

1)-② 分離状況と薬剤感受性

新潟大学医学部附属病院検査部

尾崎京子

Frequency of Clinical Isolates and Antimicrobial Susceptibility of
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in
Niigata University Hospital

Kyoko OZAKI

Department of Laboratory Medicine,
Niigata University Hospital

In Niigata University Hospital, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was isolated from 1981. After that, it increased year by year. The frequency of MRSA in all *S. aureus* isolated from inpatients was 73.3% (305/415) in 1988, but has never increased up to recently. The isolates of MRSA from outpatients were only 96 strains (24.2%) in the year. MRSA was frequently isolated from sputum and pus. Most strains of MRSA were coagulase type II (51.1%) and IV (46.4%) in the 1988 study. In 1992, type II strains have become 84.9% of all MRSA isolates.

Almost of all MRSA strains were resistant to β -lactam antibiotics, erythromycin and clindamycin. 65.4% of MRSA strains were resistant to ofloxacin. On the other, 72.9% of MRSA strains were sensitive to minocyclin, and almost sensitive to arbekacin, vamcomycin and sulfamethoxazole-trimethoprim.

Key words: MRSA, Coagulase type, Antimicrobial susceptibility

MRSA, コアグララーゼ型, 薬剤感受性

国内においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) が検出され始めてから, すでに10年以上が経過した. この間 MRSA については, 耐性機序の解明¹⁾, 臨床的背景や治療法²⁾, 臨床材料からの分離状況³⁾⁴⁾, 感染予防対策⁵⁾ など多くの検討が行われてきた. しかし大病院から始まった MRSA 感染症は, 最近では中小規模病院におよび, 院内感染や難治感染症として大きな問題となっている.

新潟大学医学部附属病院においても, MRSA は1981年より分離され始め, 以後急速に増加した. この間の分

離状況については, 著者らが第442回本学会のシンポジウムで発表したとおりである³⁾. その後, 院内感染対策委員会を中心に様々な対応策がとられてきたが, 現在でも MRSA は高率に分離されており, 減少傾向はみられていない.

本稿では, 当院における MRSA の分離状況の現状と, 最近の MRSA の薬剤感受性について報告する.

1. 方 法

対象は, 当院検査部にて各種臨床材料より分離された

Reprint requests to: Kyoko OZAKI,
Department of Laboratory Medicine,
Niigata University Hospital,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部附属病院検査部

尾崎京子

S. aureus である。集計に際しては、同一患者の重複株は除外した。*S. aureus* の同定は、グラム陽性球菌で、カタラーゼ陽性、マンニト食塩培地の発育陽性、コアグラーゼ産生性陽性（ウサギプラズマ“栄研”および PS ラテックス“栄研”）などの性状により行った。

MRSA の判定については、1986年頃までは昭和一濃度ディスク法により、cefazolin (CEZ) などセフェム系を含めた多剤耐性株を MRSA とした。その後は、methicillin (DMPPC), ceftizoxime (CZX) のディスク感受性（昭和法）、oxacillin (MPIPC) 1 μg 含有ディスクの感受性（NCCLS 法）などにより判定した。1991年からは、化学療法学会 MIC 測定標準法である微量液体希釈法⁶⁾により感受性試験を行っており、MRSA の判定もそれに従った。すなわち 2% NaCl 加 CSMHB にて、MPIPC に対し 4 μg/ml 以上の MIC (minimum inhibitory concentration) 値を示した *S. aureus* を MRSA とした⁶⁾。

コアグラーゼ型別はブドウ球菌コアグラーゼ型別用免疫血清「生研」(デンカ生研)を用い実施した。

薬剤感受性試験は、微量液体希釈法 (MIC-2000, フロースプレート“栄研”を使用)により MIC の測定を行った。測定した薬剤は、benzylpenicillin (PCG), MPIPC, ampicillin (ABPC), CEZ, flomoxef (FMOX), imipenem (IPM), erythromycin (EM), clindamycin (CLDM), minocycline (MINO), ofloxacin (OFLX), netilmicin (NTL), arbekacin (ABK), vancomycin (VCM), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST 合剤) の14剤である。

2. 結 果

2-1. MRSA の分離状況

A. 分離頻度

図 1 は、当院における *S. aureus* の分離株数とそれに占める MRSA の割合を示す。1981年に5株検出された MRSA は、その後 *S. aureus* の分離株数の増加と共に急増して来た。MRSA の多くは入院患者由来であり、1988年には *S. aureus* の73.5%を占めるに至ったが、その後は横這いとなり、増加はみられていない

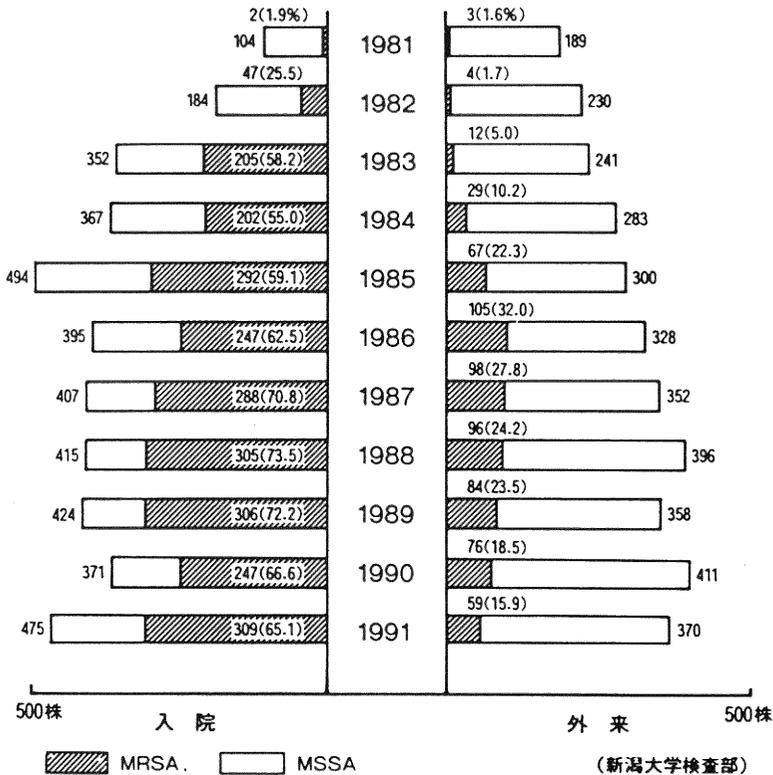


図 1 MRSA の分離頻度

い. 外来患者の由来株は, 1986年の32%をピークに減少してきている。

1981年に入院病棟の一診療科から検出された MRSA は, 翌1982年は12科, 1983年は17科と広がり, 1986年

以降はほぼ全診療科から検出されるようになった。検出頻度も初期の頃は診療科間で0~90%以上と差があったが, 1986年以降は次第に均等化している。一方, 外来での検出は, 特定の数科に集中しているものの, 外来診

表 1 診療科別 MRSA 分離頻度 1991 年

診療科	入 院		外 来	
	<i>S. aureus</i>	MRSA 株数 (%)	<i>S. aureus</i>	MRSA 株数 (%)
A内科	27	22 (81.5)	}	36
B内科	63	35 (55.6)		
C内科	13	6 (46.2)		
D内科	31	22 (71.0)		
E	48	31 (64.6)	9	2
F外科	33	31 (93.9)	}	2
G外科	19	13 (68.4)		
H外科	17	12 (70.6)		
I外科	34	29 (85.3)		
J外科	17	11 (64.7)	18	3 (16.7)
K	34	18 (52.9)	39	9 (23.1)
L	21	16 (76.2)	7	5
M	18	12 (68.4)		
N	69	40 (58.0)	3	1
O	1	0	20	9 (45.0)
P	23	10 (43.5)	236	24 (10.1)
その他	7	1		
合 計	475	309 (65.1)	370	59 (15.9)

表 2 検査材料別 MRSA 分離状況 1991 年

検査材料	入 院		外 来	
	<i>S. aureus</i>	MRSA 株数 (%)	<i>S. aureus</i>	MRSA 株数 (%)
喀痰	135	88 (65.2)	28	5 (17.9)
膿	103	73 (70.9)	70	14 (20.0)
咽頭粘液	71	37 (52.1)	58	2
鼻腔粘液	55	30 (54.5)	17	3
尿	25	21 (84.0)	6	4
血管内カテ先	15	13 (86.7)	1	1
血液	13	11 (84.6)	0	
耳漏	10	3	166	19 (11.4)
眼	15	10	20	9 (45.0)
その他	33	23	4	2
合 計	475	309 (65.1)	370	59 (15.9)

療でも配慮しなければならないと思われる。表1に1991年の診療科別分離頻度を示した。

B. 検査材料

1991年に分離されたMRSAを検査材料別にみると、入院例では喀痰、膿検体が65~70% (*S. aureus* に対する割合)と株数、頻度も高く、咽頭、鼻腔で約50%であった(表2)。尿、血液、血管留置カテーテルでは株数は少ないものの、大半がMRSAであった。外来患者株は、これまで耳漏と眼由来検体が高い頻度を示していたが、前者でのMRSAは11.4%であり、最近減少してきている。

C. MRSA 陽性患者数

図2は、過去3年間におけるMRSA陽性患者数を、重複例を除外し、3か月ごとに集計したものである。入院例では、冬期(1~3月)が145名、夏期(7~9月)が92名(1990年~1992年の3年間合計)と、冬期に有意に多い傾向がみられた($p < 0.05$)。1989年以降、各年の月平均患者数は、入院がそれぞれ15.4、12.8、13.8名で、外来が6.2、5.6、4.4名であった。

2-2. コアグララーゼ型別の推移

MRSAのコアグララーゼ型別を1988、1990、1992年

の1~6月に分離された株で検討したところ、II型が51.1%から84.9%へと増加し、IV型が46.6%から5.7%へと減少していた(図3)。そのほか、III型、VIII型が若干分離されているもののその数は少なく、当院においてはII型株が主流と思われた。

2-3. 薬剤感受性

表3は、1992年1~6月に分離されたMRSA 188株に対する、各種抗菌剤の抗菌力を示したものである(微量液体希釈法)。

β -ラクタム剤では、いずれの薬剤においてもMIC値は高く(耐性がある)、MIPICは全株とも16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した。IPMでは4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の株が17.6%みられるが、基本的には耐性と考えられる。EM、CLDMの抗菌力も弱かった。

OFLXで、2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を示した株は、33.5%認められたにすぎず、MIC₅₀も16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高かった。MINOでは二峰性を示し、2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の株は71.8%に認められ、MIC₅₀も0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。NTLは、MIC₅₀が1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MIC₉₀が8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的良好

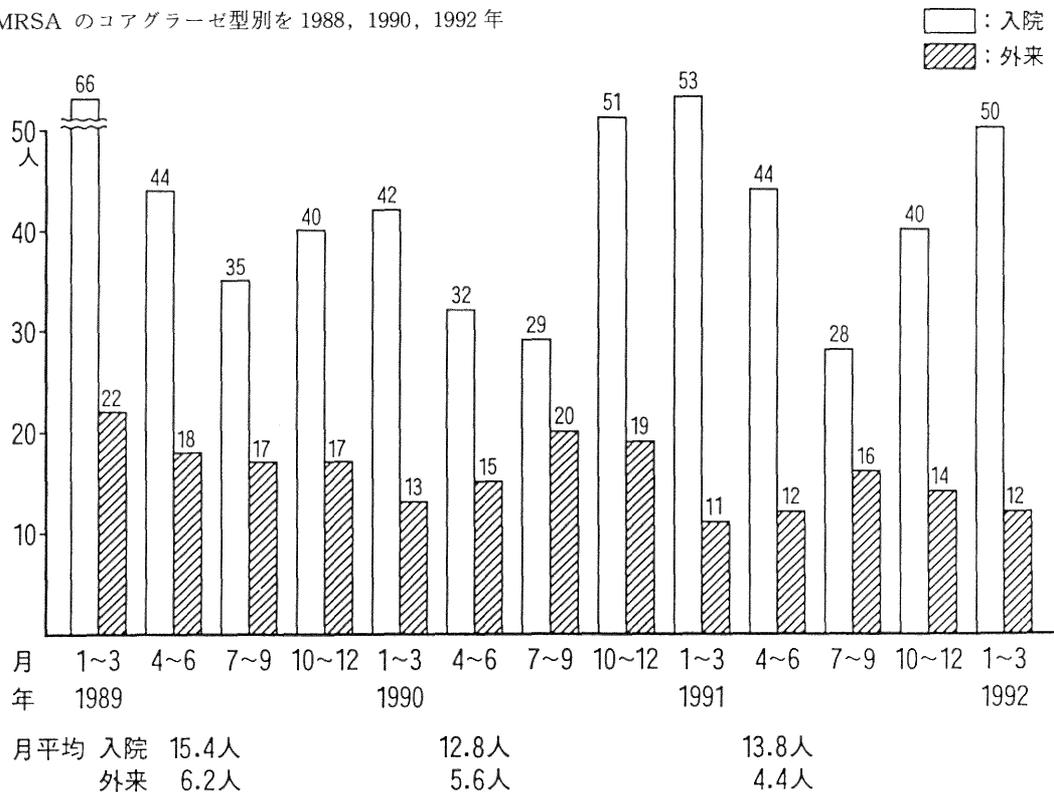


図2 MRSA 陽性患者数

表 3 MRSA の薬剤感受性 188 株 1992. 1-6

MIC $\mu\text{g/ml}$	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	≥ 32	MIC ₅₀	MIC ₉₀
PCG					1 (0.5)	11 (6.4)	28 (21.3)	148 (100)	≥ 32	≥ 32
MPIPC							2 (1.1)	186 (100)	≥ 32	≥ 32
ABPC						3 (1.6)	41 (23.4)	144 (100)	≥ 32	≥ 32
CEZ				4 (2.1)	10 (7.4)	4 (9.6)	5 (12.2)	165 (100)	≥ 32	≥ 32
FMOX				1 (0.5)	16 (9.0)	18 (18.6)	5 (21.3)	148 (100)	≥ 32	≥ 32
IPM	16 (8.5)	7 (12.2)	4 (14.4)	5 (17.0)	1 (17.6)	7 (21.3)	10 (26.6)	138 (100)	≥ 32	≥ 32
EM	1 (0.5)	3 (2.1)	1 (2.6)			1 (3.1)	182** (100)		≥ 16	≥ 16
CLDM	25 (13.3)						163** (100)		≥ 16	≥ 16
OFLX		31* (16.5)	24 (29.3)	8 (33.5)	2 (34.6)	2 (35.6)	88 (82.4)	33 (100)	16	≥ 32
MINO	121 (64.3)	12 (70.7)	2 (71.8)		2 (72.9)	20 (83.5)	27 (97.9)	4 (100)	≤ 0.25	16
NTL		70* (37.2)	34 (55.3)	33 (72.9)	27 (87.2)	16 (95.7)	5 (98.4)	3 (100)	1	8
ABK		56* (29.8)	88 (76.6)	26 (90.4)	12 (96.8)	5 (99.5)	1 (100)		1	2
VCM		10* (5.3)	166 (93.6)	12 (100)					1	1

* : $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$, ** : $\geq 16 \mu\text{g/ml}$

MIC $\mu\text{g/ml}$	$\leq 0.63^*$	1.25	2.5	5	10	20	40	≥ 80	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ST合剤 n=118	92 (78.0)	22 (96.6)			4 (100)				≤ 0.63	1.25

* ; trimethoprim/sulfamethoxazole = 1:19

() 内は累積百分率

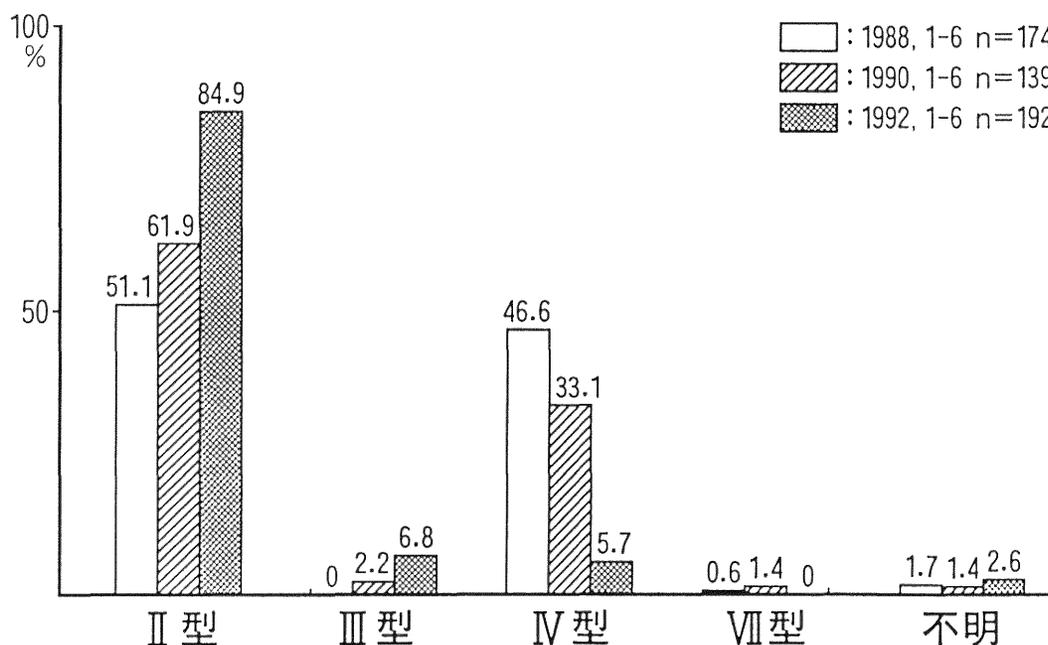


図3 コアグララーゼ型別の推移

な抗菌力を示した。

一方、ABKの抗菌力は、 $2\mu\text{g/ml}$ 以下の株が90.4%に認められ、 $\text{MIC}_{50.90}$ もそれぞれ $1\mu\text{g/ml}$ 、 $2\mu\text{g/ml}$ と優れていた。また $16\mu\text{g/ml}$ のMICを示した株が1株みられたが、それ以上の株は認められなかった。VCMは全株 $2\mu\text{g/ml}$ 以下であり、優れた抗菌力を示した。ST合剤も $1.25\mu\text{g/ml}$ で96.6%、 $10\mu\text{g/ml}$ で100%阻止と抗菌力は良好だった。

3. 考察と結論

MRSAの β -ラクタム剤に対する耐性機構として、 β -ラクタム剤に親和性の低いペニシリン結合蛋白(PBP)2'の産生が重要であることが広く知られている¹⁾。しかし臨床細菌検査では、PBP2'やこの構造遺伝子である*mecA*を直接検出することは現在のところ困難なため、MRSAの判定は薬剤感受性検査によって行われているのが現状である。国内ではDMPPCによりMRSAを判定していたが、最近ではMPIPCが判定薬剤として推奨されている⁶⁾⁷⁾。我が国ではMRSAに対する感受性検査法の対応が大変遅れていたこともあり、国内での最初の検出時期は明らかではない。1970年代後半より入院患者からの分離報告例がみられるようになったことから、この頃より検出され始め、1980年代に入り蔓延したもの

と考えられている⁸⁾。

当院で*S. aureus*のCEZ耐性株が初めて分離されたのが1981年であるが、同剤ではMRSAの「中等度耐性株」が検出されていない可能性もあり、正確な時期は不明である。*S. aureus*の分離株数の増加傾向からみて、1980年代の初期から急増したことは間違いはないが、実際は統計を上回るMRSAが分離されていた可能性もある。

MRSAの分離頻度については施設間差が指摘されているが、小栗⁹⁾によれば、東京都内および近隣地域の26施設の共同研究から、1988年～1990年の3年間で年度とともに施設間の差は縮まってきたという。そして、多くの施設が*S. aureus*の50～60%にMRSAを認めており、他の文献と合わせMRSAの頻度は50～70%が頭打ちと考えられると考察している。当院でも、1988年には*S. aureus*の73.5%を占めるに至ったが、その後は60%台となり増加はみられていない。しかし減少しているかどうかは、さらに今後の成績を待たなければならない。

コアグララーゼ型別は、MRSA院内感染の疫学調査にしばしば利用されている。我々も1988、1990、1992年と、年次別にMRSAのコアグララーゼ型別を行ってきた。その結果、1988年ではII型とIV型が主流であった

が, 1992 年ではⅣ型が減少し, Ⅱ型が主流となった。Ⅳ型の減少は, それが主であった耳漏からの分離頻度が減少したこと, 皮膚科領域でもⅡ型が増加していることなどが原因と考えられる。Ⅱ型は全国的にも主流となっており¹⁰⁾, 一部の地域で増加しているⅦ型¹¹⁾はわずかなのである。このⅦ型が限定された地域のものであるか, あるいは全国的な広がりをみせるのかどうかは, さらに今後の疫学調査が必要であろう。

MRSA の薬剤感受性についても, この10年間にかなりの変化がみられている。1992 年の分離株ではβ-ラクタム剤, EM, CLDM に対し多くが耐性である。OFLX の耐性株は以前は少なかったが, 当院では1988 年頃より急速に耐性化が進んだものと思われる²⁾¹²⁾。同様な傾向は小栗⁹⁾や小林ら¹⁰⁾の成績にもみられ, 全国的なものと考えられる。MINO については, 逆に過去のほうが耐性株が多く, 1985 年以前の分離株で MIC 1 μg/ml 以下を示したのは約30%に過ぎない²⁾。これは全国的傾向とは異なっており, 理由は不明であるが, おそらく当時の院内での流行株なのであろう。

現在最も抗菌力の優れた薬剤は, ABK, VCM, ST 合剤である。特に ABK, VCM は最近認可された注射剤であり, 今後臨床的な治療効果が期待される。過去の成績と比較しても, 現在まで良好な抗菌力を維持していると考えられるが²⁾¹²⁾, ABK に対してはやや MIC が高い株もあり, 注意が必要である。

MRSA は院内感染として社会問題にもなっており, 医療従事者の関心も強いが, いまだに減少の兆しはみられていない。MRSA はすでに病院内に定着しているものと考えられ, 新薬の開発だけでは減少させることは困難なのかもしれない。院内感染防止対策に努力を払いながら, 今後の動向に注目したい。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 本論文をご校閲賜りました新潟大学医学部検査診断学教室岡田正彦教授に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Ubukata, K., et al.: Occurrence of a β-Lactam inducible-penicillin-binding proteins in methicillin-resistant Staphylococci. Antimicrob. Agents Chemother, 27: 851~857, 1985.
- 2) 和田光一, 他: 多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症の検討. Chemotherapy, 35: 213~218, 1987.

- 3) 尾崎京子, 他: 新潟大学医学部附属病院における MRSA 感染症の現状. 新潟医学会雑誌, 103: 712~716, 1989.
- 4) 小栗豊子, 他: 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.
- 5) 紺野昌俊, 編: MRSA 感染症のすべて. 医薬ジャーナル社, p. 280~294, 1991.
- 6) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告: 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法). Chemotherapy, 38: 102~105, 1990.
- 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Approved Standard M2-A4, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 4th edn. NCCLS, Villanova, Pennsylvania, 1990.
- 8) 紺野昌俊, 編: MRSA 感染症のすべて. 医薬ジャーナル社, p. 34~65, 1991.
- 9) 小栗豊子: MRSA の検出状況と薬剤感受性の推移—東京都内および隣接地域の26施設, 3年間の成績—. 日本臨床, 50: 952~960, 1992.
- 10) 小林寛伊, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 院内感染対策に関する研究. 平成2年度科学研究費補助金 [総合研究 (A)] 研究成果報告書, p. 1~24, 1991.
- 11) 向野賢治, 他: 福岡市圏の病院・診療所より分離された MRSA 株の検討. 日本臨床, 50: 970~974, 1992.
- 12) 和田光一, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する各種抗菌剤の抗菌力及びコアグラセ型別に伴うアミノ配糖体系薬剤の抗菌力の差の検討. —1982年から1986年までの分離株と最近6カ月間の分離株との比較—. Jpn. J. of Antibio., 43: 219~227, 1990.

2. 臨 床

村川 MRSA については, 診療各科どこでも問題は極めて深刻です。今回は日頃からこの問題に熱心に取り組んでいる先生方から臨床各科の MRSA 感染症についてお話していただき, そのあと予防対策に関してご発表をお願いしてあります。

臨床では, いろいろ悩みをお持ちだと思います。そこで各シンポジストには, どう考えているか, どう治療す

ればよいのか、というような最大公約数的な質問をあらかじめお示ししておきました。ですから、各演者は皆さ

んがぜひ聞きたいという点に触れて下さるものと思います。

2)-① MRSA 菌血症

新潟大学医学部第二内科

和田 光一・荒川 正昭

A Clinical Study of Bacteremia Caused by Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

Kouichi WADA and Masaaki ARAKAWA

Department of Medicine (II),
Niigata University School of medicine

28 cases of bacteremia due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were studied. All cases had severe underlying diseases. The foci of MRSA bacteremias were blood access in 18, skin and soft tissue abscess in 9 and deep tissue abscess in 3.

In the study, 10 cases died and the average duration from onset to death was 10.2 days. The prognosis was significantly better in patients administrated effective antibiotics ($MIC \leq 3.13 \mu\text{g/ml}$).

According to these results, arbekacin or vancomycin should be administrated to MRSA bacteremia in early stage.

Key words: MRSA, Bacteremia, catheter
菌血症, カテーテル

1991年、新潟大学医学部附属病院においては、入院例より475株の *Staphylococcus aureus* を検出し、うち309株(65.1%)が methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) であった。また、1986年より1990年までの5年間に於いて、65例の症例より *S. aureus* を分離し、うち45例(69.2%)はMRSA菌血症であった。表1は、当院における15年間の血液培養分離菌を示すが、最近ではグラム陽性球菌や真菌の分離頻度が増加している。特に *S. aureus*, MRSA の分離頻度は増加している。この原因は、血管留置カテーテル使

用例の増加と使用抗菌剤の変化によることが最も大きい。このほか、複雑な医療処置の増加、compromised hostの延命率の増加なども関与していると考えられる。本稿では、これらのうち、当科で取り扱った28例のMRSA菌血症について、検討結果を報告する。

1. MRSA 菌血症の臨床

MRSA 感染症は、基礎疾患の重篤な症例に多く発生することが指摘されているが、MRSA 菌血症も同様である。当科で取り扱った28例のMRSA菌血症の基礎疾患は、腎不全16例、悪性腫瘍7例(うち5例は血液疾

Reprint request to: Kouichi WADA,
Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine,
1-757 Asahimachi-dori, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町757
新潟大学医学部第二内科 和田 光一