最近の黄色ブドウ球菌感染症に関する検討

—臨床分離株の薬剤感受性と MRSA の頻度—

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)

荒川 創一 高木 伸介 松井 隆 前田 浩志
 柯 昭仁 田 珠相 郷司 和男 岡田 弘
 松本 修 守殿 貞夫

STUDIES ON RECENT CLINICALLY ISOLATED *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

—Drug Susceptibility and Incidence of MRSA in Clinical Isolates—

Soichi Arakawa, Shinsuke Takagi, Takashi Matsui, Hiroshi Maeda, Shojin Ka, Syuso Den,
 Kazuo Gohji, Hiroshi Okada, Osamu Matsumoto and Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. S. Kamidono)

Susceptibility of various antimicrobial agents against clinically isolated *Staphylococcus aureus* was evaluated by Kirby Bauer methods. The incidence of MRSA (Methicillin cephem resistant *Staphylococcus aureus*) was also investigated. When *S. aureus* was isolated from urine, the clinical background of the case was further studied.

The results are listed below;

- 1) MINO showed the highest susceptibility rate (83.1%) against 537 strains of *S. aureus* tested, followed by CMZ (63.7%) and CET (63.5%). The susceptibility rate of DMPPC was 41.9%. The incidence of MRSA was 31.3%.
- 2) In effusion, MRSA was most highly isolated (72.2%).
- 3) *S. aureus* isolated from blood and sputa was relatively more resistant to β -lactams.
- 4) Strains from urine showed relatively high susceptibility rates. No MRSA was isolated from urine.
- 5) Thirteen out of twenty-four cases, whose urines were proven to be *S. aureus* positive, were polymicrobial infection patients.

要旨: 当院において最近の各種臨床検体から分離された黄色ブドウ球菌につき, Kirby Bauer 法によるディスクにて薬剤感受性を検討した。少なくとも DMPPC, CET および CMZ の三者に耐性すなわち MRSA (Methicillin cephem resistant *Staphylococcus aureus*) と考えられるものの割合を算出した。また, 尿由来の黄色ブドウ球菌に関してはその臨床的背景を検討した。全体 (537株) の薬剤別感受性率は, MINO が83.1%と最も高く, 次いで CMZ (63.7%), CET (63.5%) の順であった。DMPPC では41.9%であった。MRSA の割合が最も高かったのは浸出液であり, 72.2%であった。喀痰由来では, MRSA は37.8%を占めていた。尿由来菌では PCG, ABPC 以外には高感受性率であり, MRSA は1株もみられなかった。眼科, 耳鼻咽喉科からの検体由来菌は, セフェム剤に比較的高感受性を示していた。血液由来菌は全般に耐性傾向が強く, MRSA は41.9%を占めていた。尿検体由来の本菌の分離形態は, 24例中13例が複数菌であった。患者年齢の平均は約40歳であった。

緒 言

近年, 黄色ブドウ球菌とりわけ Methicillin cephem resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症の増

加が指摘されている¹⁾²⁾。本菌は強毒菌であり, ときとして敗血症や toxic shock syndrome (TSS)³⁾などの致死感染を引き起こすことが知られている。

本菌感染症の対策を講ずる上で、その分離状況および抗菌薬感受性などを知ることは基本的に重要である。

今回、著者らの施設における最近の黄色ブドウ球菌の検体別薬剤感受性を検討するとともに、特に尿由来の本菌の特徴について解析を加えたので報告する。

対象および方法

(I) 検体由来別黄色ブドウ球菌の薬剤感受性率

神戸大学医学部附属病院にて昭和62年1月から12月の1年間に分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性につき、各種検体由来別に検討した。薬剤感受性は Kirby

Bauer 法 (BBL 社: センシディスク) により, sensitive, intermediate, resistant のうち sensitive のみを感受性とし, 他は耐性と判定した。

(II) 尿検体由来黄色ブドウ球菌に関する検討

当科にて、昭和61年7月から62年6月の1年間に尿中から 10^5 コ/ml以上分離された黄色ブドウ球菌につき、その分離形態および分離症例の臨床的背景につき検討した。

結 果

(I) 検体由来別黄色ブドウ球菌の薬剤感受性率

成績は図中にグラフで示す。クラスディスクとして

図1 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性 (神大病院, 1987. 1月~12月)

図2 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性 (神大病院, 1987. 1月~12月)

の各系統薬剤の感受性率とともに、多剤耐性率を示した。すなわち、多剤耐性Ⅰとは被検全薬剤に耐性のものの占める割合を、多剤耐性Ⅱとは少なくともメチシリン (DMPPC)、セファロチン (CET)、セフメタゾール (CMZ) の3者に対して耐性のもの (すなわち、MRSA と考えられるもの) の割合を示している。

1) 全体(図1): 全検体あわせると537株の黄色ブドウ球菌が分離されている。薬剤別感受性率は、MINOが83.1%と最も高く、次いでCMZ (63.7%), CET (63.5%)の順であった。PCG, ABPCの感受性率は低く、DMPPCのそれは41.9%であった。多剤耐性Ⅰは8.9%, 多剤耐性Ⅱは31.3%を占めていた。

2) 膿(図2): 膿からの分離は206株と最も多かつ

た。その薬剤感受性率は、全体におけるそれらと類似している。

3) 浸出液(図3): 耐性のものが多く、多剤耐性のものの割合が多い。多剤耐性Ⅱは72.2%を占めている。

4) 喀痰(図4): 全体での成績と、その分布などにおいても類似しており、多剤耐性Ⅱは37.8%である。

5) 血液(図5): 全体に比し、やや耐性傾向が強く、NINOで77.4%, CMZで54.8%の感受性率であった。

6) 尿(図6): PCG, ABPCを除くと、全般に高感受性率を示しており、多剤耐性Ⅰ, Ⅱいずれも該当する菌株はなかった。

7) 結膜(図7): MINO, CMZ, CETで高感受性率を示している。

図3 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性 (神大病院, 1987, 1月~12月)

図4 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性 (神大病院, 1987, 1月~12月)

図5 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性(神大病院, 1987, 1月~12月)

図6 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性(神大病院, 1987, 1月~12月)

図7 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性(神大病院, 1987, 1月~12月)

図8 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性（神大病院，1987，1月～12月）

図9 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性（神大病院，1987，1月～12月）

図10 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性（神大病院，1987，1月～12月）

図11 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性（神大病院，1987，1月～12月）

8) TPN 先端 (図 8) : 抜去された中心静脈栄養 (TPN) カテーテル先端から検出されたものも、MINO, CMZ, CET には良好な感受性率であった。

9) 髄液 (図 9) : 4 株のみであるが、うち 1 株は多剤耐性 II に属していた。

10) 耳鼻咽喉科検体 (図 10) : CMZ, CET の感受性率がすぐれていた。

11) その他 (図 11) : その他の検体由来の 82 株では、全体に比し CMZ および CET に対する感受性率がやや低かった。

(II) 尿検体由来黄色ブドウ球菌に関する検討

1) 分離形態 (表 1) : 24 症例中、11 例で単独菌として、13 例で複数菌の 1 つとして分離されていた。複数菌のうち、2 種分離は 9 例で、同時分離菌は表皮ブドウ球菌が 3 例と多く、以下腸球菌、緑膿菌などとなっている。3 種分離の 1 例でも、グラム陽性菌との組み合わせが目立つ。5 種のものも 1 例認められている。

2) 分離症例の臨床的背景 (表 2)

単独菌、複数菌感染とも入院患者で多くみられ、外来で分離されたのは単独菌の 1 例のみであった。単独菌としては泌尿器科以外での分離が多く、複数菌は泌尿器科と他科とが相半ばしており、全体的に男性が多かった。患者年齢は、平均するとほぼ 40 歳となるが、幼小児から高齢者までに分布しており、一定の傾向は認められなかった。

考 察

第二次世界大戦中から PCG が実用化され、黄色ブドウ球菌感染症に効果を発揮したが、数年後には penicillinase 産生菌すなわち PCG 耐性菌の増加⁴⁾が

表 1 黄色ブドウ球菌の尿中からの分離形態および同時分離菌 (神大病院, 1986, 7 月～1987, 6 月)

1. 単独菌	11 例
2. 複数菌	13 例
2 種	9
3 種	3
5 種	1
表皮ブドウ球菌	3
腸球菌	
E. faecalis	2
E. faecium	1
変形菌	
P. rettgeri	1
セラチア	1
緑膿菌	1
3 種	3
表皮ブドウ球菌	
E. faecalis	
E. faecalis	
大腸菌	
E. faecalis	
P. cepacia	
5 種	1
E. faecalis	
大腸菌	
肺炎桿菌	
緑膿菌	

表 2 尿中黄色ブドウ球菌分離例の背景 (神大病院, 1986, 7 月～1987, 6 月)

	単 独 菌 (11例)	複 数 菌 (13例)
入院・外来別	入 院 10 外 来 1	入 院 13 外 来 0
科 別	泌 尿 器 科 2 他 科 9	泌 尿 器 科 7 他 科 6
性 別	男 7 女 4	男 10 女 3
年 齢 (歳)	泌尿器科 77～78 (平均 77.5) 他 科 1～67 (平均 40.2)	泌尿器科 14～80 (平均 44.7) 他 科 1～67 (平均 38.5)

みられ、次いでテトラサイクリン、アクロライドなどに対する耐性プラスミドも有する多剤耐性株⁹⁾が出現してきた。1960年代に至り、メチシリン (DMPPC)、クロキサシリン (MCIPC) などの半合成ペニシリンが登場し、これらは多剤耐性黄色ブドウ球菌にも有効であることから、問題は解決されたかに見えていた。しかし、1980年以降、第三世代セフェム剤が臨床に頻回に使用されるようになったことに呼応し、再び耐性黄色ブドウ球菌が増加しはじめ、しかもその耐性は、染色体の変異による新しい機序によるもので、広く β -lactam 剤に耐性を示すという問題が close up⁶⁾⁻⁸⁾ されてきている。

本菌 (MRSA) の主たる耐性メカニズムは、抗生剤により誘導される新しい細胞壁合成酵素 PBP2' の存在¹⁰⁾にあると考えられている。

今回著者らは、MRSA の分布状況を検討する目的で、最近の当院において各種臨床検体から分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性状況を調査した。その結果、クラスディスク中、少なくとも DMPPC, CET, CMZ の3者に耐性のものすなわち MRSA と考えられるものは、全体では31.3%に認められ、全被検薬に耐性のものは8.9%を占めていた。

検体別では、浸出液由来の本菌の耐性度が最も高く、これは主として外科系で手術後ドレーンなどから得られるものが多いと考えられる。諸家¹⁰⁾¹¹⁾の指摘するように、術後の感染予防目的の抗生剤第一選択として、黄色ブドウ球菌に活性の低いいわゆる第三世代セフェム剤を使用している場合の少なくないことが、MRSA の誘導を惹起していることが示唆される。

喀痰由来の黄色ブドウ球菌も、CET, CMZ の感受性は低く、呼吸器感染では MRSA が増加していることがうかがえる。また、血液から分離された本菌のうち MRSA は40%強を占めており、compromised host における敗血症に本菌が関与していることが推測される。耳鼻咽喉科、眼科検体由来の本菌は、感受性は良好であり、急性感染症の起炎菌が多数ふくまれることによると考えられる。

尿由来の本菌が、最も高感受性を示しており、21株中 MRSA は1株も認められなかった。DMPPC も90.5%と高感受性率を示している。ただし、PCG, ABPC は、他の検体由来のものと同様ほとんど全株が感受性を示していない。

これらの尿検体由来の黄色ブドウ球菌につき、その分離形態および臨床的背景を検討した。本菌は複数菌

感染菌として分離される場合が多く、泌尿器科入院患者7例の複数菌例のうち3例は尿道カテーテル留置例であった。これらのことから、本菌は尿路に対しては、日和見感染として侵入することはあっても、病原性は強くないことが示唆される。また、そのほとんどが MSSA (Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*) であることから、MRSA は尿路に対しより定着性に乏しいものと考えられる。

以上の成績から、黄色ブドウ球菌は主として膿、浸出液、喀痰などから分離され、これらのうち30~40%が MRSA であること、敗血症の起炎菌としての黄色ブドウ球菌のうち40%強が MRSA であること、尿由来の本菌は、ほとんどが MSSA であり、その分離頻度も低いことが示された。これらの検討結果から、外科系の各科においては、術後感染における MRSA の関与を未然に防ぐよう努力することの肝要性が結論づけられた。

結 語

最近1年間に当院で分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性につき、由来検体別に集計した。また、黄色ブドウ球菌の分離された尿路感染症につき、その臨床的背景につき検討した。以下の成績が得られた。

(1) 黄色ブドウ球菌に対する薬剤別感受性率は MINO, CMZ, CET の順に高かった。

(2) MRSA (メチシリンセフェム耐性黄色ブドウ球菌) の占める割合は、浸出液で最も高率 (72.2%) であり、次いで血液 (41.9%)、喀痰 (37.8%) の順であった。尿では、MRSA は1株もみられず、DMPPC, CET, CMZ とも高感受性率を示した。

全検体をまとめると MRSA は31.3%を占めていた。

(3) 尿由来の黄色ブドウ球菌は、ほとんどが入院患者でみられ、複数菌感染とし分離されるものが多かった。

文 献

- 1) 横田 健: MRSA の耐性機構からみた対策. Prog. Med., 5, 2679-2684, 1985.
- 2) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勤, 稻松孝思, 浦山京子: 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抗菌剤に対する感受性. Chemotherapy, 31, 835-841, 1983.
- 3) 五十嵐英夫, 藤川 浩, 宇佐美博行: トキシック・ショック シンドローム. 医学のあゆみ, 131, 945-950, 1984.

- 4) Seligman, S.J. and Hewitt, W.L.: Resistance to penicillins and cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1964, 387—391, 1965.
- 5) Novick, R.P. and Bouanchaud, D.: Extra-chromosomal nature of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annals New York Academy of Sciences*. 182, 279—294, 1972.
- 6) Gravenkemper, C.F., Brodie, J.L. and Kirby, V. M.M.: Resistance of coagulase-positive staphylococci to methicillin and oxacillin. *J. Bacteriol.*, 89, 1005—1010, 1965.
- 7) Collins, J.K., Mader, J.T. and Kelly, M.T.: Resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to third generation cephalosporins. *J. Infect. Dis.*, 147, 591, 1983.
- 8) Seligman, S.J.: Penicillinase-negative variants of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature*, 209, 994—996, 1966.
- 9) 紺野昌俊: MRSA 感染症の問題点. *感染症*, 18, 137—144, 1988.
- 10) 小西敏郎, 平田 泰, 平田 勝, 出月康夫, 奥住捷子: 消化管手術後 MRSA 感染症. *感染症*, 18, 155—159, 1988.
- 11) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) とコアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) 遺伝的耐性株の耐性機構と対策. シンポジウム I, 第36回日本化学療法学会総会 (神戸) 講演抄録, 1988.

(1989年1月30日受理, 特別掲載)