

〔綜 説〕

病原ブドウ球菌の薬剤耐性について

生物学的性状およびファージ型別

東京女子医科大学細菌学教室 (主任 平野憲正教授)

東京女子医科大学病院中央検査室 (主任 松村義寛教授)

助教授 長 田 富 香
オサ タ フ カ

(受付 昭和36年5月6日)

細菌感染の原因菌としては従来肺炎球菌、レンサ球菌が球菌中で第一に重要視されたが、抗生物質の発見以後年とともに感染症の様相は変貌を認めし、ことに薬剤耐性菌が蔓延した今日ではブドウ球菌感染症はとくに注目されるようになった。そこでこの機会にブドウ球菌についての比較的新しい問題、および中央検査室で分離したブドウ球菌についてわれわれがまとめた結果についてのべる。

1. 分類

従来ブドウ球菌は Rosenbach (1884) および Passet (1885) により色素産生を目標にして名付けられた *Staphylococcus aureus*, *St. albus*, *St. citreus* の名称が用いられていたが、1948年版の *Bergey Manual*^{1a)} によれば Genus *Staphylococcus* の名がなくなつて *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*, *Micrococcus pyogenes* var. *albus*, *Micrococcus citreus* に分類された。ところが最近、1957年の *Bergey*^{1b)} によれば、再び Genus *Staphylococcus* の名称が復活して、コアグラゼ陽性、マンニット陽性の *Staphylococcus aureus* とコアグラゼ陰性、マンニット陰性の *Staphylococcus epidermidis* の2種に分類されるようになった。

2. 病原性

本菌は自然界に広く分布し、健康者の皮膚および粘膜面にも非病原菌として常在するため、分離菌の病原性の有無は常に問題になる。これに関しては、マンニット分解性、食塩耐性、溶血性、ゼラチン液化などの性状があげられるが、今日では血漿凝固作用の有無が病原性と最も密接な関係がある性状として重要視されている。この作用は菌が人またはウサギの血漿を凝固する酵素を産生するか否かを調べるもので、病原性株はほとんど100%に陽性を示すとされている。しかし菌の耐性獲得にともない本作用が陰性化するとの報告もみられる。

3. 薬剤耐性

細菌の化学療法剤に対する感受性測定法には、試験管内系列稀釈法と寒天平板拡散法とがあるが、臨床検査には一般に後者の方法が用いられる。薬剤感受性ディスクには、各薬剤を3段階の濃度に含有させ、どの濃度のディスクに感受性をしめすかを検するものと、1種類の濃度のディスクを用い、その阻止円直径から標準曲線によりその菌の最小発育阻止濃度を求めるものと2種類ありわれわれの場合は後者の方法を採用した。

ブドウ球菌は赤痢菌、結核菌とともに各種の抗

Fuka OSADA (Department of Bacteriology, Central Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical College) : Drug-resistant pathogenic staphylococci with special references to the biological characteristics and phage typing.

第1表 Pc 耐性百分率の年次的推移

国別 年度別	アメリカ	イギリス	ノルウェー	オーストラリア	日本
1942	0—12.0	0		0	
4	21.0				
6	36.0	14.1	15.9—54.5		
7		38.0			
8		59.0			2.3
9	56.0—68.0	50.0—83.0		19.0—53.0	
1950	55.0	78.0			25.0
1	62.5		68.0	80.0	26.9
2	57.2—75.0			64.7	26.9
3	62.7—76.0	75.0	70.0		45.4
4	69.0—85.0				52.0—61.0
7					72.0
9					80.0

生物質にたいし耐性を獲得し易い菌種で、本菌の耐性発現の状況または耐性菌に関する内外の文献は枚挙にいとまないほどであるが、諸国におけるペニシリン耐性菌の百分率の推移をいくつかの文献から集めると第1表のごとくである。ペニシリンには約10年来60~80%の耐性率を示している。ストマイ耐性菌は約40%、テトラサイクリンには近年次第に高度耐性菌が増加しつつあるという報告に接するが、クロラムフェニコール耐性菌は増加をみず6~7%、エリスロマイシンにはアメリカでは20%耐性という報告もあるが日本では3%以下といわれている。

4. ペニシリナーゼ

1cc 当り 0.5~1.0 単位のペニシリンで発育を阻止されるペニシリン感受性株ではペニシリン分解酵素の産生はほとんど証明されず、最小発育阻止濃度が2~2.5 単位以上の耐性株においてはほとんどの株にペニシリナーゼの産生が認められることから、ペニシリン分解酵素の産生がペニシリン耐性の原因であるとの説、あるいはペニシリン耐性を獲得するとペニシリナーゼを産生するようになる等の説がある。

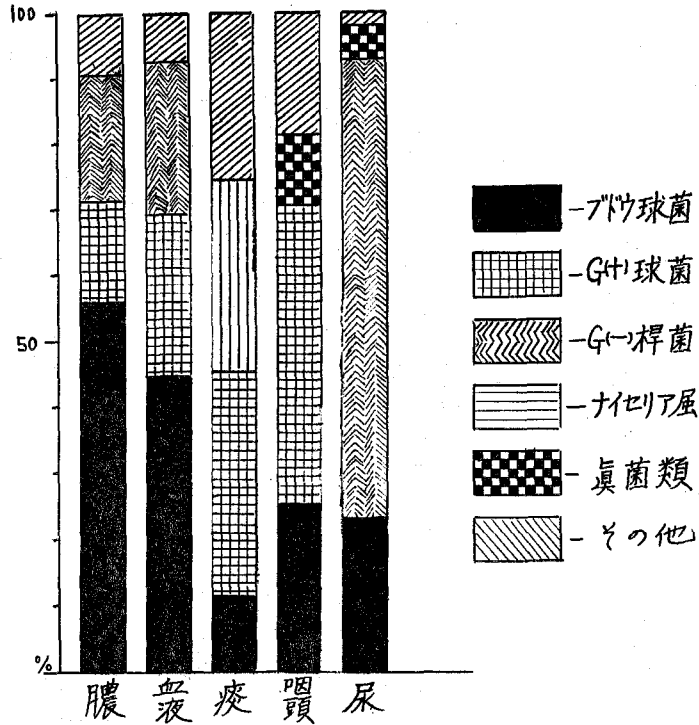
5. ファージ型別

最近病院内での耐性ブドウ球菌による感染症、あるいはブドウ球菌性食中毒の流行等の起源を追

及する目的で、ブドウ球菌ファージによる分類が次第に普及されるようになった。その術式は²⁾、英国の National Collection of Type Culture から分与されたタイピング用ファージ 21 種類のファージ液を用い、被検ブドウ球菌のブイヨン 18 時間培養液約 0.2 ml を型別用普通寒天平板培地の全表面に塗布し、その上に 21 種類のファージ液の 1RTD (Routine test dilution) の濃度のもの 1/2 滴ずつを滴下し 37°C, 18 時間培養すると、感受性のあるファージ液の滴下された場所に溶菌斑を生ずる。この溶菌スペクトルにより、あるいはさらにこれから4群に分類することにより感染源の追及を行なうことができる。またファージ型と抗生物質耐性との関係についてしらべた結果は、外国文献によれば^{3) 4)} Pc 耐性菌はⅢ群に多いという報告が多いようであるが、国内のものはⅠ群に多く⁵⁾、型別分布をみるとⅢ群が次第に減少しⅠ群が増加しつつあることと関係があるように思われる。

6. 本学病院におけるブドウ球菌検出率

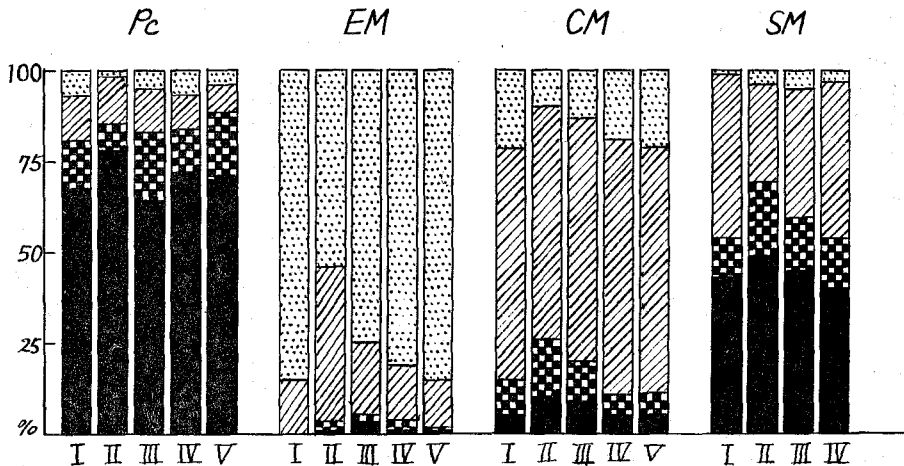
昭和29年9月から33年8月までの4年間に各種材料から起炎菌として分離された菌種の百分率を第1図にみると、膿穿刺液 2055 件のうち起炎菌を検出したものは 877 件 42.7%で、そのうちブドウ球菌を検出したものが最も多く 56.1% であ

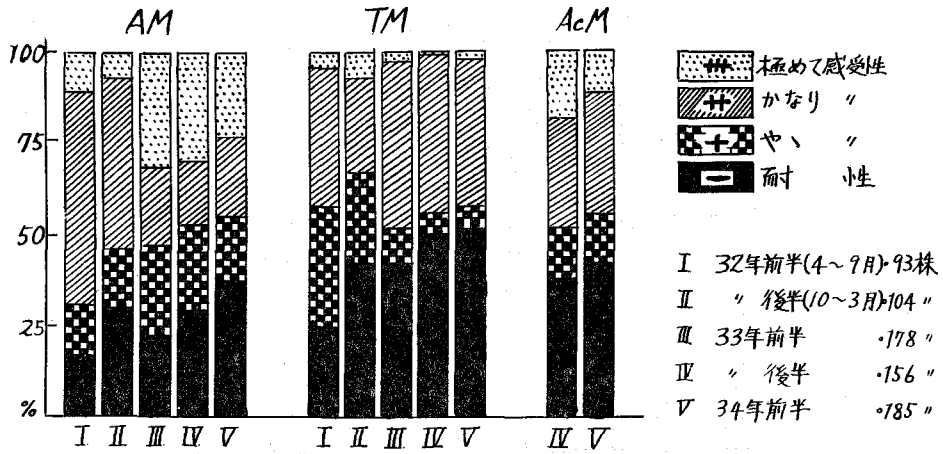


つた。ついでブドウ球菌以外の肺炎球菌，レンサ球菌等のグラム陽性球菌が 15.4% である。血液培養においても 844 件のうち起炎菌を検出したものが 69 件 8.16% でそのうちブドウ球菌を検出したものが最も多く 44.9% であつた。4 年間に糞便以外の各種材料 4667 件から起炎菌を検出したものは 1541 件で，そのうちブドウ球菌を分離したものが 628 件 40.7% を占めていることを知つた。

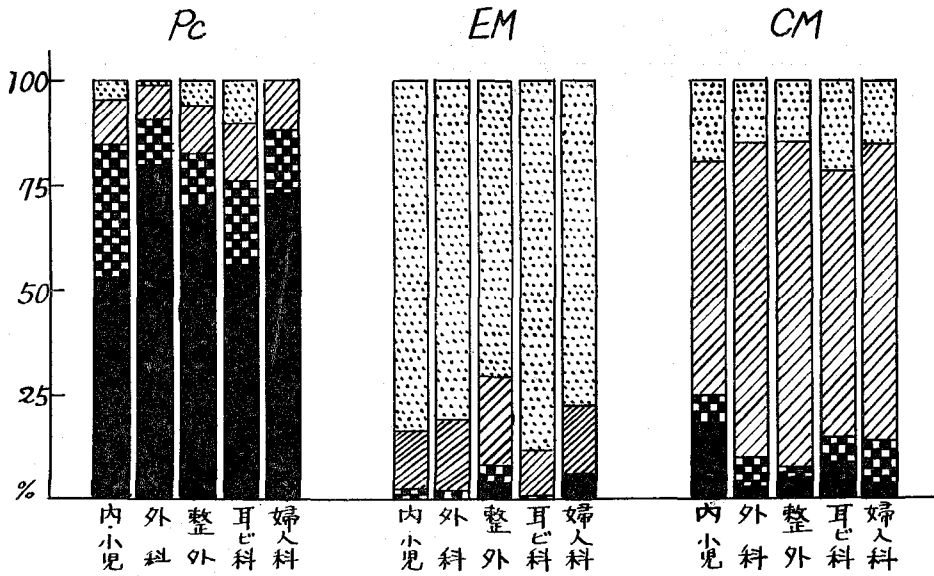
7. 各種抗生物質に対する感性度の推移

32年4月から34年9月までを6ヵ月ごとに5期に区切つて，その間に分離されたブドウ球菌 716 株の感性度の推移を第2図にみると，ペニシリン (Pcと略す) 耐性株は5期を通じて 65~71% であるが，最少発育阻止濃度 1u/ml 以下のPc感受性のもは32年前半には 19.4% であつたが漸次減少をしめし，34年前半には 11.8% になつた。エリスロマイシン (EMと略す) は欧米では

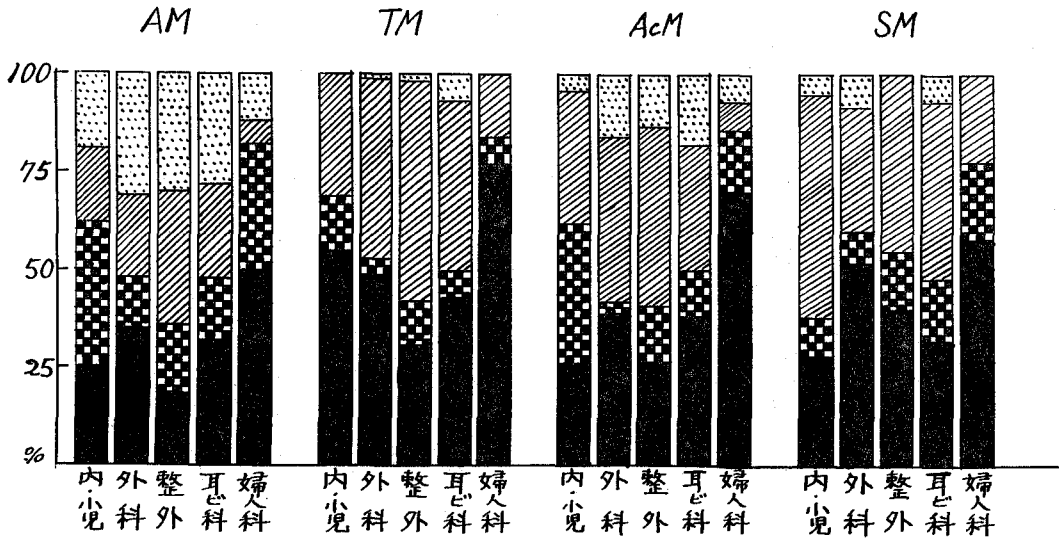




第2図 各種抗生剤に対する感性度の推移 (2)



第3図 各種抗生剤に対する各科別感性度の比較 (1)



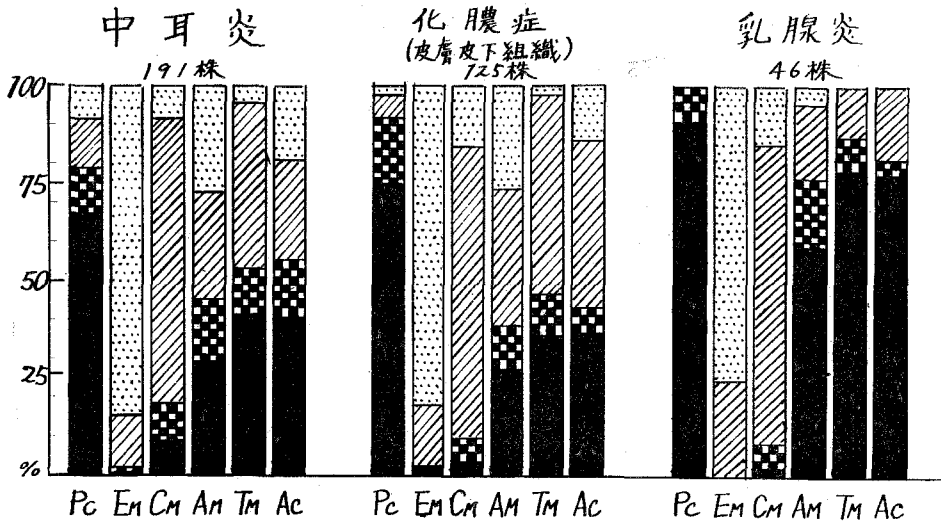
第3図 各種抗生剤に対する各科別感性度の比較 (2)

1953年頃から耐性菌が20%という報告があるが日本では耐性菌は極めて少数で、われわれの場合も1~4%であった。EMに次いで感受性の高いのはクロロマイセチンで(CMと略す)2年6カ月の間に特にCM耐性菌の増加は認められないが、EMの場合は高度感受性菌が80%であるのに比し、CMの場合は10~20%で、5~15mcg/mlの中等度感受性をしめすものが最も多く65~70%である。ストレプトマイシン(SMと略す)に対しては23年頃すでに50%の耐性菌を認めたが、その後耐性菌の増加はほとんど認められない。テトラサイクリン(Tc)系薬剤は3者ともに耐性菌の比率が次第に増加し、オーレオマイシ

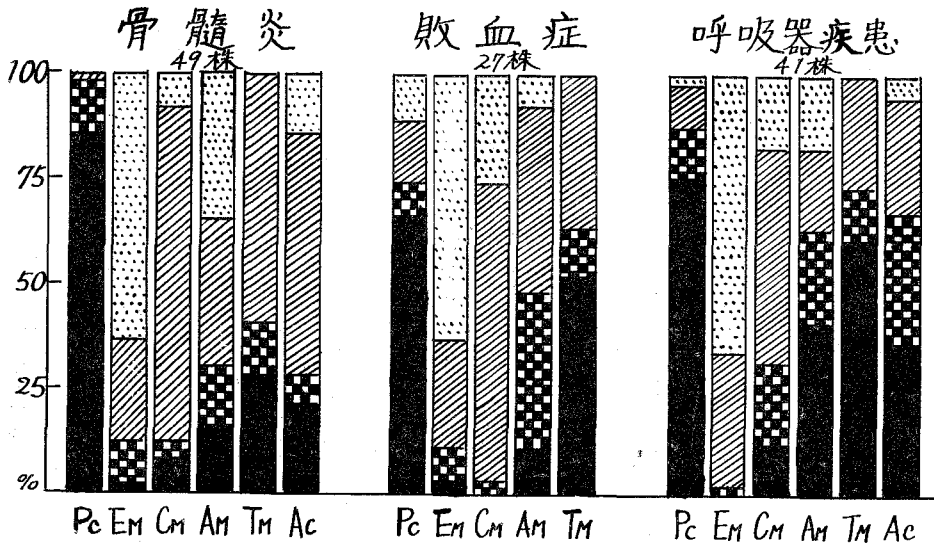
ン(AM)は17%から37%に、テラマイシン(TM)は23%から52%に、アクロマイシン(AcM)は37%から42%に上昇を示した。

8. 薬剤感受性の各科別の比較

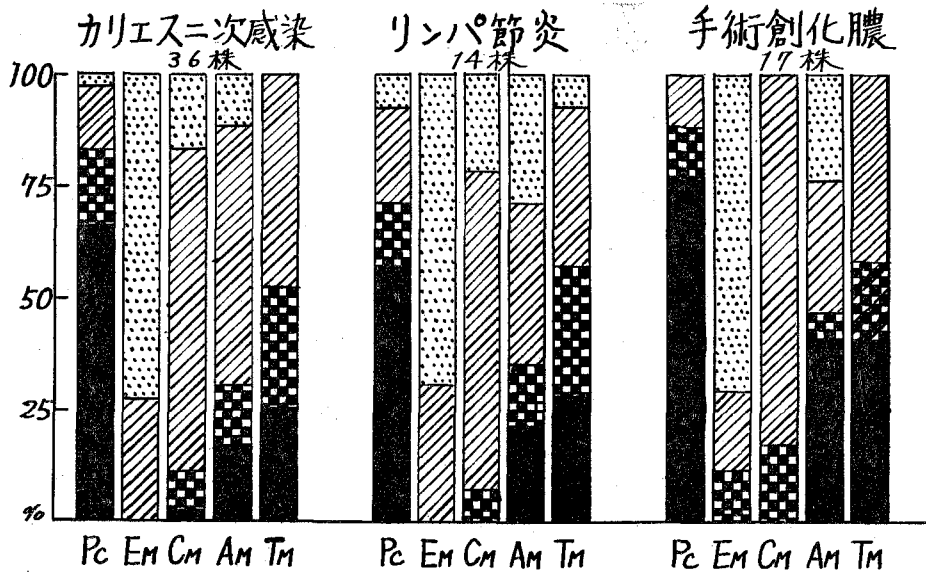
病院内の各科によつて薬剤耐性分布に特長が認められるか否かを第3図にみると、Pc耐性菌の割合は内科小児科の53%にたいし、外科および婦人科(主に乳腺炎)の材料から分離されたものは80~73%耐性をしめし、表在性感染の場合にはPc耐性菌が多いように思われる。CM耐性菌は内科小児科より分離されたものにやや多く19%で、その他の科では5~8%である。



第4図 各種抗生剤に対する疾患別感受性の比較 (1)



第4図 各種抗生剤に対する疾患別感受性の比較 (2)



第4図 各種抗生剤に対する疾患別感度度の比較 (3)

9. 原疾患別感度度の比較

第4図にみるごとく 中耳炎および化膿症では耐性分布の状態はともにPc耐性が70%, Tc耐性が30~40%を示すが, 乳腺炎から分離された菌は, Pcに対しすべてが1 u/ml以上の耐性を示し, Tcにも5mcg/ml以上の耐性菌が約80%である。骨髓炎から分離された菌も98%がPc

に対し1 u/ml以上の耐性を示した。カリエスの二次感染の場合は皮膚および皮下の化膿の場合とはほぼ同様の分布を示し, リンパ節炎のように深部の感染の場合にはPc耐性菌の割合が最も低いように思われる。手術創化膿は一部病院内ブドウ球菌の感染が考えられるが, すべての薬剤に高度耐性を示した。

第2表 重 耐 性 分 布

P E C A T	中耳炎	化膿	乳腺炎	骨髓炎	敗血症	呼吸器	カリエス 2 次	リンパ節	手術創	計
R + R + +	3	2				2	1			
+ + + R R	4		1				2		1	
R + + + R	11	9	8	5	8	4	2	2	2	
+ + R + R	6			1						
+ R + + R		1								
R R + + +	1									
2 重 耐 性	25(13%)	12(9.6%)	9(19.5%)	6(12%)	8(30%)	6(14.5%)	5(14%)	2(14%)	3(17.5%)	76(14%)
R + + R R	47	31	26	5	3	15	4	4	12	
R + R + R	2		1			1				
+ + R R R		1								
3 重 耐 性	49(25.6%)	32(25.6%)	27(58.5%)	5(10%)	3(11%)	16(39%)	4(11%)	4(29%)	12(70%)	152(27.9%)
R + R R R	5	1		3		2				
R R + R R		2			1					
4 重 耐 性	5(2.6%)	3(2.4%)		3(6.1%)	1(3.7%)	2(4.9%)				14(2.6%)
検 査 総 数	191	125	46	49	27	41	36	14	17	546

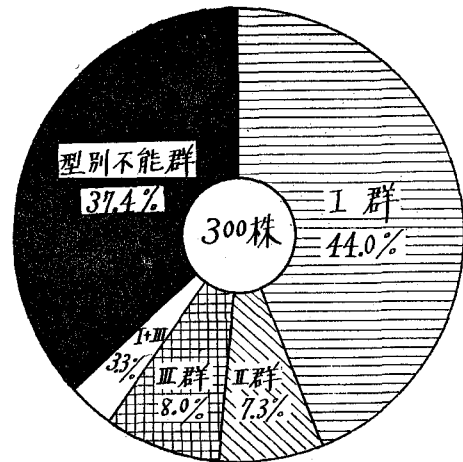
註：P=ペニシリン E=エリスロマイシン C=クロラムフェニコール A=オーレオマイシン
T=テトラサイクリン +は感性を, Rは耐性を示す。

10. 重耐性の分布

疾患別に分類した546株のうち、数種類の薬剤にたいし同時に耐性を示すものの割合は、第2表にみるごとく、2種薬剤に重耐性を有するものは14%、3種薬剤に重耐性のものは27.9%、4種薬剤に重耐性のものは2.6%である。そのうち手術創化膿部から分離された17株は、その70%が3重耐性、17%が2重耐性を示した。また乳腺炎より分離されたものは、3重耐性58.5%、2重耐性19.5%で、ともに生体側および外的の特殊の要因の関与によりかかる高度の重耐性分布を示すことが考えられる。

11. ファージ型別分布と薬剤耐性

34年7月から35年4月までの10カ月間に起炎菌として分離されたブドウ球菌300株についてファージ型別を行なった結果は第5図にみるごとく、I群に属するものが44%で最も多く、型別不能群は37.4%である。これらの各群について薬剤感受性を比較すると、第3表および第6図にみるごとくI群に属するものは4種類の抗生剤に感受性のものは僅かに1.5%、3種薬剤に感受性のものが22.7%であるが、その他の群ではいずれも4種感性8~18%、3種感性60~80%で、この差はカイ自乗検定により、1%以下の危険率で有意となり、I群に属するものは2重3重耐性を有するものが多いといえることができる。



第5図 ファージ型別分布

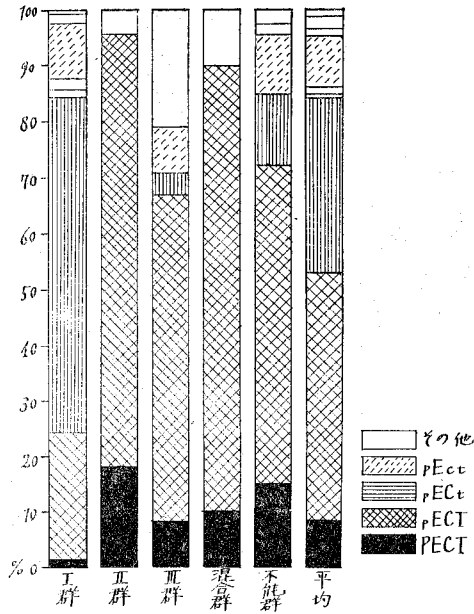
12. ファージ型別と生物学的性状

第4表にみるごとく型別群と型別不能群との各性状の陰性率の差はカイ自乗検定により、型別不能群にはペニシリナーゼ、コアグララーゼ、マンニット分解、色素産生、溶血性の各性状の陰性のものが多いといえることができる。また病原性の有無と最も密接な関係にあるといわれるコアグララーゼ産生能の有無についても、ファージ型別、ペニシリナーゼ、マンニット分解性、色素産生、溶血性の点で有意の差を認めた。これらの点より型別不能群またはコアグララーゼ陰性群に属する菌は、非病原性ブドウ球菌に近い性状を有するものである。

第3表 ファージ型別と抗生物質耐性分布

抗生物質 耐性域	ファージ型別					合計
	I 群	II 群	III 群	混合群	型別不能	
P E C T	2 (1.5)	4 (18.2)	2 (8.3)	1 (10.0)	17 (15.2)	26 (8.6)
p e c T	30 (22.7)	17 (77.3)	14 (58.4)	8 (80.0)	64 (57.1)	133 (44.4)
P E C t	79 (60.0)		1 (4.2)		14 (12.5)	94 (31.4)
p e C T	1 (0.76)					1 (0.3)
P E c T	4 (3.0)	1 (4.5)				5 (1.7)
P D c t	13 (9.8)		2 (8.3)		12 (10.7)	27 (9.0)
p e C t	2 (1.5)				2 (1.8)	4 (1.3)
p e c T			5 (20.8)	1 (10.0)	1 (0.9)	7 (2.3)
p e c t	1 (0.76)				2 (1.8)	3 (1.0)
合計	132(100.0)	22(100.0)	24(100.0)	10(100.0)	112(100.0)	300 (100.0)

註：P=ペニシリン E=エリスロマイシン C=クロラムフェニコール T=テトラサイクリン
大文字は感性を、小文字は耐性を示す。()内は%



第6図 ファージ型別と抗生物質感性

が、分離培養時の判断からは起因菌と考えられる状態にあつたもので、このような菌による感染は菌の病原性のほかに生体側の要因が大きな役割を果しているのではないと思われる。

13. ファージ型別と薬剤感性

第5表にみるごとく、ファージ型別可能群は不能群に比しペニシリンおよびテトラサイクリン感性株が少ないといえるが、これはとくにI群にこれらのものが少ないことによるものと思われる。またコアグラーゼ産生能陽性のものは特にペニシリン感性のものが少ないといえるが、その他の薬剤については差は認められず、コアグラーゼ産生能の有無より、ファージ型別による分類のほうが薬剤感性と密接な関係を示すものと思われる。

14. 各科別ファージ型別分布

各科の材料から分離されたブドウ球菌のファージ型別分布が、各科により特長が認められるか否かを第7図にみると、外科では型別可能70%に比し小児科は40%で両者の差は1%以下の危険率で有意となり、外科から分離されたものは型別可能のものが多いうことができる。

また個々のファージについてはNo. 80ファージに溶菌されるものが最も多く全体の24%を占め、さらにそのうちの45%が外科の材料から分離されたもので、また外科から分離された89株のうち32株、すなわち36%がNo. 80ファージに溶

第4表 ファージ型別と生物学的性状

ファージ型別	型別群 (188株)				型別不能 (112)	χ ² 検定	
	I	II	III	混合			
ペニシリナーゼ (-)	3	3	2	1	9(4.8%)	16(14.3)	8.29**
コアグラーゼ (-)	0	0	0	0	0 (0)	36(32.2)	68.68***
グラーチン分解 (-)	7	2	2	0	11 (5.8)	14(12.5)	4.06*
マンニット分解 (-)	0	0	0	0	0 (0)	36(32.2)	68.67***
色素産生 (白)	1	1	2	0	4 (2.1)	35(31.2)	52.63***
溶血 (-)	13	1	3	1	18 (9.6)	39(34.8)	29.07***
形態 (大)	13	1	2	0	16 (8.5)	18(16.1)	3.99

型別群及び不能群における各性状の陰性の株数及び(188株) (112株) その百分率 (括弧内)

コアグラーゼ産生能とその他の性状

性状	コアグラーゼ		χ ² 検定
	陽性群 (264株)	陰性群 (36株)	
ファージ型別(不能)	76 (28.8)	36(100.0)	65.66***
ペニシリナーゼ(-)	15 (5.7)	10 (27.8)	20.25***
グラーチン分解 (-)	25 (9.5)	0 (0)	2.58
マンニット分解(-)	2 (0.8)	34 (94.5)	254.52***
色素産生(白)	7 (2.6)	33 (91.7)	209.6 ***
溶血(-)	26 (9.9)	31 (86.0)	114.84***
形態(大)	23 (8.7)	11 (30.6)	1.15

陽性群及び陰性群における各性状陰性の株数とその% (括弧内)

菌されるものであることより、外科的疾患から分離されるブドウ球菌にはNo. 80ファージに溶菌されるものが多いといえることができる。

結 語

細菌感染症の起炎菌としてはブドウ球菌が最も多く、われわれの場合も起炎菌が検出された1541件中40.7%を占めていた。しかも本菌は各種の抗生物質に対し非常に耐性を獲得し易いため年々耐性菌の割合が増加し、最近では数種類の薬剤に重耐性を有するものが著しく増加している。臨床方面ではSpink[®]によれば、1937年以前のブドウ球菌敗血症の致命率は80%であつたが、1942年ペニシリン発見後は28%に減少した。ところが近年耐性菌の増加とともに1952~53年には再び50%の致命率を示している。

第5表 フェージ型別と薬剤感性

フェージ型別 抗生剤	I群 (132株)	II群 (22株)	III群 (24株)	I+III(10株)	可能(188株)	不能(112株)	χ^2 検定
Pc 感性	2 (1.5)	4 (18.0)	2 (8.3)	1 (10.0)	9 (4.8)	17(15.2)	9.57**
EM "	128(97.0)	22(100.0)	19 (79.0)	9 (90.0)	178(94.6)	107(95.0)	0.003
CM "	114(86.0)	21 (95.5)	17 (71.0)	9 (90.0)	161(85.5)	97(86.6)	0.05
TC "	37(28.0)	22(100.0)	21 (87.5)	10(100.0)	90(47.8)	82(73.2)	18.43***

コアグラーゼ産生能と薬剤感性

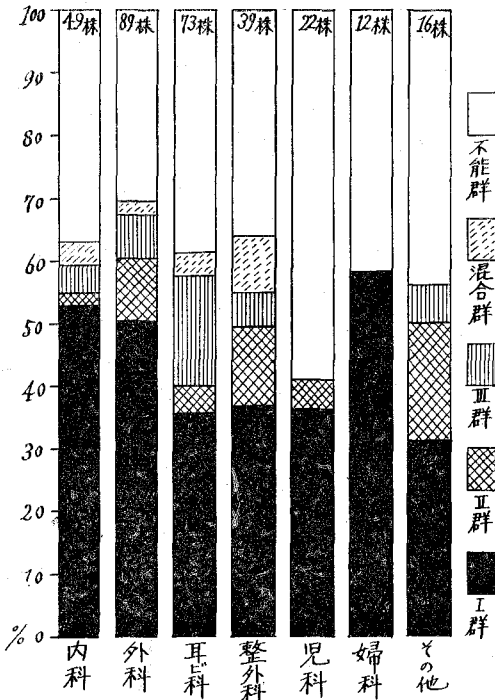
コアグラーゼ 抗生剤	陽性(264株)	陰性 (36株)	χ^2 検定
Pc 感性	16 (6.0)	10 (27.8)	18.88***
EM "	253 (95.8)	32 (89.0)	1.92
CM "	232 (88.0)	26 (72.2)	6.45*
TC "	153 (58.0)	19 (53.0)	0.35

*** 0.1% 有意水準 $F_{0.001}(0.001)=10.83$

** 1% " $F_{0.01}(0.01)=6.64$

* 5% " $F_{0.05}(0.05)=3.84$

括弧内はそれぞれの群における各薬剤感性株の%



第7図 フェージ型別分布

われわれの所で分離されたブドウ球菌について、所属科別および原疾患別に耐性分布に特長が認められた。またフェージ型別ではI群に属する

もの、特に No. 80フェージに溶菌域を示すものが非常に多く、I群に属するものがペニシリンおよびテトラサイクリンに対する耐性を特に高度に獲得していることがうかがえた。かかる高度耐性を有する同一フェージ型の流行株がますます蔓延する傾向が予想されるため、特に病院内ブドウ球菌感染の防止および適切な化学療法による耐性化の防止が極めて重大な問題であると思う。フェージ型別不能群、コアグラーゼ陰性群に属する菌株の各種性状の検討より、一見非病原性と思われる菌株が起炎菌と推定される場合がある。これは生体側に抵抗の減弱が起つたための感染ではないかと考えられる。また抗生物質による治療が行なわれる結果、人体に正常菌叢を形成して常在する菌による感染症の成立も、菌交代症とともに注意されなければならない問題であると思う。

本稿は東京女子医科大学学会第105回例会において発表した。

終りに御指導、御校閲を賜った平野憲正教授に深甚の謝意を捧げる。

文 献

- 1) **Bergey D. H.** : Bergey's Manual of Determinative Bacteriology Williams & Wilkins Co. Baltimore
a) 6th Edit. 1948
b) 7th Edit. 1957
- 2) 福見秀雄 : 臨床病理 特集2 166 (1955)
- 3) **Barber, M. et al.** : Brit Med J 2 565(1949)
- 4) **Rountree, P. M.** : Lancet 1 514 (1953)
- 5) 国立病院耐性共同研究班 : 最新医学 15 (6) 補冊 2 (1960)
- 6) **Spink, W. W.** : Arch Int Med 94 167 (1954)