

CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL STUDY OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLATED IN OUR HOSPITAL

Masaaki Hiyoshi, Yasuhiro Fujii, Hideo Kiriki,
Keiko Nagano, Hidehiro Tsuneoka, Mitsuya Takaba

Nagato General Hospital, Yamaguchi-prefecture

Toru Sekitani, Masahiko Ogata, Mitsuie Masuda
Department of Otolaryngology, Yamaguchi University School of Medicine

From 1984 to 1988, we examined the consumed volume of the antibiotics and the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, MIC $\geq 12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$). The quantity consumed the third generation cepheems gradually increased, and the incidence of MRSA in *S.aureus* increased during the period of 5 years. In infant, the incidence of MRSA was extremely high. And, we concluded that the hospital-acquired or the community acquired infection in infant is one of the reason why the incidence of MRSA increased.

We also examined 200 strains of *S. aureus* isolated from our hospital in 1988 and tested the susceptibility to sixteen antimicrobial agents. Most strains of *S.aureus* were susceptible to CMD, CMZ, CZON, FMOX, IPM/CS, HBK, EM, CLDM, MINO, OFLX, VCM and RFP. Fourteen percent of *S. aureus* were resistant to methicillin. And, the MIC₉₀ values of FMOX, IPM/CS, HBK, VCM and REP of these strains were under $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$.

本院における *S.aureus* の検出及び薬剤感受性成績

日吉正明

山口県厚生連長門総合病院

藤井康宏

山口県厚生連長門総合病院病院長

桐木英雄 長野恵子

山口県厚生連長門総合病院薬剤科

常岡英弘 高場満也

山口県厚生連長門総合病院検査科

関谷透 緒方正彦 増田光家

山口大学医学部耳鼻咽喉科学教室

緒 言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下MRSAと略）は、抗生物質の使用変遷に伴う感染症としてあるいは院内感染症¹⁾としてまた最近は市中感染症²⁾としても注目を集めている。今回私どもは山口県厚生連長門総合病院における過去5年間のMRSAの検出及び抗生物質の使用状況について検討し、また昨年1年間に検出した*S.aureus*200株についてさらに検出状況及び各抗菌剤の最小発育阻止濃度（以下MICと略）を測定したので報告する。

対象及び方法

*S.aureus*は、山口県厚生連長門総合病院全科外来及び病棟で施行した細菌検査のうち初回検出の*S.aureus*を検査対象とした。各科にわたって検出された場合も1患者1菌株を原則とした。MRSAについては1984年から1987年まで4年間は3濃度ディスク法でCEZ感受性が(+)以下のものをMRSAとした。1988年1年間はメチシリン(DMPPC)のMIC12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものをMRSAとした。抗生物質の使用量は注射用抗生物質を対象とし、1984年4月から1989年3月までの5年間について検討した。

次に1988年1年間に検出した*S.aureus*200株について検出状況及び16種の抗菌剤のMICを測定した。抗菌剤の内訳は以下のとおり。ペニシリン系がmethicillin(DMPPC)、セフェム系がcefazolin(CEZ)、cefamandole(CMD)、cefmetazole(CMZ)、cefuzonam(CZON)、オキサセフェム系がflomoxef sodium(FMO-X)、カルバペネム系がimipenem/cilastatin sodium(IPM/CS)、アミノ配糖体系がgentamicin(GM)、habekacin(HBK)、マクロライド系がerythromycin(EM)、リンコマイシン系がclindamycin(CLDM)、テトラサイクロリン系がminocycline(MINO)、ホスホマイシン系がfosfomycin(FOM)、ニューキノロン系がofloxacin(OFLX)、その他の抗生物

質がvancomycin(VCM)及びrifampicin(REP)である。

さらにDMPPC及びCEZのMICがともに12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の10株についてはチェッカーボード法による2剤併用効果について検討した。

なおMICの検討は明治製薬に依頼した。

結 果

山口県厚生連長門総合病院全体におけるMRSAの過去5年間の検出率をまとめた(図1)。

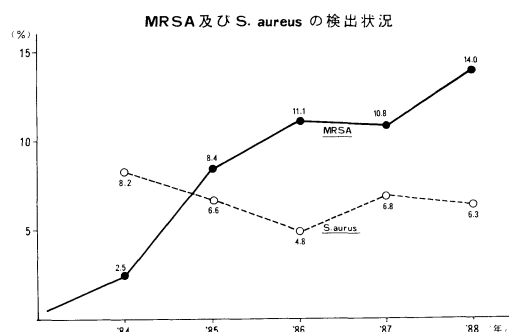


図1 5年間のMRSA及び*S.aureus*の検出状況
MRSAは1984年2.5%、1985年8.4%、と次第に増加し1988年は14.0%であった。ちなみに1983年は0.8%であった。

山口県厚生連長門総合病院全体における注射用抗生物質の使用状況をまとめた(図2)。

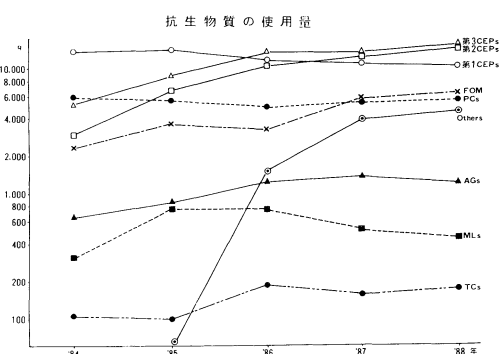


図2 5年間の注射用抗生物質の使用量の変遷

縦軸の単位は (g) で目盛りは対数表示とした。やはり第3世代セフェムの増加を認める。OthersはIPM/CS及びsulbactam/cefoperazone等をしめす。

次に昨年1年間に検出した*S.aureus*200株及びこのうちDMPPCのMICが12.5 μg/ml以上のMRSA28株の背景について検討した。*S.aureus*200株の内訳は耳漏分離株87株、その他の耳鼻咽喉科領域32株及び他の診療科81株である。

MRSA及び*S.aureus*の年令及び月別検出頻度をまとめた(表1)。0才及び50才台にピークを認め2峰性をしめた。0才はほとんどが5ヶ月以下であるが、MRSAが11株47.8%であった。月別では明確なピークはなかった。

年令別検出頻度(全体)

	0(才)~10	~20	~30	~40	~50	~60	~70	71~(才)
MRSA	11	2	1	2	1	1	5	2
<i>S.aureus</i>	22	30	17	17	11	16	29	14

月別検出頻度(全体)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12(月)
MRSA	3	2	2	0	4	2	2	0	7	0	5	1
<i>S.aureus</i>	23	17	17	8	14	15	24	7	22	20	23	14

表1 MRSA及び*S.aureus*の年令及び月別検出頻度(1988年)

病棟・科別検出頻度(入院)

	第1(病棟)	第2	第3	第4	第5		
MRSA	0	3	2	1	2		
<i>S.aureus</i>	8	7	13	2	10		
MRSA	0	0	2	1	2	0	3
<i>S.aureus</i>	6	2	5	2	12	1	12
	耳鼻	整形	外科	泌尿	産婦	小児	内科

表2 入院患者におけるMRSA及び*S.aureus*の検出頻度(1988年)

入院患者のMRSAは8株20.0%であった(表2)。MRSAは院内感染としてとらえられるが、集計したこの表からは明確なものなかった。

次に外来患者のMRSAは20株12.6%であった(表3)。外来患者では耳漏及び膿よりの検出が多く、科別でみると耳鼻咽喉科が多かった。耳鼻咽喉科検出のMRSAは0才及び50才台から60才台にピークを認めた。

検体別検出頻度(外来)

	耳	鼻・咽	喀痰	膿	分泌物	尿	眼
MRSA	10	2	0	6	2	0	0
<i>S.aureus</i>	87	26	4	30	8	3	1

科別検出頻度(外来)

	耳鼻	皮膚	産婦	小児	整形	放射	外科	泌尿	眼科
MRSA	11	3	2	3	1	0	0	0	0
<i>S.aureus</i>	115	17	9	7	4	3	2	2	1

表3 外来患者におけるMRSA及び*S.aureus*検出頻度(1988年)

16種の抗生物質の*S.aureus*200株に対する感受性累積百分率をまとめた(図3)。MIC₈₀を基準とするとGM、EM、DMPPC及びFOM以外は良好な感受性をしめた。

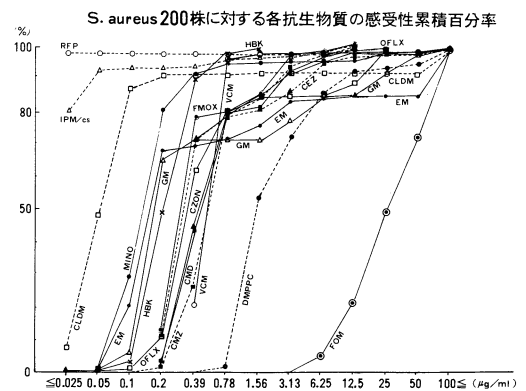


図3 *S.aureus*200株に対する各抗生物質の感受性累積百分率

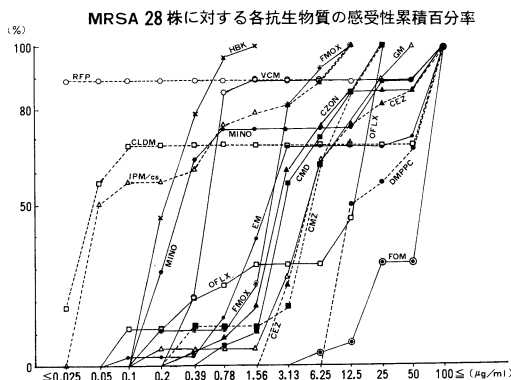


図4 MRSA 28株に対する各抗生物質の感受性累積百分率

次に16種の抗生物質のMRSA28株に対する感受性累積百分率をまとめた(図4)。

さらにDMPPC及びCEZともにMIC値が12.5µg/ml以上であった10株については抗生物質の併用効果をチェッカーボード法で検討した(表4)。表は各組合せをまとめたものである。各枠の斜線の上段が相乗効果をしめし、下段が相加効果をしめす。なお FIC indexが0.5以下を相乗効果、1.0以下を相加効果とした。

MRSA 10株に対する2剤併用効果
—チェッカーボード表—

	FOM	MINO	CMZ	CMD
C M Z	5 / 3	0 / 2		
C Z O N	5 / 2	1 / 2		
F M O X	5 / 3	0 / 3		8 / 2
O F L X	0 / 6	0 / 0	1 / 7	
L M O X				7 / 3

(相乗作用 / 相乗作用 FIC index ≤ 0.5)
(相加作用 / 相加作用 0.5 < FIC index < 1.0)

表4 DMPPC及びCEZのMIC値がともに12.5µg/ml以上の10株の2剤併用効果

考 察

MRSAは確実に増加しているが(図1)、他の報告¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾と比較するとまだ少ないと考える。この理由の1つは本院ではS.aure-

usに感受性をしめず第1及び第2世代の使用頻度が多く(図2)、第1及び第2世代を合計すると第3世代の使用量より多いためではないかと考える。

一方MRSAの発生源について考えると。1)入院では産婦人科でS.aureusが12株と多く(表2)、この大部分が新生児のものであること。またこの新生児は羊水感染が考えられること。2)外来では耳漏及び膿に多く、また年令では0才とくに5ヶ月以内の乳児に多いこと(表3)。3)また耳鼻咽喉科、産科、小児科及び皮膚科の結果を合わせると0才のS.aureusは23株そのうちMRSAは11株47.8%であること。そしてその内訳として新生児が9株中2株22.2%、退院後の乳児が14株中9株64.3%であること。以上より出生後かつ治療後の院内感染または市中感染が推測⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾される。但し月日別にみて問題となるものは確認できなかった。

次にMRSA及びS.aureus各々に対する各抗生物質のMIC₅₀及びMIC₈₀をまとめた(表5)。

MRSA及びS.aureusに対する各抗生物質のMIC₅₀及びMIC₈₀

	M R S A		S. aureus		M R S A		S. aureus		
	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₅₀	MIC ₈₀	
DMPPC	12.5	100≤	1.56	6.25	H B K	0.39	<u>0.78</u>	0.39	<u>0.39</u>
C E Z	6.25	25	1.56	6.25	E M	3.13	100≤	0.2	<u>3.13</u>
C M D	3.13	12.5	0.78	<u>1.56</u>	C L D M	0.05	100≤	0.1	<u>0.1</u>
C M Z	6.25	12.5	1.56	<u>3.13</u>	M I N O	0.39	25	0.2	<u>0.2</u>
C Z O N	3.13	12.5	1.56	<u>3.13</u>	F O M	100≤	100≤	50	100≤
F M O X	3.13	<u>3.13</u>	0.78	<u>3.13</u>	O F L X	12.5	25	0.39	<u>0.78</u>
I P M / C S	0.05	<u>3.13</u>	≤0.025	≤0.025	V C M	0.78	<u>0.78</u>	0.78	<u>0.78</u>
G M	6.25	25	0.2	6.25	R F P	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025

表5 MIC₈₀の値が3.13µg/ml

以下のものに下線を付した

MIC₈₀が3.13µg/ml以下のものに下線を付した。S.aureusはMIC₈₀を基準とするとCEZ、DMPPC、GM及びFOM以外は単独で使用可能である。MRSAはMIC₈₀を基準とするとIPM/CS、FMOX、REP、VCM及びHBKが有効であるが、一般に使用できるのはIPM/CS及びFMOXである⁴⁾⁷⁾¹¹⁾。但しFMOXに

関しては本院ではFMOXを使用していなかったためかもしれない。

なおRFP及びVCMともに耐性をしめしたMRSAを3株検出した⁴⁾。この3株はともにREPのMICが $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 及びVCMのMICが $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であるが、CEZ、CMD、CMZ、CZON、FMOX、IPM/CS、GM、H-BK及びOFLXに感受性をしめした。

DMPPC及びCEZともにMIC値が $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった10株については抗生物質の併用効果を検討した(表4)。FOM単独のMICは良くないがいずれの抗生剤とも併用効果を認める。OFLXは内服及び点眼薬があり、OFLXあるいは併用薬のいずれかを局所使用することも可能であるため外来患者を想定し³⁾⁵⁾¹⁾²⁾検討に加えた。結果としてFOMあるいはCMZとの相加効果が期待できる。

CMDとFMOXあるいはLMOXとの併用効果¹⁾³⁾は良好であった。

ま と め

- 1) 1984年から1988年までの5年間のMRSAの検出状況及び抗生物質の使用状況について検討した。
- 2) MRSAは確実に増加している。
- 3) 第3世代CEPsの使用量が増加している。
- 4) 1988年1年間に検出した*S.aureus*及びMRSAの検出背景について検討した。
- 5) MRSAは0才に1つの発生源がある。
- 6) *S.aureus*200株及びMRSA28株について16種の抗菌剤に対するMICを求めた。

参 考 文 献

- 1) 永武 毅、他：内科領域におけるMRSA感染症、Prog. Med. 5 : 2699-2706, 1985
- 2) 瀬川博子：市中感染も出るMRSA, Nikkei Med. 80-84, 1989.
- 3) 杉田麟也：耳鼻科感染症－化膿性中耳炎を中心に－, 臨床と微生物 15 : 209-214, 1988.

- 4) 松本慶蔵、他：本邦における病原性の明確な黄色ブドウ球菌。Chemotherapy 37 : 549-562, 1989.
- 5) 田中久夫、他：当科の慢性中耳炎より検出される*S.aureus*の薬剤耐性, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌, 7 : 46-50, 1989.
- 6) 池田政身、他：皮膚科領域における黄色ブドウ球菌の性状と薬剤感受性, Chemotherapy, 37 : 263-270, 1989.
- 7) 永沢善三、他：臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性成績。Chemotherapy 36 : 891-896, 1988.
- 8) Parks Y. A. et. al. : Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in milk. Arc of Disease in childhood 62 : 82-83, 1987.
- 9) Sydney M. B. : Recommendations for control of the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Med. J. Australia 472-474, 1982.
- 10) Hone R. et. al. : Faecal carriage of methicillin-resistant Staphylococci. Lancet 24 : 445, 1985.
- 11) 神田佳代子、他：最近分離した高度メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の13薬剤に対する感受性, Chemotherapy, 36 : 289-293, 1988.
- 12) 小川正俊、他：Methicillin耐性*S.aureus*に対する各種抗菌剤の併用効果, Chemotherapy, 34 : 462, 1986.
- 13) 吉川修身、他：Methicillin耐性黄色ブドウ球菌に対するLatamoxefとCefamandoleの相乗効果, 化学療法の領域, 4 : 935-940, 1988.