

群馬県における 1994 年度分離菌の動向と薬剤耐性

群馬県病原微生物情報研究会 (会長: 小林 功)

大久保豊司¹⁾・角田 光子¹⁾・伊豫部志津子¹⁾・古川 進代²⁾高橋 綾子³⁾・四方田幸恵³⁾・小林 功³⁾¹⁾ 群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設*²⁾ 群馬中央総合病院³⁾ 群馬大学医学部附属病院中央検査部

(平成 8 年 4 月 3 日受付・平成 8 年 5 月 28 日受理)

群馬県主要 9 病院における 1994 年度分離病巣由来細菌 1,794 株の疫学情報を収集し、分離菌種および 14 薬剤の耐性について、特にメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA)、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) に注目し、過去 5 年間と比較した。

1. 各種検査材料から分離された菌株の分離頻度は、*S. aureus* (22.3 %), *Pseudomonas aeruginosa* (11.8 %), コアグラージェ陰性ブドウ球菌 (CNS: 8.4 %), *Escherichia coli* (6.4 %), *Haemophilus influenzae* (5.4 %), *Enterococcus faecalis* (5.4 %) の順であった。昨年比で、外来の *H. influenzae* が 3 %, 入院の *S. aureus* が 5 %増加していたが、その他の菌種の分離頻度については著明な年次変化はみられなかった。

2. *S. aureus* について薬剤耐性菌分離頻度をみると、MRSA はペニシリン系、セフェム系、アミノ配糖体系、マクロライド系、テトラサイクリン系、新キノロン系薬等に 75 %以上が多剤耐性を示し、メチシリン感受性 *S. aureus* (MSSA) ではペニシリン系薬に対し耐性を示すものが多いが、その他の抗生物質では耐性菌の分離頻度は 15 %以下と少ない。ポリペプチド系の vancomycin (VCM) 耐性菌は認められなかった。

3. 1 つの診療科において MRSA の多い (10 株以上) 施設は、ベッド数の多い施設の内科に集中していた。

4. *S. pneumoniae* の感受性分布は cefaclor (CCL) が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を境に明らかな 2 峰性の分布を示すのに対し、benzylpenicillin (PCG), ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC) では感受性と耐性の境は不明確であった。CCL の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株を PRSP とした場合、他の β -lactam 剤に対しては、一濃度ディスク法の阻止円直径が PCG: <30 mm, ABPC: <32 mm, PIPC: <29 mm では明らかな PRSP と判定できた。

Key words: 分離菌種, 薬剤耐性, 院内感染, MRSA, PRSP

我々は 1971 年より群馬県において病原微生物情報研究会 (会長: 小林 功, 群馬大学医学部臨床検査医学) を組織し、県下主要 9 病院における病巣由来細菌の疫学情報を収集し、これをもとに、県民の感染症にかかわる病原微生物についての疫学的情報をまとめ報告してきた。

これまで各病院で 1 年間のすべての検査結果を集計し、統計処理を行ってきたが、情報量の多さのため現場での統計処理は困難になってきた。また、この方式では個々の菌株間の比較ができないため、1994 年度より医療情報システム開発センターが集計している期間 (年 2 回, それぞれ 2 週間) とし、これをもって過去 5 年間の分離菌種および薬剤耐性について比較検討した。

I. 方 法

1994 年度より、情報収集期間は 1994 年 7 月 10 日

～7月23日および1995年1月22日～2月4日までのそれぞれ2週間に分離された菌の検査データ (入院外来, 検査材料, 診療科, 患者の性・年齢, 菌種, 感受性検査) をもとに統計処理を行った。検査情報は同一患者同一検体は最初の培養陽性検体を選び、検体が異なる場合は情報に加えた。また、真菌類は過去5年間の分離頻度の変動が大きいため、本年度より除いた。

薬剤感受性試験に用いられている薬剤は施設により異なるものも多いため、クラスディスクの考え方から ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), cefazolin (CEZ), ceftazidime (CAZ), cefmetazole (CMZ), latamoxef (LMOX), aztreonam (AZT), imipenem (IPM), gentamicin (GM), amikacin (AMK), erythromycin (EM), ofloxacin (OFLX), fosfomycin

(FOM), minocycline (MINO) の 14 薬剤について統計処理を行った。新キノロン剤として OFLX 以外に norfloxacin (NFLX), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX) をまとめて quinolone として統計処理を行った。

薬剤感受性測定法は 7 施設が一濃度ディスク法 (昭和ディスク), 2 施設が液体希釈法 (Septor, MicroScan) で行った。

薬剤耐性は一濃度ディスク法の場合, 薬剤感受性試験昭和ディスクユーザーズマニュアルに従い阻止円直径の判定区分より (-, +), (++) および (+++) に分類し, 液体希釈法は米国臨床検査標準委員会 (NCCLS) の基準に従い, 耐性を (-, +), 中間を (++) , 感受性を (+++) として 1 濃度ディスク法に合わせて集計を行った。また, 過去 5 年間は一濃度法の判定法では (-, +) を耐性, (++) , (+++) を感受性としてきたが, (++) は常用投与量では治療効果がないことから (-, +) とは別に (++) も中等度耐性として表示した。

近年, ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) が臨床問題となっている。しかし, ペニシリンの耐性度が低いため一濃度法の判定区分では (+++) となり, 感受性と分類される。田村らの報告¹⁾では PRSP の分類には cefaclor (CCL) が有効であるとのことから, *S. pneumoniae* に対する PCG, ABPC, PIPC および CCL の感受性結果を検討した。菌株情報は群馬中央病院 1994 年度分離 50 株を用いた。

II. 結 果

1. 検査材料と分離菌株数

菌が分離された陽性検体数は 1,328 検体であり, 菌株は 1,794 株分離された。これは昨年 1 年間に分離された 21,643 株の約 8.3 % に当たり, 合計 4 週間の分離株数としては適切な抽出数であった。

全体では喀痰・気管支粘液および口腔・咽頭・鼻腔の呼吸器系の材料由来が約 47 % を占めており, 次いで尿, 膿のそれぞれ 16 %, 13 % の順で分離されている。外来では呼吸器系材料に次いで耳漏 (18 %), 尿 (13 %) の順に多く, 入院では喀痰・気管支粘液 (36 %), 尿 (18 %), 膿・褥創 (15 %) の順に分離頻度が高い (Table 1)。この結果は例年と大差がない²⁾。

各種検査材料から分離された菌株の菌種別分離頻度は, 全体の分離菌種では Micrococcaceae が 31 % とも

とも多く, Enterobacteriaceae 20 %, Streptococcaceae 17 %, Pseudomonadaceae 16 % の順に分離された。種として多く分離されたのは *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*: 22.3 %), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*: 11.8 %), コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS: 8.4 %), *Escherichia coli* (*E. coli*: 6.4 %), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*: 5.4 %), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*: 5.4 %) の順であった。

入院外来別に分離菌種を比べると, 共に *S. aureus* (入院 24.5 %, 外来 17.7 %) がもっとも多く, 外来では *H. influenzae* 12.6 %, CNS 8.8 %, *E. coli* 8.7 %, *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) 6.4 % の順に分離された。入院では *S. aureus* に次いで *P. aeruginosa* 14.3 %, CNS 8.2 %, *E. faecalis* 6.4 %, *E. coli* 5.3 % と *S. aureus* および *P. aeruginosa* の 2 菌種で 39 % を占めていた。昨年比で, 外来の *H. influenzae* が 3 %, 入院の *S. aureus* が 5 % 増加していた。*S. aureus* に対する MRSA の割合は外来 12.2 %, 入院 72.7 % であった。

主要菌種についての分離頻度を過去 5 年間と比べてみると, 今回の 4 週間の情報とこれまでの 1 年間の情報で各菌種の分離頻度には大差はない。しかし, 入院の *S. aureus* が 5 % 増加していることは MRSA が昨年比に比べ 4 % 増加しているためであった (Fig. 1)。

検査材料別に分離菌種を比較すると, *S. aureus* が咽頭・鼻腔 (22 %), 喀痰・気管支粘液 (27 %), 膿・褥創 (33 %), 耳漏 (26 %), 便 (24 %) で分離頻度 1 位であった。尿では *E. coli* (19 %) が 1 位であった。この分離順位は例年と変化がなかった。

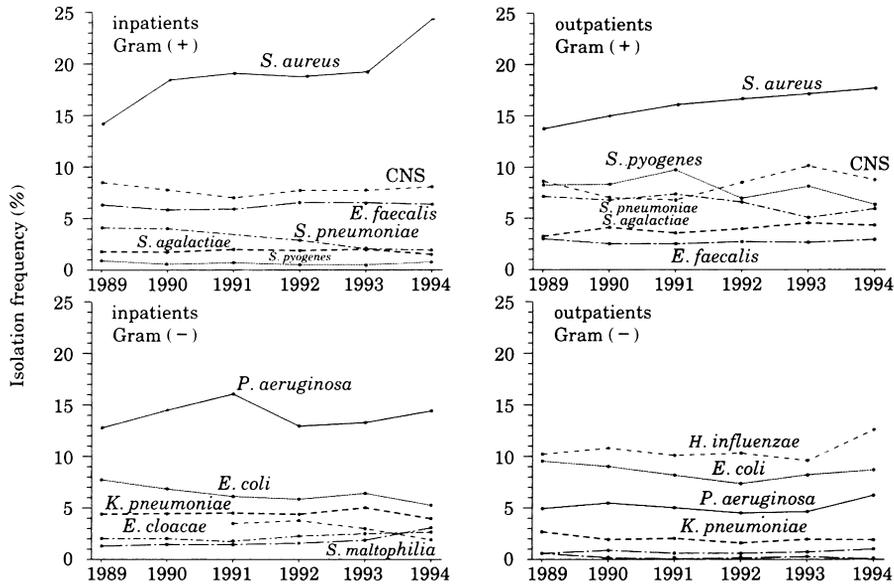
2. 薬剤耐性菌の分離頻度 (Fig. 2)

今回 *S. aureus* をメチシリン耐性 (MRSA) と感受性 (MSSA) に分け, 薬剤耐性菌分離頻度をみると, MRSA はペニシリン系, セフェム系, アミノ配糖体系, マクロライド系, テトラサイクリン系, 新キノロン系薬等に 75 % 以上が多剤耐性を示している。しかし, ポリペプチド系の vancomycin (VCM) 耐性菌は認められなかった。これに対し, MSSA ではペニシリン系薬に対し耐性を示すものが多いが, その他の抗生物質では耐性菌は少ない。MRSA と MSSA に分けると入院外来間では耐性菌分離頻度に差は認められなかった。

CNS では MRSA と MSSA の中間の耐性菌分離頻度

Table 1. Clinical sources of strains

Patients	No. of sources	Isolation frequency (%)					
		pharynx	sputum	pus	otorrhea	urine	others
Inpatients	873	15.8	35.5	14.7	0.5	17.5	17.0
Outpatients	455	25.9	15.4	10.3	17.8	13.6	17.0
Total	1328	18.6	28.6	13.2	6.4	16.2	17.0



Isolation period: one year (1989-1993), four weeks (1994)

Fig. 1. Frequency of isolation of bacteria from clinical sources.

を示しているが、これはメチシリン耐性 CNS (MRCNS) が含まれていることを反映している。入院外来別に比べると、耐性菌分離頻度は外来に比べ入院由来が2倍以上高い。

S. pyogenes, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* ではペニシリン系やセフェム系薬耐性菌は少ないが、従来の判定法では感受性とされていた(++)が10~30%認められた。

E. faecalis は MRSA と類似した薬剤耐性を示したが、ペニシリン系およびカルバペネム系薬の IPM に良好な感受性を示していた。

腸内細菌科の *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* はペニシリン系薬を除くすべての β -ラクタム系薬、アミノ配糖体系および新キノロン系薬に感受性を示し、これらの薬剤耐性菌は10%以下である。これらに比べ、*Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) は CEZ, CMZ は有効ではなく、その他の β -ラクタム系薬に対しても耐性菌は30~50%存在する。

H. influenzae にはペニシリン系をはじめとして比較的薬剤が有効である。しかし、耐性菌は皆無ではなく、特に第一世代セフェム剤 (CEZ), アミノグリコシド系薬には耐性菌が60~80%と多い。

P. aeruginosa は代表的な日和見感染菌であるが、ほとんどすべての β -ラクタム系薬に耐性化している。しかし、抗緑膿菌 β -ラクタム薬である PIPC, CAZ, IPM, AZT に対する耐性菌はまだ少ない。その他、アミノ配糖体に対する耐性菌は比較的少ない。新キノロン類は10年前までは *P. aeruginosa* に非常に良く効いたが、現在は耐性菌が増えている。

3. ペニシリン耐性肺炎球菌 (Fig. 3)

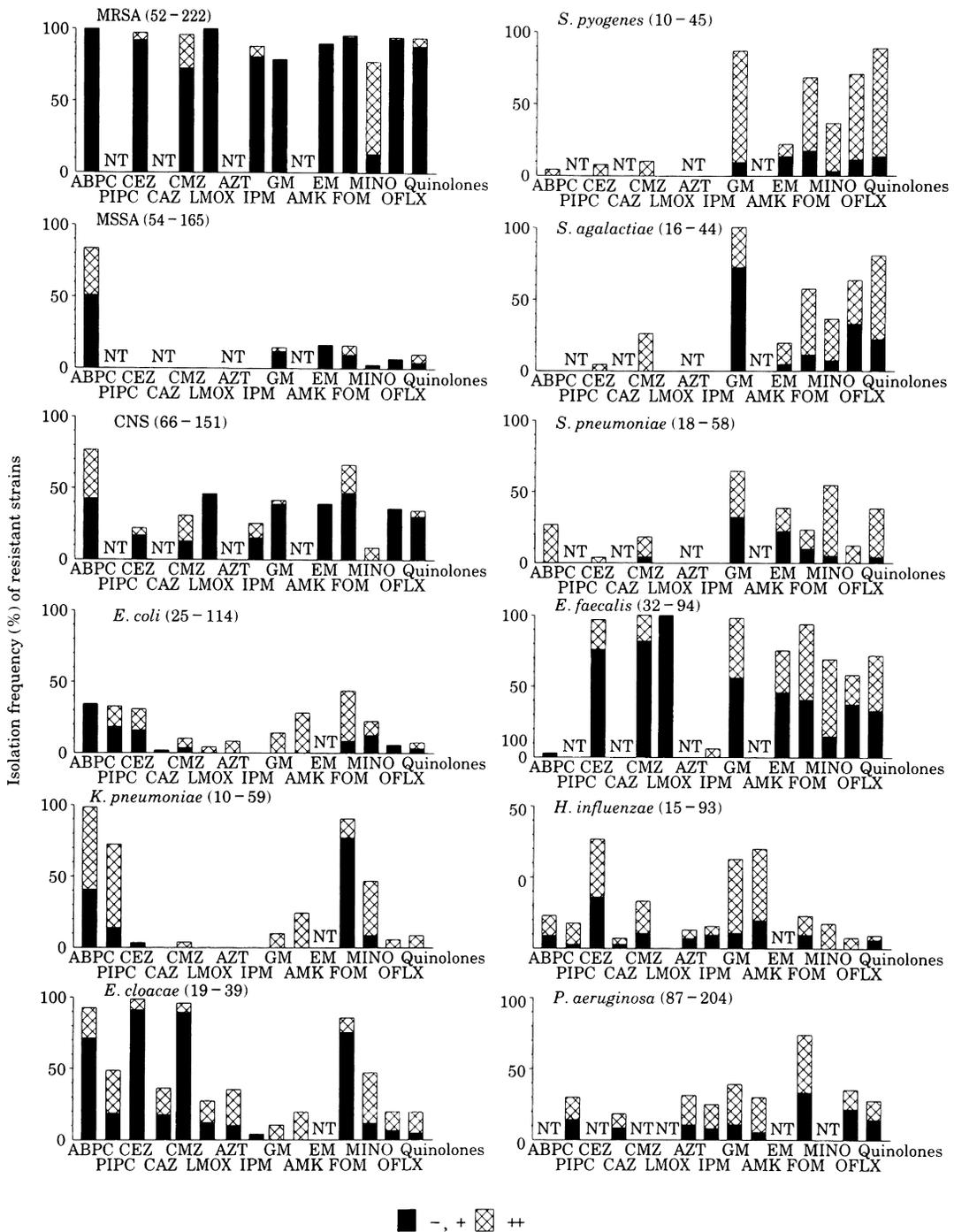
S. pneumoniae の感受性分布は一濃度ディスク法の阻止円直径から MIC ($\mu\text{g/ml}$) に変換して示した。CCL が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を境に明らかな2峰性の分布を示すのに対し、PCG, ABPC, PIPC では耐性、感受性の境界は明確ではない。次に CCL の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株を PRSP とした場合、CCL と PCG, ABPC, PIPC の相関関係を調べた。その結果、それぞれの阻止円直径が PCG: <30 mm, ABPC: <32 mm, PIPC: <29 mm は明らかな PRSP と判定できるが、その限界値より阻止円が3~4 mm 大きいグループに CCL 耐性と感受性が混在している。実際に CCL を使用している施設は9施設中4施設であり、PRSP を特定するためには一般に市販されている CCL (30 $\mu\text{g/disk}$) を参考にして決定する必要があると考えられる。以上の点を考慮すると、1994年の PRSP 分離頻度 (*S. pneumoniae* 当たり) は外来35.3%, 入院25.0%であった。

4. 院内感染 (汚染) の検討

MRSA による感染症と院内汚染が問題になっているおりから、今回入院由来 MRSA と *P. aeruginosa* の分離状況³⁾ を施設別、診療科別に調べた。

1つの診療科において MRSA の多い(10株以上)施設は A 施設皮膚科, B 施設内科および脳外科, D 施設内科, E 施設内科, F 施設内科の6診療科であり、ベッド数の多い施設の内科に集中していた。皮膚科で MRSA の多い施設は A 施設のみである。また *P. aeruginosa* は B 施設内科および脳外科, F 施設内科と MRSA の多い診療科に多く分離されていた (Table 2)。

MRSA および *P. aeruginosa* の診療科別由来材料は、MRSA の場合は内科および脳外科では喀痰由来が64~80%を占めていた。外科では喀痰および膿由来がそれ



Figures in parenthesis: number of strains examined.

Resistance levels expressed as -, + and ++ were determined according to the user's manual of Showa Disk.

NT: not tested

ABPC: ampicillin, PIPC: pipelacillin, CEZ: cefazolin, CAZ: ceftazidime, CMZ: cefmetazole, LMOX: latamoxef, AZT: aztreonam, IPM: imipenem, GM: gentamicin, AMK: amikacin, EM: erythromycin, OFLX: ofloxacin, FOM: fosfomycin, MINO: minocycline, quinolones: norfloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin

Fig. 2. Frequency of isolation antibacterial-resistant strains.

それ 27 % であった。 *P. aeruginosa* の場合も同様な結果であった (Table 3)。

これらの菌の由来を特定するために遺伝学的背景を考慮して, MRSA の場合 EM, CLDM, GM, MINO, OFLX⁴⁾, *P. aeruginosa* の場合 PIPC, CAZ, IPM,

GM⁵⁾ 等の薬剤感受性・耐性をみることにより, 院内感染の有無が推定できる。

A 施設皮膚科の MRSA の場合, EM 感受性 MRSA (MRSA の 90 % は EM 耐性) が前期 3 例, 後期 8 例分離されている。これは同一菌の院内感染 (汚染) の

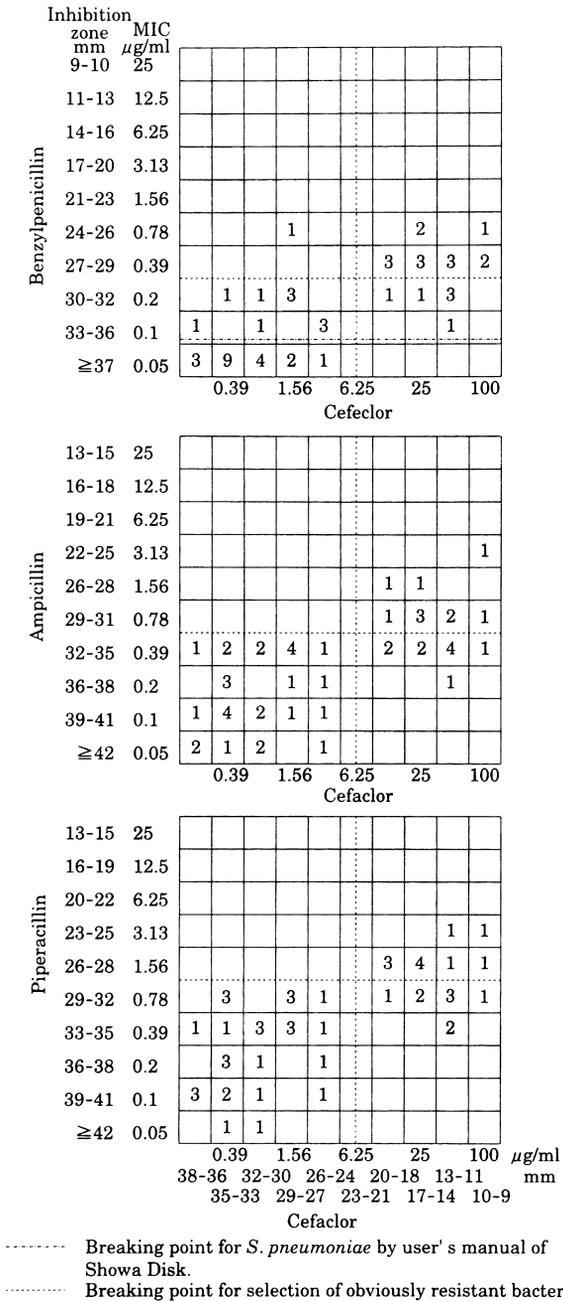


Fig. 3. Correlation of minimal inhibitory concentrations of cefaclor and penicillins in *Streptococcus pneumoniae*.

可能性が高く、分離時期に6か月の間隔があるにもかかわらず、継続して分離されていた。

MRSAや*P. aeruginosa*は院内感染の原因菌として知られており、これらの菌が同一診療科で多く分離された場合は由来の特定が必要となる。また、*E. cloacae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*などのペニシリン系やセフェム系薬に耐性を示す菌も注目する必要もある。

III. 考 察

今回より前期、後期の各2週間の県内の主要な病院の検査情報を入院と外来を区別してまとめた。分離菌

種、分離頻度については従来の1年間の情報と比べると入院*S. aureus*以外は特に変化はみられない。これまで1年間の情報を各施設で多大な労力をかけ集計していたが、菌株間の比較はできなかった。今回、個々の菌株の情報を収集したことにより、院内感染の推定も可能となった。また、これまで薬剤耐性菌分離頻度を高度耐性のみ集計してきたが、今回中等度耐性も集計可能となり、より臨床結果に近い情報が得られるようになった。

*S. aureus*が増加した原因として、短期間の集計の場合、MRSAや*P. aeruginosa*の院内感染菌の影響を受けやすいものと思われる。

MRSAの分離頻度が高い施設は患者が実際に感染症を起こしているのか単なる汚染であるのかを確認する必要があるが、検査室レベルで判断するのは困難である。いずれにしろMRSAや*P. aeruginosa*が多く分離されることは院内感染の汚染源になるため、注意が必要である。

また、*S. pneumoniae*におけるPRSPの特定については昭和ディスクユーザーズマニュアルによるbreak pointの改訂(平成7年8月)ではPCG(20u)使用時には阻止円直径36mm以下はPRSPと報告せよとなった。すでに述べたようなCCLのbreak point(6.25 µg/ml)を考慮にいれなければならない。ABPC, PIPCについてはユーザーズマニュアルでは*Staphylococcus*と他菌種のbreak pointが示されており、*S. pneumoniae*に関しては決められていない。したがって、各施設で統計を取り、そのbreak pointを決定すべきである。

今回の結果のように合計4週間の検査成績をパソコンに入力し、各施設ごとに入院外来、診療科、菌種の順にデータをソートさせることにより、入院の診療科別MRSAや*P. aeruginosa*等の分離状況が一目瞭然となり、さらに薬剤耐性型をみることにより、院内感染情報を医療現場へ報告可能となる。日常検査の結果報告のみでなく、定期的にこのような集計を細菌検査室レベルで行う必要があると思う。

MRSA, *P. aeruginosa*による難治性感染症の原因菌の高頻度での分離、薬剤耐性化などについての問題が、入院例の方にあるのも昨年と変わらない。病院における日和見感染菌の蔓延と耐性菌の増加は、近年の医療のありかたを反映している。本研究会の意義は、このような一般的状況の把握と、それをもとにそれぞれの病院の固有の問題をとらえ、適正な治療のための基礎知識を提供することにある。

この研究は上記共同発表者のほかに以下の群馬県病原微生物情報研究会会員との共同研究として行った。

永井真由美, 柴崎真由美(群馬中央総合病院), 金井洋之, 林 繁樹(前橋赤十字病院), 阿部利生(国立高

Table 2. Numbers of isolates MRSA and *Pseudomonas aeruginosa* from inpatients

Hospital (No. of beds)	Bacteria	Internal medicine	Surgery	Neurosurgery	Dermatology	Others	Total
A (665)	MRSA	4	10	3	19	8	44
	<i>P. aeruginosa</i>	6	10	4	4	19	43
B (538)	MRSA	30	10	22		10	72
	<i>P. aeruginosa</i>	13	8	17		5	43
C (440)	MRSA	3	1	4		4	12
	<i>P. aeruginosa</i>	4	7	2		10	23
D (438)	MRSA	23		4	1	6	34
	<i>P. aeruginosa</i>	7		3	1		11
E (363)	MRSA	14	6	2		1	23
	<i>P. aeruginosa</i>	8	3	4		1	16
F (355)	MRSA	18				2	20
	<i>P. aeruginosa</i>	19				3	22
G (327)	MRSA	4				2	6
	<i>P. aeruginosa</i>	5				3	8
H (316)	MRSA	1	5				6
	<i>P. aeruginosa</i>		4			3	7
I (189)	MRSA	2	1			2	5
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1			1	3
Total (3,631)	MRSA	99	33	35	20	35	222
	<i>P. aeruginosa</i>	63	33	30	5	45	176

Table 3. Sources of MRSA and *Pseudomonas aeruginosa* from inpatients

Department	Bacteria	No. of strains	Isolation frequency (%)				
			pharynx	sputum	pus	urine	others
Internal medicine	MRSA	99	9.1	63.6	5.1	4.0	18.2
	<i>P. aeruginosa</i>	63	6.3	69.8	4.8	12.7	6.3
Surgery	MRSA	32	18.2	27.3	27.3	0	27.3
	<i>P. aeruginosa</i>	33	3.0	33.3	33.3	3.0	27.3
Neurosurgery	MRSA	35	8.6	80.0	5.7	5.7	0
	<i>P. aeruginosa</i>	30	10.0	83.3	0	6.7	0
Dermatology	MRSA	20	5.0	10.0	85.0	0	0
	<i>P. aeruginosa</i>	5	0	60.0	40.0	0	0
Others	MRSA	35	20.0	11.4	22.9	17.1	28.6
	<i>P. aeruginosa</i>	45	17.8	26.7	15.6	28.9	11.1

崎病院), 茂木喜好, 上原利子 (公立富岡総合病院), 小林ふさ子, 田村 隆 (原町赤十字病院), 高山貞男, 根岸ひろ子, 久保田しづえ (伊勢崎市民病院), 石原利枝, 柏瀬欽司 (県立がんセンター東毛病院), 栗原友正, 橋本正江 (館林厚生病院)。

文 献

- 1) 田村 淳, 清水博之, 井上松久: 肺炎球菌の薬剤耐性機序. 化学療法の領域 10 (4): 29~35, 1994
- 2) 田中徳満, 他: 群馬県における 1989 年分離病巣由来菌の同定と薬剤耐性. 北関東医学 40 (6): 791~804, 1990
- 3) 四方田幸恵, 高橋綾子, 倉林良幸, 福村幸仁, 小林

功, 井上松久: 群馬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) 分離状況 第二報 MRSA 分離検体中の同時分離菌種に関する検討. 日本化学療法学雑誌 40: 879~885, 1992

- 4) 大久保豊司, 岡本了一, 伊豫部志津子, 高橋綾子, 四方田幸恵, 井上松久: 臨床分離黄色ブドウ球菌の薬剤耐性とファージ型別. Jpn. J. Antibiotics 47 (4): 357~364, 1994
- 5) Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S: Transferable Imipenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Ag. Chemother. 35: 147~151, 1991

Isolation and drug resistance of pathogenic bacteria from Gunma prefecture in 1994

Gunma Study Group on Information about Identified Pathogenic Microbes (Chief: Isao Kobayashi)

Toyaji Okubo¹⁾, Mitsuko Tsunoda¹⁾, Sizuko Iyobe¹⁾, Michiyo Furukawa²⁾
Ayako Takahashi³⁾, Sachie Yomoda³⁾ and Isao Kobayashi³⁾

¹⁾ Laboratory of Drug Resistance in Bacteria Gunma University School of Medicine, 3-39-22 Shouwamachi, Maebashi 371, Japan

²⁾ Clinical Laboratory, Gunma Chuo Sogo Hospital

³⁾ Clinical Laboratory Center, Gunma University Hospital

On a survey of 1,794 bacterial isolates from nine hospitals in Gunma prefecture in the school year of 1994, we determined the frequency of isolation species and their sensitivity to 14 chemotherapeutic agents, especially focussing on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains. The results were compared with the data obtained during the past five years.

1. The bacterial species isolated at high frequencies were *S. aureus* (22.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (11.8%), coagulase-negative Staphylococci (CNS) (8.4%), *Escherichia coli* (6.4%), *Haemophilus influenzae* (5.4%), and *Enterococcus faecalis* (5.4%), in order of the isolation frequency. The frequency of isolation of *H. influenzae* from outpatients and of *S. aureus* from inpatients was increased by 3% and 5%, respectively, when compared with those in 1993, but no annual changes were observed in other species.

2. Of *S. aureus*, more than 75% of the MRSA strains were resistant to multiple agents such as penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, macrolides, tetracyclines, and new-quinolones, while less than 15% of the methicillin-sensitive *S. aureus* strains were resistant to these multiple agents except penicillins and none of them were resistant to vancomycin.

3. MRSA strains were isolated at high frequency from special internal medicine wards in larger hospitals with a large number of beds.

4. For *S. pneumoniae*, the breaking point dividing the sensitive and resistant strains was clearly determined at 6.25 µg/ml for cefaclor but was not obvious for benzylpenicillin, ampicillin (ABPC) and piperacillin (PIPC). Penicillin-resistant *S. pneumoniae* strains were identified by using one-concentration disks for the strains with inhibition zones with diameters less than 30 mm, 32 mm, and 29 mm, respectively against benzylpenicillin, ABPC, and PIPC.