in 1988, in the center 51 strains of MRSA isolated in 1991, and on the right 6 strains of methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) purchased from the Institute for Fermentation of Osaka.



A: Center for Adult Diseases, Osaka (n=6, 19)
B: Osaka National Hospital (n=6, 14)
C: Kitano Hospital (n=17, 18)

Fig. 2. The range of the MIC values of 6 antibiotics effective against 80 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from all 3 hospitals.

On the left are strains isolated in 1988 and on the right strains isolated in 1991.

A: Center for Adult Diseases, Osaka: The numbers of strains are 6 and 19, respectively. B: Osaka National Hospital: The numbers of strains are 6 and 14, respectively. C: Kitano Hospital: The numbers of strains are 17 and 18, respectively.

Table 2-1. API Staph numbers, coagulase types and MIC values of 80 strains of MRSA versus 12 antibiotics (1988: 29 strains; 1991: 51 strains) and 6 strains of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Year	No.	IFO no.[1] or API no.[2]	Coagulase type	MIC (μg/ml)											
				DMPPC	ABPC	CTM	CZON	GM	ABK	DOXY	MINO	FOM	VCM	IPM/CS	OFLX
	A	IFO 12732	/	1.56	0.2	0.2	0.2	0.2	0.05	0.2	0.1	6.25	0.78	0.012	0.39
	B	IFO 3060	/	0.78	0.2	0.2	0.2	0.2	0.78	0.2	0.1	12.5	1.56	0.012	0.39
	C	IFO 3183	/	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.39	0.2	0.1	25	0.78	0.012	0.39
	D	IFO 3761	/	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.39	0.2	0.1	25	0.78	0.012	0.39
	E	IFO 12712	/	0.78	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	50	1.56	0.012	0.39
	F	IFO 13276	/	0.78	0.2	0.2	0.2	0.2	0.39	0.2	0.1	12.5	0.78	0.006	0.2
1988	1	6736142	II	200	12.5	100	100	12.5	0.39	0.2	0.1	6,400	0.78	1.56	0.78
	2	6736143	II	1,600	12.5	800	200	200	0.39	0.2	0.1	6,400	0.78	25	0.78
	3	6736142	II	1,600	12.5	800	200	50	0.78	0.2	0.1	6,400	0.78	25	0.78
	4	6736143	II	800	12.5	400	200	100	1.56	0.2	0.1	6,400	0.78	25	0.78
	5	6736153	II	200	25	200	200	0.2	0.78	0.2	0.1	200	0.39	3.13	50
	6	6736142	II	800	12.5	800	200	50	0.78	0.2	0.1	6,400	0.78	25	25
	7	6736153	II	25	12.5	25	6.25	25	0.78	1.56	0.78	3,200	0.78	0.05	0.39
	8	6736142	II	800	100	400	200	25	3.13	0.39	0.39	6,400	0.78	25	0.39
	9	6736142	II	400	12.5	200	200	400	6.25	1.56	0.78	6,400	0.78	25	0.39
	10	6736142	II	1,600	25	400	400	100	0.39	1.56	0.78	6,400	1.56	25	0.39
	11	6736153	II	1,600	25	800	400	800	6.25	1.56	0.78	6,400	1.56	50	0.39
	12	6736153	II	1,600	25	400	200	50	0.78	12.5	0.78	6,400	0.78	25	0.39
	13	6736142	NT*	800	12.5	200	200	100	3.13	0.78	0.78	6,400	0.78	6.25	0.78
	14	6736142	II	400	12.5	200	200	25	0.39	0.78	0.78	6,400	0.78	25	0.39
	15	6736052	II	1,600	25	400	200	100	0.78	0.78	0.78	6,400	0.78	25	0.39
	16	6736051	II	800	25	400	200	50	1.56	0.78	0.78	6,400	0.78	25	0.39
	17	6736053	IV	100	25	200	100	50	3.13	12.5	6.25	6,400	0.78	0.1	12.5
	18	6737153	II	400	25	200	200	3.13	0.39	0.2	0.1	12.5	0.78	1.56	6.25
	19	6736153	II	400	12.5	200	200	25	0.78	0.2	0.1	800	0.78	1.56	12.5
	20	6736153	II	25	50	200	100	50	6.25	0.2	0.1	1,600	0.78	0.39	12.5
	21	6736153	IV	400	100	200	100	25	0.39	12.5	12.5	6,400	0.78	6.25	0.78
	22	6736153	VII	50	25	100	50	100	0.78	0.78	0.78	100	0.78	0.05	0.39
	23	6736142	II	800	25	400	200	50	0.78	0.2	0.1	6,400	0.78	25	0.39
	24	6736142	II	1,600	25	800	200	50	1.56	0.2	0.1	6,400	1.56	25	0.78
	25	6736053	III	25	25	100	50	50	0.78	0.78	0.1	100	0.78	0.025	0.39
	26	6736052	II	1,600	25	400	200	100	1.56	0.2	0.78	6,400	0.78	25	0.39
	27	6736153	II	25	50	100	50	50	0.78	0.2	0.1	12.5	0.78	0.1	0.78
	28	6736142	II	1,600	25	800	200	50	1.56	0.78	0.39	6,400	0.78	50	6.25
	29	6736142	II	3,200	25	800	400	200	1.56	0.78	0.78	6,400	0.78	50	0.78

[1] The standard strains of *Staphylococcus aureus* were purchased from the Institute for Fermentation of Osaka.

[2] These numbers were detected by API staph.

NT = Non-typable

Strain numbers 1~29 were isolated in 1988.

Center for Adult Diseases, Osaka: strain numbers 1~6; Osaka National Hospital: strain numbers 7~12; Kitano Hospital: strain numbers 13~29.

DMPPC, methicillin; ABPC, ampicillin; CTM, cefotiam; CZON, cefuzonam; GM, gentamicin; ABK, arbekacin; DOXY, doxycycline; MINO, minocycline; FOM, fosfomycin; VCM, vancomycin; IPM/CS, imipenem cilastatin; OFLX, ofloxacin.

Table 2-2. API Staph numbers, coagulase types and MIC values of 80 strains of MRSA versus 12 antibiotics (1988: 29 strains; 1991: 51 strains) and 6 strains of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Year	No.	IFO no.[1] or API no.[2]	Coagulase type	MIC (μg/ml)											
				DMPPC	ABPC	CTM	CZON	GM	ABK	DOXY	MINO	FOM	VCM	IPM/CS	OFLX
1991	30	6736142	II	400	200	200	100	6.25	0.39	6.25	25	6,400	0.78	25	25
	31	6736153	II	400	400	200	200	100	1.56	0.2	0.2	800	0.78	50	100
	32	6736153	NT*	12.5	200	6.25	12.5	25	0.78	0.2	0.2	12.5	0.78	0.1	0.2
	33	6736153	II	400	400	400	200	0.39	0.78	0.2	0.2	25	0.39	50	100
	34	6736113	II	400	400	400	200	0.78	1.56	0.2	0.2	6,400	0.78	50	50
	35	6736153	VII	800	400	400	200	400	12.5	6.25	25	200	0.78	50	25
	36	6336113	II	100	400	200	100	0.39	0.78	6.25	0.2	25	0.78	25	50
	37	6736151	IV	12.5	400	12.5	25	25	0.78	6.25	25	25	0.78	0.1	0.78
	38	6732153	II	50	400	200	100	100	3.13	0.39	0.39	6,400	0.39	25	50
	39	6736153	II	800	400	200	200	0.39	0.39	0.2	0.2	6,400	0.78	50	50
	40	6736142	II	800	200	200	200	3.13	0.39	6.25	25	6,400	0.78	25	25
	41	6736142	II	400	200	200	200	0.2	0.78	6.25	25	6,400	0.78	25	25
	42	6736152	II	800	200	400	400	50	0.78	0.2	0.2	3,200	0.78	100	25
	43	6736153	II	800	400	400	200	100	3.13	0.2	0.2	50	1.56	50	25
	44	6736142	II	1,600	200	800	400	50	0.2	6.25	12.5	6,400	1.56	100	25
	45	6736113	II	400	400	400	200	50	1.56	0.2	0.39	50	0.78	25	100
	46	6736153	VII	800	400	400	200	100	3.13	6.25	25	6.25	1.56	50	25
	47	6736153	IV	12.5	400	25	50	25	0.78	6.25	25	1,600	1.56	0.1	3.13
	48	6734142	II	200	400	200	200	0.39	0.39	0.2	0.2	1,600	0.78	50	100
	49	6736152	II	1,600	200	400	400	800	6.25	6.25	6.25	6,400	0.78	50	25
	50	6736153	NT*	12.5	200	6.25	100	25	0.78	0.2	0.2	25	0.78	0.1	0.2
	51	6736150	II	200	200	200	100	50	0.78	6.25	6.25	6,400	1.56	6.25	12.5
	52	6736151	IV	12.5	400	200	50	200	3.13	12.5	0.78	50	0.78	0.1	25
	53	6736152	II	1,600	400	400	400	800	12.5	0.78	6.25	6,400	0.78	50	100
	54	6736153	VII	100	200	50	50	800	6.25	6.25	0.39	200	1.56	1.56	0.39
	55	6736150	IV	12.5	400	400	400	50	0.78	12.5	0.78	100	0.78	0.1	0.78
	56	6736153	II	1,600	200	800	400	100	0.78	6.25	12.5	6,400	0.78	50	100
	57	6736152	NT*	100	100	100	50	6.25	0.2	3.13	0.39	1,600	0.78	6.25	50
	58	6736052	II	50	100	100	100	25	0.39	0.2	0.2	6,400	0.39	12.5	0.39
	59	6736142	II	800	400	400	400	1,600	6.25	6.25	6.25	6,400	0.78	50	25
	60	6736143	II	1,600	200	800	200	12.5	0.39	0.2	0.39	6,400	1.56	50	3.13
	61	6736142	II	1,600	200	800	400	100	0.78	12.5	25	6,400	0.78	50	25
	62	6736143	II	100	200	200	200	200	1.56	0.2	0.2	1,600	0.78	25	12.5

[1] The standard strains of *Staphylococcus aureus* were purchased from the Institute for Fermentation of Osaka.

[2] These numbers were detected by API staph.

NT = Non-typable

Strain numbers 30～62 were isolated in 1991.

Center for Adult Diseases, Osaka: strain numbers 30～48; Osaka National Hospital: strain numbers 49～62.

DMPPC, methicillin; ABPC, ampicillin; CTM, cefotiam; CZON, cefuzonam; GM, gentamicin; ABK, arbekacin; DOXY, doxycycline; MINO, minocycline; FOM, fosfomycin; VCM, vancomycin; IPM/CS, imipenem cilastatin; OFLX, ofloxacin.

Table 2-3. API Staph numbers, coagulase types and MIC values of 80 strains of MRSA versus 12 antibiotics (1988: 29 strains; 1991: 51 strains) and 6 strains of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Year	No.	IFO no.[1] or API no.[2]	Coagulase type	MIC (μg/ml)											
				DMPPC	ABPC	CTM	CZON	GM	ABK	DOXY	MINO	FOM	VCM	IPM/CS	OFLX
1991	63	6736153	II	25	200	100	100	0.39	0.39	0.2	0.2	100	0.78	12.5	50
	64	6736142	NT*	400	200	400	200	100	0.78	0.2	0.2	200	0.78	25	1.56
	65	6736153	II	200	400	400	200	0.39	0.39	0.2	0.39	3,200	0.78	25	50
	66	6736142	II	1,600	400	400	400	0.2	0.39	0.2	0.39	12.5	0.78	50	100
	67	6736142	II	800	200	400	200	50	0.39	0.2	0.78	6,400	1.56	25	0.39
	68	6736142	II	200	400	400	200	0.2	0.39	0.2	0.39	25	0.78	25	50
	69	6736153	II	200	400	400	200	0.2	0.39	0.2	0.39	50	0.78	50	50
	70	6736153	II	1,600	400	800	400	0.2	0.1	12.5	12.5	6,400	0.78	50	12.5
	71	6736142	II	800	200	400	200	50	0.39	0.2	0.39	6,400	1.56	50	25
	72	6736142	II	50	100	25	50	25	0.2	0.2	0.39	6,400	0.78	0.78	0.39
	73	6736052	II	200	200	400	200	0.1	0.1	12.5	12.5	6,400	0.78	3.13	50
	74	6736051	II	1,600	400	800	400	100	0.78	12.5	12.5	6,400	1.56	100	50
	75	6736053	II	400	100	200	200	50	0.39	0.2	0.39	6,400	0.78	25	1.56
	76	6737153	II	400	200	200	200	25	0.2	0.2	0.39	6,400	0.78	12.5	1.56
	77	6736153	II	800	200	400	200	3.13	0.2	6.25	25	6,400	0.78	25	25
	78	6736153	II	400	800	400	400	0.2	0.39	3.13	0.78	3,200	1.56	25	50
	79	6736153	II	200	400	200	200	0.2	0.2	0.2	0.2	1,600	0.39	12.5	50
	80	6736153	II	400	400	400	200	0.2	0.39	0.2	0.2	800	0.78	50	50

[1] The standard strains of *Staphylococcus aureus* were purchased from the Institute for Fermentation of Osaka.
[2] These numbers were detected by API staph.
NT = Non-typable
Strain numbers 63～80 were isolated in 1991.
Center for Adult Diseases, Kitano Hospital: strain numbers 63～80.
DMPPC, methicillin; ABPC, ampicillin; CTM, cefotiam; CZON, cefuzonam; GM, gentamicin; ABK, arbekacin; DOXY, doxycycline; MINO, minocycline; FOM, fosfomycin; VCM, vancomycin; IPM/CS, imipenem cilastatin; OFLX, ofloxacin.

とんど効果がなかった。

1988年度および1991年度の結果を比較すると，効果が良好であった殺菌消毒剤の中で，GAは年度間のMRSAに対する感受性の差異はほとんど認められなかった。一方，0.1%PVP-Iでは1988年度株に比べ1991年度株で殺菌効果が低下したが，BACでは1991年度株で良好な効果を示すことが認められた。

次に，3病院における各殺菌消毒剤の5分以内での殺菌率についてまとめたものをFig. 5に示す。

0.1%BACは，成人病センターでは1988年度株で効果がなく，また，1991年度株でも30%程度の殺菌率に留まった。国立大阪病院ではいずれの年度でも良好な殺菌効果を示した。北野病院では1988年度株でほとんど効果が認められないが，1991年度株では良好な殺菌効果を示した。

0.1%PVP-Iは，成人病センターでは1988年度株で良好な（殺菌率は約80%）殺菌効果を示したが，1991年度株では殺菌率が約40%程度に低下した。国立大阪病院および北野病院でも成人病センターの場合とほぼ同様な殺菌効果を示した。

0.1%GAは成人病センターでは1988年度株で殺菌率は約33%であったが，1991年度株では殺菌率は約58%と若干良好になった。国立大阪病院ではいずれの年度も良好な殺菌効果を示した。一方，北野病院では1988年度株で約94%の殺菌率を示したが，1991年度株では殺菌率は約56%に留まった。

III. 考　　察

黄色ブドウ球菌は毒性の強い化膿菌あるいは食中毒菌として古くから有名である。また，代表的な感染症起因菌として術後感染や呼吸器感染で問題となっている[9]。本菌は病院における院内感染起因菌の約1割を占める細菌であり[10]，また，近年多くの病院で分離さ

Table 3. API Staph numbers of 80 strains of MRSA
(1988: 29 strains; 1991: 51 strains)

API no.	1988 year	1991 year	Total
6336113	0	1	1
6732153	0	1	1
6734142	0	1	1
6736051	1	1	2
6736052	2	2	4
6736053	2	1	3
6736113	0	2	2
6736142	12	12	24
6736143	2	2	4
6736150	0	2	2
6736151	0	2	2
6736152	0	4	4
6736153	9	19	28
6737153	1	1	2
Total numbers	29	51	80

Table 4. Relationship between resistance to methicillin and reaction to arginine

		MIC to methicillin (μg/ml)		Total strains
		≧100 μg/ml	<50 μg/ml	
Arginine	+	33	12	45
	−	32	3	35
Total strains		65	15	80

Table 5. Coagulase types of 80 strains of MRSA

year	Coagulase types									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	NT*	Total
1988	0	24	1	2	0	0	1	0	1	29
1991	0	40	0	4	0	0	3	0	4	51

*NT＝Non-typable

れる黄色ブドウ球菌の中でMRSAの分離頻度は年々増加する傾向が認められる[11]。

今回，院内感染で問題となっているMRSAの蔓延の防止を計ることを目的として，1988年度および1991年度に分離された80株のMRSAに対する12種類の抗生物質および5種類の殺菌消毒剤の効果について検討した。また，これらに加え，MRSAのAPIスタフ番号，コアグラーゼ型別ならびに抗生物質および殺菌消毒剤に対する感受性度の推移についても合わせ検討した。

80株のMRSAに対する抗生物質のMIC値の測定結果から，ABK，DOXY，MINOおよびVCMがMRSAに対するMIC値が低いことが認められた。また，IPM/CSおよびOFLXもやや低いMIC値を示

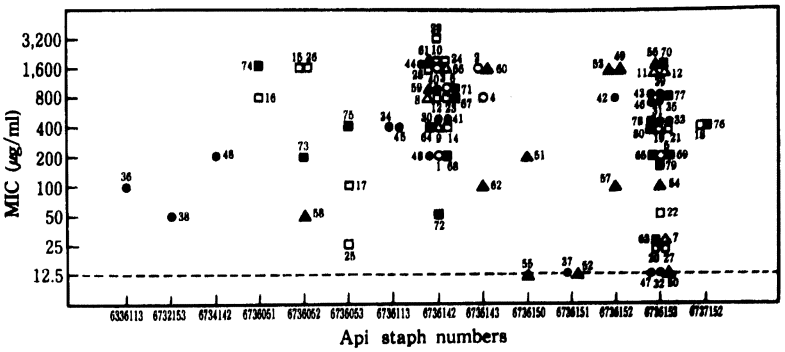


Fig. 3. Relationship between API Staph numbers and MIC values against methicillin.

Center for Adult Disease, Osaka: (○) 1～19 were isolated in 1991, and (●) 52～57 were isolated in 1988.

Osaka National Hospital: (△) 20～33 were isolated in 1991 and (▲) 58～63 were isolated in 1988.

Kitano Hospital: (□) 34～51 were isolated in 1991 and (■) 63～80 were isolated in 1988.

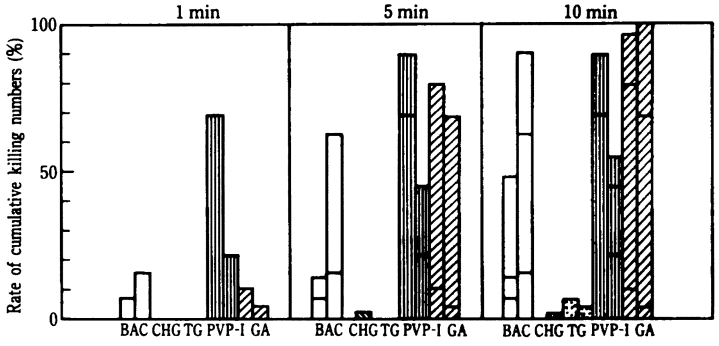


Fig. 4. Bactericidal activity of 5 disinfectants against 80 strains of MRSA isolated from the 3 hospitals.

On the left are 29 strains of MRSA isolated in 1988 and on the right 51 strains of MRSA isolated in 1991.

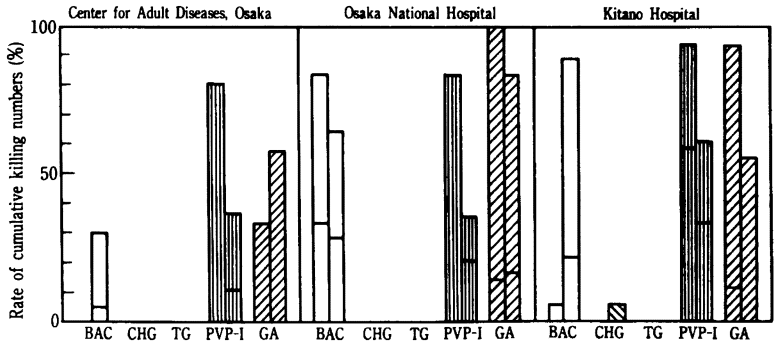


Fig. 5. Bactericidal activity of 5 disinfectants (within 5 min) against MRSA isolated from the 3 hospitals.

した。これら比較的低いMIC値を示した抗生物質について1988年度株と1991年度株を比較したとき，1991年度株でDOXY，MINO，IPM/CSおよびOFLXに対する感受性が有意に低下していたことから，MRSAの上記抗生物質に対する耐性化が進んでいるものと推測される。一方，ABKおよびVCMについては年度間のMIC値に大きな変動は認められなかった。

MRSAに比較的有効な6種類の抗生物質（ABK，DOXY，MINO，VCM，IPM/CSおよびOFLX）の各病院毎におけるMIC値の分布範囲および抗生物質感受性の推移を検討した。大阪府立成人病センターでは，1988年度株に比べ1991年度株でVCMを除く5種類の抗生物質に対する感受性が低下した。国立大阪病院ではOFLXに対する感受性の著しい低下が認められた。また，ABK，DOXY，VCMおよびIPM/CSでは1988年度株に比べ1991年度株でMIC値の分布範囲のばらつきが認められた。一方，北野病院では1991年度株でDOXY，MINO，IPM/CSおよびOFLXに対する感受性の低下が認められた。

MRSAのAPIスタフによるコード分類についての検討では，1988年度株および1991年度株いずれにおいても6736142および6736153などの特定のコード番号に収束する傾向が認められた。

MRSAに対するDMPPCのMIC値とAPIスタフ番号の相関性を検討した。API番号6736142を示す19株（23.8%）は，1株（50 μg/ml）を除いていずれもDMPPCに対するMIC値が100 μg/ml以上を示し，高度MRSAであることが認められた。また，これらの高度耐性株の大部分はMIC値が100 μg/ml以下を示すMRSAに比べ，アルギニン反応が陰性であった。このことは，MRSAの高度耐性化とアルギニンの利用性の有無の関係を示唆するものと考えられた。

コアグラーゼ型別についてはII型が全体の約85%を占め，また，型別の割合は1988年度株と1991年度株では大きな差異は認められなかった。MRSAのコアグラーゼ型は，1985年までは，我が国ではIV型が多く，また，最近ではII型も多いとする報告が認められる[12]。今回の3病院のMRSAでは，1988年度株および1991年度株のいずれにおいてもII型が多く検出され，上記の見解を裏付ける結果であった。一方，大ヶ瀬ら[13]の検討ではIII型が多数を占め，VII型も認められている。

殺菌力試験の結果では，BACは1988年度株に比べ1991年度株で殺菌効果が良好になる傾向が認められた。特に，国立大阪病院および北野病院の1991年度株に対して有効であった。CHGおよびTGでは10分以内に殺菌される株数は少なく，殺菌効果があまり期待できなかった。他の殺菌消毒剤に比べ比較的速効性のPVP-Iは，1988年度株に比べ1991年度株に対する殺菌効果が低下した。したがって，PVP-IをMRSAの殺菌消毒に使用する際には，使用濃度を上げることが望ましいと考えられる。

GAはMRSAに対し，作用10分後では100%近い殺菌率を示した。しかし，作用1分後では殺菌率が低いことから，0.1%ではMRSAに対する速効性は期待しにくいものと考えられた。

今回の検討に使用したMRSAの性状の年次変化を見た場合，1988年度株に比べ1991年度株で，DOXY，MINO，IPM/CSおよびOFLXの感受性の低下，PVP-Iに耐性を示すMRSA株の増加ならびにApi No.6736153を示すMRSA株の増加が認められた。しかし，Api No.6736153については，1988年度株で29株中9株（31.0%），1991年度株で51株中18株（35.3%）と極端な増加とは言えないと思われる。また，抗生物質の感受性の低下，PVP-I耐性株の増加とApi No.6736153株の間には明確な相関性はないものと推定された。

以上の結果より，MRSAに対する各種抗生物質および殺菌消毒剤の感受性は各年度間で若干変動することが明らかになった。上記薬剤に対する感受性が低下した場合はMRSA感染が拡大する恐れがある。また，今後，耐性菌の検出割合は増加傾向を示すことが予想されるため，定期的に抗生物質および殺菌消毒剤に対する感受性を検討し，より適切な医薬品の使用を心がける必要があると思われる。

文　献

1) Chin N X, Neu N M, Neu H C: Synergy of sulbactam and ampicillin against methicillin-resistant *Staphylococci*: DRUGS EXPTL. CLIN. 22: 932～942, 1986
2) French G L, Ling J, Hui Y, Oo H K T: Determination of methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* by agar dilution and disc diffusion methods: J. of Antimicrob. Chemother. 21: 581～588, 1988
3) Thompson P L, Cabezudo I, Wenzel R P: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: Ann. Intern. Med. 97: 309～321, 1982
4) 坂上吉一：消毒剤の薬効とその適正使用。Medical Technology 19: 978～984, 1991
5) 菅野治重：MRSA。日本臨床 48: 2355～2364, 1990

6) 五島瑳智子, 徐慶一郎, 河喜多龍祥, 小酒井望, 三橋進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76～79, 1981
7) 城野久美子, 上村都美子, 久野光造, 東出栄治: 塩化ベンザルコニウム及びグルコン酸クロルヘキシジンの殺菌力と殺菌速度。薬学雑誌 105: 751～759, 1985
8) 坂上吉一, 山崎浩史, 横山 浩, 増田久子, 高崎中夫, 谷藤正明, 吉永哲男, 田中美智男, 松尾清光: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する抗生物質及び消毒剤の効果。Chemotherapy 37: 1342～1350, 1989
9) 坂上吉一, 横山 浩: 消毒剤の院内感染起因菌に対する殺菌活性。防菌防徴 19: 359～365, 1991
10) 尾家重治, 神谷 晃: MRSA に対する消毒 Q & A。月刊薬事 33: 2549～2556, 1991
11) 舘野昌俊, 編: MRSA 感染症のすべて。61 頁, 医薬ジャーナル社, 1991
12) 那須 勝: MRSA 最近の動向。総合臨床 40: 209～215, 1991
13) 大ケ瀬浩史, 永井 敷, 武智 誠, 村瀬光春, 亀田健治, 飯田 豊, 武政二郎: MRSA の院内感染におけるコアグラーゼ型別, ファージ型別, プラスミドプロフィールによる疫学的検討。防菌防徴 19: 573～576, 1991

Activity of antibiotics and disinfectants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

—difference in sensitivity at three hospitals—

Yoshikazu Sakagami[1], Keiji Kajimura[1], Mikiko Ban[2], Tetsuo Yoshinaga[3], Michio Tanaka[4] and Kiyomitsu Matsuo[5]

[1] Division of Pharmaceutical Affairs, Osaka Prefectural Institute of Public Health, 1-3-69 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537, Japan
[2] Osaka Pharmaceutical University
[3] Clinical Laboratory, Center for Adult Diseases, Osaka
[4] Clinical Laboratory, Osaka National Hospital
[5] Clinical laboratory, Kitano Hospital

The activity of 12 antibiotics and 5 disinfectants against 80 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from 3 hospitals in 1988 (29 strains) and in 1991 (51 strains) was assessed. Vancomycin (VCM) and arbekacin (ABK) were the most effective of the test antibiotics, and benzalkonium chloride (BAC) and povidone-iodine (PVP-I) were effective as disinfectants gainst the MRSA tested. The coagulase type of the test MRSA strains was mainly type II. Strains coded 6736142 by the API Staph system, were all highly methicillin-resistant *S. aureus* (high MRSA) ($\geqq 100\ \mu g/ml$). Based on the results of the range of MIC values, ABK, doxycycline (DOXY), minocycline (MINO), VCM and imipenem/cylastatin (IPM/CS) were effective against MRSA strains in 1988, while in 1991 ABK and VCM were effective. Among the above-mentioned antibiotics, in 1991 MRSA was more resistant to MINO, IPM/CS and OFLX than the MRSA in 1988 ($p<0.01$). Among the disinfectants tested, 0.1% BAC and 0.1% PVP-I were effective against MRSA strains. These results suggest that ABK and VCM are effective in the treatment of MRSA infections and that the use of 0.1% BAC or 0.1% PVP-I solution is suitable to control MRSA infection in these 3 hospitals.