

## 【原著・基礎】

## MRSA の疫学動向と各種抗菌薬の抗菌活性について

蔵園 瑞代<sup>1)2)</sup>・山田 恵子<sup>2)</sup>・平井 洋子<sup>2)</sup>・井田 孝志<sup>1)2)</sup>・井上 松久<sup>1)</sup><sup>1)</sup>北里大学医学部微生物\*<sup>2)</sup>明治製菓株式会社薬品総合研究所

(平成 14 年 6 月 19 日受付・平成 14 年 7 月 8 日受理)

2000 年に全国の 100 の施設から分離された methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) について薬剤感受性を中心に疫学調査を行った。MRSA が検出された検体の内訳は、喀痰 48%、膿・創部 13%、鼻腔・咽頭 9%、尿・カテーテル 7%、胸水・ドレーン排液 6%、その他 11%、不明 6% であった。分離株のコアグラマーゼ型は、I 型が 1%、II 型が 89%、III 型が 9%、VII 型が 1% であり、IV 型を含むその他の型は認められなかった。今回収集した株の 88% は methicillin に対し高度耐性 (MIC > 128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示しており、imipenem の MIC<sub>90</sub> は 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と高かった。MRSA に抗菌活性を示す主な抗菌薬の MIC<sub>90</sub> は arbekacin (ABK) 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , vancomycin (VCM) 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , teicoplanin (TEIC) 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , linezolid (LZD) 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , quinupristin/dalfopristin (QPR/DPR) 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , mupirocin 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , rifampicin  $\leq 0.063 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。さらに、MRSA 5 株に対し、ABK, VCM, TEIC, LZD, QPR/DPR のそれぞれ 4 MIC における短時間殺菌効果を測定したところ、ABK がもっとも強い殺菌効果を示し、1 時間以内に平均 99.6% の菌細胞を殺菌した。

**Key words:** MRSA, arbekacin, vancomycin, 薬剤耐性

われわれは arbekacin (ABK) や vancomycin (VCM) が上市された数年後の 1992 年から 1993 年に全国の医療機関から分離された methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) について細菌学的な疫学調査を実施し、その当時の本邦における MRSA の実態を明らかにした<sup>1,2)</sup>。しかし、その後、多施設を対象とした MRSA の全国的な疫学調査に関する報告は少なく、ABK, VCM, teicoplanin (TEIC) などの感受性の動向が十分に把握されているとは言いにくい。また、その間、欧米を中心にいくつかの抗グラム陽性菌薬が開発されており、それらとの抗菌力の比較についても明らかにされていない。そこで今回、2000 年に全国の 100 の医療機関で分離された MRSA を対象に細菌学的疫学調査を行うとともに、各種抗グラム陽性菌薬の抗菌力について比較調査した。

**I. 材料と方法****1. 供試菌株**

2000 年に全国 37 都道府県の 100 の医療機関から分離された MRSA; 100 株を使用した。入手した菌株は純培養の後、PCR 法により *mecA* 遺伝子を確認した<sup>3)</sup>。各試験には凍結保存されているこれらの株を Mueller-Hinton agar (MHA; Difco) に塗抹・培養したものを使用した。

**2. 使用薬剤**

感受性測定には力価の明らかな以下の薬剤を使用した。

Methicillin (DMPPC; SIGMA), flomoxef (FMOX;

塩野義製薬), imipenem (IPM; 萬有製薬), erythromycin (EM; SIGMA), streptomycin (SM; 明治製薬), lividomycin (LVDM; SIGMA), gentamicin (GM; SIGMA), tobramycin (TOB; SIGMA), arbekacin (ABK; 明治製薬), minocycline (MINO; 日本レダリー), ofloxacin (OFLX; SIGMA), gatifloxacin (GFLX; 杏林製薬), chloramphenicol (CP; SIGMA), vancomycin (VCM; 塩野義製薬), teicoplanin (TEIC; Aventis), linezolid (LZD; Pharmacia), quinupristin/dalfopristin (QPR/DPR; Aventis), mupirocin (MUP; Smithline Beecham), rifampicin (RFP; SIGMA) および sulfamethoxazole-trimethoprim (ST; SIGMA) である。

**3. 薬剤感受性の測定**

薬剤感受性は NCCLS の勧告<sup>4)</sup>に準拠し、寒天平板希釈法にて測定した。すなわち、Mueller-Hinton broth (MHB; Difco) で培養した被験菌液を、接種菌量が 10<sup>4</sup> CFU/spot となるように調整しマイクロプランター (佐久間製作所) で薬剤含有寒天平板に接種した。これを 35 °C, 18 時間培養した後、MIC を判定した。ST は sulfamethoxazole (0.95 mg 力価) と trimethoprim (0.05 mg 力価) を混合したものを ST (1 mg 力価) とし、MIC の測定はウマ溶血液を 7.5% 含む MHA を用いて測定した。

**4. コアグラマーゼ型別**

\*神奈川県相模原市北里 1-15-1

MRSA のコアグララーゼ型別は、ブドウ球菌コアグララーゼ型別用免疫血清（デンカ生研）を使用し、中和反応による家兎正常血漿の凝固阻止により判定した。試験は製品に添付された手順書にしたがい実施した。

#### 5. 各種薬剤耐性菌分離頻度

既報<sup>1)</sup>にしたがい、各種薬剤耐性菌の分離頻度を測定した。まず、それぞれの薬剤の所定濃度を含有する MHA に MRSA を接種し、35℃、18 時間培養した後の発育の有無を判定した。

#### 6. アミノ配糖体修飾酵素産生株の推定

既報<sup>5)</sup>の知見にもとづき、GM、TOB、LVDM の薬剤感受性から各菌株のアミノ配糖体修飾酵素産生パターンを推定した。推定したアミノ配糖体修飾酵素は aminoglycoside-3'-O-phosphotransferase III [APH(3')-III], aminoglycoside-4'-O-adenyltransferase I [AAD(4')-I] と aminoglycoside-6'-N-acetyltransferase/2"-O-phosphotransferase [AAC(6')/APH(2'')] の 3 種とした。

#### 7. 短時間殺菌効果の検討

ABK, VCM, TEIC, LZD および QPR/DPR の短時間殺菌効果を比較するため、MRSA 5 株を用いて検討した。使用した 5 株はそれぞれの薬剤の感受性分布において最頻値の MIC (ABK, VCM, TEIC, LZD および QPR/DPR の MIC がそれぞれ 0.5, 1, 1, 2, 0.5 µg/mL) を示したのから無作為に抽出した。実験は MHB に被験菌を接種し、35℃、一夜培養したものを OD<sub>660</sub> = 0.3 に調製し、同培地の 50 mL に 0.2% となるように接種した。これらを 35℃、2 時間振盪培養した後、最終濃度がそれぞれ 4 MIC となるように各薬剤を添加し、さらに培養を継続した。薬剤添加 1 および 3 時間後に

Table 1. Comparison of isolation frequency of drug resistance between MRSA strains isolated in 1992 and in 2000

Drug	Breakpoint MIC (µg/mL)	Year (no. of tested) / isolation frequency (%)	
		1992* (485)	2000** (100)
Methicillin***	>100	91.1	88
Erythromycin	0.78	96.3	97
Streptomycin	25	13.0	1
Lividomycin	50	16.9	2
Tobramycin	6.25	97.9	94
Gentamicin	6.25	63.3	41
Minocycline	1.56	58.1	78
Ofloxacin	12.5	69.6	89
Chloramphenicol	12.5	6.6	4

\*Nationwide survey in 1992<sup>1)</sup>, \*\*this study,

\*\*\*High resistance to methicillin

それぞれの培養液を採取し、培養液中の菌数を測定した。

## II. 結 果

### 1. MRSA の分離材料

今回収集した MRSA の分離材料の内訳は、喀痰 48%、膿・創部 13%、鼻腔・咽頭 9%、尿・カテーテル 7%、胸水・ドレーン排液 6%、便 3%、血液 2%、その他 6%、不明 6% であった。

### 2. コアグララーゼ型

MRSA のコアグララーゼ型は I 型が 1%、II 型が 89%、III 型が 9%、VII 型が 1% であり、IV 型を含むその他の型や型別不能株は認められなかった。コアグララーゼ型と分離地域との間に関連は見られなかった。

### 3. 耐性菌分離率

8 薬剤に対する耐性菌の分離率を Table 1 に示した。

Table 2. MIC distribution of MRSA strains isolated from Japan in 2000

Drugs	MIC (µg/mL)/No. of isolates													MIC (µg/mL) of:	
	≤0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
DMPPC								1	3	2	4	2	88	>128	>128
FMOX						1	4	3	4	20	56	11	1	64	128
IPM	1	3	2		1	1	2		14	55	19	2		32	64
TOB				4	1	1			2	5	1	1	85	>128	>128
GM			2	47	9	1		2	2	1	11	14	11	1	>128
ABK			4	50	27	13	5	1						0.5	2
VCM				3	89	8								1	1
TEIC			1	29	59	10		1						1	2
GFLX		2		3	6	43	23	9	3		2	9		2	64
LZD					6	94								2	2
QPR/DPR			8	88	4									0.5	0.5
RFP	97												3	≤0.063	≤0.063
ST				3	88	9								1	1
MUP	3	5	80	10		1							1	0.25	0.5

DMPPC: methicillin, FMOX: flomoxef, IPM: imipenem, TOB: tobramycin, GM: gentamicin, ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, GFLX: gatifloxacin, LZD: linezolid, QPR/DPR: quinupristin/dalfopristin, RFP: rifampicin, ST: sulfamethoxazol-trimethoprim, MUP: mupirocin

今回用いた MRSA の 88% は DMPPC 高度耐性 (MIC >128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示していた。種々の抗菌薬に対する耐性菌の分離頻度は, EM 耐性 97%, SM 耐性 1%, LVDM 耐性 2%, TOB 耐性 94%, GM 耐性 41%, MINO 耐性 73%, OFLX 耐性 89%, CP 耐性 4% であった。

#### 4. 各種抗菌薬の抗菌力

Table 2 に抗グラム陽性菌抗菌薬を含む 14 薬剤に対する MRSA の感受性分布を示した。IPM および FMOX の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 64, 128  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり, ほとんどの株が  $\beta$ -ラクタム薬に対して耐性を示した。また, ABK を除くアミノ配糖体薬では GM ならびに TOB の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 512, 1,024  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と高い値を示した。MRSA 感染症に適応を有する ABK, VCM ならびに TEIC の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 2, 1, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また, 抗グラム陽性菌活性を示す LZD, QPR/DPR, RFP, GFLX, ST の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 2, 0.5,  $\leq 0.063$ , 64, 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったが, RFP, MUP では高度耐性 (MIC >128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 株が認められた。鼻腔内 MRSA 除菌薬である MUP の MIC<sub>90</sub> は 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

#### 5. アミノ配糖体修飾酵素産生菌の分離率

GM, TOB ならびに LVDM の薬剤感受性から黄色ブドウ球菌で知られている 3 種類のアミノ配糖体修飾酵素産生性を推定した (Fig. 1)。分離頻度がもっとも高かったのは AAD(4')-I 単独産生株で, その頻度は 52% であった。また, AAD(4')-I と AAC(6')/APH(2'') の両者を産生するものが 32%, AAC(6')/APH(2'') のみ産生するものが 8% と推定された。APH(3')-III,

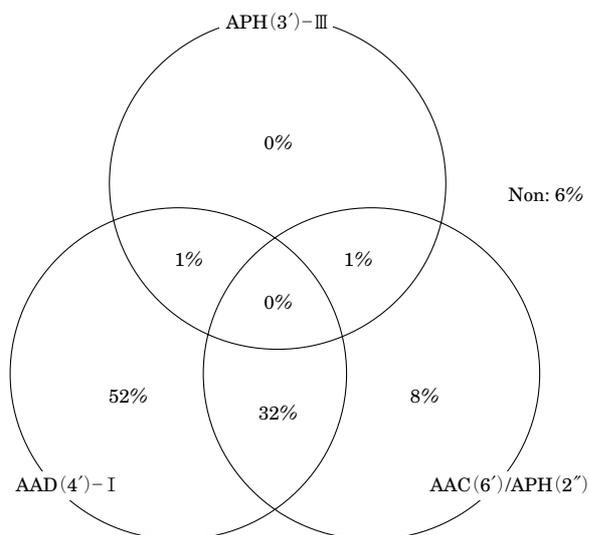
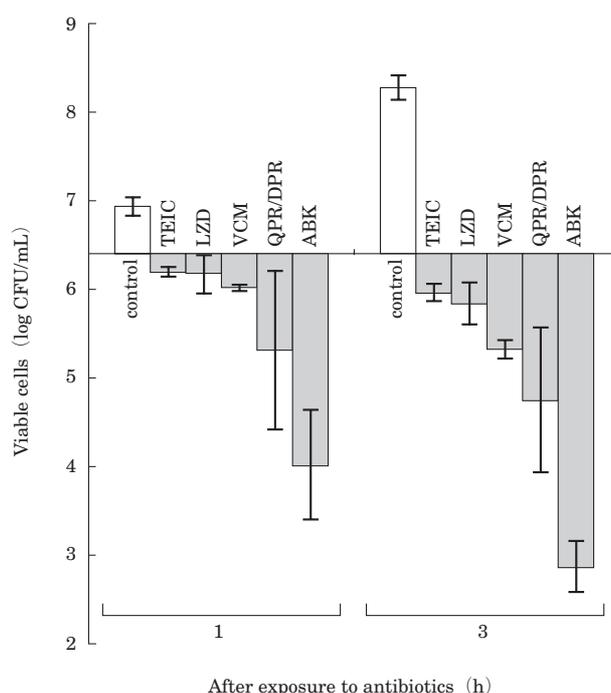


Fig. 1. Distribution of aminoglycoside-modifying enzyme production in 100 MRSA isolates deduced from susceptibility testing based on a previous report<sup>5)</sup>. APH(3')-III, aminoglycoside-3'-O-phosphotransferase III; AAD(4')-I, aminoglycoside-4'-O-adenyltransferase I; AAC(6')-APH(2''), aminoglycoside-6'-N-acetyltransferase and 2''-O-phosphotransferase.



TEIC: teicoplanin, LZD: linezolid, VCM: vancomycin, QPR/DPR: quinupristin/dalfopristin, ABK: arbekacin

Fig. 2. Bactericidal activity of anti-MRSA agents against 5 MRSA strains.

Boxes and bars indicate mean and SD of viable cell counts. Mean  $\pm$  SD of viable cell count (log of CFU/mL) before exposure to antibiotics was 6.40  $\pm$  0.06.

APH(3')-III, AAC(6')/APH(2'') のいずれも産生しないものは 6% であった。

#### 6. 短時間殺菌効果

5 株の MRSA に対し, 4 MIC の ABK, VCM, TEIC, LZD, QPR/DPR を作用させた際の生菌数の変化を Fig. 2 に示した。MRSA に対する殺菌作用は ABK でもっとも強く, 次いで QPR/DPR, VCM の順であった。ABK は 1 時間の作用で 99.6%, 3 時間の作用で 99.97% (いずれも 5 株の平均値) の菌細胞を殺菌しており, VCM, TEIC, LZD との間に有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。同様に QPR/DPR では 1 および 3 時間の作用でそれぞれ平均 91.9%, 97.7% の菌細胞を殺菌したが, その殺菌効果は菌株により大きく異なっていた。

### III. 考 察

本邦における MRSA は 1980 年代の半ばを境に流行株がコアグラセ IV 型から II 型へ, methicillin 中等度耐性から高度耐性へ変化した経緯がある<sup>6,7)</sup>。当時は ABK や VCM が上市されていなかったこともあり, この変化に対応する有効な治療法が確立していなかったため, 臨床の現場に大きな混乱を招いた。このような事例からも明らかなように, MRSA のような多剤耐性菌では流行株の変化をいち早くとらえることが臨床的にも重要であ

り、そのためには耐性菌のサーベイランスを実施することが必要である。しかし、院内感染により流行する MRSA の場合、調査施設が限定されるとその多くが特定のクローンである可能性が高く、得られた結果が全体を反映していないおそれが十分考えられる<sup>8)</sup>。今回、われわれはこの点に留意し、全国の 100 施設からそれぞれ 1 株ずつを入手し、菌株の重複をできるかぎり避ける形で MRSA のサーベイランスを実施した。

1992 年から 1993 年にかけて実施した全国的な疫学調査と今回の調査を比較してみるとコアグラゼ型、薬剤耐性ともに大きな変化は見られなかった。しかし、当時わずかに存在していたコアグラゼⅣ型やⅦ型株、また、薬剤耐性では SM 耐性や LVDM 耐性株などの分離頻度がさらに低下しており、本邦で分離される MRSA の多様性はさらに減少していると考えられる。同一の知見が MRSA の遺伝型別においても得られていることから<sup>9)</sup>、本邦では起源を同じにする特定の MRSA が全国の医療機関に広がっていると思われる。しかし一方で、いくつかの薬剤で耐性の分離頻度に変化がみられた (Fig. 2)。MINO と OFLX に対する耐性菌の分離頻度は 1992 年当時それぞれ 58.1% と 69.6% であったものが、今回の調査ではそれぞれ 73% と 89% と増加していた。これとは逆に GM 耐性菌の分離頻度は 1992 年当時 63.3% であったものが今回 41% と減少していた。この GM 耐性菌の分離頻度の低下はアミノ配糖体修飾酵素の産生パターンの変化としてもとらえられており、1993 年分離株<sup>5)</sup>では AAD(4')-I と AAC(6')/APH(2'') の両者を産生する株が 48%、AAD(4')-I のみ産生するものが 34.1% であったのに対し、今回の分離株では前者が 32% に減少し、後者が 52% に増加していた。このような MRSA 流行株における薬剤耐性の変化が何に起因し、今後の流行にどのような意味をもつのか解明できれば MRSA のコントロールに有用な情報となることと思われる。

一方、抗 MRSA 薬として認可されている ABK、VCM、TEIC は良好な抗菌活性を示し、ABK 耐性菌の増加傾向や VCM 耐性菌の出現は認められなかった。ABK 低感受性菌の分離頻度は 1992 年当時<sup>1)</sup>7.2% (MIC  $\geq$  6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) であったのに対し、今回の調査では MIC が 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で 6%、8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で 1% とわずかに低下する傾向にあった。これは ABK 耐性に関与する AAC(6')/APH(2'') を産生する株が減少したことと、本質的に ABK 耐性を獲得しているコアグラゼⅦ型株の分離頻度が減少したこととに起因したと考えられる。VCM の感受性については 1997 年に Ike ら<sup>10)</sup>が行った調査と同様に今回の調査においても低感受性菌は認められなかった。しかし、TEIC については低感受性 (MIC 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示すものが 1 株認められ、VCM の MIC も感受性の範疇とはいうものの高めの値 (MIC 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を

示していた。TEIC と VCM は基本的に作用機序が同じであることや過去に VCM 低感受性株が分離された事実<sup>11)</sup>を考えると、今後も継続したサーベイランスの実施が重要と思われる。ST ならびに RFP は古くから知られている抗菌薬ではあるが、ABK、VCM、TEIC に劣らない良好な抗菌力を示していた。近年開発されたキノロン系薬はグラム陽性菌に対する活性が改善されたものが多く、GFLX の MRSA に対する抗菌活性も OFLX に比較して 4~8 倍強いと報告されている<sup>12)</sup>。GFLX 感受性について館田らが実施した 1987 年の調査<sup>12)</sup>と今回の調査を比較してみると、1987 年には見られなかった高度耐性 (MIC  $\geq$  64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 株が 11% 存在していることが明らかとなった。GFLX に対しては DNA gyrase および topoisomeraseⅣの両方 2 か所ずつのアミノ酸変異により高度耐性化することが明らかになっており<sup>13)</sup>、このような耐性菌が増加している可能性も考えられる。一方、欧米で開発が先行した抗グラム陽性菌薬である LZD と QPR/DPR では耐性菌の分離は見られず、抗菌力も ABK、VCM、TEIC とほぼ同等であった<sup>14,15)</sup>。

次にこれらの薬剤について短時間殺菌力を比較したところ、薬剤間に大きな違いが認められた。比較した薬剤のなかでもっとも強い殺菌力を示したのは ABK であり、通常用法・用量で得られる血中濃度においても十分な除菌効果が期待できると考えられた。QPR/DPR も MRSA に対し比較的強い殺菌作用を示したが、菌株により殺菌される程度が異なっていた。このような菌株による殺菌性の違いは Inoue ら<sup>16)</sup>の報告においても示されており、本薬の作用点と考えられている L24、L10、L11 蛋白<sup>17)</sup>が菌株により異なる可能性も考えられる。また、同じ蛋白合成阻害薬である LZD の殺菌作用は、ABK、QPR/DPR に比べ弱く、静菌的な作用であった。

MRSA のような院内感染菌に対する抗菌療法は有効性および安全性に加えて菌の汚染、拡大を防ぐという観点から除菌効果についても考慮する必要があると思われる。そのためにはより殺菌性の強い薬剤の選択もしくは組み合わせについて十分な検討が必要と思われる。特に新たに開発された LZD や QPR/DPR は MRSA 感染症に対する臨床効果を検証してゆくと共に、これらの薬剤を臨床で使用した場合の利点についてもデータを集積する必要があると思われる。

MRSA の鼻腔内除菌薬である MUP はほとんどの MRSA に対して良好な抗菌活性を示しておりその有用性が示された。しかし、今回の調査においても耐性菌の存在が確認されていることから、ポピドンヨード剤などをあわせた除菌プログラムを確立し、耐性菌の選択と蔓延を防ぐことが重要と思われる。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、実験ならびに論文執筆にご助力を賜りました明治製菓株式会社薬品総合研究所の村瀬

えるみ氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 井田孝志, 野々山勝人, 長曾部紀子, 他: 近年分離されたMRSAに関する全国的疫学調査. Jap J Antibiotics 47: 585~594, 1994
- 2) Inoue M, Nonoyama M, Okamoto R, et al.: Antimicrobial activity of arbekacin, a new aminoglycoside antibiotics, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Drug Exptl Clin Res 20: 233~240, 1994
- 3) 井上松久, 長曾部紀子, 井田孝志, 他:  $\beta$ -ラクタム剤耐性遺伝子のDNAによる確認. 医学の中の遺伝子工学 (川上正也 編) p.113~135, 国際医学出版, 東京, 1992
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 5th ed. Approved standard M7-A5. National Committee for Laboratory Standards, Wayne, Pa, 2000
- 5) Ida T, Okamoto R, Shimauchi C, et al.: Identification of aminoglycoside-modifying enzymes by susceptibility testing: Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. J Clin Microbiol 39: 3115~3121, 2001
- 6) Hiramatsu K: Molecular evolution of MRSA. Microbiol Immunol 39: 531~543, 1995
- 7) Tanaka T, Okusumi K, Iwamoto A, et al.: A retrospective study on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains in Tokyo University Hospital. J Infect Chemother 1: 42~51, 1995
- 8) 野々山勝人, 井田孝志, 長曾部紀子, 他: パルスフィールド電気泳動によるArbekacin耐性MRSAの疫学的検討. Jap J Antibiotics 47: 627~633, 1994
- 9) 蔵園瑞代, 井田孝志: *mec* DNAタイピングによるMRSAの疫学調査. 日細菌誌 55: 373, 2000
- 10) Ike Y, Arakawa Y, Ma X, et al.: Nationwide survey shows that methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains heterogeneously and intermediately resistant to vancomycin are not disseminated throughout Japanese hospital. J Clin Microbiol 39: 4445~4451, 2001
- 11) Hiramatsu K, Aritake K, Hanaki H, et al.: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 350: 1670~1673, 1997
- 12) 館田映子, 近藤典子, 桑原京子, 他: Gatifloxacinの細菌学的検討. 日化療会誌 47 (S-2): 48~56, 1999
- 13) Fukuda H, Hori S, Hiramatsu K: Antibacterial activity of gatifloxacin (AM-1155, CG 5501, BMS-206584), a newly developed fluoroquinolone, against sequentially acquired quinolone-resistant mutants and *norA* transformant of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemoter 42: 1917~1922, 1998
- 14) Betriu C, Redondo M, Boloix A: Comparative activity of linezolid and other agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and teicoplanin-intermediate coagulase-negative staphylococci. J Antimicrob Chemother 48: 911~913, 2001
- 15) 井上松久, 齋藤 玲, 清水義徳, 他: *Enterococcus faecium*, PRSPおよびMRSAのRP 59500に対する感受性と他の薬剤との相関. Jap J Antibiotics 52:302~312, 1999
- 16) Inoue M, Okamoto R, Okubo T, et al.: Comparative in-vitro activity of RP 59500 against clinical bacterial isolates. J Antimicrob Chemother 30 (S-A): 45~51, 1992
- 17) Aumercier M, Bouhallab S, Capmau M L, et al.: RP 59500: a proposed mechanism for its bactericidal activity. J Antimicrob Chemother 30 (S-A): 9~14, 1992

Epidemiological survey of drug resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Japan in 2000

Mizuyo Kurazono<sup>1)2)</sup>, Keiko Yamada<sup>2)</sup>, Yoko Hirai<sup>2)</sup>,  
Takashi Ida<sup>1)2)</sup> and Matsuhisa Inoue<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Microbiology, Kitasato University School of Medicine,  
1-15-1 Kitasato Sagamihara Kanagawa, Japan

<sup>2)</sup>Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

We obtained 100 isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from 100 hospitals in Japan during 2000 and studied their drug resistance. About two thirds of MRSA strains were isolated from sputum (48%) and pus (13%). Among MRSA isolates collected in the survey, 89% had sero-type II coagulase, and only a few had sero-type I (1%), III (9%) or VII (1%) coagulase. Most MRSA isolates showed high resistance to  $\beta$ -lactam agents including imipenem and flomoxef, and were also resistant to erythromycin and tobramycin. Antibacterial activities of 8 agents with potent activity for gram-positive cocci against MRSA isolates were determined. The MIC<sub>90</sub> of arbekacin (ABK), vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC), linezolid (LZD), quinupristin/dalfopristin (QPR/DPR), rifampicin (RFP), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), and mupirocin (MUP) were 2, 1, 2, 2, 0.5,  $\leq 0.063$ , 1 and 0.5 mg/mL, respectively. Only a small percentage of strains was resistant (MIC,  $\geq 8$  mg/mL) to ABK, TEIC, RFP or MUP, and all MRSA isolates tested were susceptible to VCM, LZD, QPR/DPR, and ST. The bactericidal activity of ABK for 5 MRSA strains was the most potent among those of VCM, TEIC, LZD, and QPR/DPR.