

【原著・基礎】

血液由来 *Staphylococcus aureus* の生物学的性状と抗菌薬感受性中崎 信彦¹⁾・内田 一弘¹⁾・平田 泰良¹⁾・井上 松久²⁾¹⁾ 北里大学病院臨床検査部細菌検査室*²⁾ 北里大学医学部微生物学教室

(平成 10 年 4 月 24 日受付・平成 10 年 11 月 2 日受理)

われわれは当院の血液由来黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 130 株の生物学的性状を調べ、そこから検出された methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) について vancomycin (VCM) と imipenem (IPM), meropenem (MEPM) による併用効果について検討を行った。また、アミノ配糖体系薬 arbekacin (ABK) と IPM についても併用を検討した。MRSA 102 株 (78.5%) のコアグラエゼ型別はⅡ型が 95 株 (93.1%) ともっとも多く、次いでⅦ型が 3 株 (2.9%) であり、MSSA 28 株は、Ⅲ型 7 株 (25%), Ⅶ型 7 株 (25%), Ⅱ型 6 株 (21.4%), Ⅳ型 4 株 (14.3%) で型別不能が 2 株、ⅠとⅤ型が 1 株ずつであった。MRSA の 40% が SEC 型でありコアグラエゼⅡ型-SEC 型-TSST-1 毒素陽性株が増加傾向にあった。VCM と IPM の併用では、56% の株に対し優れた相乗効果を示し、相加効果は 43% であった。VCM と MEPM の併用では、30% の株に対し相乗効果を示したものの VCM と IPM の併用より劣る結果であった。IPM と ABK の併用では、相乗効果や拮抗は認められず、33% の株に対し相加効果を示した。以上の結果より、MRSA の多くが複数菌の 1 つとして分離されることを考えると、VCM と IPM, MEPM の併用は MRSA に対して有用と考えた。また、ABK と IPM の併用は、MRSA に対して併用効果を期待するのではなく MRSA と緑膿菌などのグラム陰性桿菌との複数菌感染の原因菌に対しての点にその意義が認められると考えられた。

Key words: MRSA, 生物学的性状, FIC index

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus* 以下, MRSA) は、 β -ラクタム薬やアミノグリシド系薬、ニューキノロン系薬などに対しても耐性を示す、いわゆる多剤耐性菌であり、代表的な院内感染の起原菌の 1 つとして依然として問題視されている¹⁾。治療において、グリコペプチド系抗菌薬である vancomycin (VCM) は MRSA に対して抗菌力を示し、わが国では現在のところ平松らの報告²⁾を除けば明確な耐性菌は報告されていない。しかし、VCM の抗菌力や組織移行性、副作用などの問題を考えた場合、VCM は他剤との併用が必要となる場合がある。たとえば、VCM はカルバペネム系薬である imipenem (IPM) との間に MRSA に対して併用効果があるとの成績が報告されている³⁾。

今回、われわれは当院の血液由来黄色ブドウ球菌 (以下、*S. aureus*) の生物学的性状を調べ分類し、その MRSA を対照に VCM と IPM, meropenem (MEPM) による併用効果について検討を行った。また、アミノ配糖体系薬である arbekacin (ABK) と IPM においても同様の効果が認められるか否かを検討した。

I. 対象菌株および方法

1. 対象菌株

1991 年と 94 年および 96 年に提出依頼された、異なる患者由来の血液検体より分離された *S. aureus* 130 株を対象菌株とした。その内訳は、1991 年血液由来株が 50 株 (MRSA: 34 株, MSSA: 16 株)、94 年血液由来株が 40 株 (MRSA: 40 株) および 96 年血液由来株が 40 株 (MRSA: 28 株, MSSA: 12 株) である。MRSA はすべて *mec A* 遺伝子陽性のものを使用した。

2. 使用薬剤

IPM, MEPM, VCM, cefazolin (CEZ), aztreonam (AZT), ceftazidime (CAZ), gentamicin (GM), ABK の 8 薬剤を用いた。併用効果は IPM と VCM, IPM と CEZ, MEPM と VCM および ABK と IPM について検討した。

3. 薬剤感受性

日本化学療法学会標準法に従い微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC: minimum inhibitory concentration; $\mu\text{g/ml}$) を測定した⁴⁾。接種用菌液は、菌懸濁液を McFarland 標準濁度液 No. 1 に調整し、これを滅菌生理食塩液で 10 倍に希釈し接種用菌液とした。接種用菌液を MIC-2000 (Dynatech Product) を使用しフローズンプレート '栄研' (KZE2, KZD2) に接種

(最終接種菌量は 10^8 CFU/ml) し、培養温度 35°C 、18 時間培養後に判定を行った。

4. コアグララーゼ型別

ブドウ球菌コアグララーゼ型別用免疫血清「デンカ生研®」を使用し、能書に従い中和反応により実施した。

5. エンテロトキシン型別

エンテロトキシン (SE) 型別は、ブドウ球菌エンテロトキシン検出キット SET-RPLA「デンカ生研®」を使用し、能書に従い逆受身ラテックス凝集反応により実施した。

6. TSST-1 毒素産生試験

TSST-1 毒素産生試験は、デンカ生研のブドウ球菌 TSST-1 検出用キット TST-RPLA「デンカ生研®」を能書に従い逆受身ラテックス凝集反応により検出した。

7. 血液溶血性試験

ヒツジ、ウサギ、ヒト O 型血液を使用し、ミュラーヒントン培地に脱繊維素血を 5% に調整して血液寒天培地 (BA) を作成した。BA に接種用菌量は 10^8 CFU/ml とし、培養温度 35°C 、48 時間培養後に判定を行った。判定は、菌周辺部にまったく変化を認めないものを非溶血 (γ 溶血)、透明帯を認めたものを溶血 (β 溶血) とした。

8. *In vitro* 併用効果判定方法

In vitro 併用効果の判定は、fractional inhibitory concentration index (FIC index) にもとづき以下の計

算式により求めた。

$$\frac{\text{薬剤 A 併用時 MIC}}{\text{薬剤 A 単剤時 MIC}} + \frac{\text{薬剤 B 併用時 MIC}}{\text{薬剤 B 単剤時 MIC}}$$

FIC index が ≤ 0.5 を相乗効果、 $0.5 < \text{FIC index} \leq 1.0$ を相加効果、 $1 < \text{FIC index} \leq 2$ を不関、 $2.0 < \text{FIC index}$ を拮抗とした。

II. 結 果

1. 薬剤感受性

血液由来 *S. aureus* 130 株は MRSA 102 株, MSSA 28 株であり, MRSA の割合が *S. aureus* 全体の 78% 強を占めた。これら各抗菌薬に対する MRSA および MSSA の薬剤感受性結果を Table 1 に示した。IPM に対し $0.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示したのが 38 株認められ, その内訳は MRSA が 10 株 (9.8%), MSSA が 28 株 (100%) であった。MRSA 102 株中 IPM に対し $64 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 73 株 (71.6%) とともに多く認められ, その MIC_{50} は $64 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。MEPM に対し, MSSA 28 株すべての株が $0.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示し, MRSA 102 株は $2 \mu\text{g/ml}$ から $62 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $32 \mu\text{g/ml}$ に 57 株 (55.9%) とともに多く分布し, MIC_{50} は $32 \mu\text{g/ml}$ であった。 $64 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した株は, IPM では 73 株に対し, MEPM では, 20 株であった。一方, CEZ, CAZ, AZT, および GM の MIC_{50} は, MSSA では, それぞ

Table 1. Susceptibility to antibacterial agents of *Staphylococcus aureus* isolated from blood samples

(a) MRSA (102 strains tested)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										MIC_{50}	MIC_{90}
	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥ 64			
IPM	10			3	1		1	14	73	≥ 64	≥ 64	
MEPM				5	6	3	11	57	20	32	≥ 64	
CEZ					1	3	3	3	92	≥ 64	≥ 64	
CAZ							1	7	94	≥ 64	≥ 64	
AZT									102	≥ 64	≥ 64	
GM		1	6	15	6	2		2	70	≥ 64	≥ 64	
VCM		7	89	6						1	1	

(b) MSSA (28 strains tested)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										MIC_{50}	MIC_{90}
	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥ 64			
IPM	28									≤ 0.25	≤ 0.25	
MEPM	28									≤ 0.25	≤ 0.25	
CEZ	15	9	4							≤ 0.25	1	
CAZ					3	24	1			8	8	
AZT						1	2		25	≥ 64	≥ 64	
GM	2	6	12	4	1				3	1	≥ 64	
VCM		6	22							1	1	

IPM: imipenem, MEPM: meropenem, CEZ: cefazolin, CAZ: ceftazidime, AZT: aztreonam,

GM: gentamicin, VCM: vancomycin

れ \leq 0.25, 8, \geq 64, および 1 μ g/ml であり, MRSA は, いずれも \geq 64 μ g/ml であった。

S. aureus は, GM に対して 1~2 μ g/ml 37 株と 64 μ g/ml 以上の株 73 株の 2 峰性の分布を示した。VCM に対する MIC は, 0.5~2 μ g/ml に分布し, MRSA, MSSA 共に MIC が 4 μ g/ml 以上の株は認められなかった。

2. 血液由来 *S. aureus* の型別分布

血液由来 *S. aureus* 130 株の MRSA, MSSA について, それぞれコアグララーゼ型別と SE 型別および TSST-1 毒素産生試験の成績を Table 2 に示した。MRSA 102 株と MSSA 28 株における生物学的性状は次の通りであった。MRSA 102 株のコアグララーゼ型別は II 型が 95 株 (93.1%) ともっとも多く, 次いで VII 型が 3 株 (2.9%), IV 型が 2 株 (2.0%) および型別不能が 2 株 (2.0%) であった。MSSA 28 株は, III 型が 7 株 (25%), VII 型も 7 株 (25%) で, II 型が 6 株 (21.4%), IV 型 4 株 (14.3%), 型別不能 2 株 (7.1%), I 型と V 型が 1 株 (3.6%) であった。TSST-1 毒素陽

性であった株は, MRSA では 102 株中 79 株 (77.5%) が, MSSA は 28 株中 5 株 (17.9%) であり, MRSA の方が MSSA に比べ有意に高かった。TSST-1 毒素陽性株のコアグララーゼ型は II 型と IV 型であり, 他のコアグララーゼ型株から TSST-1 毒素陽性株は認められなかった。SE 型別は MRSA では, SE C 型が 40 株 (39.2%) ともっとも多く, SE 型別陰性が 21 株 (20.6%), SE B 型 17 株 (16.7%), SE B/C 型 15 株 (14.7%), SE A 型 6 株 (5.9%), SE A/B 型 3 株 (2.9%) 産生されていた。MSSA は, SE 型別陰性が多く 14 株 (50%), SE A 型 7 株 (25%), SE B 型 3 株 (10.7%), SE C 型が 2 株 (7.1%) で, SE D 型と SE B/C 型 1 株 (3.6%) ずつであった。MRSA 102 株の生物学的性状をタイプ別に分類すると, コアグララーゼ II 型-SE C 型-TSST-1 毒素陽性が 40 株 (39.2%), コアグララーゼ II 型-SE B/C 型-TSST-1 毒素陽性 15 株 (14.7%) となり, 両者で全体の 53.9% を占めた。一方, コアグララーゼ II 型-SE 型陰性-TSST-1 非産生は MRSA の中で 8 株 (7.8%) であった。

Table 2. Coagulase, enterotoxin and TSST-1 typing in *Staphylococcus aureus* isolated from blood samples

(a) MRSA (102 strains tested)

Coagulase-types	TSST-1-negative						TSST-1-positive						Total strains	
	enterotoxins						enterotoxins							
	A	B	C	D	(-)	AB	A	B	C	D	(-)	BC		
I														
II		8				8	4	9	40		11	15		95
III														
IV	2													2
V														
VI														
VII													3	3
VIII														
non-typable						2								2
Total strains	2	8				10	3	4	9	40		11	15	102

(b) MSSA (28 strains tested)

Coagulase-types	TSST-1-negative						TSST-1-positive						Total strains	
	enterotoxins						enterotoxins							
	A	B	C	D	(-)	AB	A	B	C	D	(-)	BC		
I						1								1
II	1	1		1		2						1		6
III						7								7
IV								4						4
V						1								1
VI														
VII	1	2	1			3								7
VIII														
non-typable	1		1											2
Total strains	3	3	2	1		14		4					1	28

Table 3. Coagulase, enterotoxin and TSST-1 typing in imipenem resistant strains of *Staphylococcus aureus*

Coagulase-types	TSST-1-negative						TSST-1-positive						Total strains
	enterotoxins						enterotoxins						
	A	B	C	D	(-)	AB	A	B	C	D	(-)	BC	
I													
II		4				3	4	9	40		10	15	85
III													
IV													
V													
VI													
VII												1	1
VIII													
non-typable						2							2
Total strains		4				5	4	9	40		10	15	88

88 strains of *S. aureus* were resistant to imipenem (MIC $\geq 16 \mu\text{g/ml}$) isolated from blood samples

MRSA 102 株のうち IPM に $16 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した 88 株におけるコアグラーゼ型、エンテロトキシン型を Table 3 に示した。コアグラーゼ型は II 型・VII 型・型別不能のみであった。TSST-1 毒素陰性株は 10 株 (11.4%)、TSST-1 毒素陽性株は 78 株 (88.6%) であった。TSST-1 毒素陽性株はすべてコアグラーゼ II 型であり、その SE 型別は A 型・B 型・C 型・陰性および B/C 型であった。TSST-1 毒素陽性でコアグラーゼ II 型-SE C 型がもっとも多く 40 株、次いで II 型-SE B/C 型が 15 株であった。これらのタイプを年別に比較すると、コアグラーゼ II 型-SE C 型は 1991 年が 10 株 (40%)、94 年は 14 株 (38.9%) で 96 年は 16 株 (59.3%) とやや増加傾向にあったが、逆にコアグラーゼ II 型 SE B/C 型菌は、91 年 8 株 (32.0%)、94 年 4 株 (11.1%)、96 年 3 株 (11.1%) と減少傾向にあった。それ以外のタイプは 7 株 (28.0%)、18 株 (50.0%)、8 株 (29.6%) であった。

3. 血液溶血試験

S. aureus 130 株の各種血液における溶血性について調べた。 β 溶血を示したのはヒツジ BA で 126 株 (96.9%)、ウサギ BA では同じ株 126 株 (96.9%) が β 溶血を示した。また、ヒト O 型 BA は 85 株 (65.4%) であった。ヒト O 型 BA に β 溶血を示した株は、ヒツジ BA とウサギ BA にも β 溶血を示していた。リパーゼ産生株は 130 株中 124 株 (95.4%) が産生し、6 株 (4.6%) が非産生であった。リパーゼ産生株は MRSA 102 株中 97 株、MSSA では 28 株中 1 株でほぼ同程度であった。

4. 血液由来 MRSA の薬剤感受性と併用効果

血液由来 *S. aureus* 130 株のうち、MRSA 102 株に対する IPM の MIC が $32 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した 87 株に対して VCM と IPM、VCM と MEPM の併用効果を検討した。Table 4 にはそれぞれ単剤時の薬剤感受性を示

Table 4. Susceptibility of 87 MRSA strains to antibacterial agents

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥ 64
IPM								14	73
MEPM							10	57	20
CEZ									87
VCM		6	76	5					

IPM: imipenem, MEPM: meropenem, CEZ: cefazolin, VCM: vancomycin 87 MRSA strains were isolated in 1991, 1994 and 1996 from blood samples.

した。IPM は $32 \mu\text{g/ml}$ に 14 株と $64 \mu\text{g/ml}$ 以上に 73 株に分布しており、MEPM は $16 \mu\text{g/ml}$ に 10 株、 $32 \mu\text{g/ml}$ に 57 株、 $64 \mu\text{g/ml}$ 以上に 20 株分布していた。VCM は、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ から $2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、耐性株は認められず、76 株が $1 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。併用効果について Table 5 に示した。VCM と IPM の併用では、49 株に対し $\text{FIC} \leq 0.5$ の相乗効果を認め、37 株に対しては、 $1 \geq \text{FIC} > 0.5$ の相加効果を認めた。残る 1 株は $1 < \text{FIC} \leq 2$ の不関であった。 $\text{FIC} = 0.25$ の相乗効果を認めた菌株 96-102 の結果を Fig. 1 に示した。同様にして、VCM と MEPM の併用効果を検討した結果、26 株に対して $\text{FIC} \leq 0.5$ の相乗効果を認め、60 株に対しては $1 \geq \text{FIC} > 0.5$ 相加効果を認めた。残る 1 株は $1 < \text{FIC} \leq 2$ の不関であった。Fig. 2 に $\text{FIC} = 0.25$ を認めた菌株 96-125 の結果を示した。一方、IPM と CEZ の併用作用は、1 株のみが $\text{FIC} \leq 0.5$ の相乗効果を認めただけで、相加効果は 47 株に認められ、不関が 39 株であった。次に、1991 年と 1996 年血液検体由来 MRSA 54 株を対照に IPM と ABK の併用効果を検討した。Table 6 には MRSA 54 株のそれぞれの単剤時の感受性を示し、Table 7 には併用効果を示した。Table 6 に示すように ABK に対する感受性は、 $0.25 \mu\text{g/ml}$ から $8 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $1 \mu\text{g/ml}$ に 24 株ともっとも

Table 5. Combined effects and FIC indices of antibacterial agents for 87 MRSA strains

Combination	FIC index				Range	Mean
	≤0.5	0.5<~≤1	1<~≤2	2<		
VCM/IPM	49	37	1		0.253~1.004	0.438
VCM/MEPM	26	60	1		0.257~1.031	0.536
CEZ/IPM	1	47	39		0.31~2.00	1.301

VCM: vancomycin, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, CEZ: cefazolin

87 strains of MRSA were isolated in 1991, 1994 and 1996 from blood samples.

Table 6. Susceptibility of 54 MRSA strains to antibacterial agents

Drug	MIC (μg/ml)											MIC ₅₀	MIC ₉₀
	0.05	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥64		
ABK			3	17	24	9		1				1	2
IPM							1	2	1	24	26	32	≥64

ABK: arbekacin, IPM: imipenem

54 MRSA strains were isolated in 1991, and 1996 from blood samples.

Table 7. Combined effects and FIC indices of arbekacin and imipenem for 54 MRSA strains

Combination	FIC index			
	≤0.5	0.5<~≤1	1<~≤2	2<
ABK/IPM	18	36		

ABK: Arbekacin, IPM: imipenem

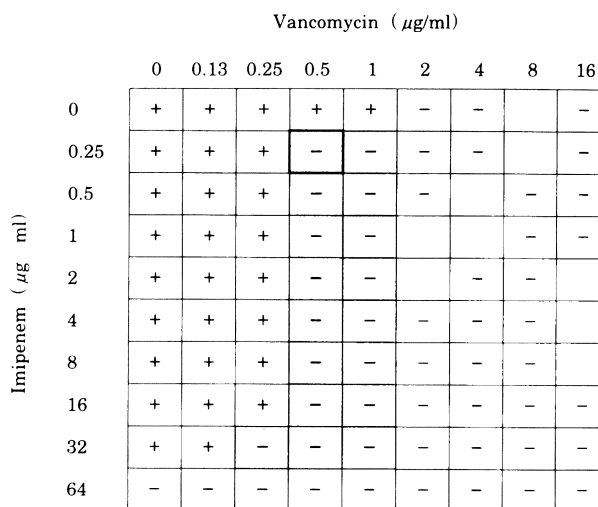
54 strains of MRSA were isolated in 1991 and 1996 from blood samples.

多く分布していた。8 μg/ml の 1 株認められた。併用効果は Table 7 に示すように相乗効果が認められたものは 1 株もなく、相加効果を認めた株が 18 株、不関が 36 株であった。

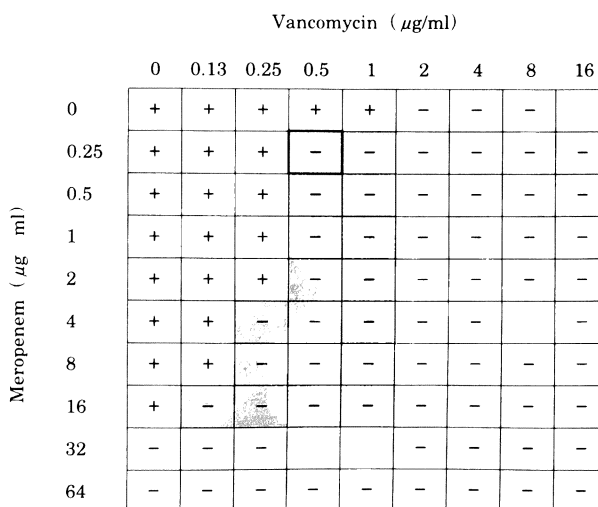
III. 考 察

今回、1991 年と 94 年、96 年の間に血液検体より分離された *S. aureus* 130 株を対象にコアグラゼ型別と SE 型別および TSST-1 毒素産生試験について検討し、また、各種血液の溶血性についても検討を加えた。

MSSA 28 株の薬剤感受性は、IPM と MEPM に対しすべての株が 0.25 μg/ml 以下の感受性を示した。一方、MRSA では、IPM に 8 μg/ml 以下の感受性を示したのは 102 株中 14 株 (13.7%) であり、同様の株が MEPM でも感受性を示した。IPM に感受性株は MEPM にも感受性であった。しかし、MIC で比較した場合、IPM に 0.25 μg/ml 以下の株は 10 株認められ、それらの株の MEPM に対する MIC は 2~8 μg/ml に分布しており、IPM の抗菌力の強さが示された。逆に IPM 耐性株では、64 μg/ml 以上を示したのは IPM で 73 株と多く、MEPM では IPM のほぼ 27.4% に相当する 20 株であった。32 μg/ml が IPM は 12 株、MEPM は 57 株と MEPM の方が IPM よりも若干強い抗菌力を示した。これらの値は、これまでに報告された MRSA に対する IPM、MEPM の抗菌力より低く、



FIC = 0.25

Fig. 1. Combined effects of vancomycin and imipenem against *Staphylococcus* 96-102.

FIC = 0.26

Fig. 2. Combined effects of vancomycin and meropenem against *Staphylococcus* 96-125.

MRSA に対する β -ラクタム薬の抗菌力の低下が明らかであり⁵⁾、これらの濃度では MRSA に対して IPM および MEPM はいずれも臨床的に単独では臨床効果が期待できないものと考えられた。

S. aureus 130 株の生物学的性状について検討した。まず、コアグララーゼ型別では、II 型がもっとも多く、ついで VII 型、III 型およびその他の型別であった。コアグララーゼ IV 型は 6 株認められ、その SE 型別はすべて SE A 型であった。この SE A 型 6 株のうち、TSST-1 毒素陰性 2 株が MRSA であり、TSST-1 毒素陽性 4 株が MSSA であった。TSST-1 毒素陽性株は 64.6% であり、そのコアグララーゼ型は II 型と IV 型のみであった。I・III・V・VII 型はすべて TSST-1 毒素陰性で陽性株は認められなかった。コアグララーゼ II 型の SE 型別は A・B・C・D・B/C・陰性と分類され、そのうち SE C 型と SE B/C 型はすべて TSST-1 毒素陽性であった。MRSA のうち TSST-1 毒素陽性株は 77%、MSSA では 18% と MRSA の方が TSST-1 毒素陽性率が有意に高かったことは、MRSA 感染を左右する 1 つの大きな要因と考えられる。SE 型別は SE C 型が 32.3%、SE 陰性 26.9%、SE B 型 15.4%、SE B/C 型 12.3%、SE A 型 10.0%、SE A/B 型 2.3%、および SE D 型が 0.8% 産生されていた。この結果は大塚らの報告と同様で、MRSA の 40% が SE C 型でありコアグララーゼ II 型-SE C 型-TSST-1 毒素陽性株が増加傾向にあることがわかった⁶⁾。VCM と IPM の併用では、56% の株に対して優れた相乗効果を示し、43% の株に対して相加効果を示した。VCM と MEPM の併用では、30% の株に対して相乗効果を示したものの VCM と IPM の併用より劣る結果であった。しかし、併用効果が認められたものの、その FIC index はせいぜい 0.50 前後であることから、たとえ VCM と IPM、VCM と MEPM とをそれぞれ併用にしても VCM 単独に比べ IPM、MEPM の効果については疑問である。事実、今回の割合はさきに大塚らが報告した結果に比べやや低い値となった⁶⁾。一方、IPM と CEZ の併用は、1 株のみが相乗効果を示しただけで、VCM と MEPM、VCM と IPM の併用より劣っており、この結果も、さきに松田や井上らによって報告された割合に比べ低下している⁷⁾。このことは MRSA の β -ラクタム薬に対する高度耐性化が、この数年間でさらに強くなり、いまや MRSA に対してたとえカルバペネムであっても単独での効果は期待できないと考えられる。また、IPM と ABK との間においては優れた併用効果は認められなかった。この理由是不明であるが ABK の蛋白合成阻害剤としての強さが IPM による併用効果を減弱させていることが推察される。たとえば、抗菌薬の細胞壁透過性は一般的にアミノグリコシド系やキノロン系薬の方が β -ラクタム薬に比べてはるかに高いことが知られている。このことは、

ABK と IPM 等の併用効果を調べる際にも考えられ、ABK によって蛋白合成阻害作用が先ず発揮され、そのため菌の増殖が影響を受け結果として β -ラクタム薬の作用が低下すると考えられる。単独使用で MRSA に対して強い抗菌力を有する抗菌薬として VCM と ABK が知られているが、これらの抗菌薬が抗 MRSA 薬として使用されるようになったのはここ数年のことである。VCM は MRSA を含め β -ラクタム薬耐性のグラム陽性菌に対して依然として有効であるが、グラム陰性菌に対する抗菌力は若干弱い。一方、カルバペネム系薬と VCM の併用は VCM が MRSA に対して優れた併用効果を認めるだけでなく、MRSA の多くがグラム陰性菌との複数感染であるとする井田らの報告を考えれば⁸⁾、カルバペネム薬がグラム陰性菌に対して強い抗菌力を発揮することからカルバペネム薬と VCM との併用は、MRSA とグラム陰性菌が分離される複数菌感染に用いる意義があろう。今回、MRSA に対する IPM と ABK との併用効果を検討した結果、その作用は弱い相乗作用から相加作用が認められたに過ぎなかった。しかし、IPM と ABK との併用が MRSA に対して強い併用効果を示さなくても複数菌感染、耐性菌出現防止、抗菌スペクトルの拡大などを考えれば IPM と ABK との併用は意義があろう。今回、ABK に対する耐性菌が 1 株 (2%) 認められ、この割合は井田らの推定とほぼ同程度であった。したがって、この数年間に MRSA において ABK の耐性化は進んでいないと思われるが、やはり今後の動向を注目すべきであろう。また、VCM 耐性菌が今回認められなかったが、平松らの報告⁹⁾もあり、併用効果により VCM の MIC を低下させる努力は必要と考える。

文 献

- 1) 紺野昌俊: MRSA の疫学。MRSA 感染症のすべて。15-77, 紺野昌俊編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991
- 2) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al.: Methicillin resistant *S. aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*: 135-136, 1997
- 3) 小林芳夫, 内田 博: Imipenem 耐性 MRSA に対する imipenem と vancomycin あるいは arbekacin との in vitro における併用効果の検討。臨床と微生物 21: 599-601, 1994
- 4) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1989)。Chemotherapy 40: 102-103, 1990
- 5) 井上松久, 野々山勝人, 井田孝志, 他: カルバペネム剤の細菌学的特徴。臨床と微生物 21: 391-397, 1994
- 6) 大塚喜人, 黒田真紀子, 五十嵐英夫, 他: MRSA に対する vancomycin と panipenem または meropenem との in vitro における併用効果の検討—疫学的マーカーによる比較—。臨床と微生物 24: 83-87, 1997
- 7) 松田耕二, 原田文吾, 柴田兼良, 他: MRSA 感染症に対する imipenem/cilastatin sodium と cefotiam の併用療法—併用療法施行直前に患者から分離した

- MRSA の細菌学的検討一。Chemotherapy 40: 789~798, 1992
- 8) 四方田幸恵, 高橋綾子, 倉林良幸, 他: 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)の分離状況一第 2 報 MRSA の分離検体中の同時分離菌種に関する検討一。Chemotherapy 40: 879~885, 1992
- 9) 井田孝志, 野々山勝人, 長曾部紀子, 他: 近年分離された MRSA に関する全国的疫学調査。Jap. J. Antibiotics 47: 585~594, 1994

Biological properties of blood-derived *Staphylococcus aureus* strains and their sensitivity to antimicrobials agents

Nobuhiko akazaki¹⁾, Kazuhiro Uchida¹⁾, Yasuyoshi Hirata¹⁾
and Matsuhisa Inoue²⁾

¹⁾ Bacteriology Laboratory, Department of Clinical Laboratories, Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa, Japan

²⁾ Department of Microbiology, School of Medicine, Kitasato University

The biological properties of 130 strains of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) isolated from blood samples at our hospital were investigated, and the *in vitro* effects of vancomycin (VCM) combined with imipenem (IPM) or meropenem (MEPM) on Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) were evaluated. We also investigated the effects of using arbekacin (ABK), an aminoglycoside, combined with IPM. When 102 strains of MRSA were classified by the type of coagulase, 95 strains (93.1%) had type II coagulase, which was the most common, followed by 3 (2.9%) with type VII. Of 28 strains of methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA), 7 (25%) were categorized as type III and 7 (25%) as type VII. Forty percent of MRSA were of the SE C type, and strains with coagulase type II, SE C type, and TSST-1 toxin showed a tendency to increase in prevalence. VCM and IPM showed excellent synergistic effects against 56% of the MRSA strains, and additive effects against 43%. The combination VCM and MEPM was synergistic against 30%, which was inferior to the effects of VCM and IPM. The combination IPM and ABK was not synergistic, and showed additive effects against 33% of the strains. Thus, since most MRSA strains are isolated from patients with polymicrobial infections, the combination of VCM, with IPM or MEPM is expected to be effective clinically as well as the combination of either ABK and IPM or ABK and MEPM.