

## 基礎医学の立場から：大森病院の現状・特徴を探る

## 市中型 MRSA (CA-MRSA) の展望：世界と当院の現状

嗟峨 知生

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

**要約：**メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) は最も重要な薬剤耐性菌の1つである。MRSA は従来主に院内感染で問題となり、免疫能低下患者に日和見感染を起こすのが典型的だったといえよう。しかしここ約10年ほど、市中型 MRSA (community associated MRSA : CA-MRSA) が注目されている。CA-MRSA は入院歴等の院内関連の危険因子を持たない小児や健康人に主に皮膚・軟部組織感染症 (skin and soft tissue infections : SSTI) を起こし、ときに致死感染を起こすと報告される。MRSA の疫学状況は世界的な変化が報告されているが、本邦の状況は十分明らかではなかった。本稿では、大森病院で臨床分離された MRSA 菌株の検討結果も交え、世界の CA-MRSA の現況について概説した。

東邦医学会誌 59(6) : 318-319, 2012

**KEYWORDS :** community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), drug resistance, skin and soft tissue infections (SSTI)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) が最初に報告されてから約半世紀が過ぎた<sup>1)</sup>。多様な感染症の原因菌である黄色ブドウ球菌は歴史上、抗菌薬に速やかに耐性化してきた実績がある<sup>2)</sup>。ペニシリンは当初黄色ブドウ球菌に対し有効であったが、同薬が臨床使用されると速やかにペニシリン分解酵素産生菌が出現した。メチシリンは、ペニシリン分解酵素に対しても安定な“耐性ブドウ球菌用ペニシリン”として開発された抗菌薬であったが、同薬が臨床使用されてわずか2年後に MRSA の出現が報告され、現在に至っている。

## 院内型 MRSA

従来、MRSA は主に院内感染で問題となる耐性菌であった。乾燥環境中でも長期間生存でき、手指等を介した接触感染で容易に伝播するため、感染管理上の問題が大きい。かつて MRSA はわずか8つのクローンが世界中を席捲しているとされ、本邦では New York/Japan 株と呼ばれる、北米と共通してみられる株が優勢を占めていた。一方、従

来の MRSA の病原性は強くないと考えられており、院内の免疫不全患者に日和見感染を起こすのが MRSA 感染症の典型像であったといえよう。

## 市中型 MRSA

しかしここ約10年ほどの間、市中型 MRSA (community associated MRSA : CA-MRSA) が注目されている<sup>3)</sup>。CA-MRSA は危険因子を有しない小児やスポーツ選手などの健康人に主に皮膚・軟部組織感染症 (skin and soft tissue infections : SSTI) を起こすとされる。CA-MRSA はまたまれに壊死性肺炎を起こし致死性となるという報告もあり、従来の MRSA と比べて病原性は高いと推測されている。

CA-MRSA は微生物学的にいくつかの特徴がある。MRSA のメチシリンを含むβ-ラクタム剤全般への耐性化は、同剤と親和性が低い細胞壁合成酵素である penicillin binding protein 2a (PBP2a : PBP2')とも呼ぶをコードする *mecA* 遺伝子の獲得によって起こる。同遺伝子は *Staphylococcal cassette chromosome mec* (SCC*mec*) と呼ばれる遺伝子構造ごと水平伝播される。ただし水平伝播の頻度は

高くないと推測され、臨床現場での MRSA の蔓延は、すでに SCCmec を獲得して耐性化した菌株が広がっている場合がほとんどである。従来の本邦の院内株 (New York/Japan 株) が保有する SCCmec は比較的大きく、その中に他の薬剤耐性遺伝子をも保有しているため、SCCmec は多剤耐性化に寄与していると考えられる。一方、CA-MRSA が保有する SCCmec は比較的小さく、他の薬剤耐性遺伝子を有しない場合も多いため  $\beta$ -ラクタム剤以外の薬剤感受性は保たれている場合が多いとされる。また、CA-MRSA の病原性を説明する因子として、Panton-Valentine leukocidin (PVL) と呼ばれる外毒素が注目されていたが、その意義については議論がある。ほか、arginine catabolic mobile element (ACME) の保有や、 $\alpha$ -hemolysin, phenol-soluble modulins (PSM) の産生亢進が CA-MRSA の病原性に寄与しているとする報告がある<sup>1)</sup>。

### MRSA の疫学の変化： 世界と当院の現状

MRSA の疫学状況は最近変化していると言われる。米国では 2002 年頃から分離されはじめた USA300 株が米国各地域の健常人から臨床分離され、同株感染症のアウトブレイクも多く発生している<sup>4)</sup>。同国では USA300 株分離の急速な増加によって、黄色ブドウ球菌感染症の発生自体が上積みされたように見える。米国ガイドラインでは“CA-MRSA 時代”と表現され、SSTI の起炎菌が MRSA であることも想定した薬剤選択が提案されている。USA300 株はまた、米国の院内へも“侵入”していると報告されており、院内分離株で従来の院内株 (New York/Japan 株) よりも高頻度に検出されたという報告もある。同株は米国以外の世界各地域での検出報告もあり、その広がりが危惧されている。また、CA-MRSA は  $\beta$ -ラクタム剤以外の薬剤感受性は保たれていることが特徴であったが、一部の USA300 株は多剤耐性化が起こっているという報告もある。反面、欧州や豪州の CA-MRSA は多様なクローンが混在していると報告されており、米国の状況がむしろ特殊であるようにも見える。

一方、CA-MRSA に関する本邦の状況は十分明らかであるとは言えない。USA300 株検出やそのアウトブレイク、死亡例を含む症例報告、逸話的報告は存在するが、CA-MRSA の公平な疫学調査はなされていなかった<sup>5)</sup>。その点、大森病院微生物検査室では全患者から最初に臨床分離された菌株を前方視的に保存しているため、バイアスが少ない疫学状況の把握に適している。これを利用してわれわれは 2008 年の 1 年間に大森病院の外来患者の皮膚・軟部組織検体から臨床分離された全 MRSA 菌株 (計 57 株) を検討した (Maeda T et al, 投稿準備中)。割合としては院内型の SCCmec を保有する菌株が最も多かったが、これはプライマリ・ケアから高次医療までカバーする当院の性格を反映したものと考えている。この中で USA300 株の特徴を有する株が 1 株検出されたが、CA-MRSA と推測される菌株全般は基本的に多クローン性であり、しかもその遺伝的背景は世界の他の地域とは異なることが明らかとなった。

MRSA の疫学は現在進行形で変化している可能性がある。自国/自施設の疫学動向の把握は適切な臨床実践に不可欠である。今回の検討を基礎情報としてわれわれは今後も引き続き臨床分離菌株の検討を行い、その結果を臨床に還元していきたいと考えている。

### 文 献

- 1) David MZ, Daum RS: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* **23**: 616-687, 2010
- 2) Chambers HF, DeLeo FR: Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* **7**: 629-641, 2009
- 3) Chua K, Laurent F, Coombs G, et al: Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA - its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clin Infect Dis* **52**: 99-114, 2011
- 4) Tenover FC, Goering RV: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300: Origin and epidemiology. *J Antimicrob Chemother* **64**: 441-446, 2009
- 5) Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Community transmission, pathogenesis, and drug resistance. *J Infect Chemother* **16**: 225-254, 2010