MRSA 陽性気管切開患者に対する小青竜湯の使用経験と MRSA に対する漢方製剤の抗菌作用に関する基礎実験的研究

大垣 治幸*, 平林 秀樹*, 山本 勝彦**

Sho-seiryu-to Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections in Tracheostomy Patients and the Anti-MRSA Activity of *Kampo* Medicines

Haruyuki Ohgaki, M.D.,* Hideki Hirabayashi, M.D.,* and Katsuhiko Yamamoto, M.D.**

*Department of Bronchoesophagology and **Department of Microbiology,
Dokkyo University School of Medicine, Tochigi

Sho-seiryu-to, one of the traditional Chinese medicines was used in tracheostomy patients in an attempt to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Sho-seiryu-to* was administered to 10 patients and eliminated MRSA in 6 of these. Another study was performed to determine the anti-MRSA activity of *kampo* medicines. The antibacterial activity of 4 *kampo* medicines (*Sho-seiryu-to*, *Sho-saiko-to*, *Juzen-taiho-to* and *Ninjin-yoei-to*) was measured. *Sho-seiryu-to* had an anti-MRSA effect, but the other 3 *kampo* meds. had no effect. Investigation of the anti-MRSA activity due to the different components of *Sho-seiryu-to* was performed by the dilution method. Ephedra herb was effective, glucyrrhiza root, cinnamon bark, schizandra fruit, peony root and dried ginger rhizome were slightly effective; while pinellia tuber and asiasarum root were not effective.

Key words : *kampo*, *Sho-seiryu-to*, ephedra herb, methicillin-resistant
Staphylococcus aureus (MRSA)

I. はじめに

ブドウ球菌は1878年に Koch により膿汁中から発見されて以来、薬剤に対する耐性を獲得しやすい菌として知られている。1940年代初めにペニシリンGが開発され、40年代半ばにはペニシリナーゼ産生による耐性を獲得し、1955年頃にはペニシリン以外にもクロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシンなど

に耐性を示す多剤耐性菌が出現し、1960年にピークを迎えた。

この1960年には、多剤耐性ブドウ球菌用ペニシリンとしてペニシリナーゼに抵抗性のある半合成ペニシリンであるメチシリンが登場し、多剤耐性黄色ブドウ球菌はメチシリンや第1世代セフェムにより減少していたが、1970年代後半から再びメチシリンにも耐性を示す多剤耐性黄色ブドウ球菌が増加しはじめた。

さらに1980年代に入ると、第3世代セフェムが繁用された時期に一致してメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が急速に増加し、院内感染症の重要な起炎菌として問題となっている^{1,2)}。

*獨協医科大学気管食道科学教室, **同・微生物学教室

別刷請求: 〒306 茨城県古河市雷電町10-21

大垣耳鼻咽喉科 大垣治幸

投稿受付: 1997年2月24日

表1 小青竜湯の臨床投与

症例	年齢 性	原疾患	気管切開日	投与開始日	MRSA 投与前	MRSA 投与後						
						2 w	4 w	6 w	8 w	10w	12w	14w
1	45 男	筋無力症	94. 9. 1.	95.3.11.	3 +		2 +	1 +	1 +	1 +	1 +	1 +
2	28 女	脳炎	93. 9.20.	95.3.15.	2 +	2 +	2 +		2 +		2 +	(-)
3	58 女	頸椎損傷	94. 1.20.	95.5.24.	2 +		2 +	(-)				
4	70 女	甲状腺癌	93.11.12.	95.5.24.	2 +		2 +	1 +				
5	55 男	下咽頭癌	92. 9.24.	95.5.10.	3 +		(-)					
6	70 男	喉頭癌	93. 1. 9.	95.3.29.	1 +			1 +				
7	73 男	喉頭癌	95. 4.13.	95.6.28.	2 +	(-)						
8	24 男	頭部外傷	93.10.15.	95.6.28.	1 +		1 +					
9	62 男	喉頭癌	92. 3.12.	95.6. 3.	2 +	(-)						
10	81 女	気管癌	95. 1.12.	95.5.24.	3 +		(-)					

MRSA は、耳鼻咽喉科領域疾患での検出率が
高く、蠓川内らは耳鼻咽喉科病棟入院患者の気
管切開口部からの喀痰検査で、98%が MRSA
陽性であったと報告している³⁾。

MRSA 感染症の治療に対し、新しい化学療法
剤が開発され使用されているが、近年、小青竜
湯⁴⁾、補中益気湯^{5,6)}、六君子湯⁷⁾ などさまざまな
漢方製剤が MRSA に使用され、新たな耐性菌
を生ずることなく有効であったという報告がな
されている。

筆者らは、気管切開患者で気管切開口部喀痰
から MRSA が検出された10症例に対して、小
青竜湯を投与し、MRSA の除菌効果をみた。ま
た、臨床患者より得られた MRSA 分離株を用
いて、小柴胡湯、小青竜湯、十全大補湯、人參
養榮湯の4種類の製剤および、小青竜湯の構成
生薬である半夏、細辛、甘草、芍薬、桂皮、麻
黄、五味子、乾姜の8種類について、MIC
(minimum inhibitory concentration; 最小発
育阻止濃度)と MBC (minimum bactericidal
concentration; 最小殺菌濃度)を求め、漢方製
剤の抗菌作用を検証した。

II. 対象と方法

1. 臨床投与例の対象

獨協医科大学気管食道科で気管切開術を施行
または気道管理を依頼され、気管切開口部の喀
痰に MRSA が検出された患者に、ツムラ小青
竜湯エキス顆粒 9g 単独 (8 例)、またはバクタ
(ST 合剤) の2週間以内の併用 (2 例) を行っ

た計10例を対象とした。

気管切開が必要となった原疾患は、喉頭癌 3
例、頭頸部外傷 2 例、下咽頭癌 1 例、甲状腺癌
1 例、気管癌 1 例、脳炎 1 例、筋無力症による
肺炎 1 例であった。気管切開施行より MRSA
感染までの期間は2ヵ月から3年2ヵ月 (平均
2年2ヵ月) であった (表1)。

2. MRSA の分離・同定

滅菌綿棒にて、臨床投与例とは別の気管切開
患者の喀痰および医療従事者の鼻前庭粘液を採
取し、7.5%食塩加ブイヨンにて37°C一昼夜増菌
した後、分離培地としてマンニット食塩培地 (日
水製薬株, 東京) を用いて37°C48時間培養後、
釣菌した。マンニット食塩培地上のコロニーは、
グラム染色、検鏡、ブドウ球菌同定用 N-ID テ
スト・SP18 「ニッスイ」 (日水製薬株), コアグ
ラーゼ試験によって黄色ブドウ球菌と同定し
た。黄色ブドウ球菌は、ディスク法によるオキ
サシリン (MPI-PC) 耐性試験と、polymerase
chain reaction (PCR) 法による mec-A 遺伝子
の存在の確認を行い MRSA と確定した。

3. MRSA に対する漢方製剤の *in vitro* の実験

分離同定された MRSA の1株を用いて製剤
および生薬の抗菌作用を見た。さらに、当院の
患者より分離同定された15株の MRSA と、医
療従事者より得られた15株の合計30株を用いて
麻黄の抗菌作用を調べた。

使用した漢方製剤は、小青竜湯、小柴胡湯、
十全大補湯、人參養榮湯の4種類で、生薬は小
青竜湯の構成生薬である半夏、細辛、甘草、芍

薬, 桂皮, 麻黄, 五味子, 乾姜の8種類を用いた。製剤は医療用漢方製剤を, 生薬はエキス顆粒を(株)ツムラ(東京)から提供を得た。MRSAに対する抗菌作用は薬剤希釈法にてMICとMBCを求めた。

漢方製剤および生薬を, 200 mg から0.04 mg まで感受性測定用ブイヨン「ニッスイ」(日水製薬(株))で倍々希釈し, 純培養したMRSAを 1×10^4 CFU/mlを接種し, 37°C 24時間培養した。培養液の0.1 ml をとり, ドリガルスキー改良培地(日水製薬(株))と混釈培養を行った後, コロニー数を数え, 菌数の増加を認められない薬剤濃度をMIC, コロニーの認められない薬剤濃度をMBCとした。

III. 結 果

気管切開口の喀痰からMRSAが検出された10症例の小青竜湯の使用経験を表1に示した。

小青竜湯の単独投与を行った症例はNo.1~8の8例で, No.9と10の2例はST合剤(バクタ)との併用を行った症例である。

小青竜湯とST合剤との併用例では, 投与開始後2週目と4週目に陰性化した。単独投与例はNo.7が2週目に陰性化し, No.5が4週目に, No.3が6週目に, No.2が14週目に陰性化し, 最終的には8症例中4症例に陰性化が認められた。除菌が完全にできなかった症例でも, 菌数の減少が2症例で認められた。また自覚的にも喀痰量の減少や, 痰の粘性の軽減など臨床症状の改善傾向が認められた。薬剤無投与群やプラセボ投与群との比較は行わなかったが, 鼻前庭よりMRSAが検出された医療スタッフ10人について3~6カ月後MRSAの再検査を行った結果, 全員にMRSAが検出された。MRSA保菌者が長期にわたり菌を保持しているのに対して, 小青竜湯投与症例で除菌がみられることから, MRSAに対する小青竜湯の投与は有効であると考えられた。

次に, 漢方製剤の抗菌作用を検討した。表2は漢方製剤の4種類, 小青竜湯, 小柴胡湯, 十全大補湯, 人參養榮湯のMICとMBCを示した。小柴胡湯, 十全大補湯, 人參養榮湯は200 mg/mlの濃度で抗菌作用を示さなかった。しかし, 小青竜湯では抗菌作用がみられ, MICで

表2 漢方製剤のMICとMBC(単位: mg/ml)

	MIC	MBC
小青竜湯	12.5	25
小柴胡湯	>200	>200
十全大補湯	>200	>200
人參養榮湯	>200	>200

12.5 mg/ml, MBCで25.0 mg/mlであった。

この4種の漢方製剤の構成生薬の配合比をみると表3に示すごとくであり, 小青竜湯にのみ含まれている生薬は, 細辛, 麻黄, 乾姜, 五味子の4種であった。

小青竜湯の構成生薬である半夏, 細辛, 甘草, 芍薬, 桂皮, 麻黄, 五味子, 乾姜の8種類について, どの生薬が抗菌効果を示すのかをみるためにMICとMBCを求めた(表4)。

麻黄のMICは0.19 mg/mlで配合生薬の中で最も強い作用を示した。五味子, 芍薬のMICは3.12 mg/mlであり, 麻黄につぐ抗菌作用を示した。桂皮, 甘草, 乾姜も高い薬剤濃度で抗菌作用を示したが, 半夏と細辛では100 mg/mlの濃度でも抗菌作用は認められなかった。

麻黄が患者や医療従事者から分離したMRSA30株に対し, 同じように抗菌効果を示すかを検証した(図1)。図1は累積パーセントを示し, 0.09 mg/mlでは抗菌効果は認められず, 0.19 mg/mlでMICで30%(9株), MBCで6.7%(2株)に効果がみられ, 0.39 mg/mlではMICは96.7%(29例), 0.78 mg/mlでは100%であり, 1.56 mg/mlではMBCも100%を示した。これより, 麻黄はすべての菌株に抗菌作用を示し, かつ麻黄に対する耐性菌は認められない結果を得た。

IV. 考 察

MRSAは, メチシリンが開発された翌年の1961年にイギリスで最初の分離がなされている⁸⁾。本邦では1980年からMRSA分離の報告が始まり, 院内感染症の起炎菌として増加してきている²⁾。

MRSA感染症に対する有効な治療薬としては, バンコマイシン^{9,10)}, ST合剤¹¹⁾, リファンピシン^{11,12)}, ハペカシン¹³⁾, ニューキノロン¹⁴⁾,

表3 4種類の漢方製剤の構成生薬とその配合比

	小青竜湯	小柴胡湯	十全大補湯	人參養榮湯
当 歸 <i>Angelica root</i>			2	4
細 辛 <i>Asiasarum root</i>	1			
黄 耆 <i>Astragalus root</i>			2	1
蒼 朮 <i>Atractyodes lancea rhizome</i>			2	
白 朮 <i>Atractyodes rhizome</i>				4
柴 胡 <i>Bupleurum root</i>		7		
桂 皮 <i>Cinnamon bark</i>	1		1	2.5
陳 皮 <i>Citrus Unshiu peel</i>				2
川 芎 <i>Cnidium rhizome</i>		1		
麻 黄 <i>Ephedra herv</i>	1			
乾 姜 <i>Ginger dried rhizome</i>	1			
生 姜 <i>Ginger rhizome</i>			1	
人 参 <i>Ginseng</i>		3	1	3
甘 草 <i>Glycyrrhiza root</i>	1	2	1	1
茯 苓 <i>Hoelen</i>			2	4
大 棗 <i>Jujube fruit</i>		3		
芍 薬 <i>Peony root</i>	1		2	2
半 夏 <i>Pinellia tuber</i>	2	5		
遠 志 <i>Polygala root</i>				1
地 黄 <i>Rehmannia root</i>			2	2
五味子 <i>Schisandra fruit</i>	1			
黄 芩 <i>Scutellaria root</i>		3		1

表4 小青竜湯の組成成分の MIC と MBC
(単位 ; mg/ml)

	MIC	MBC
半 夏	>100	>100
細 辛	>100	>100
乾 姜	50	100
甘 草	12.5	50
桂 皮	6.25	25
芍 薬	3.12	12.5
五 味 子	3.12	6.25
麻 黄	0.19	0.19

ミノサイクリン¹⁵⁾などがあげられる。抗生物質を使わずに感染症を治療することは難しいが、抗生物質の使用により耐性菌が生まれ、治療が

困難になることもしばしばみられる。近年 MRSA の治療薬として漢方製剤が使用され、抗生物質の使用にみられるような耐性獲得もなく有効であるという報告がなされている⁴⁻⁷⁾。

黄色ブドウ球菌は咽頭からよく検出され、鼻咽腔に軽度障害がある時に容易に増加してくるが、多くはブドウ球菌が定着しているだけで発症まで至らない。黄色ブドウ球菌、特に MRSA は、カテーテル留置によっても異常に増加するといわれ、気道管理の目的で気管切開を受けると MRSA の感染を受け、発病に至らなくとも喀痰中よりの MRSA の検出率が高まる³⁾。MRSA 保菌気管切開患者は、正常人に比し肺炎や気管支炎発症の可能性が高く、肺炎や気管支炎などを発症しなくても保菌者となった患者は

図1 麻黄のMICとMBC

MRSA の感染源となり、一度 MRSA の保菌者となった場合、自然な MRSA の消失は困難である¹⁶⁾。

筆者らは気管切開を受け MRSA 陽性となった者に対し、耐性獲得がないといわれている漢方薬による除菌を試みた。気管切開症例で喀痰中 MRSA 陽性患者に小青竜湯を投与して治療経過を観察した(表1)。小青竜湯と ST 合剤との併用症例では2例中2例(100%)、小青竜湯の単独投与では、8例中4例(50%)でMRSAが除菌された。宮坂は、鼻前庭のMRSA陽性者に対し小青竜湯を投与し、6例中5例(83%)で除菌されたと報告している⁹⁾。これらから、小青竜湯は鼻前庭や気管のMRSAの除菌に効果があると考えられる。

さらに、小青竜湯と ST 合剤を併用すると2例中2例で除菌され、除菌までの時間が短縮された。ST 合剤はMRSA感染症の治療薬として有効性が認められている^{11,12)}。

MRSA 感染症の治療薬の中で最も強力な薬剤はバンコマイシンと考えられる。日本では、1991年11月に注射用製剤が発売された。1990年代になり、MRSA 感染症が大病院では減少しつつあるのは、院内感染対策の徹底とバンコマイシンが寄与していると思われる。MRSA 感染症に対するバンコマイシンの細菌学的効果の報告では、肺炎などの呼吸器感染症の症例で喀痰からの菌の消失がみられない症例がみられた。MRSA が鼻咽腔定着すると、バンコマイシンを使用しても除菌が困難であることを示してい

る¹⁷⁾。小青竜湯は、定着した MRSA の除菌効果を示すことから、再感染の予防にも有効であると考えられる。

漢方薬は複数の生薬の配合剤であり、その作用機序も単一ではなく、直接作用や生体防御機構の活性化などが考えられる。小青竜湯は表3に示した漢方製剤から構成され、構成生薬の一つ甘草が抗菌作用を持つことが報告されている。今回著者らが、漢方薬と細菌の直接作用すなわちMRSAに対する抗菌作用を検討した結果では、甘草を含む漢方薬(小柴胡湯、十全大補湯および人参養栄湯)では抗菌作用は認められなかった(表2)。

MRSA に対し、小青竜湯のみが抗菌作用を示し、他の甘草を含む漢方薬は抗菌作用を示さなかった理由について考察する。

漢方薬中の甘草の配合比は、小青竜湯で最も高く1/9で、甘草の抗菌作用が示唆された。小青竜湯のMBC 25 mg/ml に比し他の漢方製剤のMBCは200 mg/ml以上で、8倍以上の差がみられた。甘草との濃度を比較すると、小青竜湯では全配合量の1/9量の甘草を含むのに対し、人参養栄湯では1/31.5量の甘草を含んでいる。これから小青竜湯の甘草含有量は、人参養栄湯の4倍以下であることが計算できる。このことから、小青竜湯は甘草のほかに抗菌作用を有する生薬を含むことが考えられる。小青竜湯の構成生薬のMRSAに対する抗菌作用は、表4に示したごとく乾姜、甘草、桂皮、芍薬、五味子、麻黄で抗菌作用がみられ、これらの中で

麻黄が最も強い作用 (MIC; 0.19 mg/ml) を示した。以上より, 麻黄は従来から抗菌作用があるといわれている甘草の60倍の抗菌作用を示していた。さらに図1からみられるごとく少なくとも現在臨床の場で検出されている MRSA に対する耐性は認められていないことが証明された。

中薬大辞典(上海科学技術出版社, 小学館編, 東京)によると, 小青竜湯の構成生薬の中で甘草, 麻黄, 芍薬は, 黄色ブドウ球菌, 緑膿菌, 赤痢菌で増殖抑制作用が認められている。さらに, 五味子は緑膿菌と赤痢菌に, 細辛は赤痢菌, 結核菌, 腸チフス菌, 溶血性連鎖球菌で静菌作用を有することが知られている。

著者らは, 黄色ブドウ球菌で抗菌作用が知られる甘草, 麻黄, 芍薬は, MRSA にも同様の抗菌作用を有することを見つけ, さらに桂皮や乾姜にも弱い抗菌作用を持つことを観察した。しかし, いずれの生薬も高濃度での抗菌作用であり, 最も強い抗菌作用を示した麻黄でも0.18 mg/ml の濃度での殺菌・静菌作用であった。

麻黄の主成分はアルカロイドで1-エフェドリン, d-プソイドエフェドリン, 1-N-メチルエフェドリン, d-N-メチルプソイドエフェドリン, 1-ノルエフェドリンを含む。これらの中で, 1-エフェドリンは全アルカロイドの80~90%に含まれ, その構造式はエピネフリンと類似している(図2)。1-エフェドリンの薬理作用は, エピネフリン類似の交感神経興奮作用を示す。また麻黄が, 交感神経興奮物質に加えてMRSAに殺菌作用物質を含有していることは興味を持たれる。1-エフェドリンは, エピネフリンと類似の化学構造を示していることは先にも述べたが, この基本構造は本調査でのMRSAのすべてに感受性を示していた抗生物質のクロラムフェニコールとも共通している(図2)。クロラムフェニコールのニトロ基, 1位と3位の水酸基, NH-CO-CHCl₂基が, 抗菌力活性に重要であることが知られ, エフェドリンは, 抗菌力に必要な1位の水酸基を持つのみであるが, 化学構造と薬理作用の相互関係についてさらなる検討が必要と考えられる。

表1で小青竜湯の投与により除菌やMRSAの減少がみられたが, この作用機序の1つが漢

図2 エフェドリン・エピネフリン・クロラムフェニコールの構造式

方薬のMRSAに対する直接作用であり, 配合生薬の中でも麻黄の関与が強く示唆された。しかし, 実際には筆者らの実験でみられるような薬剤の濃度にまで血中濃度を高めるのは不可能であるため, 臨床試験での除菌は小青竜湯の直接作用に加えて他の配合生薬の協力作用や, 生体防御機構の活性化を含む間接的な薬理作用も考えられる。

V. まとめ

1) 気管切開口を有する患者で, 喀痰からMRSAが検出された10症例に対し, 小青竜湯を投与した結果, ST合剤と併用した2症例も含め6例が除菌された(有効率60%)。

2) 小青竜湯の臨床使用例とは別に, 気管切開口部喀痰と, 医療従事者鼻前庭粘液からMRSAを分離し, 分離同定したMRSA菌株を用い, 小青竜湯, 小柴胡湯, 十全大補湯, 人參養榮湯の4種類の漢方製剤のMRSAに対する

抗菌作用を検討した。

3) 4種類の漢方製剤のうち、小青竜湯のみが抗菌作用を示した (MIC: 12.5 mg/ml, MBC: 25.0 mg/ml)。

4) 小青竜湯の8種類の構成生薬 (半夏, 細辛, 甘草, 芍薬, 桂皮, 麻黄, 五味子, 乾姜) について抗菌効果をみた結果, 麻黄が MIC, MBC とも 0.19 mg/ml で最も強い作用を示した。

5) 分離同定した MRSA 30株すべてに対し麻黄の抗菌効果を検証した結果, 濃度差はあるがすべて菌株で抗菌作用がみられ, 麻黄に対する耐性菌は認められなかった。

6) 甘草の MRSA に対する MIC は 12.5 mg/ml で, 麻黄の 1/60 の抗菌作用であった。

7) 臨床的, 実験的に, 小青竜湯は MRSA に対する抗菌作用が証明され, その作用機序の1つが漢方薬の MRSA に対する直接作用であり, 配合生薬の中でも麻黄の関与が強く示唆された。

稿を終えるにあたり, 御指導, 御助言を頂いた獨協医科大学微生物学教室丹羽章教授, 気管食道科学教室日野原正教授, ならびにご協力を頂いた関係各位に深謝いたします。

なお, 本論文の要旨は第1回日本耳鼻咽喉科学会北関東地方部会 (1996年) において発表した。

文 献

- 1) Maple, P.A.C., Hamilton-Miller, J.M.T., and Brumfitt, W.: World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, i: 537-540, 1989.
- 2) 横田 健(編): MRSA 感染症の現状と対策. メディカルレビュー社, 大阪, 1990.
- 3) 蟻川内英臣, 重見英男, 堀 文彦・他: 当科における MRSA の検討. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌*, 12: 202-205, 1994.
- 4) 宮坂圭一: MRSA 陽性者における漢方薬の効果. *漢方診療*, 13: 29-31, 1994.
- 5) 北原正和, 小林紳一, 藤原和則: 脳神経外科領域の MRSA 感染症に対する補中益気湯の投与経験. *漢方診療*, 12: 26-27, 1993.
- 6) 草地信也, 炭山嘉伸, 青柳 健・他: MRSA 保菌モデルにおける補中益気湯の効果. *Prog. Med.*, 14: 2239-2241, 1994.
- 7) 趙 重文, 佐藤昇志, 菊池浩吉: 六君子湯が MRSA の除菌に有効であったと思われる1症例. *漢方診療*, 13: 26-27, 1994.
- 8) Jevons, M.P.: "Celbenin"-resistant *Staphylococci*. *Br. Med. J.*, 1: 124-125, 1961.
- 9) Hackbarth, C.J., and Chambers, H.F.: Methicillin-resistant *Staphylococci*: Detection methods and treatment of infections. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33: 995-999, 1989.
- 10) Sorrell, T.C.: Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann. Int. Med.*, 97: 344-350, 1982.
- 11) Roccaforte, J.S., Bittner, M.J., Stumpf, C.A., et al.: Attempts to eradicate methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization with the use of trimethoprim/sulfamethoxazole, rifampin, and bacitracin. *Am. J. Infect. Contr. Contr. Contr.*, 16: 141-146, 1988.
- 12) Faville, R.J., Zaske, D.K., Kaplan, E.L., et al.: *Staphylococcus aureus* endocarditis. Combined therapy with Vancomycin and rifampicin. *JAMA*, 240: 1963-1965, 1978.
- 13) 坂元 翔, 木下和久, 松本慶蔵・他: 最近の多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症に対する知見および HBK の臨床検討. *化学療法の領域*, 4: 1381-1388, 1988.
- 14) 紺野昌俊, 大成 滋, 伊藤直子・他: フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性菌の動向. *感染症学雑誌*, 62: 641-651, 1988.
- 15) 松本慶蔵, 高橋 淳, 吉田俊昭・他: ミノサイクリンの黄色ブドウ球菌性感染症に対する臨床効果. *化学療法の領域*, 6: 160-172, 1990.
- 16) Sanford, M.D., Widmer, A.F., Bale, M.J., et al.: Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.*, 19: 1123-1128, 1994.
- 17) 島田 馨, 小林寛伊, 砂川慶介・他: MRSA 感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床成績 (第2報). *Chemotherapy*, 43: 1048-1061, 1995.