

□講座□

MRSA について

太田 美智男* 一山 智**

なぜ欧米ではそれほど深刻な問題となっていない MRSA が日本ではこのように大きな問題となるのだろうか。また、MRSA に対してどのように対処すべきか。

はじめに

すでに MRSA の存在は広く知られるようになったが、ここで整理してみたい。MRSA は β -ラクタム系抗生物質に多剤耐性化した黄色ブドウ球菌であり、その病原性は黄色ブドウ球菌の病原性である。また MRSA による院内感染は他の微生物による院内感染とそれほど大きく異なるものではない。

①抗生物質開発の歴史と MRSA の耐性化の機構

臨床に抗生物質を用いるとき、それぞれの薬剤について特徴を理解し、イメージを描くことができれば、抗生物質を選択する大きな助けとなる。したがっておのこの抗生物質が開発された背景を知ることが必要となる。

ペニシリン G (PCG) の発見ならびに実用化以来多くの抗生物質が開発され、人類の生存に大きく寄与してきたが、開発の歴史はまた耐性菌の歴史でもあった。現在最も広く用いられている抗生物質である β -ラクタム系抗生物質はペニシリン系、セフェム系、その他の β -ラクタムに分類される。PCG は主にグラム陽性球菌にのみ有効であった。抗菌力が強いことから、現在でも A 群レンサ球菌に対して第一選択薬剤である。しかしまもなくこれに耐性の黄色ブドウ球菌が広がった。この耐性黄色ブドウ球菌は β -ラクタマーゼを産生し、 β -lactam 環を加水分解する。1950-1960 年代の耐性黄色ブドウ球菌の院内感染

に対処するために、耐性ブドウ球菌用ペニシリンが開発された。それらはメチシリン、オキサシリン、クロキサシリンなどである。これによって耐性黄色ブドウ球菌の感染は一応の解決を見た。しかし 1980 年代になって、新しい耐性機構を持ち、メチシリンに耐性の黄色ブドウ球菌が多くの病院内に広がってきた。これが MRSA である。MRSA は、メチシリンのみならず基本的にすべての β -ラクタム系抗生物質に耐性である。

一方 β -ラクタム系抗生物質の開発は、より広い菌種に、グラム陰性菌にも有効な薬剤をとという方向に向かった。いわゆる広域ペニシリンであるアンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリンなどである。さらに化学構造的に母核がやや異なるセフェム系抗生物質が、第一、第二、第三世代と開発され、現在ではモノバクタム、カルバペネムも使用されている (図 1)。第三世代セフェム、モノバクタム、カルバペネムに属する抗生物質には、従来耐性の傾向が強いエンテロバクター、セラチア、またブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である緑膿菌にもかなりの程度有効な薬剤がある。そのかぎりにおいては結構なことであり、これらによって、難渋していた感染症の治療が可能になったが、実はこれらの広域 β -ラクタム (と考えられた) 抗生物質は、グラム陽性球菌に対する抗菌力が従来のペニシリン、第一世代セフェムに比べてかなり劣っていた。その意味では決して広域スペクトルではなかった。特に 1980 年代に始まった第三世代セフェムの大量使用によって、病院内で患者から分離される菌種はそれ以前のグラム陰性桿菌主体から、グラム陽性球菌主体に急激に変化した。MRSA による院内感染問題はこのような背景から生まれた。

β -ラクタム系以外に種々の抗生物質が開発されている。それらは、 β -ラクタム系抗生物質の

* 名古屋大学医学部細菌学教室

** 名古屋大学付属病院検査部

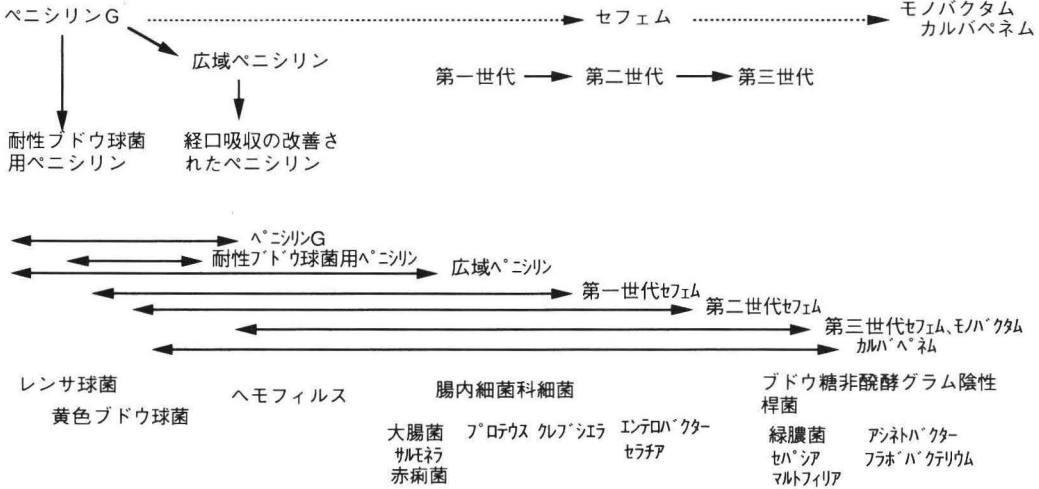


図1 β-ラクタム系抗生物質の開発の経緯

作用が細胞壁合成阻害作用であるのに対し、蛋白合成阻害、核酸合成阻害などの作用を持つものが多い。作用点の異なる細胞壁合成阻害作用を持つものもある。これらのなかで臨床的に重要なものには、アミノグリコシド、テトラサイクリン、マクロライド、キノロンなどのグループがある。フォスホマイシン、バンコマイシン、リファンピシンなどもよく用いられる。これらの抗生物質のなかに一部 MRSA に有効な薬剤もある。β-ラクタム系抗生物質とは異なった作用機構、作用点を持つため、β-ラクタム系抗生物質に耐性の細菌であっても感受性を示すことがあるからである。

細菌の抗生物質耐性化の機構は細菌の構造、生理活性と密接に関係している。細菌の耐性化は、大別すれば以下のメカニズムが知られている。

- a. 酵素的に抗生物質を分解、修飾することによって抗生物質の活性を不活化する。よく知られている酵素に、β-ラクタマーゼ、アセチルトランスフェラーゼ、フォスフォトランスフェラーゼなどがある。β-ラクタム系抗生物質を加水分解するβ-ラクタマーゼは基質特異性の違いによって、ペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼなどと分類されてきたが、近年見いだされたβ-ラクタマーゼの多くはどちらのβ-ラクタムもよく加水分解し、分類があいまいになってきた。むしろ DNA

およびアミノ酸の配列の違いによって分類する方が分かりやすい。class A β-ラクタマーゼは多くはプラスミド性であり、ペニシリナーゼ型が多い。しかしこのなかに第三世代セフェムを分解するものがある¹⁾。class C β-ラクタマーゼはセファロスポリナーゼといわれ、主に G (-) 桿菌染色体由来であるが、最近筆者らはプラスミド性の class C β-ラクタマーゼ遺伝子を見いだした²⁾。耐性黄色ブドウ球菌、あるいは MRSA の保有するβ-ラクタマーゼは class A でペニシリナーゼ型である。

- b. 抗生物質の菌体内への透過性の減少。特に G (-) 菌の場合、細菌壁の外側に外膜を持つ。外膜にはポリン孔というブドウ糖などが透過する小孔が存在し、抗生物質もこのポリン孔を通過するものが多い。したがってポリン孔がより小さなものに変化すれば、多くの抗生物質は菌体内への移行が低下し、耐性となる。ニューキノロン耐性菌にこのようなものが見られる。
- c. 抗生物質の標的となる部位が変異して、抗生物質の作用を受けにくくなる。この耐性化機構の代表的なものが、DNA ジャイレースの変異したニューキノロン耐性菌と、MRSA である。MRSA は、β-ラクタム系抗生物質の標的である細胞壁合成酵素（ペニ

シリン結合蛋白, PBP) が、違ったもの (PBP 2') が作られて、 β -ラクタム剤の作用を受けにくくなって耐性となった黄色ブドウ球菌である。この PBP 2' は *mecA* 遺伝子によって合成される³⁾。MRSA は *mecA* 遺伝子を持つが感受性の黄色ブドウ球菌 (MSSA) は持たない。ただし MRSA の耐性度には菌株によって差があり、*mecA* 遺伝子の発現量が多い場合は高度耐性菌となり、そうでないときは中程度の耐性菌となると考えられる。また、*mecA* 陽性の菌株でも全く発現していないときは、一見 MSSA となる。*mecA* 遺伝子の発現は低濃度の β -ラクタム剤によって誘導される。すなわち中途半端な β -ラクタム剤の投与によって耐性度の高い MRSA が誘導される。また *mecA* 遺伝子は β -ラクタマーゼ遺伝子の調節遺伝子によっても調節される。これは MRSA と β -ラクタマーゼの密接な関係を示唆する⁴⁾。最近、MRSA の同定を、PCR による遺伝子増幅を用いて *mecA* 遺伝子を検出することによって行う試みがある⁵⁾。操作はやや面倒だが、菌を培養するのに比べ、時間をかなり短縮できる。しかし偽陽性の問題があり、培養による結果と 100% 一致するわけではない。

- d. 抗生物質の細胞内からのくみ出し。細菌細胞内に入ったテトラサイクリン、ニューキノロンなどの抗生物質が、プラスミド性の遺伝子の働きによって細胞外にエネルギー依存的にくみ出される機構が最近報告されている。

② MRSA の薬剤感受性

MRSA は β -ラクタム系抗生物質に耐性であることが特徴である。中程度耐性菌の中には、第二世代セフェムのセフメタゾール (CMZ)、セフトラム (CTM)、フロモキシセフ (FMOX) やイミペネム (IPM) にやや感受性の菌株もある。しかし高度耐性菌は、すべての β -ラクタム系抗生物質に高度に耐性である。高度耐性菌の分離頻度は最近上昇していて、施設によって異なるが、MRSA の 50% を越えるようになってしまった。

したがってこれらの高度耐性菌には β -ラクタム系抗生物質は使用することができない。フォスフォマイシン (FOM) との併用が一時推奨されたこともあったが、FOM にも耐性株の増加が見られるので、 β -ラクタム系抗生物質の使用は勧められない。高度耐性菌と中程度耐性菌を一般の病院検査室で見分けることが行われていないことと、 β -ラクタム剤の投与によって高度耐性菌が誘導され、選択されてかえって危険だからである。

バンコマイシン (VCM) は現在まで黄色ブドウ球菌では耐性菌は全く報告されていない。MRSA に対して十分な治療効果を示すが、腎障害を起こしやすい。ミノサイクリン (MINO) は初期の MRSA には耐性菌が少なかったが、最近耐性菌が増加している。オフロキサシン (OFLX) などニューキノロン系の薬剤も MINO と同様の傾向を示し、最近耐性菌が増加している。アミノグリコシド系のゲンタミシン (GM)、トブラマイシン (TOB) は耐性株が多く、アルベカシン (ABK) には感受性の株が多い。施設によって異なるが、ABK 耐性株は 10% 前後見られる。その他、リファンピシン (RFP) にも感受性の菌株が多い。最近ニューキノロン、MINO、GM、クリンダマイシンすべてに耐性の MRSA が各病院で増加している。

③ MRSA-黄色ブドウ球菌の病原性

MRSA の病原性は黄色ブドウ球菌の病原性ということになるが、すべての菌株が同等の病原性を有しているわけではない。もともと人の常在菌であり、多くの菌株は病原性が弱い。しかしときに病原性の強い菌株があり、患者の状態を急激に悪化させる。また病原性が弱い菌株でも患者の感染抵抗力が低いならば、選択可能な抗生物質が限られているだけに危険である。MRSA による重症感染症は、基礎疾患を有する場合、大きな手術後、高齢者、新生児、カテーテルを留置している患者などに起こりやすい。敗血症、腹腔内膿瘍、腸炎、呼吸器感染症など種々の臓器の感染症が見られる。じょく創や気管切開した患者に長期の保菌状態が見られる。黄色ブドウ球菌の病原因子と



図 2 MRSA 染色体 DNA の SmaI 切断による DNA 断片のパルスフィールドゲル電気泳動

1 から 5 までの菌株は別々の患者から分離されたが、同一の菌株であることを示す。6, 7, 8 は同一の菌株でやはり別々の患者からの分離。9, 10, 11 はいずれとも異なっている。

(Ichiyama s, et al : Genomic DNA fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis as an epidemiological marker for study of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol. 29 : 2690-2695, より引用)

して、各種の毒素、酵素が知られている。MRSA はこれらの因子を菌体外に分泌して、病態を悪化させる。特に TSST-1 (toxic shock syndrome toxin, enterotoxin F) を産生する菌株は重症の MRSA 腸炎などを引き起こし、それによって患者が死亡することもまれではない。また Exfoliative toxin (表皮剝離毒素) を産生する MRSA は、新生児、小児ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を起こし、危険である。われわれの調べたところでは、患者を死亡させた菌株は複数の毒素を産生していた。

—MRSA 腸炎の臨床—

MRSA 腸炎は消化器手術後などに頻発する。小腸上部を中心に菌が増殖し、水様性下痢、嘔吐、腹部膨満、イレウス症状、発熱、頻脈、血圧低下などショック症状、顆粒球減少などの症状を伴う。特に開腹手術後の症例に重症例が多い。重症例では白血球減少が特徴的である。輸液ならびに VCM の経口投与 (経胃管投与) が有効であるが、死亡することもまれではない。小腸液、胃

液、便より MRSA が大量に検出される。この MRSA は TSST-1 のみならず複数のエンテロトキシンを産生することが多い。

④院内感染としての MRSA—MRSA の疫学

MRSA は入院患者に多く検出される。黄色ブドウ球菌の中で MRSA の分離される割合は、外来患者では 10-20% であるのに対し、入院患者では 70-90% に達する。分離頻度は、各病院施設で用いられている抗生物質の種類によって影響を受ける。個々の菌株を識別する方法として、従来コアグララーゼ型別、ファージタイピング、プラスミド DNA パターンなどが用いられてきた。しかし、コアグララーゼは日本ではほとんどの菌株が II, IV, VII に型別される。その他、ファージ、プラスミドによる型別も、バリエーションが少ないなどの欠点を持つ。最近リボゾーム RNA 遺伝子を標的とした RFLP (restriction fragment length polymorphisms) を用いた疫学的解析が行われた⁹⁾。この方法は時間的、地理的に広範囲に及

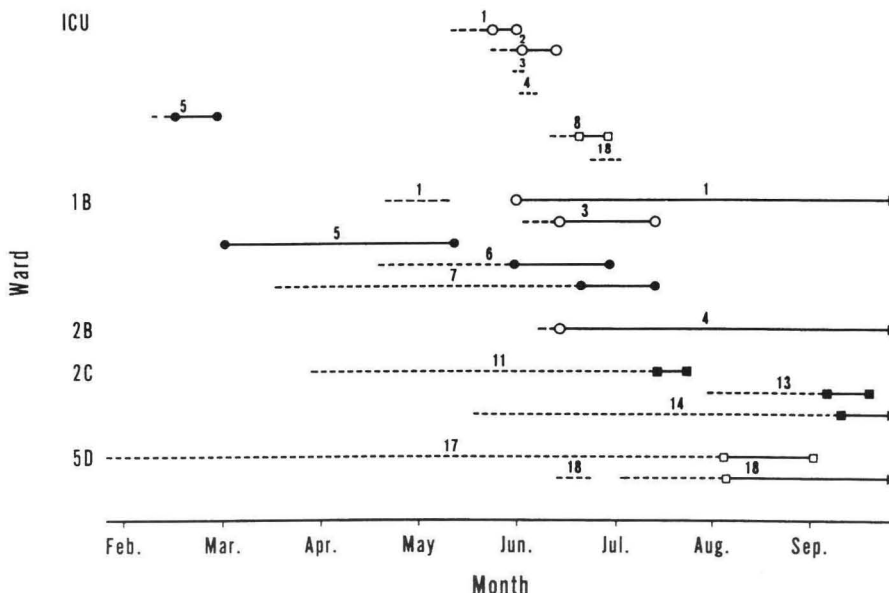


図3 染色体DNAのRFLPによる院内感染の感染経路

○の菌株は1, 2, 3, 4の患者に感染した。□の菌株は8, 17, 18の患者に感染した。感染は主にICUを中心にして起こったことがわかる。これらの菌株以外では死亡者は出なかった。

(Ichiyama s, et al : Genomic DNA fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis as an epidemiological marker for study of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol. 29 : 2690-2695, より引用)

ぶ場合の疫学に適している。一方、病院内でどの菌株がどの患者に広がったかを見る方法として、われわれは染色体DNAを制限酵素で切断し、パルスフィールド電気泳動することによって、染色体DNA全体のRFLPを疫学マーカーとした(図2, 7)。この方法によれば、非常にバリエーションが多いため個々の菌株を同定することができる。この方法を用いて院内感染の感染経路を追うことができた(図3)。さらに同時期に分離された菌株のなかで、複数の患者を死亡させたのは特定の菌株であること、その菌株は他のMRSAと異なり、複数の毒素を産生していることが明らかとなった。予想されたことだが、個々の病棟に特定の菌株が住み着き、複数の患者から分離されること、一人の患者からは同一の菌株が長期にわたって分離されることが多いなども明らかとなった。その後、米国、ヨーロッパでもこの方法が疫学的手法として他の方法より優れているとの報告

が発表された。

⑤ MRSA に用いる抗生物質

単なる保菌状態の患者には積極的な抗生物質による治療は行わず、注意して観察するにとどめるほうがよい。発熱など感染症の徴候がある場合にはのみ抗生物質を投与する。術後感染予防には、MRSA感染症の発症を防ぐために第一世代セフェム、第二世代セフェムのセファゾリン(CEZ)、CMZ、CTM、FMOXなどを、できるだけ短期間(半日-1日)投与する。MRSAによる感染症には、VCMが第一選択薬剤となる。1日2gを2回ないし4回に分けて1時間以上かけ点滴静注する。腎機能に注意しつつ、必要があるときは3-4日目に血中の薬剤濃度を調べる方がよい。MRSA腸炎には経口投与しなければならない。ABKは一日150-200mgを2回に分けて筋注あるいは1時間かけて点滴静注する。

VCMとABKの相乗効果はほとんど見られない。MINO, RFP, ST合剤, ニューキノロンも感受性株については効果を示すため, 感受性について検査結果を参考にして投与する。これらについては単剤での耐性化が見られるため, 複数併用するほうがよい。他菌種との混合感染が考えられる場合には, その菌種に有効な抗生物質も併せて投与することはいうまでもない。MRSA感染症に β -ラクタム系抗生物質を用いることは, たとえ他剤との併用であっても, 既に述べたように高度耐性菌の存在, 誘導および選択を考えれば危険であり勧められない。MRSAが認識されて以来, 10年を経た現在もなおMRSAが日本で高頻度に分離される背景には, β -ラクタム系抗生物質の併用療法がMRSA感染症に行われてきたことがあるのではないかと考えている。

⑥ MRSA に用いる消毒法

MRSAを保菌する患者は他の患者とは病室を別にすることが望ましい。明らかに空気感染があり得るので, 保菌者の病室は陰圧とし, 病室の空気を廊下や他の病室に出さない工夫が大切である。病室の消毒はホルマリンガスによれば全体を有効に消毒できる。ベッド, 床, ドアなどは, 逆性石鹼, アルコールで消毒する。手洗いはウエルバス, イソジンなどがよい。患者の皮膚, 鼻腔はMRSAの常在する場所なので, アルコール, イソジンなどで消毒することによって菌を減らすことができる。MRSAの保菌者からは完全に菌を駆逐する必要はない。広げない努力が大切である。

終わりに

抗生物質と細菌は極めて動的な関係にあり, 耐性菌も絶えず変化している。細菌感染症の診断, 治療は原則に立ち返り, 検査データを参考にして行うことが必要であることを再認識したい。

References

- 1) Arakawa Y, Ohta M, Kido N, et al : Chromosomal β -lactamase of *Klebsiella oxytoca*, a new class A enzyme that hydrolyzes broad-spectrum β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33 : 63-70, 1989.
- 2) Horii T, Arakawa Y, Ohta M, et al : Plasmid-mediated AmpC-type β -lactamase isolated from *Klebsiella pneumoniae* confers unusual resistance to broad-spectrum cepheims including moxalactam. submitted.
- 3) Matsuhashi M, Song MD, Ishino F, et al : Molecular cloning of the genes of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to β -lactam antibiotics. *J. Bacteriol.* 167 : 975-980, 1986
- 4) Ubukata, K, Nonoguchi R, Matsuhashi M, et al : Expression and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* gene, which encodes a methicillin-resistant *S. aureus*-specific penicillin-binding protein. *J. Bacteriol.* 171 : 2882-2885, 1989.
- 5) Murakami K, Minamide W, Wada K, et al : Identification of methicillin-resistant strains of Staphylococci by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.* 29 : 2240-2244, 1991
- 6) 平松啓一, 近藤典子, 吉田辰巳ほか : リボタイピング, ISタイピングによるMRSAの遺伝的多様性の解析. 第65回日本細菌学会総会, 1992.
- 7) Ichiyama S, Ohta M, Shimokata K, et al : Genomic DNA fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis as an epidemiological marker for study of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* 29 : 2690-2695