

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	耳鼻咽喉科・小児科外来患者から検出されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の各種抗菌薬耐性および遺伝学的性状に関する研究
作成者（著者）	吉田, 直美
公開者	東邦大学
発行日	2021.09
掲載情報	東邦大学大学院看護学研究科 博士論文 内容の要約.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：湯浅玲奈 / タイトル：耳鼻咽喉科・小児科外来患者から検出されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の各種抗菌薬耐性および遺伝学的性状に関する研究 / 著者：吉田直美 / 本文ファイル：要約
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1019号
学位授与年月日	2021.09.28
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD28214226">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD28214226</a>

## 目次

1. 序論	
(1) 背景	
1) <i>Staphylococcus aureus</i> および MRSA(Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )について	1
2) 院内感染型 MRSA	3
3) 市中感染型 MRSA	4
4) MRSA 感染症の治療	7
5) 日本の耳鼻咽喉科領域における MRSA 感染症の動向および治療	7
6) 日本の小児科領域における MRSA 感染症と治療	8
(2) 目的	9
2. 方法	
(1) 菌株および菌株情報の収集	9
1) 対象	9
2) 収集施設	9
3) 菌株および情報	10
4) 収集期間	10
(2) 研究方法	10
1) 調査期間	10
2) 場所	10
3) 細菌学的調査	10
4) 遺伝学的調査	11
5) CA-MRSA の判定	11
6) データ解析	12
(3) 倫理的配慮	12
3. 結果	
(1) 対象施設および収集菌株数とその背景	13
(2) <i>S. aureus</i> 株の各種抗菌薬に対する感受性と分布	13
(3) MRSA 株の SCC <i>mec</i> type 別の割合	14
(4) SCC <i>mec</i> type で分類した CA-MRSA と HA-MRSA の分離頻度 と CA-MRSA の PVL	14
(5) SCC <i>mec</i> type II, III と SCC <i>mec</i> type IV, V MRSA の MIC 分布	14
(6) 無床施設と有床施設における CA-MRSA と HA-MRSA の割合	15
(7) SCC <i>mec</i> type および臨床背景による MRSA の分類	15

4. 考察	16
(1) MRSA の分離頻度とその背景	16
(2) MRSA の抗菌薬耐性とその性質	17
(3) 遺伝学的分類による MRSA の特徴	18
(4) CA-MRSA の臨床背景による分類の限界とその背景	20
(5) CA-MRSA の病原因子	21
(6) 研究の限界	21
5. 結論	22
6. 謝辞	23
7. 文献	24

## 1. 序論

### (1) 背景

#### 1) *Staphylococcus aureus* および MRSA(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)について

ブドウ球菌属は、直径 0.8-1  $\mu\text{m}$  のグラム陽性球菌で、無方向に配列したブドウの房状の形態をしており、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)を代表とするコアグラーゼ陽性群とその他のコアグラーゼ陰性ブドウ球菌に大別される。ブドウ球菌はヒトの皮膚、鼻腔、口腔、腸管内に定着、生存している常在菌で、*S. aureus* はヒトの鼻前庭の約 20-30%から検出される。宿主の健康状態により、その検出率は一様ではなく AIDS 患者や糖尿病患者では健康人と比べ約 1.6 倍高く(平松, 2012)、また健康人の皮膚にはほとんど定着していない一方、アトピー性皮膚炎患者の 90% 以上において皮膚の病変部に定着が認められる(Rudikoff.D, Lebwohl.M, 1998)。*S. aureus* は、様々な毒素を産生することにより強い病原性を有し、創傷部などに化膿性病変を起こしたり食中毒や腸炎を引き起こす(森, 1990)。代表的な毒素として毒素性ショック症候群毒素(toxic shock syndrome toxin-1; TSST-1)、エンテロトキシン、表皮剥奪性毒素(exfoliative toxin; ET)、ロイコシジン、Panton Valentine Leukocidin(PVL)などがある。

ロイコシジンは細胞障害性毒素の 1 種で 2 つのタンパク質が共同してヒト及びウサギの白血球に作用する。S 成分と F 成分の作用により白血球を溶解させ宿主の白血球による攻撃から *S. aureus* 菌体を守るとされている(平松, 2012)。

ロイコシジンはほとんどの *S. aureus* が産生するが、これに加えて PVL を産生する *S. aureus* が存在する。PVL は皮膚化膿性疾患の成立との深い関わりがこれまで指摘されてきたが、近年は米国をはじめヨーロッパやオセアニアなどにおいて分離される市中感染型 MRSA(community-acquired MRSA; CA-MRSA)の多くが PVL を産生することが報告され、CA-MRSA の強い病原性との関連が示唆されている(平松, 2012)。

元来 *S. aureus* は 1940 年代に臨床使用され始めたペニシリン G が有効な細菌であったが、1940 年代半ばにはペニシリン G を不活化する酵素  $\beta$  ラクタマーゼを産生する耐性菌が出現した。その後開発されたテトラサイクリン、エリスロマイシン、ゲンタマイシンに対しても、1950 年代に耐性を獲得した多剤耐性黄色ブドウ球菌が出現した(Lyon, Skurray, 1987)。1960 年にはペニシリン耐性菌が産生するペニシリナーゼ(ペニシリン、アンピシリンの  $\beta$  ラクタム環を分解する)に分解されない狭域半合成ペニシリンであるメチシリンの臨床使用が開始されるが、そのわずか 1 年後には同薬に対する耐性菌(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 ; MRSA)の出現がヨーロッパの病院から報告された(Jevons, 1961)。英国中から *S. aureus* ファージ型別レファレンス・ラボに送られた 5440 株中 3 株が MRSA であった。その後 1963 年には

英国、デンマークで重症感染症患者から MRSA が分離され、院内感染で他の患者への感染が報告されている(長尾, 太田, 2007)。以来 MRSA は変化しつつ、世界中から検出されるようになった(上原, 平松, 2010)。

細菌が生存するためには、高い細胞内圧による破裂を防ぐために細胞全体を覆う強固なペプチドグリカン(ペプチドグリカン)を主成分とする細胞壁を合成し続けなければならない。細胞壁のペプチドグリカン合成はトランスペプチダーゼ反応とトランスグリコシラーゼ反応から成り酵素によって合成反応が行われる。メチシリン感受性 *S. aureus* (methicillin-susceptible *S. aureus*; MSSA)においては菌にβラクタム系薬が作用すると、ペニシリン結合タンパク(penicillin binding protein; PBP)が不活化されることにより、すべてのトランスペプチダーゼ反応が阻害され、細胞壁合成が出来なくなり溶菌し細胞死に至る。MRSA は本来の *S. aureus* にはなかった特有のペニシリン結合タンパク(penicillin binding protein 2 prime; PBP2')を産生する。MSSA の PBP は PBP1~PBP4 であるが MRSA の場合はこれらに PBP2'が加わり 5 種類の PBP を産生する。メチシリンなどのβラクタム系薬は PBP に対し高い親和性で結合する。しかし PBP2'はほとんどのβラクタム系薬に結合親和性が低く、臨床的に用いられる薬剤濃度の範囲では不十分ながら残された PBP2'のトランスペプチダーゼ作用とβラクタムの影響を受けないトランスグリコシラーゼ反応により細胞壁の合成を維持する。そのためペニシリンやセフェムなどのβラクタム系薬を投与された患者体内でも MRSA は増殖を続けることが可能となる。

MRSA が産生する PBP2'は *mecA* 遺伝子にコードされている。*mecA* 遺伝子は染色体に存在する移動可能(挿入されたり切り出されたりする)な遺伝子であるブドウ球菌カセット染色体 *mec* (staphylococcal cassette chromosome; SCC*mec*)上に存在し、MRSA の抗菌薬耐性は、MSSA が *mecA* を含む SCC*mec* を獲得することにより生じるといわれている(Hisamatsu, 1995)。SCC*mec* のタイプは現在 Type I ~ XI に分類されており(International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements, 2009)、入院患者から検出されるほとんどの MRSA は Type I、II、III に分類され、日本においては Type II を有する株が多いとされている(福岡, 青木, 2010)。市中感染に関わる MRSA は Type IV、V に分類され、日本では主に Type IV であることが多い(二本柳, 花木, 2016)。SCC*mec* は *mecA* 以外の耐性遺伝子も保有している。SCC*mec* は大きく 3 つの領域(*mec* 遺伝子複合体と *ccr* 遺伝子複合体と J 領域)で構成されており、日本においては現在の主な院内分離株である SCC*mec* II を持つ MRSA はこの領域が大きいサイズの遺伝子であるために多くの耐性遺伝子が挿入されておりβラクタム薬のみならず、それ以外の抗菌薬に対しても耐性を示す多剤耐性菌である。それに対し市中で分離される MRSA に多いとされる SCC*mec* IV は領域が小さいサイズの遺伝子であることから、その分耐性遺伝子の挿入が少なくメチシリン、他のβラクタム薬、エリスロマイシ

ン以外の薬剤耐性遺伝子を保有しておらず、ST合剤(sulfamethoxazole/trimethoprim)、クリンダマイシン、ミノサイクリンに対して感受性を示すことが特徴である(今井ら, 2003, 位田, 2008, 山田ら, 2012, 山口, 2011)。

## 2) 院内感染型 MRSA(hospital-acquired MRSA; HA-MRSA)

日本においては 1980~1990 年にかけて病院に入院中の易感染性患者や長期療養施設に入居中の高齢者の間で MRSA による深刻な院内感染の流行が見られた。

1980 年頃から MRSA 感染症が増加した背景には、グラム陽性菌に対する活性が低い第 3 世代セフェム系抗菌薬の頻用により MRSA が選択された可能性が指摘されている(生方ら, 1997, 島田ら, 1983, 二本柳, 花木, 2016)。胃切除あるいは大腸切除後早期に起こる下痢・発熱に始まり腹部膨満・悪心・嘔吐を伴う重篤な合併症は、全てではないが MRSA が原因の術後感染性腸炎であり、保里らが行った全国アンケート調査によると 1980 年以降に起こった術後感染性腸炎は、1985 年以降に多く認められ、その発症前にはほぼ全例がセフェム系抗菌薬の投与を受けており、そのほとんどが第三世代抗菌薬であったと報告している(保里ら, 1989)。

MRSA の病原性は、*S. aureus* と同様で毒素を産生することで発揮されるが、さらに各種抗菌薬に抵抗性を示すことから難治性であり、50~60 歳代以上の入院患者(易感染性宿主)に対し呼吸器感染、尿路感染、化膿性疾患、血流感染、腸炎などを起こすことが多い。荒田によると MRSA 感染症の宿主側背景因子として、①熱傷、外科的大手術、外傷など、②重症の基礎疾患(心血管系疾患、悪性腫瘍、糖尿病や肝硬変など)で特に集中治療室に収容された患者、③血管内カテーテルの留置、④長期入院、⑤先行抗菌薬投与、⑥高齢者、未熟児としている(荒田, 1989)。また肺炎や敗血症などの全身性感染症を起こすこともあり、ときに死亡に至ることもある(柳原, 2010)。このような MRSA を現在は HA-MRSA と呼んでいる。臨床的 HA-MRSA とは入院後 48 時間以後に分類される MRSA とされている(Naimi et al., 2003)。

細菌学的な MRSA の定義はメチシリンを代表とする  $\beta$ ラクタム系抗菌薬に抵抗性を獲得した *S. aureus* で、Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI)により、*mecA* 遺伝子を保有する *S. aureus* およびもしくは oxacillin の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration; MIC)  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  のものとされる(CLSI, 2011)。また cefoxitin は oxacillin の代用として MRSA の判定に用いられている。すなわち cefoxitin の MIC が  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  である場合は MRSA であると報告される。

英国を発端にした世界中での深刻な院内感染の増加や新しい感染症の感染拡大により人々の関心や危機感の高まりから日本においても様々な院内感染対策が実行され(吉岡, 朝野 2013, 田辺, 2006)、*S. aureus* に対する MRSA の検出率は減少傾向にある。藤村らが 2004 年に行った臨床分離菌の感受性サーベイランス(藤村ら, 2008)においては 65%に至っていたが、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事

業(Japan Nosocomial Infections Surveillance ; JANIS)が報告した 2019 年の全国サーベイランスによると、その割合は約 47%となっており減少傾向が認められる(JANIS, 2019)。しかし一方で JANIS の 2019 年 1 月-12 月年報によると、MRSA の分離率(MRSA 分離患者数/検体提出患者数×100)は 6.47%で、多剤耐性緑膿菌(MDRP)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)など他の耐性菌は 0.03%となっており耐性菌の中で最も多い割合であった (JANIS, 2019)。さらに米国においては MRSA 菌血症を起こした患者の 30%が死亡しており(110<sup>th</sup>American Society for Microbiology, 2010)、日本においても同様に透析患者がシャントからの感染による MRSA 敗血症で死亡した例(井上ら, 2012)や MRSA 敗血症で治療中の患者が急性腸管虚血で死亡した例(石井, 宮内, 鈴木, 2018)が報告されるなど、現在においても MRSA は院内で致死的な感染症を起こす主要な原因菌である。

### 3) 市中感染型 MRSA(community-acquired MRSA; CA-MRSA)

1981 年に米国 CDC(the Centers for Disease Control and Prevention : 疾病管理予防センター)により市中において入院や治療歴のない健常人における MRSA の感染例が初めて報告された。1990 年代には米国を中心に刑務所内の囚人、アメリカンフットボールなどのボディコンタクトを伴うスポーツ選手、軍隊、小児などに皮膚軟部組織感染症を引き起こすことが相次いで報告された(Eady, Cove, 2003)。1990 年代後半には米国において 4 人の報告が相次いだ。1 人目は 1997 年、ミネソタ州において 7 歳の黒人少女が膿瘍を伴う気管支肺炎にて死亡した。2 人目は 1998 年、ノースダコタ州において 16 歳のアメリカ系インド人少女がショックと高熱で病院に運ばれたが 2 時間後に死亡した。3 人目は 1999 年 1 月、ミネソタ州において 13 歳の白人少女が壊死性肺炎により死亡した。そして 4 人目は 1999 年 2 月、ノースダコタ州において 12 歳の白人少年が、壊死性肺炎で死亡した。この 4 人の小児に共通することは、いずれも MRSA 感染症による死亡であるが元来健康であり、家族に長期療養施設や病院施設で働く人はいなかったということである。これらの MRSA は、従来の病院由来の MRSA(HA-MRSA)と背景因子が異なっていることから CA-MRSA と呼ばれるようになった(International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements, 1999)。具体的には Naimi らにより①外来患者および入院後 48 時間以内に MRSA が分離された場合、②1 年以内に入院・手術・人工透析・長期療養施設滞在がない患者、③経皮的カテーテルや医療器具(気管切開チューブ・胃瘻チューブ・尿路カテーテルなど)の留置がない患者、④以前に MRSA が検出されたことがない患者であること、と疫学的に定義されている(Naimi et al., 2003)。

CA-MRSA の感染は、小児や青年層等の若者に多いとされ、主に皮膚の接触により感染する。感染リスクが高い環境は①大学・学校・託児所、②陸軍・海軍などの

軍隊、③レスリング等の競技チーム、④刑務所、⑤男性同性愛者(Men who have Sex with Men; MSM)、⑥地域住民、⑦感染者のいる家庭、⑧薬剤使用、⑨刺青、⑩災害避難民等である。

CA-MRSA による感染症は通常、軽症であることが多く皮膚・軟部組織感染症 (Skin and Soft Tissue Infections; SSTI)が 70-80%、創傷感染が 10%、尿路感染症 (Urinary Tract Infection; UTI)、副鼻腔炎、中耳炎、菌血症、呼吸器疾患がそれぞれ 2-7%である。しかし血行性に深部感染を起こし重症化すると髄膜炎、関節炎、多発性骨盤膿瘍(腸腰筋膿瘍や梨状筋膿瘍)、敗血症性肺血栓に進展したり、死亡することがある(山本, 高野, Baranovich, 樋口, 西山, 2008)。

CA-MRSA 感染の報告は 2000 年代以降、米国のみならず世界中からの報告が増加傾向にある。台湾では子供の感染症における CA-MRSA の割合が 1990-2000 年では 9.8%であったが 2004-2005 年では 56%に増加したことが報告された(Wang et al., 2018)。またカナダでは national surveillance において 2007 年から 2016 年までの年間の *S. aureus* における MRSA の分離率は 26.1%から 16.9%と減少したものの CA-MRSA は、2007 年は 20.8%から 2016 年には 56.3%に増加したと報告している(Nichol, Adam, Golding, Lagace-wiens, Karlowsky, Hoban and Zhanel on behalf of the Canadian Antimicrobial Resistance Alliance(CARA) and CANWARD, 2019)。日本では小林らの 2011 年度の病院感染症サーベイランスにおいて症例数に対する MRSA 新感染率は 0.39%で調査を始めた 1990 年以降減少傾向が認められるが、全 MRSA 感染症例 181 例において肺炎は 51 例 28.2%と最も多く、前年度より 7.3%増加しており CA-MRSA に対する注意が必要であると述べている(小林, 森山, 黒須, 2013)。また *S. aureus* が起因菌の肺炎のうち 28.4%が MRSA による市中肺炎だったとしている(日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会. 成人肺炎診療ガイドライン 2017. 東京: 日本呼吸器学会, 2017)。

CA-MRSA の生物学的特徴の一つは PVL を産生する株が存在することである。HA-MRSA のほとんどは PVL を産生しないのに対し、米国をはじめとする海外の CA-MRSA は PVL を産生する株が多く、このことが CA-MRSA の病態に大きく関与していると考えられ、PVL 陽性株による感染は重症化しやすく壊死性肺炎などの致死感染を起こしやすいといわれており(Naimi et al., 2003, Diep, Sensabaugh, Somboona, Carleton, Remington, 2004)、特にインフルエンザ等のウイルス性呼吸器疾患に続発する。

PVL 陽性 CA-MRSA 感染による死亡例は世界中から報告がある。1999 年にフランスで 17 歳の若者が壊死性肺炎で死亡した。また 2003 年にはオランダで 15 歳の子供が同じく壊死性肺炎により死亡した。2005 年には台湾において 2 歳児が肺炎で死亡した。2006 年にインドで 16 歳の若者が脳膿瘍にて死亡した。2006-2007 年には米国で 8 歳、10 歳、14 歳の子供がそれぞれ肺炎で死亡した(柳沢, 花木, 2009)。



日本においては 2002 年以降、PVL 陽性 CA-MRSA による感染症が報告され、皮膚疾患や重症深部感染症患者より分離されている(山本, 種池, 中川, 岩倉, 2004)。2006 年には生来健康な 1 歳 4 カ月の男児が PVL 陽性 CA-MRSA による重症肺炎で、入院後 10 日で死亡した(伊藤, 野々山, 2009)。この男児のケースは日本における PVL 陽性 CA-MRSA が原因のはじめての死亡例である。また 2015 年に PVL 陽性 MRSA による口唇蜂窩織炎からの敗血症性肺塞栓症の報告(田中, 辻花, 辻岡, 杉尾, 2015)や、2021 年には生来アトピー性皮膚炎を持つ 22 歳の男性に発生した多発皮下膿瘍が敗血症性肺塞栓症に重症化したケースで PVL 陽性 CA-MRSA の分離が報告されている(黒沼, 白井, 鎌田, 石河, 2021)。

PVL 陽性 CA-MRSA の一つに MRSA の遺伝子解析によって見出された Sequence Type(ST)8 型を示す USA300 がある。米国において 2000 年にペンシルベニアのフットボール大学生選手とミズーリの囚人の皮膚軟部組織感染症(SSTD)から初めて分離された。USA300 は米国で急激に感染拡大して 2005 年に深部感染症患者数は 94,360 名、死亡者は 18,650 名に達した。2006 年には CA-MRSA による深部感染の 67%は USA300 によるものと報告されている(Klevens et al., 2007)。さらに USA300 は米国以外にカナダ、ヨーロッパ、中南米、アジア、オーストラリアなどに拡大している。

USA300 は米国において市中にとどまらず院内への感染拡大が、2001 年に報告されている。日本においても、2008 年にアメリカで生まれ日本に移り住んできた 3 カ月のインド人女児による USA300 の感染が初めて報告された(Shibuya et al., 2008)。さらに 2010 年には埼玉県に住む渡航歴のない 11 カ月女児における USA300 の感染が報告されている。この女児は下腿の蜂窩織炎で入院しセファゾリン(CEZ)とバンコマイシン(VCM)による化学療法にて軽快し退院した(Higuchi et al., 2010)。2009 年に USA300 による院内感染が日本で初めて報告された(Nagao et al., 2010)。以降 USA300 や USA300 以外の CA-MRSA による院内感染の報告も増加傾向にあり、2019 年には日本で初めての NICU における USA300 のアウトブレイクが報告されるなど(Uehara, et al., 2019)、CA-MRSA による市中での感染拡大だけに留まらず院内での感染拡大までもが懸念されている。さらに米国では、USA300 がいくつかの病院で従来の HA-MRSA(ST5/SCC*mecII*)が置き換わり院内の主要 MRSA になり始めている(Jenkins et al., 2009; Patel et al. 2008)。

欧米では PVL 遺伝子を有する CA-MRSA が大分を占める(Vandenesch et al., 2003, Naimi et al., 2003)のに対し、日本における CA-MRSA の PVL 保有率は低く 2013 年の報告では 3-5%とされているが(感染症の治療ガイドライン作成委員会, 2013)、2019 年の 1 大学病院の報告では 2009 年から 2017 年までの外来患者から分離された CA-MRSA を調査したところ 13.5%が PVL 陽性であったとされ(Funaki, et al., 2019)、割合は低いものの徐々に増加傾向にあり、その動向に注意を払う必要

がある。

#### 4) MRSA 感染症の治療

*S. aureus*感染症治療の一般原則は、適切な抗菌薬の選択と化膿巢の除去である。特に人工装置や体内留置物関連感染症の場合は、それらの取り外しが不可欠とされている。抗菌薬の選択においては薬剤感受性試験が重要となる。*S. aureus* 感染症の治療薬にはβラクタム系薬、キノロン系薬、テトラサイクリン系薬、ST 合剤がある(平松, 2012)が、多剤耐性を示す MRSA 感染症に対する日本での一般的な治療は MRSA 感染症の治療ガイドラインによると抗 MRSA 薬ではバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシン、テジゾリドが使用可能である(MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会, 2019)。しかしアルベカシンの適応症は敗血症、肺炎に限定されており、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、ダプトマイシンの代謝は腎排泄型であるため腎機能に応じた用法・用量調節が推奨されている。副作用の多くは用量依存的に出現しやすくなるので、TDM (Therapeutic Drug Monitoring)などを活用した適正な投与量・投与方法で、また長期投与を極力避けるのが望ましい。また欧米では抗 MRSA 薬以外の抗菌薬である ST 合剤、リファンピシン、クリンダマイシン、ミノサイクリンなどが抗 MRSA 薬として一般的に用いられているが日本においては、いずれの抗菌薬も MRSA 感染症治療薬としての保険適用を有しておらず、ガイドラインにおいても十分な検証試験が不足しているため推奨レベルは低い。

#### 5) 日本の耳鼻咽喉科領域における MRSA 感染症の動向および治療

日本における耳鼻咽喉科領域から分離される *S. aureus* の最近の動向は、鈴木らの 2015 年の報告によると、慢性中耳炎からの検出率が最も高く 38.0%であった(鈴木ら, 2015)。2000 年の報告では 49.2%(馬場ら, 2000)、2008 年の報告では 43.2%(鈴木ら, 2008)と若干減少しているものの約半数を占めている。一方、鈴木らの 2015 年の報告では急性・慢性の中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎からの MRSA 検出率は 25.9%で、1996 年、2000 年、2004 年、2008 年に報告された MRSA 検出率 14.7%、22.1%、12.7%、16.2%と比較すると 2004 年の報告以降で増加傾向にある(鈴木, 黒野, 池田, 渡辺, 花木, 2015)。当該領域では、ペニシリン系、セフェム系、フルオロキノロン系の抗菌薬が選択されるが(鈴木, 2010)、MRSA に対しては、一般的にバンコマイシンなどの抗 MRSA 薬が用いられる。しかし外来においては副作用の問題から投与は難しく、外来手術症例を除いてほとんど使用されない(藤澤, 鈴木, 2010, 小川, 2011)。耳漏を伴う中耳炎に対する外来での対応は、細菌検査によって起炎菌を同定し、鼓室処置や起炎菌に感受性のある抗菌薬の局所または内服投与を行う。耳漏が長期化し難治性になると、長期間にわたる抗菌薬治療の結果、菌交代現象を起こし

MRSA が検出されるようになる。このような場合は抗菌薬の効果は期待できず、耳漏が停止するまで長期間を要する(上出, 2012)。MRSA に有効な抗菌薬として局所に使用するムピロシン軟膏がある。ムピロシンはイソロイシル tRNA 合成酵素の競合阻害剤としての作用をもち、従来のどの系統にも属さない抗菌薬である。1996年に認可され、MRSA 鼻腔保菌者の除菌薬として使用されている。MRSA 中耳炎の治療手段として有用性が期待されるが、ムピロシンの内耳毒性が十分に検討されていないこと、国内でもムピロシン耐性 MRSA が増加しつつあること、中耳炎への適応がないことから推奨されていない(菅原, 山下, 2014)。また *S. aureus* は慢性の外耳道炎や鼓膜炎からも検出される(山口, 北原, 2010)。急性限局性外耳道炎では、局所を切開排膿し抗菌薬を含む軟膏(リンデロン VG 軟膏など)を塗布する。重症例では抗菌薬や消炎鎮痛剤の内服治療も行う。また急性びまん性外耳道炎では病変が深部であり広範囲に及ぶため、局所治療は抗菌薬点耳(タリビット耳科用など)を使用する。起炎菌が MRSA であると通常の治療に対して難治性となることがある。その場合は Burow 液、ピオクタニンによる局所処置が有効とされる(太田, 2013)。しかし稀に痛みや内耳障害の危険性があり、また院内で製剤しなければいけないなどから施設によっては使用できず抗菌薬治療に頼らざるを得ない。

#### 6) 日本の小児科領域における MRSA 感染症と治療

小児科領域における MRSA 感染症の治療対象となる疾患は成人領域と同様で菌血症、感染性心内膜症、院内もしくは市中肺炎、骨・関節感染症、中枢神経系感染症、皮膚軟部組織感染症などがある。また小児で特徴的な疾患として、新生児 TSS 様発疹症(Neonatal TSS-like Exanthematous Disease; NTED)や SSSS がある。日本においては SSSS の原因となる *S. aureus* のうち MRSA が占める割合は高く(Noguchi et al., 2006)、約 80%という報告がある(西嶋, 東田, 大島, 中矢, 2001)。小児への適応が認められている抗 MRSA 薬は、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリドの 4 剤である。成人と同様にバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンでは十分な有効性と安全性を確保するために必ず TDM を実施し、用法・用量を調節することが重要である(MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会, 2019)。

小児に多い伝染性膿痂疹の治療では全身状態が良く、比較的限局している場合はナジフロキサシンやフシジン酸軟膏の外用を行う。一方、広範囲にわたる場合やアトピー性皮膚炎など湿疹に合併した場合は経口抗菌薬による治療が必要である。伝染性膿痂疹の多くは *S. aureus* が原因菌であり MRSA の場合は CA-MRSA であることが多いので ST 合剤やミノサイクリンを投与する。ただしミノサイクリンやキノロン系抗菌薬は年齢により適応がない。米国ではクリンダマイシンが推奨されているが、地域により耐性化率の頻度が異なることが報告されており、日本の皮膚科

領域で分離される MRSA のクリンダマイシン感受性は米国と比べ劣るものが多く、カルバペネム系抗菌薬のファロペネムが CA-MRSA に有効ことが多い。またホスホマイシンが CA-MRSA に対し有効との報告もある。抗 MRSA 薬であるリネゾリドの経口投与は CA-MRSA、HA-MRSA に関わらず有効であるが、日本では保険適応となっていないため比較的軽症の外来患者には使用できない。入院治療の対象となる皮膚軟部組織感染症に対しては、バンコマイシンを投与する。バンコマイシンの代替薬としてダプトマイシンの有用性が報告されているが、小児領域でのダプトマイシンの有用性と安全性のデータは不十分である(MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会, 2019)。

小児科領域においても多くの MRSA 感染症に対し抗菌薬が使用されているが、抗菌薬の選択肢は成人に比べ少ない。また正しく使用されなければ薬の長期投与による小児の身体への侵襲が大きくなるばかりでなく、抗菌薬感受性の低下や耐性化により重症化することも考えられる。したがって、より慎重な抗菌薬の選択と使用が重要となる。

これらの背景から、耳鼻咽喉科領域および小児科領域では MRSA がしばしば検出され、それに対する治療が行われているものの、外来で検出される MRSA の特徴についての詳細は分かっていない。

## (2) 目的

耳鼻咽喉科および小児科外来において、耳漏を伴う耳疾患患者および上気道感染症患者の臨床材料から分離された *S. aureus* の各種抗菌薬に対する感受性を調査し、各種臨床材料由来の MRSA の各種抗菌薬耐性および遺伝学的性状の特徴を明らかにする。また、それらにおいて近年増加傾向にあるとされる市中感染型 MRSA(CA-MRSA)の分布と遺伝学的特性について明らかにする。

## 2. 方法

### (1) 菌株および菌株情報の収集

#### 1) 対象

共同研究機関において日常の外来診療の中で医師の判断により臨床細菌検査の目的で耳鼻咽喉科外来において耳漏、小児科外来において上咽頭の培養検査が行われ、*S. aureus* と同定された菌株を対象とした。

#### 2) 収集施設

共同研究機関は、施設 A; 池松耳鼻咽喉科 柏 (無床クリニック)、施設 B; 池松耳鼻咽喉科 取手 (無床クリニック)、施設 C; 東京女子医科大学東医療セン

ター 耳鼻咽喉科外来 (大学病院)、施設 D; 習志野第一病院 耳鼻咽喉科外来 (中規模病院)、施設 E; ミルディス小児科耳鼻科 (無床クリニック)、施設 F; 小児科・アレルギー科・内科 若葉こどもクリニック (無床クリニック)の 6 施設とした。尚、小児科外来は施設 F のみである。

### 3) 菌株および情報

共同研究機関において菌株および情報に患者識別番号(匿名)を付記した。菌株収集と同時に分離年月日、年齢、性別、病名、1年以内の(手術・入院・透析・長期療養施設滞在)の有無、分離時のカテーテル等医療器具留置の有無、以前の MRSA 検出の有無、培養前の抗菌薬使用の有無の情報提供を受けた。

### 4) 収集期間

菌株の収集は倫理委員会の承認を受けた 2018 年 5 月 22 日以降、2020 年 3 月 31 日まで行った。

## (2) 研究方法

### 1) 調査期間

2018 年 5 月 22 日～2021 年 3 月 30 日に細菌学的調査およびデータ解析を行った。

### 2) 場所

東邦大学看護学部看護学科感染制御学実験室にて行った。

### 3) 細菌学的調査

#### ① 菌株の同定

収集した菌株をトリプチケースソイ II 5%ヒツジ血液寒天培地(日本ベクトン・ディッキンソン)に培養し、得られた集落(コロニー)に対しグラム染色を行い、グラム陽性球菌であることを確認した。またコアグララーゼ試験用ウサギプラズマ(栄研化学)を用いて 35°C で 3 時間から翌日まで静置し、プラズマ溶液の凝固またはフィブリン析出により *S. aureus* と同定した。

#### ② 各種抗菌薬に対する感受性測定と MRSA の判定

試験菌株に対する各種抗菌薬の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)を Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)の寒天平板希釈法により測定した(CLSI, 2012)。測定薬剤は、βラクタム系抗菌薬のセフォキシチン(CFX)、アモキシシリン(AMPC)、

イミペネム(IPM)、マクロライド系抗菌薬のエリスロマイシン(EM)、リンコマイシン系抗菌薬のクリンダマイシン(CLDM)、アミドグリコシド系抗菌薬のゲンタマイシン(GM)、ニューキノロン系抗菌薬のレボフロキサシン(LVFX)、グリコペプチド系抗菌薬のバンコマイシン(VCM)、テトラサイクリン系抗菌薬のミノサイクリン(MINO)の9薬剤とした。また、CLSIの基準に準じて MSSA と MRSA に分類した(CLSI, 2012)。

#### 4) 遺伝学的調査

##### ① メチシリン耐性遺伝子(*mecA*)の検出(Oliveira, Lencastre, 2002)

各菌株より抽出した DNA 溶液を鋳型 DNA とし、各試薬の混合液と混和した。また PCR(Polymerase chain reaction)のプライマーは既報(Oliveira, Lencastre, 2002)を参考にした。PCR には DNA thermal cycler(Applied Biosystems)を用い条件設定は 94°C 30 秒、53°C 30 秒、72°C 1 分とし 30 サイクル行った。PCR 産物の確認には 3%アガロースゲル電気泳動を行い、ethidium bromide 染色にて目的とする分子量(162bp)のバンドを検出した。

##### ② SCC*mec* (staphylococcal cassette chromosome *mec*) typing

Boye, Bartels, Andersen, Meller, Westhal.(2007)の方法に準じて行った。条件設定は 94°C 30 秒、55°C 30 秒、72°C 1 分とし 30 サイクル行った。またこの条件設定で型別に分けられなかった株に対し設定温度を 94°C 30 秒、53°C 30 秒、72°C 1 分とし 35 サイクル行った。この条件設定においても型別に分けられなかった株は型別不能株とし、SCC*mec* Type I、II、III、IV、V、型別不能株に分類した(今井, 馬, 柳川, 2003, Kondo, et al, 2007)。

##### ③ Panton-Valentine Leukocidin(PVL)遺伝子の検出(Lina, 1999)

既報のプライマー(Oliveira, Lencastre, 2002)を使用し PCR で DNA を増幅した。PCR 産物を電気泳動し、ethidium bromide 染色にて目標とする分子量(433bp)のバンドを検出した。

#### 5) CA-MRSA の判定

CA-MRSA の判定は、

- (1) Naimi et al. (2003)の臨床背景による分類 ; 院内感染型 MRSA のリスク因子である 1 年以内に入院、手術、人工透析、長期療養施設滞在) がある。MRSA 検出時に体腔内にカテーテル留置がある。または気管切開、胃瘻、尿道留置カテーテルなどの経皮的な医療器具留置がある。また細菌検査時以前の MRSA 検出がある。が全て該当しない患者からの菌株である

こと。

(2) 遺伝学的分類；SCC*mec* type において TypeIV、Vであること。  
CA-MRSA 以外の菌株は全て HA-MRSA とした。

6) データ解析

抗菌薬感受性は MIC パラメーター(MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>、MIC range)および各抗菌薬に対する耐性率として算出した。各パラメーターの定義を以下に示した。

MIC<sub>50</sub>：全体の 50%の菌株が示す MIC

MIC<sub>90</sub>：全体の 90%の菌株が示す MIC

MIC range：解析対象菌株の MIC の幅

耐性率：MIC が耐性値を示す菌株の割合

(3) 倫理的配慮

東邦大学看護学部倫理審査委員会での審査を受け、承認された(承認番号 30005)。研究開始に先立ち、共同研究機関の責任者の同意を書面にて取得した。

菌株は研究者が国連規格 UN2814 容器に入れ運搬した。菌株を受領後、すべての実験は東邦大学看護学部看護学科感染制御学実験室で行った。

共同研究機関において菌株および患者情報に患者認識番号を付記し提供された。非識別加工情報となっており患者個人名、患者検体試料は提供されなかった。

この博士論文は学術誌に投稿予定である。  
そのため、結果、考察、結論は論文が学術誌に掲載されたのちに公表する。



## 6. 謝辞

本研究の目的の実施にあたり、多くのご協力とご支援をいただきましたことを、御礼申し上げます。

本研究の主旨をご理解いただき、菌株および情報の提供を受諾くださいました、共同研究機関の柏池松耳鼻咽喉科 池松武臣院長、取手池松耳鼻咽喉科 飯田英信院長、東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科 須納瀬弘教授および貞安令先生、検査科 野老洋夫主任、ミルディス小児科耳鼻科 平野浩二院長、習志野第一病院検査科 三橋正和技師長、および小児科・アレルギー科・内科 若葉こどもクリニック 山崎勉院長に深く感謝申し上げます。

指導教員の小林寅喆教授には、共同研究機関との調整を含め、研究のすべての過程に渡りご指導を頂きました。本当にありがとうございました。また勝瀬明子准教授におかれましては論文のご指導をいただき心より感謝申し上げます。金坂伊須萌先生には特に技術的なご指導をいただきましたことを深く感謝申し上げます。また主査の湯浅玲奈教授と副査の村上好恵教授には多くのご指導をいただきましたことを深く感謝申し上げます。

## 7. 文献

- 阿部克昭. (2020) Panton-Valentine leucocidin(PVL)産生 MRSA による膿胸を発生した 1 歳男児例. 感染症学雑誌, 94(2), 252-253
- 荒田次郎: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の問題点. 皮膚病診療 1989 ; 11 : 661-667
- 馬場駿吉, 高坂友節, 市川銀一郎, 石塚洋一, 鈴木賢二, 夜陣 治,...& 大山勝. (2000) 第 2 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染誌. 18(1), 48-63
- Boy K, Bartels MD, Andersen IS, Meller JA, and H.Westhal. (2007) A new multiplexPCR for easy screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SCCmec type I-V. *Clinical Microbiology and Infection*, 13(7), 725-727
- Clinical and Laboratory Standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. supplement M100-S21. Clinical and Laboratory Standards institute, Wayne, PA. 2011
- Diep BA, Sensabaugh GF, Somboona NS, Carleton HA and Remington FP. (2004) Widespread Skin and Soft-Tissue Infections Due to Two Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Harboring the Genes for Panton-Valentine Leucocidin. *J Clin Microbiol.* 42(5) 2080-2084
- Eady EA, Cove JH. (2003) Staphylococcal resistance revisited community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* –an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect.* 16, 103-124
- 藤村享滋, 吉田勇, 伊藤喜久, 橘峰司, 賀来満夫, 金光敬二,...山野佳則. (2008) 各種抗菌薬に対する 2004 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス. 日本化学療法学会雑誌, 56(5), 543-561
- 藤澤利行, 鈴木賢二. (2010) 第 7 章 各領域別の MRSA 保菌者対策と MRSA 感染症の診断・治療 6. 耳鼻咽喉科領域 MRSA-基礎・臨床・対策-改訂版, 河野茂編, 医薬ジャーナル社, 大阪, p.98-106
- 福岡麻美, 青木洋介: 感染症のトピックス 4.市中感染型 MRSA 感染症. *Modern Physician.* 2010 ; 30 : 721-723
- Funaki T, Yasuhara T, Kugawa S, Yamazaki Y, Sugano E, Nagakura Y,...&Kunihiko Fukuchi. (2019). SCCmec typing of PVL-positive community-acquired *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) at a Japanese hospital. *Heliyon*, e01415
- Hetem DJ, Derde LPG, Empel J, Mroczkowska A, Kotyna MO, Kozinska A,...and Bonten MJ. on behalf of the MOSAR WP3 Study Group. (2016)

- Molecular epidemiology of MRSA in 13 ICUs from eight European countries. J Antimicrob Chemother 71, 45-52
- Higuchi W, Mimura S, Kurosawa Y, Tanaka T, Iwao Y, Yabe S,...and Yamamoto T. (2010) Emergence of the community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in a Japanese child, demonstrating multiple divergent strains in Japan. J Infect Chemother. 16, 292-297
- Hiramatsu K : Morecular Evolution of MRSA. Microbiol Immunol.1995 ; 39 : 531- 543
- 平松啓一監修. (2012)標準微生物学 第11版, 第19章 グラム陽性菌, 医学書院, 東京, p.240-257
- 保里恵一, 由良二郎, 品川長夫, 桜井敏, 真下啓二, 水野章 : 術後感染性腸炎, 特にMRSA 腸炎の実態 —全国アンケート調査結果を中心に—. 1989;63:701-707
- 位田剣 : 臨床微生物検査・3 市中感染型 MRSA. 臨床検査 2008 ; 52 : 248-249
- 今井大助, 馬笑雪, 柳川宏之, (2003) 本邦の MRSA の薬剤感受性と SCC*mec* のタイプ. 順天堂医学, 49, 343-354
- International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements(IWG-SCC). (1999) From the Centers for Disease Control and Prevention. Four Pediatric Deaths From Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*—Minnesota and North Dakota,1997-1999. JAMA . 282(12), 1123-1125
- International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements(IWG-SCC). (2009) Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) ; Guideline for Reporting Novel SCC*mec* Elements. Antimicrob Agents Chemother. 53, 4961-4967
- 位田剣 : 臨床微生物検査・3 市中感染型 MRSA. 臨床検査 2008 ; 52 : 248-249
- 井上宙哉, 亀井唯子, 関澤京, 山田慶, 加賀俊江, 安井由紀子,...& 小倉三津雄. (2012) 軽度のシャント感染から潜在性の髄膜炎を伴う MRSA 敗血症を呈し死亡した維持透析患者の一例. 日本透析医学会雑誌. 45, 856
- 石井秀明, 宮内義浩, 鈴木良夫. (2018) 乳癌リンパ節転移の指摘ある維持透析中の女性が MRSA 敗血症治療中に急性腸管虚血で死亡した症例. 旭中央病院医報. 40, 153-161
- 伊藤尚志, 野々山勝人. (2009) PVL 陽性 CA-MRSA(小児重症肺炎)日本での第 1 例. 感染制御 JICP. 5(2), 163-166
- Jenkins TC, McCollister BD, SharmaR, Kim KM, Madinger NE, Barron M,...and Burman WJ, (2009) Epidemiology of Healthcare-Associated Blood-

- steam Infection Caused by USA300 Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in 3 Affiliated Hospitals. *Infection control and hospital epidemiology*. 30(3), 233-241
- Jeong HY, Lee JE, Chol BK, Seo KW, Park SH, Kim YL. ...&Rhee DK (2007). Molecular Epidemiology of Community-Associated Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus* in Seoul, Korea(2003):Pervasiveness of Multidrug-Resistant *Scmec* Type II Methicillin-Resistant *S. aureus*. *Microbial drug resistance*, 13(3), 178-185
- Jevons MP : `Celbenin"-resistant Staphylococci. *Br. Med. J. Antibiotics*. 1961 ; 124-125
- 上出洋介. (2012) 小児難治症例への対応 小児の難知性耳漏. *小児耳*. 33(3), 209-214
- 感染症の治療ガイドライン作成委員会. (2013) : MRSA 感染症の治療ガイドライン  
1. MRSA の疫学と感受性. 1-11
- 感染症の治療ガイドライン作成委員会. (2019) 3. 抗 MRSA 薬の種類と特徴, 選択の基準. MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版. 21-26
- 感染症の治療ガイドライン作成委員会. (2019) 3. 疾患別抗 MRSA 薬の選択と使用 i. 小児領域感染症. MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版. 107-114
- 加藤英明, 杉山嘉史, 大河原愛, 佐野加代子, 中島秀明. (2017) 院内・外来で分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の臨床的, 分子疫学的解析. *感染症学雑誌*. 91(3), 405-410
- Kimberly A. Nichol, Heather J. Adam, George R. Golding, Philippe R. S. Lagace-Wiens, James A. Karlowsky, Daryl J. Hoban and George G. Zhanel on behalf of the Canadian Antimicrobial Resistance Alliance(CARA)and CANWARD. (2019). Characterization of MRSA in Canada from 2007 to 2016. *J Antimicrob Chemother*, 74Suppl4, iv55-iv63
- 木村武史, 安本都和, 倉橋智子, 山田幸司, 矢野洋子, 京谷憲子,...&藤田直久 (2020) 当院小児入院患者における市中感染型 MRSA の分子疫学解析. *感染症学雑誌*, 92(6), 855-862
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, and FridkinSK. (2007) (Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *JAMA*, 298(15), 1763-1771
- 小林寛伊, 森山由紀, 黒須一見. (2013) 報告 2011年度のMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 病院感染症サーベイランス. *環境感染誌*. 28(3), 178-179
- 小森正博, 兵頭政光. (2016) 慢性中耳炎の耳漏から分離された院内感染型・市中感染型 MRSA の特徴について ; 抗 MRSA 薬の MIC 値ならびに毒素遺伝子の比較.

- 耳鼻感染症・エアロゾル. 4(1), 28-34
- Kondo Y, Ito T, Ma XX, Watanabe S, Kreiswirth BN, Etienne J, and Hiramatsu K, (2007) Combination of Multiplex PCRs for Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* type assignment : Rapid Identification System for *mec*, *ccr*, and Major Differences in Junkyard Regions. *Antimicrob Agents Chemother.* 51, 264-274
- 小西将矢. (2019) 特集・“みみ・はな” 私の day & short stay surgery—適応と限界— 【総論】 day & short stay—中耳手術の適応と手術法, 麻酔法, 周術期管理 勤務医の立場から. *MB ENT*, 235, 15-21
- 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス検査部門公開情報 (2019 年報)  
[http://www.nih-janis.jp/report/open\\_report/2019/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_201900.pdf](http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2019/3/1/ken_Open_Report_201900.pdf)
- 黒沼亜美, 臼井真理子, 鎌田啓祐, 石河晃. (2021). Pantone-Valentine leukocidin 産生市中獲得型 MRSA による多発皮下膿瘍に続発した敗血症性肺塞栓症を生じたアトピー性皮膚炎の 1 例. *臨皮*, 75(1), 37-42
- Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V,...and Etienne J (1999) Involvement of Pantone-Valentine Leukocidin-Producing *Staphylococcus aureus* in Primary Skin Infections and Pneumonia. *Clin Infect*, 29(5), 1128-1132
- Lyon BR, Skurray R: Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: Genetic Basis. *Microbiol Rev.* 1987 ; 51 : 88-134
- 榎原克紀. (2010) 第 4 章 MRSA 耐性パターンの変遷と疫学 MRSA-基礎・臨床・対策-改訂版, 河野茂編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 98-106
- 宮崎浩充. (2011) Pantone-Valentine leukocidin(PVL)陽性 MRSA による難治性慢性中耳炎の一例. *日本耳鼻咽喉科学会会誌*, 114(4), 386
- 森良一. (1990) 系統看護学講座 専門基礎 7 微生物学 第 4 章.細菌学各論 A. グラム陽性球菌, 医学書院, 東京, p102-104
- 毛利光宏. (2019) 開業耳鼻咽喉科医の手術. *JOHNS*, 35(3), 380-382
- 長尾美紀, 太田美智男: MLST などによる MRSA の分子疫学. *日本臨床微生物学会* 2007 ; 17 : 159-167
- Nagao M, Inuma Y, Suzuki M, Matsushima A, Takakura S, Ito Y,...and Ichiyama Y. (2010) First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 harboring the Pantone-Valentine leukocidin genes among Japanese health care workers and hospitalized patients. *American journal of infection control.* 38, e37-e39
- Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ,

- Etienne J,...&Lynfield R. et al. (2003) Comparison of Community- and Health Care-Associated Methycillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. JAMA, 290(22) 2976-2984
- 中浜力, 村谷哲郎. (2017) 外来診療における耐性菌問題と経口抗菌薬の適正使用. 日本化学療法学会雑誌. 66(2), 185-202
- Nakaminami H, Sugiyama T, Okamura Yuu, Hanawa M, Abou M, Sawada K,...and Noguchi N. (2019) Comparative analysis methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from outpatients of dermatology unit in hospitals and clinics. J infect Chemother. 25, 233-237
- 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会. 成人肺炎診療 ガイドライン 2017. 東京: 日本呼吸器学会、2017
- 二本柳伸, 花木秀明: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌. 臨床検査 2016; 60: 52-60
- 西嶋攝子, 東田敏明, 大島茂, 中矢秀雄. (2001) 水疱性膿痂疹とブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群から分離した黄色ブドウ球菌のコアグラゼ型と表皮剥脱毒素 MSSA と MRSA の比較検討. 日皮会誌, 111(10), 1485-1488
- Noguchi N, Nakaminami H, Nishijima S, Kurokawa I, So H, Sasatsu M. (2006) Antimicrobial Agent of Susceptibilities and Antiseptic Resistance Gene Distribution among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Patients with Impetigo and Sraphylococcal Scalded Skin Syndrome. Journal of Microbiology. 44(6), 2119-2125
- 小川慶 (2011) ブドウ球菌 (含 MRSA) 耳喉頭頸 83, 73-75
- Oliveira DC, de Lencastre H. (2002) Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrobe Agents Chemother 46(7), 2155-2161
- 110<sup>th</sup> American society for Microbiology (ASM) 2010 : Symposium 215/C Antibiotic Resistance Issues Confronting Clinical Microbiology. Detection of Important Antimicrobial Resistance Determinants in *Staphylococcus aureus*.
- 太田有美. (2013) 特集・難治性外耳疾患の診断と治療 急性・慢性外耳道炎と難治性耳漏. 見落とししやすい耳鼻咽喉科疾患, 編集企画 大森孝一, MB ENT 159, 1-5
- Patel M, Waites KB, Hoesley CJ, Hoesley CJ, Stamm AM, Canupp KC, Moser SA, (2008) Emergence of USA300 MRSA in a tertiary medical centre : implications for epidemiological studies. The Journal of hospital infection. 68, 208-213
- Rudikoff.D, Lebwohl.M. (1998). Atopic dermatitis. The Lancet(British edi-

- tion), 351, 1715-1721
- Saijo T, Kiuchi Z, Fukuhara D, Uesato T, Uehara Y, Yan K. (2019) Neonatal Panton-Valentine leucocidin-positive MRSA(USA300) sepsis translated from dacryocystitis. J Kyorin Med Soc, 50(3), 131-135
- Sasai N, Nakaminami H, Iwasaki M, Iwao M, Misegawa K, Hasui M, ...&Noguchi N. (2019). Clonal change of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients impetigo in Kagawa, Japan. Journal of Dermatology, 46, 301-307
- Shibuya Y, Hara M, Higuchi W, Tanaka T, Iwao Y, Yamamoto T. (2008) Emergence of the community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in a Japan. J Infect Chemother. 14, 439-441
- 島田馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山勤,...&浦山京子.(1983) セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性. Chemotherapy. 31, 835-841
- 菅原一真, 山下裕司. (2014) 特殊な外耳・中耳炎の治療 MRSA 中耳炎. 耳喉頭頸. 86(8), 608-612
- 鈴木賢二, 黒野裕一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場俊吉, 原淵保明,...& 小林寅喆. (2011) 第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染誌. 26(1), 15-26
- 鈴木賢二, 黒野祐一, 池田勝久, 渡辺彰, 花木秀明. (2015) 第5回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染誌 3(1), 5-19
- 鈴木賢二, 黒野祐一, 池田勝久, 保富宗城, 矢野寿一. (2020) 第6回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染誌 8(3), 16-26
- 田辺文憲: 院内感染対策の基礎. Yamanashi Nursing Journal. 2006 ; 5 : 3-8
- 田中麗沙, 辻花光次郎, 辻岡馨, 杉尾裕美. (2015). 敗血症性肺塞栓症を続発した MESA による口唇蜂窩織炎. 皮膚病診療, 37(6), 541-544
- 山田友子, 濱田洋平, 曲渕裕樹, 永田正喜, 福岡麻美, 草場耕二,...&青木洋介. (2013) 三次医療機関に入院した市中菌血症の臨床・微生物学的解析. 感染症学雑誌. 87, 6-13
- 山口徹, 北原光夫総編集. (2010) 今日の治療方針 2010年版, 医学書院, 東京
- 山口哲央, (2011). 特集 今、注目される耐性菌 2. 各論 3) 院内感染型 MRSA と市中感染型 MRSA. Medical Technology, 39(6), 540-545
- 山口哲央. (2019) AMR アクションプラン時代の感染症診療・対策—わが国における CA-MRSA の疫学情報と臨床像—. 日本化学療法学会雑誌. 69(5), 567-576
- 山口哲央, 松本哲哉. (2011) <多剤耐性菌の顕出とその意義> 市中感染型

- MRSA. 臨床検査, 54(5), 497-503
- 山本達男, 種池郁恵, 中川沙織, 岩倉信弘. (2004) Pantone-Valentine ロイコシジン陽性の市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の出現. 日化療会誌. 52(11), 635-53
- 山本達男, 高野智洋, Tatiana Baranovich, 樋口渉, 西山晃史 (2008) 基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 6 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA). モダンメディア. 54(3), 27-35
- 柳沢千恵, 花木秀明. (2009) 小児で問題となる耐性菌感染症 1. 市中感染型 MRSA. 小児科臨床. 62(11), 2317-2324
- Yokomori R, Tsurukiri J, Moriya M, Yamanaka H, Kobayashi K, Nakaminami H, ...& Takao Arai. (2020) First Report of Fatal Infection Caused by Community-acquired Methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 Clone in a Collegiate Athlete. JMA Journal, 3(1) 78-82
- 吉岡範, 朝野和典: 特集①院内感染を防ぐ-基本的知識と対策 病棟における院内感染対策. 耳喉頭頸. 2013 ; 85 : 758-764
- 生方公子, 紺野昌俊, 沢井稔, 斎藤洪太, 柳瀬義男, 高橋洋子, 藤井良知, (1997) 最近の重症ブドウ球菌感染症に対する疫学研究. 第1編. 分離したブドウ球菌の各種抗菌薬に対する感受性とその  $\beta$ -lactamase について. 小児臨床. 30, 865-876
- 上原由紀, 平松啓一: 黄色ブドウ球菌感染症. 公衆衛生 2010 ; 74 : 28-33
- Uehara Y, Mori M, Tauchi M, Nishimura S, Sakurai H, Murai T,...and Hiramatsu K. (2019) First report on USA300 outbreak in a neonatal intensive care unit detected by polymerase chain reaction-based open reading frame typing in Japan. J Infect Chemother. 25, 400-403
- Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, NimmoGR, Heffernan H, Liassine N,...and Etienne J. (2003) Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Carrying Pantone-Valentine Leukocidin Genes: Worldwide Emergence. Emerging Infections Diseases. 9(8), 978-984
- Xing Wang, Qian Liu, He Zhang, Xia Li, Weichun Huang, Qihua Fu, and Min Li. (2018) Molecular Characteristics of Community-Associated Staphylococcus aureus Isolates From Pediatric Patients With Bloodstream Infections Between 2012 and 2017 Shanghai,China. Frontiers in Microbiology, 9, 1-9



目次：表

表 1	耳漏および上咽頭から分離された <i>S. aureus</i> および MRSA の分離頻度	1
表 2	MRSA126 株の MIC 分布	2
表 3	6 施設より検出された MRSA の SCC <i>mec</i> type	3
表 4	SCC <i>mec</i> type で分類した CA-MRSA と HA-MRSA の分離頻度 と CA-MRSA の PVL	4
表 5	MRSA113 株における SCC <i>mec</i> type II, III と SCC <i>mec</i> type IV, V の MIC 分布	5
表 6	無床施設と有床施設における CA-MRSA と HA-MRSA の割合	6
表 7	SCC <i>mec</i> type および臨床背景による MRSA の分類	7

目次：資料

*S. aureus* の感受性判定基準 . . . . . 1