

[原 著]

鼻腔由来黄色ブドウ球菌臨床分離株におけるムピロシン感受性の検討

渋谷泰寛^{1,3)}・鯉淵晴美¹⁾・大野高司²⁾・伊東紘一¹⁾

¹⁾ 自治医科大学医学部 臨床検査医学

²⁾ 自治医科大学附属病院 臨床検査部

³⁾ 現・東京都立広尾病院 呼吸器科

(平成14年11月12日受付, 平成15年3月3日受理)

2000年10月から2002年3月の間に, 自治医科大学附属病院細菌検査室から分離された鼻腔由来 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 315株を対象にして, mupirocin (MUP) と oxacillin (MPIPC) の感受性を対比して測定した。同一患者から分離された菌株の重複を避けた。minimal inhibitory concentration (MIC) 値の測定はEtestを用いた。

MUPのMIC値は<0.064から4 μ g/mlの間に分布した。4 μ g/ml以上を耐性, 512 μ g/ml以上を高度耐性とするると6株(1.9%)が耐性株であった。高度耐性株は認められなかった。methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) の0.9%, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) の2.5%, MPIPCのMIC値が256 μ g/ml以上の株の7.5%がMUP耐性であった。MPIPCのMIC値が256 μ g/ml以上の株ではMUPのMIC値の幾何平均は0.069 μ g/mlで, 4-128 μ g/mlの株(0.044 μ g/ml)に比較して有意に高値を示した(p<0.05)。

以上の結果から, 調査時点では鼻腔内MRSA除菌には支障をきたさないが, 今後は高度耐性菌の出現を監視する必要がある。また, MPIPCとMUPのMIC値の間に何らかの関係のある可能性が示唆された。

Key words: mupirocin, MRSA, 耐性菌, 抗菌薬適正使用, 幾何平均

Mupirocin (MUP) の鼻腔内塗布は鼻腔内 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) の除菌に有効であり^{1,2)}, 保有患者の術後感染症を減少させる^{3,4)}。しかし, 近年MUP耐性 *S. aureus* の分離が報告され⁵⁾, 耐性菌出現防止のため適正使用が推奨されている⁶⁾。今回, 著者らはMUP軟膏の適正使用および院内感染対策上の資料とする目的で, 当院鼻腔由来の *S. aureus* のMUPの感受性を測定し, oxacillin (MPIPC) の感受性と対比して若干の知見を得たので報告する。

I. 材料と方法

1. 菌株

2000年10月から2002年3月の間に自治医科大学附属病院(当院)臨床検査部細菌検査室において分離さ

れた鼻腔由来 *S. aureus* 315株を対象にした。同一患者から分離された菌株の重複を避けた。

2. 感受性測定

MUP, MPIPCのminimal inhibitory concentration (MIC) 値の測定はEtest (アスカ純薬)を用いた。ミューラーヒントン寒天培地(日本ベクトン・ディッキンソン)に, マックファーランド0.5の濁度の菌液を接種して24時間の好気培養後にMIC値を判定した。

3. 感受性結果集計

MPIPCに対するMIC値が4 μ g/ml以上の *S. aureus* を methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), 4 μ g/ml未満の *S. aureus* を methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) と判定した。

S. aureus 315株のMIC値の分布をMPIPCとMUPを対比して表示し検討した。次に, MSSAとMRSAでMIC値の分布を比較検討した。この際, 分布閾, MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀, 幾何平均を算出した。次にMRSAについてMPIPCに対するMIC値が256 μ g/ml以上のMPIPC高度耐性株と4-128 μ g/mlの株とで分布

著者連絡先: (〒150-0013) 東京都渋谷区恵比寿2-34-10
東京都立広尾病院呼吸器科 渋谷泰寛
TEL 03-3444-1181 FAX 03-3444-3196
E-mail shibuyay@hiroo-hospital.metro.tokyo.jp

閾, MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀, 幾何平均を算出した。

4. 統計学的処理

MIC 値の幾何平均値の比較に統計学的検討を行った。平均値の比較は Student の t 検定を用い, p 値が 0.05 未満を有意差有りとした。

II. 結果

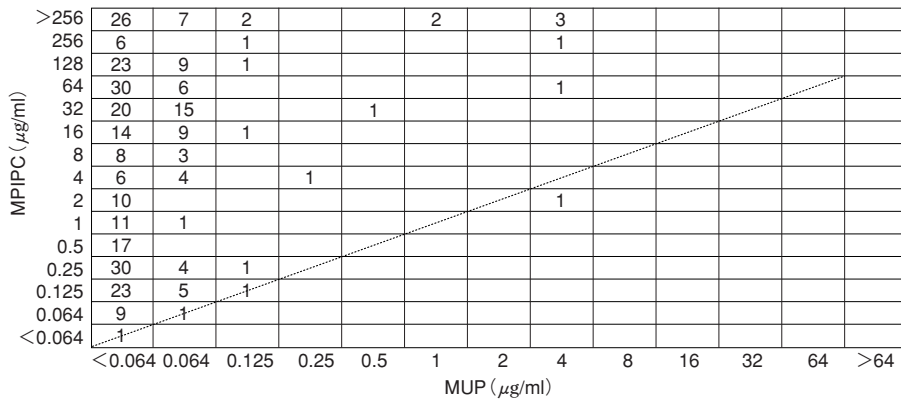
Table 1 に *S. aureus* 315 株の MIC 値の分布を MPIPC と MUP を対比して表示した。MUP の MIC 値は <0.064 から 4 μg/ml の間に分布し, 8 μg/ml 以上の MIC 値を示した菌株はなかった。315 株中 298 株

(94.6%) が ≤ 0.064 μg/ml に分布した。

MRSA について MPIPC の MIC 値別に MUP に対する感受性を Table 2 にまとめた。MPIPC に対する MIC 値が 4-128 μg/ml を示す株と 256 μg/ml ≤ を示す株での MUP の感受性分布を比較すると MIC₉₀ 値は 4-128 μg/ml の株が 0.064 μg/ml, 256 μg/ml ≤ の株が 1 μg/ml と 4 管の開きがあった。また, MIC 値の幾何平均も 256 μg/ml ≤ の株は 4-128 μg/ml の株に比較して有意に高い値を示した (p=0.003)。

MUP の MIC 値を MRSA と MSSA で比較した (Table 3)。MSSA とで MUP の感受性分布を比較す

Table 1 Correlation between MICs of MUP and MPIPC for *Staphylococcus aureus* (315 strains)



MIC, minimal inhibitory concentration; MUP, mupirocin; MPIPC, oxacillin

Table 2 MICs of MUP and MPIPC for MRSA

MIC of MPIPC (μg/ml)	n	MIC of MUP (μg/ml)				
		Range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	Geometric Mean
4-128	152	< 0.064-4	< 0.064	0.064	0.064	0.044
≤ 256	48	< 0.064-4	< 0.064	0.064	1	0.069

P=0.003

MIC, minimal inhibitory concentration; MUP, mupirocin; MPIPC, oxacillin; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3 MICs of MUP and MPIPC for MSSA and MRSA

MIC of MPIPC (μg/ml)	n	MIC of MUP (μg/ml)				
		Range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	Geometric Mean
< 4 (MSSA)	115	< 0.064-4	< 0.064	< 0.064	0.064	0.037
4 ≤ (MRSA)	200	< 0.064-4	< 0.064	0.064	0.064	0.048

P=0.006

MIC, minimal inhibitory concentration; MUP, mupirocin; MPIPC, oxacillin; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

るとMIC₈₀値に一管の差が見られ、MIC値の幾何平均もMRSAの方がMSSAよりも有意に高い値を示した(p=0.006)。

III. 考 察

MUPは*Pseudomonas fluorescense*から産生される抗生物質で、欧米では1985年から使用が開始されてMRSAの鼻腔内付着例の除菌に広く使用されている^{3,4,7)}。しかし、1987年にはMUP耐性*S. aureus*分離の報告⁸⁾があり、その後報告は相次いでいる^{9,10)}。一方、我が国では1996年から鼻腔内MRSA除菌目的で使用されており、菊池ら⁵⁾は1998年にMUP高度耐性MRSAの分離を報告している。しかし、本邦でのMUP耐性*S. aureus*の現状について多施設間の調査は行われていない。

英国では、1987年から1989年に多施設間のMUP耐性*S. aureus*に関する検討が行われ、7,137株中0.3%が耐性株であったとしている⁹⁾。一方、ヨーロッパ12カ国、19施設の1997年の検討では*S. aureus* 699株中3.9%に耐性が認められたとしている¹¹⁾。

こうした現状のもと、当院でのMUP軟膏の適正使用および院内感染対策上の資料とする目的で、当院の鼻腔由来*S. aureus*のMUPに対するMIC値をEtestを用いて測定した。その結果、MIC値は<0.064から4 μ g/mlの間に分布し、8 μ g/ml以上のMIC値を示した菌株はなかった。MUPのMIC値が4 μ g/ml以上を耐性、512 μ g/ml以上を高度耐性とするで6株(1.9%)が耐性株であった。しかし高度耐性株は認められなかった。耐性を示した6株中5株がMRSAでMRSAの耐性率は2.5%(200株中5株)、うちMPIPのMIC値が256 μ g/ml以上の株の7.5%(40株中3株)であった。またMSSAの陽性率は0.9%であった。菊池ら⁵⁾が1997年から1998年にかけて行った調査では*S. aureus*の0.2%(2,227株中4株)、Watanabeら¹²⁾の1999年調査ではMRSAの16.5%(185株中14株)がMUP耐性であったが、いずれの報告も高度耐性株は分離されなかったとしている。こうした報告および今回の検討の結果から考えると、我が国の医療環境にはMUP耐性*S. aureus*は存在するが、高度耐性株は少ないと考えられる。

MIC値が4-256 μ g/mlに相当する耐性菌の耐性機序はIRSをコードする*ile S*ないし、それに関連した遺伝子の点変異と考えられるが詳細は明らかでない。しかし、この耐性は伝達されない⁶⁾。一方、高度耐性株は*mup A*遺伝子によって制御されるが、本遺伝子は自己伝達性plasmidにコードされていてブドウ球菌属では

種を越えて伝達可能である⁶⁾。2%MUP軟膏(バクトロバン、グラクソ・スミスクライン)は20,000 μ g/ml程度の濃度を有するため、鼻腔内*S. aureus*保菌者の除菌には支障をきたさない。しかし、高度耐性*S. aureus*の存在を今後とも監視する必要がある。

今回の検討ではMIC値の測定はE testを使用した。MUPのMIC値をNCCLS寒天平板希釈法とEtestとで結果を比較したところ、ブドウ球菌属では良好な相関関係が認められたとしている¹³⁾。感性のブレイクポイントはEtestで4 μ g/ml以下、5 μ g MUPディスク法で阻止円の直径が14mm以上と定めることにより、NCCLS寒天平板希釈法との間のエラーがなくなるとしている¹⁴⁾。こうした点からEtestはブドウ球菌属のMUPに対する感受性を測定するには有用な検査方法であると考えられ、本研究の結果はNCCLS寒天平板希釈法とでの結果に相当するものと考えられる。

ブドウ球菌属についてMPIPとMUPの関係に触れた報告は少ない。Schmitzはヨーロッパ12カ国、19施設の1997年の検討で、*S. aureus* 699株中3.9%にMUP耐性が認められたとしている。そのうち、MRSAの2.6%およびMSSAの1.2%にMUP高度耐性株が認められたとしている¹¹⁾。今回の検討ではMUPに対するMIC値はMRSAがMSSAよりも有意に高い値を示した。この理由に関しては不明であるが、今後検討を続ける必要があると思われる。

本論文の要旨は第14回日本臨床微生物学会総会(2003年2月、名古屋市)において発表した。

文 献

- 1) 清水喜八郎, 柴田雄介, 戸塚恭一, 他: Mupirocin 鼻腔用軟膏の黄色ブドウ球菌(MRSAを含む)に対する検討, 日環感, 8: 1~10, 1993.
- 2) 清水喜八郎, 柴田雄介, 川名林治, 他: Mupirocin 鼻腔用軟膏のMRSAに対する臨床的検討—第III相臨床試験—, 日環感, 8: 47~55, 1993.
- 3) Perl, T.M., J.J.Cullen, R.P.Wenzel, et al: Intranasal mupirocin to prevent postoperative Staphylococcus aureus infections. N. Engl. J. Med., 346: 1871~1877, 2002.
- 4) Kalmeijer, M.D., H.Coertjens, P.M. van Nieuwland-Bollen, et al: Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clin. Infect. Dis., 35: 353~358, 2002.
- 5) 菊池 賢: 本邦初の mupirocin 高度耐性 MRSA, 日本臨床, 59: 724~727, 2001.
- 6) Cookson, B.D.: The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. J.Antimicrob.

- Chemother., 41: 11~18, 1998.
- 7) 生方公子, 杉浦 睦, 紺野昌俊, 他: 鼻腔内黄色ブドウ球菌保有者に対する mupirocin 鼻腔用軟膏の臨床的検討, CHEMOTHERAPY, 41: 1125~1138, 1993.
 - 8) Rahman, M., W.C.Noble, B.Cookson: Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet, ii: 387~388, 1987.
 - 9) Cookson, B.D., R.W. Lacey, W.C. Noble, et al.: Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet, i: 1095~1096, 1990.
 - 10) Chatfield, C.A., W.A. O'Neill, R.P.Cooke, et al.: Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* in a specialist school population. J. Hosp. Infect., 26: 273~278, 1994.
 - 11) Schmitz, F.J., E. Lindenlauf, B. Hofmann, et al.: The prevalence of low- and high-level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. J. Antimicrob. Chemother., 42: 489~495, 1998.
 - 12) Watanabe H, H.Masaki, N.Asoh, et al.: Emergence and spread of low-level mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a community hospital in Japan. J. Hosp. Infect., 47: 294~300, 2001.
 - 13) Simpson I.N., J. Gisby, C.P. Hemingway, et al.: Evaluation of mupirocin E-test for determination of isolate susceptibility: comparison with standard agar dilution techniques. J. Clin. Microbiol., 33: 2254~2259, 1995.
 - 14) Finlay J.E., L.A.Miller, J.A.Poupard: Interpretive criteria for testing susceptibility of staphylococci to mupirocin. Antimicrob. Agents. Chemother., 41: 1137~1139, 1997.

Mupirocin susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from nasal specimens

Yasuhiro Shibuya^{1,3)}, Harumi Koibuchi¹⁾, Takashi Ohno²⁾, Kouichi Itoh¹⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory Medicine and ²⁾ Clinical Laboratory, Jichi Medical School

³⁾ Present address for corresponding:

Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital

The mupirocin (MUP) and oxacillin (MPIPC) susceptibility of 315 *Staphylococcus aureus* strains isolated from nasal specimens was evaluated. Clinically isolated strains obtained at a Japanese teaching hospital between October 2000 and March 2002 were used in this study. Minimal inhibitory concentration (MIC) was assayed by E test. MIC values of MUP were distributed between <0.064 and 4 μ g/ml. A total of 6 strains (1.9%) showed low-level resistance (MIC=4-256 μ g/ml), while no strains showed high-level resistance. MUP-resistant strains included 0.9% of methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA, MIC of MPIPC <4 μ g/ml), 2.5% of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA, MIC of MPIPC \geq 4 μ g/ml), and 7.5% of high-resistance MRSA (MIC of MPIPC \geq 256 μ g/ml). Values of geometric mean for MUP were 0.069 μ g/ml for high-resistance MRSA and 0.044 μ g/ml for low-resistance MRSA (MIC of MPIPC = 4-128 μ g/ml). There were significant differences between the geometric means of those MIC values ($p < 0.05$). Based on these results, we currently have no problems eradicating *S. aureus* from the nasal cavity, but must continue to monitor any isolation of high-resistance strains to mupirocin.