

【原著・基礎】

Vancomycin, teicoplanin, arbekacin の臨床材料由来ブドウ球菌属に対する年次的感受性の推移

永沢 善三^{1,3)}・草場 耕二¹⁾・田島 裕¹⁾
只野 壽太郎¹⁾・青木 洋介²⁾・永山 在明³⁾¹⁾佐賀医科大学附属病院検査部*²⁾佐賀医科大学医学部内科³⁾福岡大学医学部微生物学

(平成 13 年 9 月 5 日受付・平成 13 年 10 月 4 日受理)

1998～2000 年度の vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC) および arbekacin (ABK) の臨床材料由来のブドウ球菌属に対する薬剤感受性の年次的推移を検討した。その結果、VCM は 1998 と 1999 年度の入院患者由来 *Staphylococcus epidermidis* で MIC: 8 μ g/mL 各 1 株, 2000 年度の methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) で MIC: 4 μ g/mL がはじめて 2 株検出された。TEIC では MIC: ≥ 16 μ g/mL の菌株は coagulase-negative *Staphylococcus* spp. (CNS) で認められ, その大部分は *S. epidermidis* であり, 1998 年度は 12 株, 1999 年度は 18 株であった。ABK では MIC: ≥ 16 μ g/mL の菌株は 1998 年度 3 株, 1999 年度 7 株, 2000 年度 13 株であり, その多くは MRSA で認められた。なお, 臨床材料からのブドウ球菌属の検出率は 3 年度間ともに約 25% であった。また, ブドウ球菌属の内訳は MRSA がもっとも多く約 40%, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) は約 30%, *S. epidermidis* は約 20% を占めた。

Key words: vancomycin, teicoplanin, arbekacin, ブドウ球菌, 薬剤感受性

1980 年代後半よりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)) による院内感染症が急増した。この背景には, 第 3 世代セフェム系薬の多用がある^{1) 4)}。同系薬を使用した場合, 誘導される MRSA の細菌数が殺菌される菌数を上回るため, MRSA は継続して増殖する。そのうえ, グラム陰性桿菌には抗菌力は強く, 菌叢を一変させ菌交代を容易に起こす要因を MRSA に提供する形となった。これらの要因が複雑にからみあった結果, *S. aureus* に占める MRSA の比率を増加させた。

MRSA の耐性機構は薬剤の作用点そのものの变化, すなわち新たな細胞壁合成酵素 penicillin binding protein (PBP)-2' の出現にある^{5) 6)}。PBP-2' は, β -ラクタム系薬に親和性が低いため, 抗菌薬の存在下でも酵素活性が残存し細胞壁を合成できる特徴を有するが, 近年セフェム系薬のみならずニューキノロン系薬やカルバペネム系薬にまで耐性を示す MRSA が増加している⁷⁾。さらに, 平松らは⁸⁾ 大学病院などにおいて vancomycin (VCM) に低感受性を示す MRSA の存在を報告し注意を促している。このような現状において VCM, teicoplanin (TEIC) および arbekacin (ABK) に対する薬剤感受性の状況を調査することは, MRSA 感染症治療においてきわめて重要であると考え, 1998～2000 年度のブドウ球菌属を対象に抗菌活性の状況を検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 対象菌株

1998～2000 年度の 3 年間に佐賀医科大学附属病院で臨床材料から検出されたブドウ球菌属を対象とした (1998 年度: VCM, ABK=1,057 株, TEIC=696 株, 1999 年度: VCM, ABK, TEIC=1,204 株, 2000 年度: VCM, ABK=1,186 株, TEIC=1,164 株)。

同定検査は主に自動細菌検査装置である VITEK2 (bioMerieux-Vitek Japan, Ltd.), および WalkAway-40 (DADE BEHRING, Ltd.) を使用した。

対象菌種は MRSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus hyicus* の 17 菌種である。

2. 使用薬剤

検討した VCM, TEIC および ABK の 3 薬剤はドライプレート “栄研” (栄研化学) ですでに調整された薬剤

濃度を使用した。なお、濃度段階は ≤ 0.5 , 1, 2, 4, 8, $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ の6段階である。

3. 最少発育阻止濃度 (MIC) 測定法

薬剤感受性試験は MIC (minimum inhibitory concentration) を測定している。なお、本測定は日本化学療法学会標準法の微量液体希釈法に準じている⁹⁾。

被検菌は、 35°C で 18~24 時間血液寒天培地で培養後、滅菌生理食塩水で被検菌を直接懸濁し、McFarland No. 0.5 相当に濃度調整した。調整菌液は自動薬剤感受性測定装置 DM-1000 (長瀬産業) で自動的に被検菌 25 μL を Mueller-Hinton broth (MHB; 栄研化学) 12 mL に添加し、佐賀医大特注のドライプレート“栄研”に 100 μL ずつ分注し、 35°C 20 時間培養後、菌の発育を CCD カメラで三次元解析し判定した。

II. 結 果

1. ブドウ球菌属の検出率と菌種構成

1998~2000 年度に臨床材料から検出されたブドウ球菌属の割合を Fig. 1 に示した。

ブドウ球菌属の検出率は 3 年間を通し約 25% で第 1

位であり、腸内細菌属の検出率約 20% よりも多かった。なお、外来・入院患者由来別の検出率でも 3 年間の検出率に年次的な差は認められなかった。

ブドウ球菌属の内訳を Fig. 2 に示した。

MRSA は 3 年間を通し約 40% ともっとも多く検出され、次に MSSA の約 30%、*S. epidermidis* の約 20% であり、年次的な菌種の構成にも差はみられなかった。

2. ブドウ球菌属に対する VCM の抗菌力

1998~2000 年度の対象菌種に対する VCM の抗菌力を全体・入院・外来に区別し Table 1 に示した。

MRSA では 2000 年度に入院患者由来株で 2 株 MIC: $4 \mu\text{g/mL}$ を示す株がはじめて検出された。残りの菌株は外来患者由来株を含め、3 年度間ともにすべての菌株の MIC は $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ であった。MSSA は 3 年間、すべての菌株の MIC が $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ であった。CNS は、1998 年度の入院患者由来株で MIC: $4 \mu\text{g/mL}$ が 13 株認められ、そのうち 7 株は *S. epidermidis*, 4 株は *S. haemolyticus* であった。また、MIC: $8 \mu\text{g/mL}$ を示した *S. epidermidis* が 1 株検出された。1999 年度の入

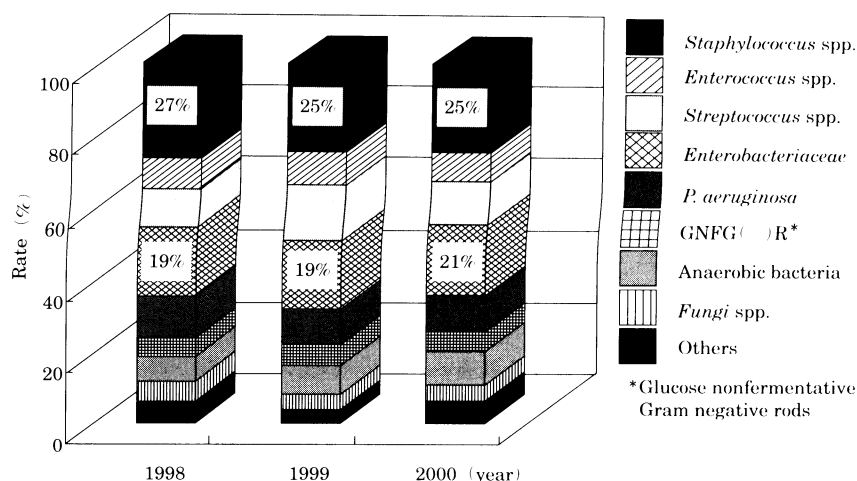


Fig. 1. Annual changes in isolated organisms.

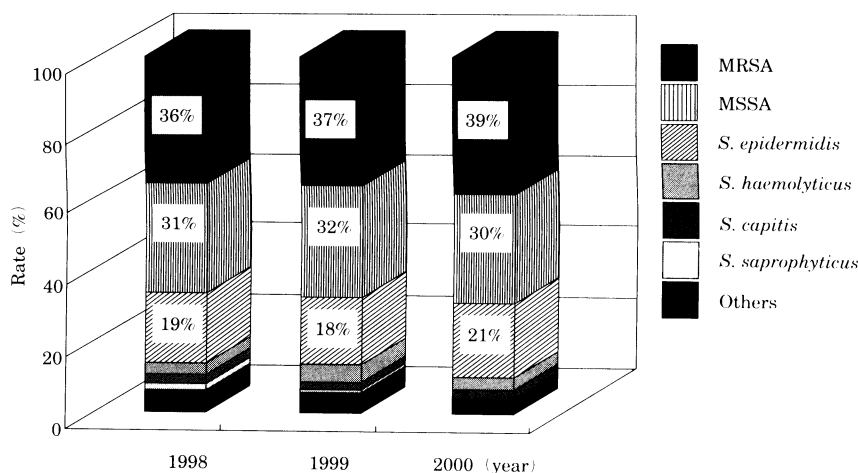


Fig. 2. Annual changes in isolated Staphylococci.

Table 1. Antibacterial susceptibility of Staphylococci to vancomycin

	1998 year MIC (µg/mL)							1999 year MIC (µg/mL)							2000 year MIC (µg/mL)						
Total	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤
MRSA	400	21	311	68				446	10	305	131				475	8	361	104	2		
MSSA	320	22	279	19				392	13	329	50				360	21	329	10			
<i>S. epidermidis</i>	185	7	28	142	7	1		222	6	26	168	21	1		229	9	47	167	6		
<i>S. capitis</i>	26	7	16	2	1			35	5	26	4				28	3	20	5			
<i>S. saprophyticus</i>	15	2	8	5				8		7	1				14	1	9	4			
<i>S. haemolyticus</i>	47	1	22	20	4			46	4	22	18	2			44	4	30	10			
<i>S. auricularis</i>	16	3	6	6	1			5	3	2					1		1				
<i>S. cohnii</i>	5	2	3					8	1	7					4		2	2			
<i>S. hominis</i>	6	1	1	4				10	1	8	1				5	2	3				
<i>S. intermedius</i>															1			1			
<i>S. lentus</i>	2		1	1				1			1										
<i>S. sciuri</i>	3		3					1	1												
<i>S. simulans</i>	12	1	10	1				5		4	1				3		2	1			
<i>S. warneri</i>	13	1	8	4				7	3	3	1				6	2	2	2			
<i>S. xylosus</i>	1		1					1			1										
<i>S. chromogenes</i>	1			1				2		1	1				2		1	1			
<i>S. lugdunensis</i>	2		2					8		7	1				13	3	10				
<i>S. hyicus</i>	2		1	1				6	1	4	1				1					1	
Inpatient	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤
MRSA	381	19	298	64				422	9	288	125				452	8	341	101	2		
MSSA	266	17	234	15				325	12	274	39				302	14	279	9			
<i>S. epidermidis</i>	166	7	26	125	7	1		203	4	23	154	21	1		209	6	43	154	6		
<i>S. capitis</i>	25	7	16	1	1			33	4	25	4				23	2	17	4			
<i>S. saprophyticus</i>	14	2	8	4				7		6	1				9		6	3			
<i>S. haemolyticus</i>	36		16	16	4			40	3	19	16	2			36	2	25	9			
<i>S. auricularis</i>	13	3	5	4	1			4	2	2					1		1				
<i>S. cohnii</i>	4	2	2					5		5					3		2	1			
<i>S. hominis</i>	5	1	1	3				8	1	7					5	2	3				
<i>S. intermedius</i>															1			1			
<i>S. lentus</i>	1			1				1			1										
<i>S. sciuri</i>	2		2					1	1												
<i>S. simulans</i>	11	1	9	1				4		4					3		2	1			
<i>S. warneri</i>	10	1	6	3				5	2	2	1				5	1	2	2			
<i>S. xylosus</i>								1			1										
<i>S. chromogenes</i>	1			1											2		1	1			
<i>S. lugdunensis</i>	2		2					7		6	1				11	3	8				
<i>S. hyicus</i>	2		1	1				4		3	1				1					1	
Outpatient	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤
MRSA	19	2	13	4				24	1	17	6				23		20	3			
MSSA	54	5	45	4				67	1	55	11				58	7	50	1			
<i>S. epidermidis</i>	19		2	17				19	2	3	14				20	3	4	13			
<i>S. capitis</i>	1			1				2	1	1					5	1	3	1			
<i>S. saprophyticus</i>	1			1				1		1					5	1	3	1			
<i>S. haemolyticus</i>	11	1	6	4				6	1	3	2				8	2	5	1			
<i>S. auricularis</i>	3		1	2				1	1												
<i>S. cohnii</i>	1		1					3	1	2					1			1			
<i>S. hominis</i>	1			1				2			1	1									
<i>S. intermedius</i>																					
<i>S. lentus</i>	1		1																		
<i>S. sciuri</i>	1		1																		
<i>S. simulans</i>	1		1					1			1										
<i>S. warneri</i>	3		2	1				2	1	1					1	1					
<i>S. xylosus</i>	1		1																		
<i>S. chromogenes</i>								2			1	1									
<i>S. lugdunensis</i>								1		1					2		2				
<i>S. hyicus</i>								2	1	1											

院患者由来株では MIC: $4\mu\text{g/mL}$ の CNS が 23 株認められ、そのうち 21 株は *S. epidermidis* であった。また、*S. epidermidis* 1 株が MIC: $8\mu\text{g/mL}$ であり 1998 年度と同様であった。2000 年度の入院患者由来株では MIC: $4\mu\text{g/mL}$ の CNS が 7 株認められ、そのうち 6 株は *S. epidermidis* であり、MIC: $8\mu\text{g/mL}$ を示す株は検出されなかった。

3. ブドウ球菌属に対する TEIC の抗菌力

3 年間の対象菌種に対する TEIC の抗菌力を全体・入院・外来に区別し Table 2 に示した。

外来患者由来株の成績は、MIC: $\geq 8\mu\text{g/mL}$ を示した株数は 3 年間で 5 株あり、そのうち、MIC: $\geq 16\mu\text{g/mL}$ の菌株は *S. epidermidis* 2 株、*S. haemolyticus* 1 株であった。一方、入院患者由来株では MIC: $\geq 8\mu\text{g/mL}$ の菌株は外来由来株に比べ 82 株ときわめて多く、そのうち *S. epidermidis* が 59 株、次に *S. haemolyticus* 12 株、MRSA 7 株の順であった。また、MIC: $\geq 16\mu\text{g/mL}$ の菌株は 1998 年度が多く 10 株であり、このうち 7 株は *S. epidermidis* であった。1999 年度は MIC: $\geq 16\mu\text{g/mL}$ を示した菌株は *S. haemolyticus* の 1 株であり、2000 年度は検出されなかった。なお、*S. epidermidis* と *S. haemolyticus* の 2 菌種は特に MIC: $4\mu\text{g/mL}$ の菌株数が他菌種に比べて多く認められた。さらに MRSA では MIC: $8\mu\text{g/mL}$ を示す低感受性株が 1998 年度 3 株、1999 年度 3 株および 2000 年度 1 株検出された。

4. ブドウ球菌属に対する ABK の抗菌力

3 年間の対象菌種に対する ABK の抗菌力を全体・入院・外来に区別し Table 3 に示した。

外来・入院患者由来株ともに MIC: $\geq 4\mu\text{g/mL}$ の菌種は MRSA, MSSA, *S. epidermidis* の 3 菌種に多く認められた。なかでも MRSA は MIC: $\geq 16\mu\text{g/mL}$ を示す株が 1998 年度 2 株、1999 年度 4 株、2000 年度 10 株と増加傾向にあった。

5. VCM と TEIC における交差耐性の検討

3 年間の対象菌種に対する VCM と TEIC の交差耐性の成績を Table 4 に示した。

対象菌種は MRSA, MSSA, *S. epidermidis*, CNS (*S. epidermidis* 以外) に区別し解析した。

1998 年度の VCM の TEIC に対する交差耐性では、TEIC の MIC: $\geq 8\mu\text{g/mL}$ で VCM の MIC: $4\sim 8\mu\text{g/mL}$ を示した菌種は、*S. epidermidis* の 7 株、CNS の 1 株であり、MRSA および MSSA ではすべて VCM の MIC は $\leq 2\mu\text{g/mL}$ であった。

1999 年度の成績で TEIC の MIC: $\geq 8\mu\text{g/mL}$, VCM の MIC: $4\sim 8\mu\text{g/mL}$ を示した菌種は、*S. epidermidis* で 15 株が認められた。

2000 年度の成績で TEIC の MIC: $\geq 8\mu\text{g/mL}$, VCM の MIC: $4\sim 8\mu\text{g/mL}$ を示した菌種は、*S. epidermidis*

1 株であった。なお、MRSA で VCM の MIC: $4\mu\text{g/mL}$ を示した菌株がはじめて 2 株認められたが、TEIC の MIC は $2\mu\text{g/mL}$ であった。

6. ポピュレーション解析の検討

2000 年度に検出された VCM: $4\mu\text{g/mL}$ を示した MRSA 2 株はともにコアグラーゼⅦ型、エンテロトキシン非産生、TSST-1: 2 倍以下であり、パルスフィールド電気泳動法で解析した結果、同一タイプの MRSA であることが判明した。なお、この 2 株は同室病棟に入院していた患者から同時期に検出された。

当院で検出した VCM: $4\mu\text{g/mL}$ の菌株を比較するために、F 18 (福岡大学微生物学分与株)、Mu 3 (順天堂大学微生物学分与株) および FDP 209 P を比較対象菌株とし、伊藤らの報告したポピュレーション解析の方法に準じて実施した¹⁰⁾。その成績を Fig. 3 に示した。

VCM の MIC: $\leq 4\mu\text{g/mL}$ では F 18 と同様な耐性を示し、VCM の MIC: $5\sim 6\mu\text{g/mL}$ では直線的な菌数の減少が見られ、F 18 および Mu 3 とは異なるパターンを示した。

III. 考 察

近年、MRSA は医療従事者の知識の向上と院内感染対策の実施により、出現頻度は減少しているが、全臨床材料からのブドウ球菌属の検出頻度は約 25% であり、そのなかで MRSA の占める割合は約 40% と、依然として院内感染菌の主要細菌である。

MRSA の出現頻度は治療薬剤の使用状況と相関的な関係がある。1980 年代初期の主要タイプであった II-B の MRSA も imipenem, cefmetazole, flomoxef などの使用により、clonotype も 1990 年代には各種抗菌薬に高度耐性を示す clonotype II-A に変化し、現在の主流菌株となった¹⁰⁾。

現在の MRSA に対しては VCM, TEIC, ABK の 3 薬剤が有効薬として使用されている。そこで、VCM, TEIC, ABK の 3 薬剤を対象にブドウ球菌属に対する抗菌力を把握することは重要な意義があると考えた。そこで、1998~2000 年度の 3 年間の年次的な感受性の推移を検討した。なお、ブドウ球菌属に対する耐性の基準¹¹⁾は NCCLS では VCM: $\leq 4\mu\text{g/mL}$ (感受性; S), $8\sim 16\mu\text{g/mL}$ (中間; I), 耐性 $\geq 32\mu\text{g/mL}$ (耐性; R), TEIC: $\leq 8\mu\text{g/mL}$ (感受性; S), $16\mu\text{g/mL}$ (中間; I), 耐性 $\geq 32\mu\text{g/mL}$ (耐性; R) のカテゴリーが設定されている。しかし、このカテゴリーでは非現実的との報告があるため¹⁰⁾、MIC のみで成績を比較した。

VCM や TEIC は、ともに細胞壁合成を阻害するグリコペプチド系薬である。作用機序は、細胞膜外側表面に輸送されたムレイン単体の D-Ala-D-Ala に結合することで立体障害を生みだし、トランスグリコシレーションを阻害する。3 年間の VCM と TEIC に対する抗菌活性の結果では、VCM についてはブドウ球菌属の大部分

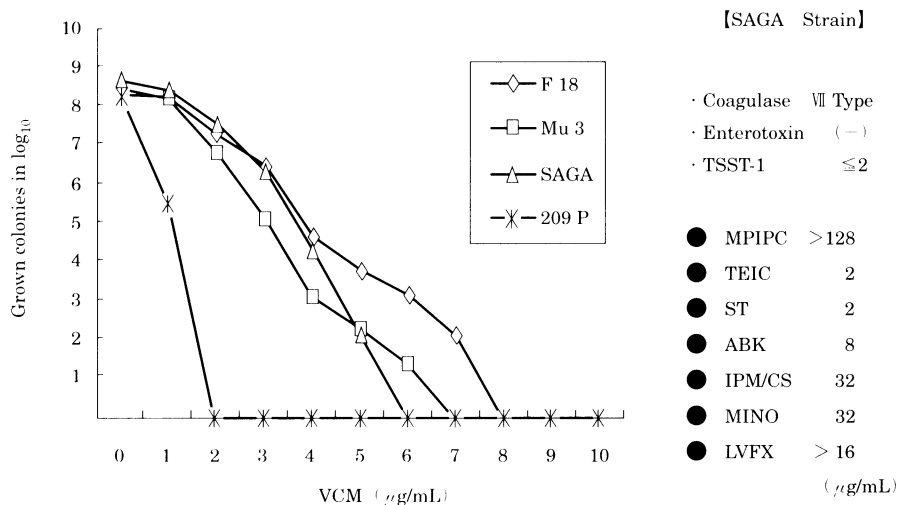
	1998 year							1999 year							2000 year						
	MIC (µg/mL)							MIC (µg/mL)							MIC (µg/mL)						
	No.	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No.	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No.	≤0.5	1	2	4	8	16≤
Total	of strains							of strains							of strains						
MRSA	272	59	158	48	4	3		447	106	232	99	7	3		475	245	185	43	1	1	
MSSA	199	131	57	9	2			392	240	133	18	1			360	302	50	8			
S. epidermidis	133	15	16	31	35	28	8	206	43	44	62	44	12	1	207	44	42	66	42	13	
S. capitis	7	6	1					35	28	5	1	1			28	26	2				
S. saprophyticus	5	4			1			8	7		1				14	10	4				
S. haemolyticus	31	3	4	8	10	4	2	46	2	10	15	12	6	1	44	1	8	25	9	1	
S. auricularis	13	6	2	1	3		1	5	4			1			1	1					
S. cohnii	2	1	1					8	4	3	1				4	1	1	2			
S. hominis	6	3		2	1			10	6	3			1		5	5					
S. intermedius															1		1				
S. lentus	2	1	1					1		1											
S. sciuri	3		2	1				1		1											
S. simulans	3	3						5	4			1			3	1	2				
S. warneri	11	4	4	2			1	7	7						6	2	2	1			
S. xylosus	1			1				1	1												
S. chromogenes	1						1	2	1		1				2	1			1		
S. lugdunensis	2	2						8	8						13	13					
S. hyicus	2	1		1				6	5	1					1				1		

	No.	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No.	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No.	≤0.5	1	2	4	8	16≤
Inpatient	of strains							of strains							of strains						
MRSA	258	55	149	47	4	3		423	99	219	95	7	3		452	227	180	43	1	1	
MSSA	161	107	47	6	1			325	205	106	14				302	254	42	6			
S. epidermidis	123	14	12	30	32	28	7	187	36	40	60	39	12		187	36	40	60	39	12	
S. capitis	7	6	1					33	26	5	1	1			23	22	1				
S. saprophyticus	5	4			1			7	6		1				9	6	3				
S. haemolyticus	27	2	4	7	9	4	1	40	1	9	14	9	6	1	36	1	6	19	9	1	
S. auricularis	10	5	2	1	1		1	4	3			1			1	1					
S. cohnii	2	1	1					5	2	3					3	1		2			
S. hominis	5	3		2				8	6	2					5	5					
S. intermedius															1		1				
S. lentus	1	1						1</													

	1998 year MIC (µg/mL)							1999 year MIC (µg/mL)							2000 year MIC (µg/mL)						
Total	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤	No. of strains	≤0.5	1	2	4	8	16≤
MRSA	401	227	99	47	21	5	2	447	174	198	50	16	5	4	475	154	192	87	22	10	10
MSSA	320	272	31	13	1	3		392	306	73	9	2	1	1	360	227	88	41	1	2	1
<i>S. epidermidis</i>	185	151	23	10		1		222	159	25	29	8		1	229	155	30	21	19	2	2
<i>S. capitis</i>	26	26						35	28	6	1				28	25	2				
<i>S. saprophyticus</i>	15	15						8	8						14	13	1				
<i>S. haemolyticus</i>	47	47						46	41	4	1				44	42	2				
<i>S. auricularis</i>	16	14	1	1				5	5						1	1					
<i>S. cohnii</i>	5	5						8	7	1					4	3			1		
<i>S. hominis</i>	6	6						10	10						5	5					
<i>S. intermedius</i>															1	1					
<i>S. lentus</i>	2		1				1	1				1									
<i>S. sciuri</i>	3	2	1					1	1												
<i>S. simulans</i>	12	12						5	4					1	3	2	1				
<i>S. warneri</i>	13	12				1		7	7						6	6					
<i>S. xylosus</i>	1					1		1	1												
<i>S. chromogenes</i>	1	1						2	1	1					2	1	1				
<i>S. lugdunensis</i>	2	2						8	8						13	12	1				
<i>S. hyicus</i>	2	1	1					6	3	2	1				1		1				

Table 4. Annual changes in antibacterial cross-resistance of Staphylococci to vancomycin and teicoplanin

Species		1999 year					1999 year vancomycin ($\mu\text{g/mL}$)					2000 year				
		≤ 0.5	1	2	4	8	≤ 0.5	1	2	4	8	≤ 0.5	1	2	4	8
MRSA	≤ 0.5	2	56	1			7	92	7			5	210	35		
	1	7	115	36			1	157	74			3	131	46		
	2	3	25	20			2	51	46				20	21	2	
	4		1	3				5	2					1		
	8		2	1					3					1		
	≥ 16															
MSSA	≤ 0.5		120	5			13	213	14			21	277	4		
	1		51	6				109	24				44	6		
	2		4	5				7	11				8			
	4	1	1						1							
	8															
	≥ 16															
<i>S. epidermidis</i>	≤ 0.5	1	9	5			5	16	21			8	25	11		
	1		5	11				6	35	2		1	13	31		
	2	1	1	29			1	1	37	2			5	68	3	
	4		2	32	1			2	38	3			4	43	2	
	8			25	3			1	29	5	1			14	1	
	≥ 16		1	3	3	1			8	9						
Other-CNS	≤ 0.5	5	23	3			15	56	6			11	51	7		
	1	2	8	1			1	10	3			3	8	8		
	2		3	5				2	2			1	24	5		
	4			5				1	2				4	5	1	
	8			1					1				1			
	≥ 16			1	1											



MIPIC: oxacillin, TEIC: teicoplanin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, ABK: arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, MINO: minocycline, LVFX: levofloxacin

Fig. 3. Population analysis.

は MIC が $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ であり良好な抗菌力が認められた。ただ、一部の菌株 (VCM の MIC: $4 \mu\text{g/mL}$ を示したのは MRSA 2 株, *S. haemolyticus* 6 株, *S. capitis*, *S. auricularis*, *S. hyicus* 各 1 株であり, VCM の MIC: $8 \mu\text{g/mL}$ を示したのは *S. epidermidis* 2 株) で低感受性化の傾向がみられ、この傾向は *S. epidermidis* で多く認められた。一方、TEIC は VCM に比べ MIC:

$\geq 4 \mu\text{g/mL}$ の菌株が多く存在した。特に TEIC の MIC: $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ の菌株は、MRSA 7 株, *S. epidermidis* 62 株, *S. haemolyticus* 14 株, *S. auricularis*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. chromogenes* 各 1 株であった。これらの成績を比較すると、VCM と TEIC は同じ作用機序と考えられているが、実際には両者に違いがあることを指摘する報告^{10, 12)}を肯定した成績といえる。西野ら

も¹³⁾TEICの殺菌作用は強くないことを報告している。

ABKは細胞内のリボゾームに結合してその細胞合成を阻害するアミノグリコシド系薬であり、VCMやTEICとは作用機序が異なる。ABKの3年間の成績では、ABKのMICが $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ の菌株は、MRSA 36株、MSSA 8株、*S. epidermidis* 6株、*S. lentus*、*S. simulans*、*S. warneri*、*S. xylosus* 各1株であった。この成績は木村らの報告⁷⁾と比較すると、VCMやTEICでは同様であったが、ABKに対する低感受性株の出現は当院の方が高かった。1993年代、当院ではABK低感受性株の検出率が高く、この年代のABK低感受性株はすべてコアグラゼⅦ型であった¹⁴⁾。その後、当院ではコアグラゼⅦ型のABK低感受性株は激減したかに思えたが、いまだにわずかながら存在していることが確認された。

2000年度に検出したVCMのMIC: $4 \mu\text{g/mL}$ のMRSA 2症例についてその臨床背景を述べる。

症例1は84歳男性、結節性動脈周囲炎、肺出血、心不全、急速進行性糸球体腎炎を合併した患者で、平成13年1月中旬より 39°C の発熱が持続し、各種抗菌薬の投与（VCMの投与なし）を2月13日まで受けるも改善せず当院に転院となった。前病院で検査した抗好中球細胞質抗体が563 EUと高値であることが判明したため、結節性動脈周囲炎と診断し、3月2日よりステロイドによる治療を開始した。その後、呼吸困難、心不全および腎機能低下が認められ種々の治療が実施された。なお、この期間は抗菌薬の投与は行われなかった。細菌検査の成績では治療が実施されている間は有意菌の検出はできなかったが、3月21日に提出された吸引痰より本菌を1回検出した。しかし、その後患者の容態が悪化し3月29日に永眠された。

症例2は79歳、男性で肺気腫（慢性呼吸不全）、心不全を合併した患者であった。平成13年3月19日に急性気道感染症による増悪により緊急入院となった。この時の血液検査ではCRP: 7 mg/dL 、WBC: $9,200/\mu\text{L}$ 、細菌検査では*Haemophilus influenzae* $1 \times 10^7 \text{ cfu/mL}$ 、*Klebsiella pneumoniae* $4 \times 10^6 \text{ cfu/mL}$ が検出されたため、ceftriaxoneおよびclindamycinの抗菌薬を7日間投与された。3月26日の吸引痰より本菌を検出した。なお、このときのCRP: 1.7 mg/dL 、WBC: $7,500/\mu\text{L}$ であり、抗菌薬は投与されず経過観察のみ行われたが、4月2日の吸引痰より再び本菌を検出したため、ABK、sulbactam/ampicillin、TEICの3剤が12日間投与された（血液検査成績ではCRP: 3 mg/dL と若干の増加を認めた）。その後は患者の容態も安定していたが継続して本菌が検出されたため sulfamethoxazole-trimethoprim と rifampicin の併用で除菌した。

ブドウ球菌属のなかでもMRSA感染症患者に有効な抗菌薬としてはVCM、TEIC、ABKがあげられる。今

回の成績では、これらの抗菌薬に対しても低感受性を示す菌株が認められた。特にTEICはVCMに比べ耐性株が出現しやすいとの報告があり¹⁵⁾、われわれの報告でも低感受性株がTEICに多かった。また、ABKについては地域特異性がいまだ継続して認められた。

VCMとTEICに関する交差耐性の成績では*S. epidermidis*で一部認められたのみであり、MRSAでは認められなかった。Shlaseらは¹⁶⁾、TEIC耐性株をさらに高濃度のTEICで選択すると、VCMに対する耐性度も同時に上昇するが、VCMで選択した場合には、VCM耐性株は得られなかったと報告している。当院ではMRSAの治療にTEICを使用する症例が少なかったことより、両薬剤に対する耐性株の出現はなかったものと考えられた。

現在、MRSAをはじめ vancomycin-resistant enterococci (VRE)、extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) 産生菌などの耐性菌が注目されているが、これらの耐性菌を検出するには細菌検査室の役割はきわめて高い。そのため検査データを絶えず監視しながら院内感染対策としての早期対応の呼びかけを積極的に進めることが細菌検査室の存在意義を高めるものと考えている。

文 献

- 1) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 他: 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, 上藤和治, 宇塚良夫, 他: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌, 第1報 β -lactam 剤感受性について。Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 3) 松本慶蔵, 上藤和治, 宇塚良夫, 他: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌, 第2報 β -lactam 剤以外の抗生物質感受性及び多剤耐性菌の現状と治療への考察。Chemotherapy 32: 517~526, 1984
- 4) 松本慶蔵, 上藤和治, 宇塚良夫, 他: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌, 第3 コアグラゼ型分類における検体別, 地方別, 施設別検討および薬剤感受性成績。Chemotherapy 32: 527~533, 1984
- 5) Hartman B J, Tomasz A: Low-affinity penicillin-binding protein associated with β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. Journal of Bacteriology. 158: 513~516, 1984
- 6) Reynolds P E, Fuller C: Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*; presence of identical additional penicillin-binding protein in all strains examined. FEMS Microbiological Letter. 33: 251~254, 1986
- 7) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベランス。その1 1998年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌。日化療会誌 48: 585~609, 2000
- 8) Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al.: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylo-*

- coccus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 350: 1670~1673, 1997
- 9) 日本化学療法学会: 微量液体希釈法による MIC 測定 (微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
 - 10) 伊藤輝代, 花本秀明, 平松啓一: *Staphylococcus aureus* の vancomycin および methicillin 耐性。日化療会誌 48: 7~23, 2000
 - 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4th ed. Approved Standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa, 2000
 - 12) Hanaki H, Kuwahara A, Boyle-Vavra S, et al.: Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu 3 and Mu 50. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 42: 199~209, 1998
 - 13) 西野武志, 藤井博昭, 永平和宏, 他: Teicoplanin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。Chemotherapy 41 (S-2): 62~77, 1993
 - 14) 永沢善三, 草場耕二, 田辺一郎, 他: 佐賀医科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) 感染症について—コアグラゼⅦ型株の急増—。感染症学雑誌 67: 45~51, 1993
 - 15) 松本文夫, 森田雅之, 佐野堅一, 他: ポリペプチド系—バンコマイシン, テイコプラニン—。化学療法の領域 11 (S-1): 232~237, 1995
 - 16) Shlaes D M, Shlaes D H: Teicoplanin selects for *Staphylococcus aureus* that is resistant to vancomycin. Clin. Infect. Dis. 20: 1071~1072, 1995

Annual changes in the sensitivity of genus *Staphylococcus* derived from clinical materials to vancomycin, teicoplanin, and arbekacin

Zenzo Nagasawa^{1,3)}, Kouji Kusaba¹⁾, Yutaka Tajima¹⁾, Jutarō Tadano¹⁾,
Yosuke Aoki²⁾ and Ariaki Nagayama³⁾

¹⁾ Department of Laboratory Medicine, Saga Medical School Hospital, 5-1-1 Nabeshima, Saga 849-8501, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, Saga Medical School

³⁾ Department of Microbiology, School of Medicine, Fukuoka University

We studied drug of genus *Staphylococcus* found in clinical materials in fiscal years 1998, 1999, and 2000 for vancomycin, teicoplanin, and arbekacin. For vancomycin, 1 isolate of *Staphylococcus epidermidis* derived from an inpatient in 1998 and 1999 was found to be resistant up to 8 µg/mL. Two isolates of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to 4 µg/mL were first found in 2000. For teicoplanin, 12 isolates and 18 isolates that showed resistance at ≥16 µg/mL were obtained from Coagulase-negative *Staphylococcus* sp. in 1998 and 1999, and most were *S. epidermidis*. For arbekacin, 3 isolates in 1998, 7 isolates in 1999 and 13 isolates in 2000 were resistant at ≥16 µg/mL and many belonged to MRSA. The detection of genus *Staphylococcus* was about 25% in each of these 3 years. In genus *Staphylococcus*, MRSA accounted for the largest portion of about 40%, MSSA accounted for about 30%, and *S. epidermidis* accounted for about 20%.