

MRSA 発生と使用抗菌薬の関連性

¹⁾ 山形大学医学部附属病院検査部, ²⁾ 同 薬剤部, ³⁾ 山形大学医学部液性病態診断医学分野太田 玲子¹⁾ 高橋長一郎¹⁾ 白石 正²⁾ 富永 真琴³⁾

(平成 18 年 4 月 24 日受付)

(平成 19 年 2 月 27 日受理)

Key words: MRSA, cefazolin, carbapenem, correlation coefficient, multiple linear regression analysis

要 旨

当院では 1998～2000 年で methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が増加し、この事に cefazolin が関連することを前回報告した。2001～2003 年では MRSA が減少し、この MRSA の増減に関連する使用抗菌薬について 1998～2003 年で検討した。MRSA は 1998～2000 年では外科系病棟（外科系）と内科系病棟（内科系）が共に増加したが 2001～2003 年では外科系のみが減少していた。MRSA と抗菌薬の相関はペニシリン系薬と弱い負の相関、セフェム薬、カルバペネム薬と正の相関を示し、単剤では cefazolin が相関係数 (R) 0.45 ($p < 0.001$) と最も高い相関を示した。重回帰分析で外科系と MRSA 減少期での MRSA 患者数を求める回帰式の独立変数として cefazolin とカルバペネム薬が選択された。MRSA 増加期では cefazolin だけが選択されたがこれはカルバペネム薬も共に増加したためと考えられた。病院全体と MRSA 増加期と減少期の重回帰式の寄与率から MRSA 患者数の約 50% に独立変数の抗菌薬が関連すると考えられた。cefazolin は外科系では主に予防投与に使われ、最も使用量が多い薬剤である。内科系では外科系の約 1/5 量の使用量であった。カルバペネム薬は内科外科系がほぼ同量であるが MRSA との相関は内科系 $R = 0.21$ ($p < 0.1$), 外科系 $R = 0.38$ ($p < 0.005$) と cefazolin が多い外科系で有意な相関を示した。今回の検討から MRSA の増減に cefazolin とカルバペネム薬が関連し、カルバペネム薬は cefazolin の使用量が多いときに有意な相関を示したことから MRSA は cefazolin 投与後にカルバペネム薬を投与すると有意に選択されることが示唆された。

〔感染症誌 81: 370～378, 2007〕

はじめに

耐性菌の増加は院内感染による交差伝播と抗菌薬の過剰使用による特定耐性菌の選択などが原因として考えられている。当院では交差伝播に関しては Infection Control Team の活動による Centers for Disease Control and Prevention 推奨の標準予防策の実施で対応してきた。抗菌薬の使用量に関しては使用制限の重要性が指摘されている¹⁾が、耐性菌がどのような抗菌薬で選択されるかについての具体的な検討が少なく²⁾、徹底した使用制限を行えないのが当院の現状である。Kluytmans ら³⁾は術後の methicillin—susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 感染創と患者自身の鼻腔からの分離株のファージタイプ間には 92% の類似率がみられ MSSA 感染の 86% は患者自身の菌であると報告し、また Chetchotisakd ら⁴⁾は methicillin re-

sistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の発生が持ち込みと交差伝播によるものではないと報告している。当院においても MRSA の交差伝播に関してパルスフィールド電気泳動を用いた DNA 解析を行ったが、検出菌のパターンが多種多様で同一株と考えられるケースは数件であった⁵⁾。これらのことから病院内における MRSA 発生は交差伝播などの他の要因よりも抗菌薬の選択圧に因るところが大きいことが予想される。

当院では 1998～2000 年に MRSA 検出率と MRSA が検出された患者数 (MRSA 患者数) が増加し、この事に cefazolin 使用量 (cefazolin 量) が関連することを前回報告³⁾した。2001～2003 年では抗菌薬の使用制限などの介入はなかったが MRSA 検出率と MRSA 患者数が減少した。そこで本研究はこの MRSA 検出率や患者数に増減があった 1998～2003 年の抗菌薬の使用状況と検出菌と MRSA 患者数の推移を調査し、

別刷請求先: (〒990-9585) 山形市飯田西 2-2-2

山形大学附属病院検査部

太田 玲子

Table 1 Antibacterial injections

Class	Generation	antibacterial injection
Penicillins		ampicillin, aspoxicillin, piperacillin, sulbactam/ampicillin, tazobactam/piperacillin
	First	cefazolin
	Second	cefotiam, cefmetazole
	Third	ceftazidime, ceftriaxone, cefoperazone, ceftizoxime, cefminox, cefotaxime, sulbactam/cefoperazone
	Fourth	ceftiofime, ceftiofpran, cefepime, cefoselis
	Other	cefsulodin, aztreonam
Oxacephems		latamoxef, flomoxef
Carbapenems		imipenem/cilastatin, panipenem/betamipron, meropenem, biapenem
Quinolones		ciprofloxacin, pazufloxacin
Others		amikacin, tobramycin, dibekacin, arbekacin, vancomycin, teicoplanin,
		minocycline, fosfomycin, clindamycin, isepamicin, gentamicin, erythromycin

MRSA 増加期（1998-2000）と減少期（2001-2003）を比較し、さらに多変量解析を行い、MRSA に最も関連した使用抗菌薬とその影響力について検討したので報告する。

対象および方法

1. 観察期間および病院の規模

観察期間は 1998～2003 年の 6 年間、当院の規模はベット数 604 床、診療科は 17 科である。

2. 対象菌および MRSA 患者数

対象菌は当院の入院患者の各種検査材料から検出された常在菌以外の臨床分離菌とした（常在菌は呼吸器系の材料から分離された *α-streptococcus sp.* と *Neisseria sp.*、耳漏や鼻腔から分離された *Corynebacterium sp.*、便から分離された腸内細菌群、無菌的な部位以外の材料から分離された *Bacillus subtilis*、腔分泌物から分離された *Lactobacillus sp.* とした。）。*S. aureus* を含む好気性菌の同定は自動同定装置 VITEK（バイオメリュエ社）を用いて専用カードで行った。微好気ならびに嫌気性菌は用手法で同定した。MRSA の判定は Clinical and Laboratory Standards Institute の基準に従い oxacillin の MIC 値が 4μg/mL 以上の *S. aureus* とした⁶⁾。分離菌株数（MRSA を含む）は監視培養などの依頼頻度が高い患者の同種材料から分離される同一菌の重複例の影響を避けるために 1 カ月間で重複菌株を除外し求めた。各菌種の検出率（MRSA を含む）は全体の臨床分離菌株数に対する各菌種の分離菌株数の割合（%）とした。MRSA 患者数は MRSA が検出された患者数で 1 カ月間の同一患者は除外し求めた（1 患者から異なる材料で MRSA が検出された場合も 1 と数えた。）。MRSA の分離株数と MRSA 患者数は院外からの持ち込みや感染起因菌か colonization であるかは考慮されていない。

3. 対象抗菌注射薬

対象は抗真菌薬を除く 41 種類の抗菌注射薬（抗菌薬）（Table 1）とし、各々の使用量を調査した。全体

の使用量および各々の使用量は常用量を考慮せず算出した。使用率は全体の使用量に対する各々の抗菌薬の割合（%）とした。

4. 集計方法

臨床分離菌の検出率、分離菌株数と MRSA 患者数、各薬剤の使用量と使用率の集計は 1 カ月ごとにした。これらの集計は病院全体と外科系病棟（外科系）、内科系病棟（内科系）ごとにも行った。外科系は整形外科、外科（2 科）、脳外科、泌尿器科、皮膚科、耳鼻科、眼科、歯科口腔外科、産婦人科の 10 科 8 病棟、内科系は内科（3 科）、小児科、放射線科、精神科の 6 科 6 病棟とした。

5. 解析方法

集計したデータは統計ソフト SPSS Base 13.0 を用いて Pearson の相関係数（R）と重回帰分析（変数減少法）による多変量解析を行った。MRSA 患者数は全体の分離菌株数に比例して増える予想されるため、重回帰式の独立変数として抗菌薬の使用量の他に全体の分離株数も加えた。

成 績

1. 抗菌薬の推移

抗菌薬の年次推移について Fig. 1 に使用率を Fig. 2 に使用量を示した。クラス別の使用率（Fig. 1）ではセフェム薬が最も高く 50% 以上を占め、カルバペネム薬は 5.7, 6.2, 7.3, 7.8, 6.4, 7.6% と 2001 年まで漸増傾向を示した。オキサセフェム薬は 1998 年に全体の 20% を占めたが年々減少した。全体の抗菌薬使用量は年々減少したが、主に flomoxef 使用量（flomoxef 量）の減少であった（Fig. 2）。セフェム薬の世代別使用量では 2003 年に第 1 世代（cefazolin）が減少し、第 2 世代が増加した。

2. 臨床分離菌の推移

6 年間の分離菌の検出率の推移を Fig. 3 に示した。Gram Negative Rods (GNR), Gram Positive Cocci (GPC), Yeast の検出率に大きな変化は見られなかつ

Fig. 1 Annual change in consumption (%) of antibacterial injection

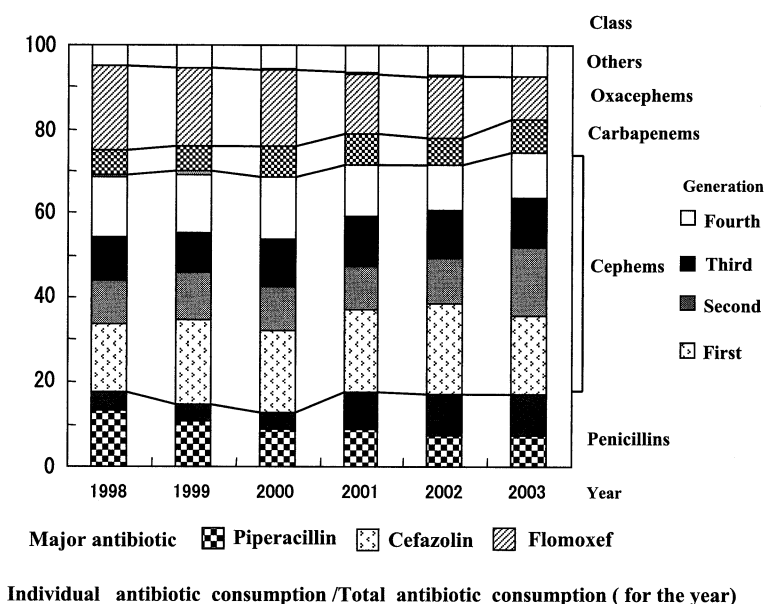
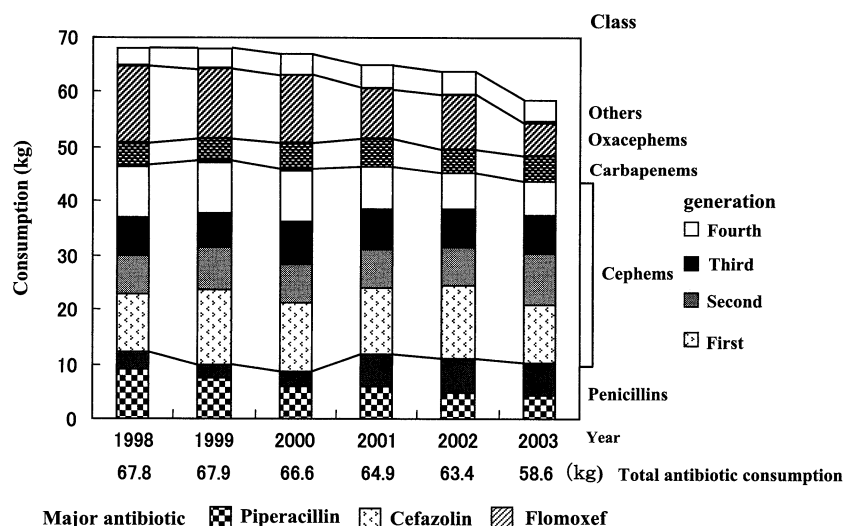


Fig. 2 Annual change in consumption of antibacterial injection



た. *S. aureus*は20% 前後と6年間変化が少なかったがMRSAの検出率は13.1, 16.1, 17.0, 16.1, 14.2, 12.0%と1998~2000年に増加しその後年々減少した. 年間の推移ではMRSA以外の菌の検出率に大きな変化はなかった.

3. MRSAの年次推移

Fig. 4にMRSAの患者数と検出率の年ごとの推移を示した. MRSAの患者数と検出率の推移は1998~2000年は増加し2001~2003年は減少した. 外科, 内科系の推移から2001~2003年の減少は主に外科系のMRSA患者数の減少であった.

4. MRSA患者数とMRSA検出率の関係

月ごと(72カ月)に集計したMRSA患者数と検出率の相関は $R=0.68$ ($p<0.001$)と正の相関があるこ

とから多変量解析はMRSA患者数で評価した.

5. 抗菌薬の使用量と使用率の関係

72カ月間の月ごとの全体の使用量は平均5.4kgで, 変動係数は8.5%であった. 月ごとの全体の使用量の変動が小さいため各抗菌薬の使用率の変化と使用量の変化はほぼ同等であり多変量解析には使用量を用いた.

6. MRSAと抗菌薬との関連

Fig. 5にMRSA患者数とクラス別抗菌薬, 使用量の多い単剤, 全体の使用量との相関図を示した. MRSA患者数はセフェム薬使用量(セフェム薬量)と $R=0.38$ ($p<0.005$), カルバペネム薬使用量(カルバペネム薬量)と $R=0.36$ ($p<0.005$)と正の相関を, ペニシリン系薬使用量(ペニシリン系薬量)と $R=-0.27$ ($p<$

Fig. 3 Annual change in isolation (%) of clinical isolates from inpatients

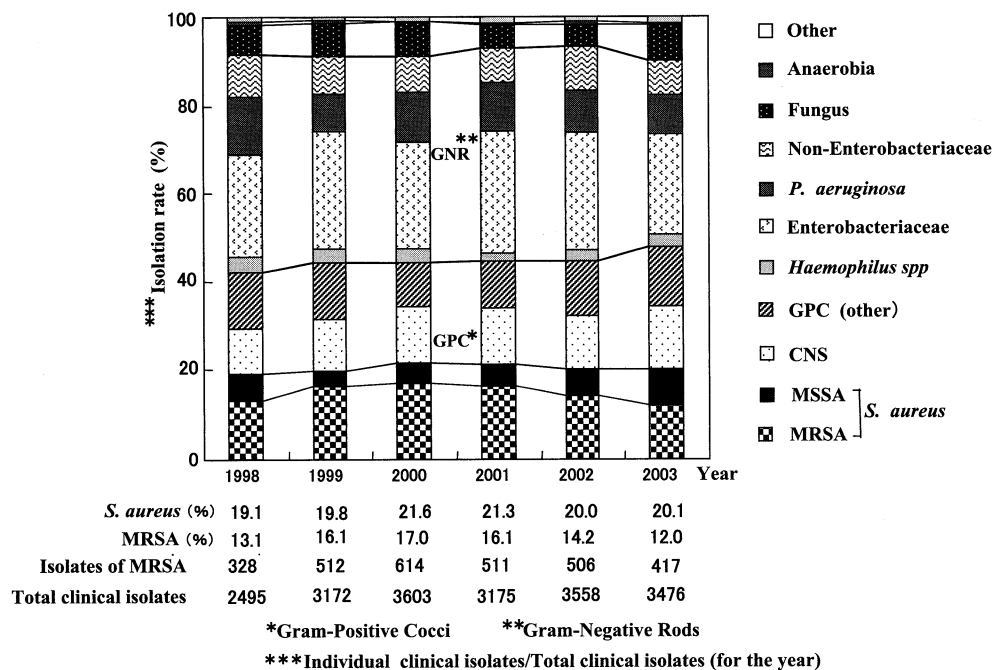
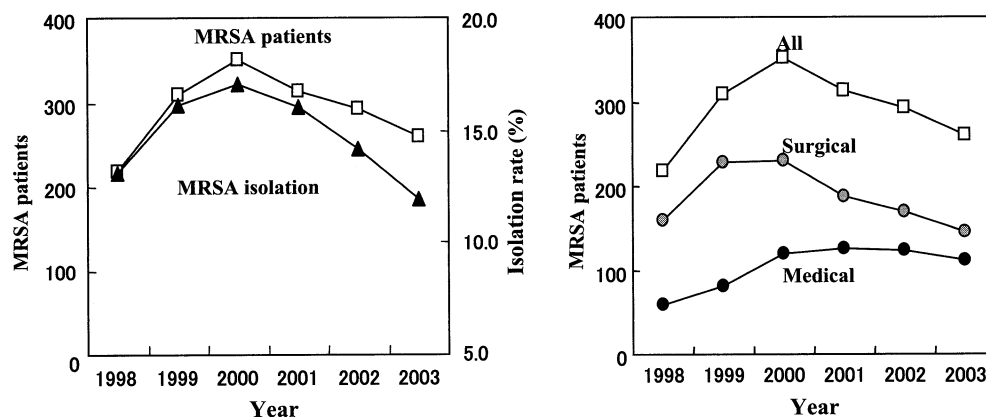


Fig. 4 Annual change in MRSA from inpatients



0.02) と負の相関を示した。MRSA 患者数は全体の抗菌薬使用量と第3, 第4世代セフェム薬使用量とは相関しなかった (グラフは示していない)。カルバペネム薬 (imipenem/cilastatin, panipenem/betamipron, meropenem, biapenem) は使用率が月平均 7% (370g) と少ないため単剤の検討はしなかった。MRSA 患者数は cefazolin 量と $R=0.45$ ($p<0.001$) と正の相関を piperacillin 使用量と $R=-0.18$ ($p<0.1$) と弱い負の相関を示し, flomoxef 量とは $R=-0.06$ と相関しなかった。

7. MRSA と関連抗菌薬の経時変化

Fig. 6に MRSA 患者数とクラス別の抗菌薬使用量, 単剤では cefazolin 量と piperacillin 使用量との経時的推移を示した。MRSA 患者数と cefazolin 量だけが 1998 年から 2000 年まで増加傾向を示しその後緩やか

な減少傾向を示した。

8. 重回帰分析

従属変数を MRSA 患者数とし変数選択 (減少法) により回帰式を病院全体, MRSA 増加期, MRSA 減少期, 外科系, 内科系で求めた (Table 2)。その結果, MRSA 患者数は病院全体では全体の分離菌株数と cefazolin 量とカルバペネム薬量と flomoxef 量, MRSA 増加期 (1998-2000) は全体の分離菌株数と cefazolin 量, MRSA 減少期 (2001-2003) と外科系では全体の分離菌株数と cefazolin 量とカルバペネム薬量の独立変数からなる回帰式が得られ, いずれも重相関係数が 0.7 ($p<0.001$) 以上であった。また, 寄与率から MRSA 患者数の約 50% をこの式で予測できることが示された。内科系は寄与率が 40% と低い回帰式であった。

Fig. 5 Relationship between antibacterial injection and MRSA

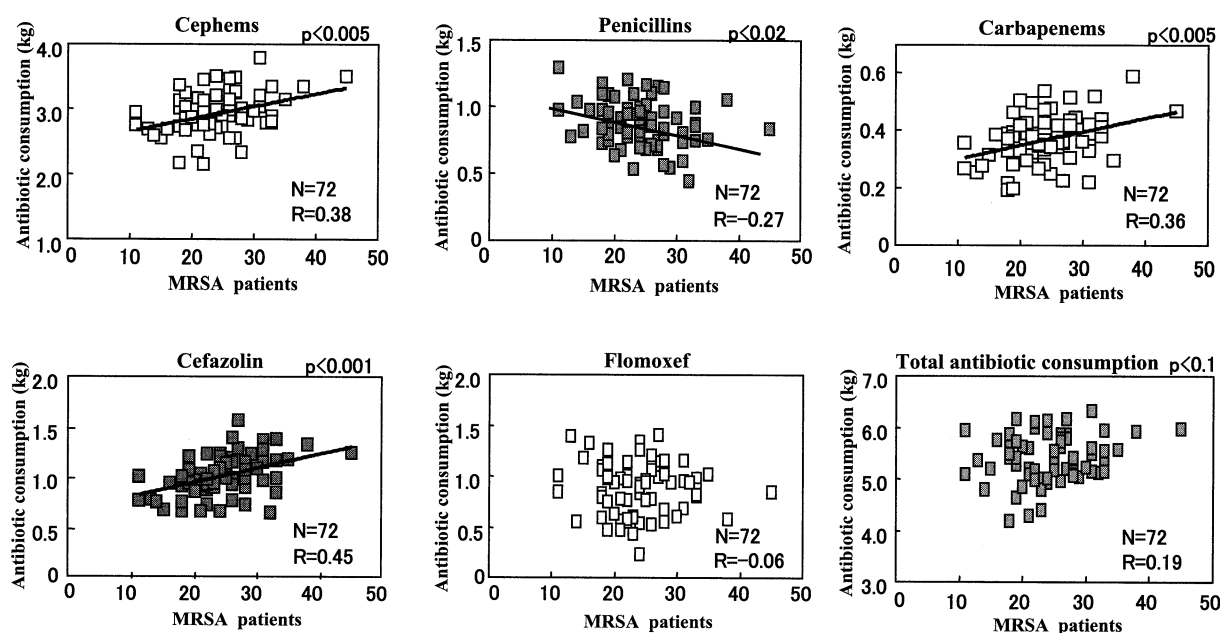
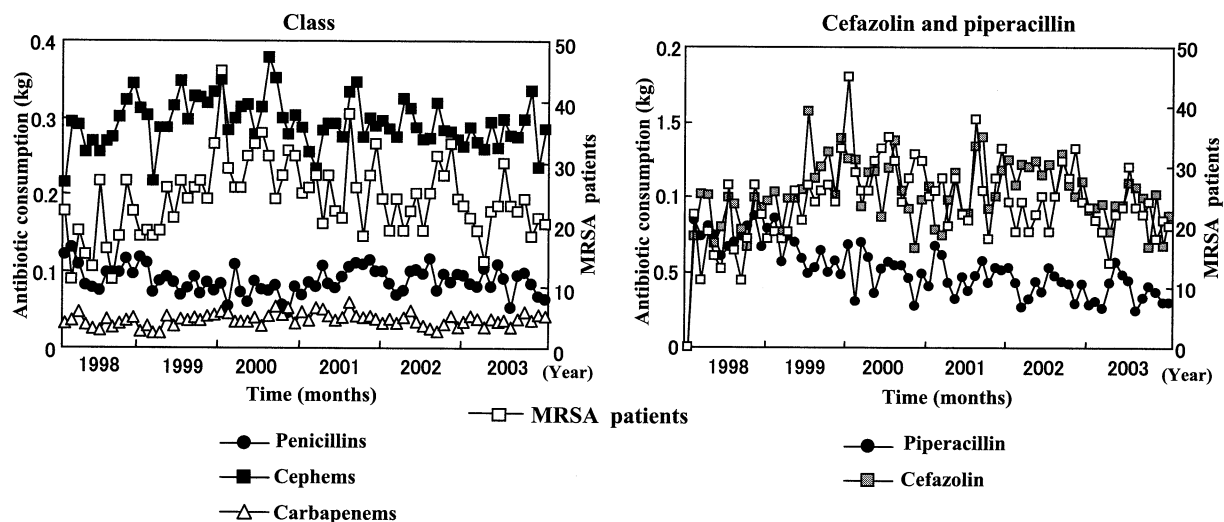


Fig. 6 Monthly variation in antibiotic consumption and MRSA patients between 1998 and 2003



9. 外科系のMRSAと抗菌薬との関連

重回帰式から外科系のMRSA患者数の減少にcefazolin量とカルバペネム薬量が選択されたことから両者のMRSAとの関連を検討した。MRSA増加期ではcefazolin量が $R = 0.46$ ($p < 0.005$), カルバペネム薬量が $R = 0.46$ ($p < 0.005$)と共に高い相関を示したがMRSA減少期ではcefazolin量が $R = 0.19$, カルバペネム薬量が $R = 0.29$ ($p < 0.1$)と有意な相関を示さなかった。

10. MRSAとcefazolinとカルバペネム薬の関連

外科系とMRSA減少期の重回帰式で選択されたcefazolin量とカルバペネム薬量の経時変化を病棟別にFig. 7に示した。cefazolin量は外科系が2002年まで

内科系の約5倍量が使用され2003年に外科系が減少した。カルバペネム薬量は外科系、内科系はほぼ同量の推移を示した。内科系と外科系でcefazolin量が大きく異なった1998～2002年で両者の関連を検討した。cefazolin量は平均で外科系が0.84kg/月、内科系が0.16kg/月で、MRSA患者数との相関は外科系では $R = 0.32$ ($p < 0.01$), 内科系では $R = 0.26$ ($p < 0.1$)であった。カルバペネム薬量は両病棟とも0.15, 0.18kg/月とほぼ同量であったがMRSA患者数との相関は外科系が $R = 0.38$ ($p < 0.005$), 内科系が $R = 0.21$ ($p < 0.1$)であった。

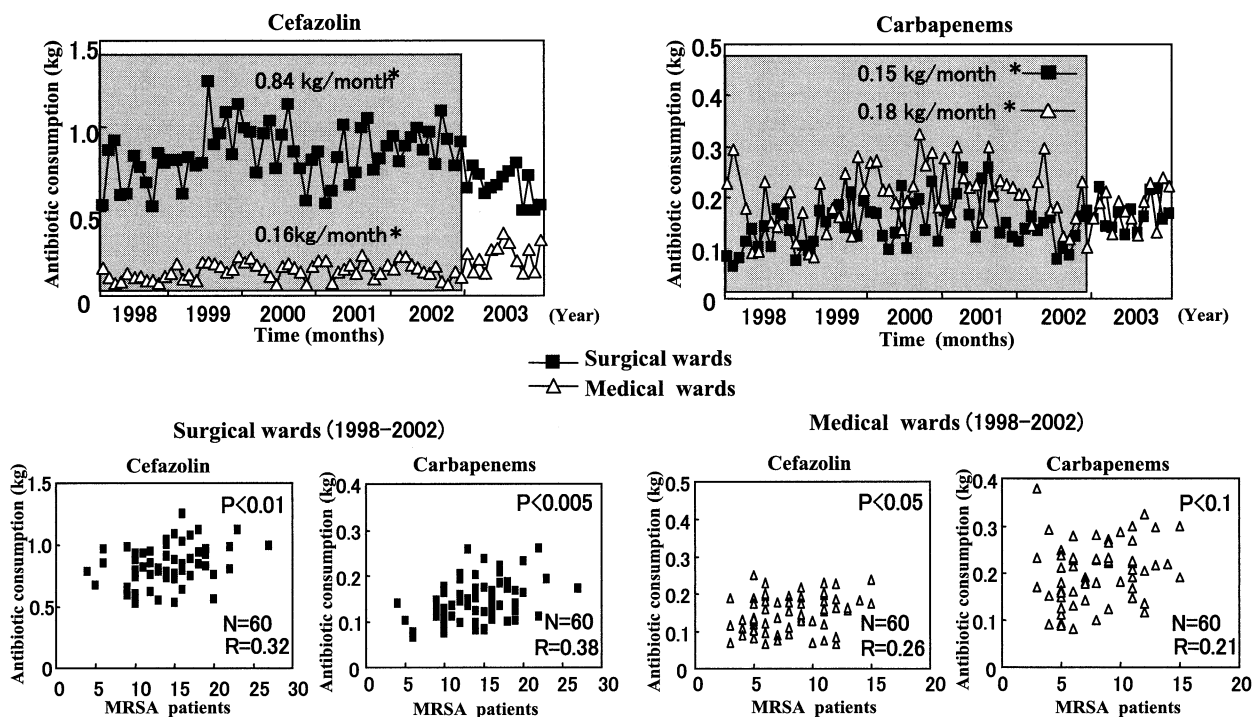
考 察

MRSA患者数はセフェム薬量、カルバペネム薬量

Table 2 Model by multiple linear regression analysis

Software	SPSS Base 13.0				
Method	Backward elimination				
Dependent variable	MRSA patients				
Independent variable	Total clinical isolates	Total antibiotic consumption (g)			
	Penicillins (g)	Cephems (g)	Carbapenems (g)	Cefazolin (g)	Flomoxef (g)
	Second generation cepheims (g)	Third generation cepheims (g)		Fourth generation cepheims (g)	
Multiple linear regression model					
<hr/>					
1) All periods (1998 — 2003)	N = 72				
	MRSA patients = 0.071 × Total clinical isolates + 0.008 × Cefazolin + 0.016 × Carbapenems + 0.005 × Flomoxef - 13.627				
	Multiple correlation coefficient	0.73 (p < 0.001)		Contribution	53.3%
<hr/>					
2) Increase in MRSA (1998 — 2000)	N = 36				
	MRSA patients = 0.086 × Total clinical isolates + 0.008 × Cefazolin - 5.946				
	Multiple correlation coefficient	0.75 (p < 0.001)		Contribution	56.1%
<hr/>					
3) Decrease in MRSA (2001 — 2003)	N = 36				
	MRSA patients = 0.061 × Total clinical isolates + 0.010 × Cefazolin + 0.020 × Carbapenems - 10.952				
	Multiple correlation coefficient	0.71 (p < 0.001)		Contribution	50.0%
<hr/>					
4) Surgical wards (1998 — 2003)	N = 72				
	MRSA patients = 0.064 × Total clinical isolates * + 0.005 × Cefazolin + 0.016 × Carbapenems - 3.197				
	Multiple correlation coefficient	0.73 (p < 0.001)		Contribution	52.9%
<hr/>					
5) Medical wards (1998 — 2003)	N = 72				
	MRSA patients = 0.097 × Total clinical isolates ** - 0.006 × Penicillins - 0.006 × Flomoxef - 0.11 × Second generation cepheims + 5.749				
	Multiple correlation coefficient	0.64 (p < 0.001)		Contribution	40.4%
<hr/>					
* Total clinical isolates from surgical wards		** Total clinical isolates from medical wards			

Fig. 7 Relationship between cefazolin and carbapenems in MRSA



*Average consumption per month (1998-2002)

と正の相関を示し、単剤では cefazolin 量が $R = 0.45$ ($p < 0.001$) と最も高い相関を示した。また月毎の経時の変化も cefazolin 量が MRSA 患者数と近似した推移を示した。これらの結果は前回の報告²⁾と一致した。抗菌薬の治療は MIC を越える濃度時間が投与間隔時

間の 80% 以下の場合には除菌失敗と耐性獲得が予想される⁷⁾。MIC を越える濃度時間が 80% 以下の場合には Area Under the Curve-to-MIC Ratio (AUC) が 125 以下である^{8)~10)}。Schentag ら¹¹⁾によれば cefazolin の MSSA に対する AUC は 8 時間毎に 1.0g 投与、MIC

break point が $4\sim 8\mu\text{g/mL}$ では $156\sim 78$ で 125 を十分に越えていないと報告している。またこの AUC は全体の cefazolin 量に基づくものであるが Kirby ら¹²⁾によれば cefazolin の蛋白結合率は 86% と高く抗菌力のある遊離 cefazolin は 14% で実際の AUC は $156\sim 78$ よりかなり低い値であることが推測される。MSSA は感受性から高度耐性までの異なる感受性を示す菌が共存しているが大多数が低い MIC であることから表現型が oxacillin 感受性と判定されること¹³⁾¹⁴⁾や、MSSA 集団には mecA を保有する小さな亜集団が含まれること¹⁵⁾が報告されている。このことは cefazolin が投与されると MSSA が MIC 以下の濃度に連続的に暴露され、mecA を保有する小さな亜集団である MRSA を選択すると考えられる。1988~2003 年 *S. aureus* の検出率に変化が少なかったが MRSA 検出率が増減したのは cefazolin の選択圧で MSSA から MRSA が選択された可能性が考えられる。

重回帰分析で MRSA 減少期と外科系では cefazolin 量とカルバペネム薬量からなる回帰式が得られ、いずれも重相関係数が 0.7 ($p<0.001$) 以上であることから MRSA の減少には cefazolin 量とカルバペネム薬量が関連することが示唆された。MRSA 増加期で独立変数が cefazolin 量だけの式であったのは両薬剤が共に増加したため使用量が多い cefazolin が有意になったと考えられた。また、重回帰式の寄与率が病院全体、MRSA 増加期、MRSA 減少期、外科系において約 50% であったことから MRSA 患者数の約 50% に独立変数の抗菌薬が関連すると考えられた。内科系は回帰式の寄与率が 40% と低いことから外科系より MRSA に対する抗菌薬の関連が小さいと考えられた。

cefazolin は主に外科系で使用され 1998~2002 年ではその使用量は内科の約 5 倍であった。一方、カルバペネム薬は両者でほぼ同量であったが MRSA 患者数との相関が外科系 $R=0.38$ ($p<0.005$) 内科系 $R=0.21$ ($p<0.1$) と cefazolin 量の多い外科系が有意に高かった。外科系での cefazolin の使用は主に予防投与である。内科系では cefazolin による予防投与が少ないと予想され MRSA との相関は単剤での使用時に近いと考えられる。内科系の相関は cefazolin では $R=0.26$ ($p<0.05$) と外科系より弱い相関、カルバペネム薬は有意な相関を認めなかった。cefazolin が低 AUC であり MSSA の中に mecA 陽性の亜集団が存在することを考えると MRSA 患者数ともっと有意な相関があると予想されたが cefazolin だけでは $R=0.26$ ($p<0.05$) と高い相関は得られなかった。Ishikawa¹⁶⁾らは外科手術患者を対象とした検討で cefazolin を 48 時間使うと鼻腔内 MSSA が除菌される群 (50%)、MSSA として生き残る群 (35%)、MSSA から MRSA

に置き換わる群 (15%) に分けられると報告している。Schentag ら¹⁷⁾は抗菌薬で選択された MRSA は抗菌薬の治療中止後異なる感受性を示す異型 MSSA に戻るものがあると述べ、また Fernandez ら¹⁷⁾は鼻腔 MRSA が通常の鼻腔 MSSA に戻るのに最高 30 日を要すると報告していることから cefazolin による MSSA から MRSA の選択は投与の中止で可逆的な変化が起こり得ると考えられる。Schntag ら¹⁷⁾は Millard Fillmore 病院 (600 床)における抗菌薬使用パターンと MRSA の推移を追跡した結果、MRSA の出現が 1983 年~1984 年に同病院で予防投与薬を cephalothin から cefazolin に変えた時期に重なる事実を見出した。このことは米国の代表的な 500 床病院と同様であったとしている。さらに、MRSA 選択プロセスとして初めは cefazolin によるものと思われるが抗菌薬選択圧として第 3 世代セフェム薬に暴露されるとさらに変化が続き結局高度耐性の MRSA が生き延びることになると考察している。当院では第 3 世代セフェム薬ではなくカルバペネム薬によって MRSA が選択されることが示唆された。cefazolin 投与後にカルバペネム薬を投与するケースとして cefazolin が GNR に抗菌力が弱いことと GPC に対しては投与量が十分でないことから術後 GNR と GPC が検出され、その治療薬として幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有するカルバペネム薬が投与され MRSA が選択されたと考えられた。このことを避けるためには予防投与薬に cefazolin より低蛋白結合能の抗菌薬を用い、投与量も Pharmacokinetics (PK) Pharmacodynamics (PD) 理論で計算された十分量にするか、MSSA を含む常在細菌叢に影響を与えないように予防投与の方法を工夫する必要があると考えられた。

今回の検討から MRSA 患者数の増減に対する使用抗菌薬の影響力は 50% 程度であることが示唆され、使用抗菌薬としては cefazolin 量とカルバペネム薬量が関連していた。カルバペネム薬は cefazolin 量が少ないときは MRSA と弱い相関、多いときには有意な相関を示した。このことから MRSA は cefazolin の投与後にカルバペネム薬を投与すると有意に選択されることが示唆された。

文 献

- 1) 小林芳夫：ペニシリン系抗菌薬を再評価するべきか。臨床と微生物 2001; 28 (3): 337-40.
- 2) 太田玲子, 高橋長一郎, 白石 正, 富永真琴: MRSA と使用抗菌薬の関連性. 感染症誌 2003; 77: 1049-57.
- 3) Kluytmans JAJW, Mouton JW: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infection after cardiac surgery. J Infect Dis 1995; 171: 216-9.

- 4) Chetchorisakd P, Phelps CL : Assessment of bacterial crosstransmission as a cause of infection in patients in intensive care units. Clin Infect Dis 1994 ; 18 : 929—37.
- 5) 酒井道子, 星光, 太田玲子, 天笠澄夫, 堀川秀雄 : 集中治療部における Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 院内感染の追究. 日臨麻会誌 2003 ; v o l . 23 : 29—34.
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; Sixteenth Informational supplement 2006 ; 26 (3) : 118—23.
- 7) Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM : Pharmacodynamic evaluation of factor contributing to the emergence of bacterial resistance in acutely ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1997 ; 40 (suppl A) : 45—57.
- 8) Schentag JJ, Nix DE : Mathematical examination of dual individualization principles I. Relationships between AUC above MIC and area under the inhibitory curve for cefmenoxime, ciprofloxacin, and tobtamycin. DICP 1991 ; 25 : 1050—7.
- 9) Goss TF, Forrest A, Nix DE : Mathematical examination of dual individualization principles II. Therate of bacterial eradication at the same area under the inhibitory curve (AUC) is more rapid for ciprofloxacin than for cefmenoxime. Ann Pharmacother 1994 ; 28 : 863—8.
- 10) Schentag JJ, Nix DE, Forrest A : AUC-the universal parameter within the constraint of a reasonable dosing interval. Ann Pharmacother 1996 ; 30 : 1029—31.
- 11) Jerome J Schentag, Judith M. Hyate, James R. Carr, Joseph A : Genesis of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and nfection control. Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1204—14.
- 12) Kriby WMM : Regamey C. phamacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J Infect Dis 1973 ; 128 (suppl) : S 341—6.
- 13) Thornsberry C : Methicillin-resistant (hetero-resistant) staphylococci. Antinicrobic Newsletter 1984 ; 6 : 43—50.
- 14) Murakami K, Tomasz A : Involvement of multiple genetic determinants in high level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1989 ; 171 : 874—9.
- 15) de Lancastre H, Figueiredo AMSA, Urban C, Rahal JJ : Multiplemechanisms of methicillin resistance and improved methods for detection in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* : Antimicrob Agents Chemother 1991 ; 35 : 632—9.
- 16) Ishikawa S, Hisada M, Mashita K, Mizuno A, Shinagawa N : Changes of susceptibility of *Stapylococcus aureus* by prophylactic use of antibiotics in abdominal surgery{abstract no 897}. In : abstracts of the11th International Congress of Chemothrapy (Stockholm). 1993.
- 17) Fernandez C, Gasper C : Torellas. double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of mupirocin calcium ointment for eliminating nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among hospital personnel. J Antimicrob Chemother 1995 ; 35 : 399—408.

Genesis of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Selective Antibacterial Injection PressureReiko OTA¹⁾, Choichiro TAKAHASHI¹⁾, Tadashi SHIRAISHI²⁾ & Makoto TOMINAGA³⁾¹⁾Department of Clinical Laboratory, Yamagata University Hospital, ²⁾Pharmaceutical Department, Yamagata University Hospital, ³⁾Department of Clinical Laboratory, Yamagata University School of Medicine

We reported previously that cefazolin was related to an increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) between 1998 and 2000 at Yamagata University Hospital. The incidence of MRSA decreased, however, between 2001 and 2003. We examined the relationship between the use of antibacterial injection and MRSA incidence. MRSA increased in surgical and medical wards between 1998 and 2000, but decreased mainly in surgical wards between 2001 and 2003. We statistically analyzed the number of inpatients detected with MRSA (MRSA patients) and the use of antibiotics per month. MRSA patients positively correlated with cepheims and carbapenems, the highest positive correlation with cefazolin at a correlation coefficient (R) of 0.45 ($p < 0.001$). In multiple linear regression analysis, cefazolin and carbapenems were chosen as independent variables of a regression equation predicting MRSA patients, during the MRSA decrease and in surgical wards. We thought, it was because carbapenems increased with cefazolin that only cefazolin was chosen as an independent variable during the MRSA increase. We found that the antibiotics as independent variables were associated with about 50% of MRSA by the multiple regression model contribution ratio. Cefazolin was used most for presurgical prophylaxis in surgical wards, and about 20% of surgical wards in medical wards. Carbapenems were used almost equally in surgical and medical wards, but the correlation with MRSA in medical wards was 0.21 ($p < 0.1$) and in surgical wards 0.38 ($p < 0.005$), showing a significant correlation with carbapenems in surgical wards.

In conclusion, cefazolin and carbapenems were related to the incidence of MRSA, and carbapenems showed a significant correlation in the presence of cefazolin. This strongly suggests that MRSA is significantly generated when inpatients are given carbapenems after administration of cefazolin.