

近年における MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 研究の動向と薬剤使用状況の関連*

出口 浩一 (東京総合臨床検査センター研究部)

Special Contribution: The Relation between Studies on MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) and Actual State of the Use of Antibiotics

Koichi DEGUCHI

(Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center)

近年の我が国においては、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* による感染症が医学領域で問題となっているが、近年の我が国で分布している MRSA 現状と研究の動向等を解説する。

1. MRSA とは？

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* であることから、MRSA と呼称する。*mec* 遺伝子 (methicillin・cephems-resistant factor) 保有株が MRSA に変異することから、cephems にも耐性である。

1) 多剤耐性菌である。penicillins (PCs), cepheims (CEPs), carbapenems 等の β -lactams, 大部分の aminoglycosides, 大部分の tetracyclines, macrolides, および lincomycins 等にも耐性を示

す株が多い。

2) 我が国で近年に分離される MRSA の多くは、toxic shock syndrome toxin-1. (TSST-1) を産生することから、トキシンによるショック症状を示す症例も多い。

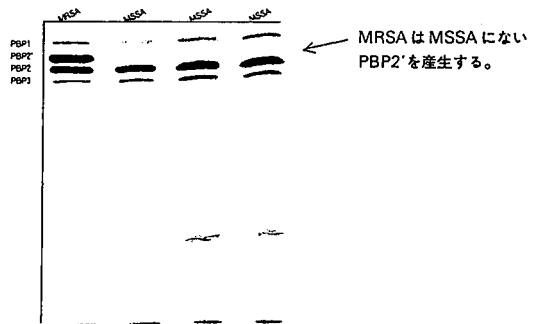


図1 MRSA と MSSA の PBP's

臨床分離 *S. aureus* の薬剤感受性パターン

<i>mec</i> 遺伝子	DMPPC の MICs ($\mu\text{g/ml}$)									total
	≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
(+)		2	5	14	7	4	4		2	38
(-)	12	29	2	3						46

「メチシリン耐性の遺伝的多様性」 化学療法の領域, 1991年増刊号: 平松 啓一

* 本稿は1992年4月5日に開催された本会の第19回シンポジウムにおける特別講演の要旨である。

2. MRSA の耐性機序

ブドウ球菌のムレイン架橋酵素と同質のペニシリン結合蛋白 (penicillin-binding proteins, PBPs) は、分子量の大きい順に 1~4 が主成分、その他いくつかの副成分が知られているが、ブドウ球菌においては 77 kd の PBP-2 および 74 kd の PBP-3 が必須と考えられている。

β -lactams はこれらの PBPs の阻害を主な作用とするが、CEPs は PBP-2, PCs は PBP-3 に対する親和性が高い。

一方、*mec* 遺伝子はペニシラーゼプラスミド保有株においては、容易に成立かつ安定するが、そうしたブドウ球菌は、近年に検出される臨床分離株の大部分が保有しており、*mec* 遺伝子を保有するブドウ球菌に CEPs 等が接触すると、急速に PBP-2' に分類される異質の PBPs が生じてきて、PBP-2 を代行するようになる。しかし、新たに生じてきた PBP-2' には、methicillin (DMPPC), CEPs 等の結合親和性が低いことから、これらの薬剤の抗菌力が及ばなくなる。すなわち、MRSA は β -ラクタマーゼによる耐性とは異なり、 β -lactams の主な薬剤作用点である PBPs の変異 (マイナー

チェンジ) による耐性である。

3. MRSA の同定法

MRSA が産生する PBP-2' は、heterogeneous および homogeneous な population を示すが、前者は温度感受性が高く、後者は温度感受性が低い。このため、MRSA の同定は 30°C および 37°C、さらに 2% NaCl 存在下での薬剤感受性等により同定する。しかし、我が国で近年に分離される MRSA の多くは coagulase 等の産生性も低下しており、MRSA であることを同定するには困難が伴う。

4. 多剤耐性の実態

MRSA は多剤耐性であることを上述したが、近年の我が国で分離される MRSA は、PBP-2' を構成的に産生する homogeneous な population を示す「構成型の MRSA」の分離頻度が高い。我々はこれらの株を「高度の MRSA」としているが、「高度の MRSA」においては上述した β -lactams の他にも、かつては耐性の割合が低かった fosfomycin (FOM), minocycline (MINO) 等にも耐性の

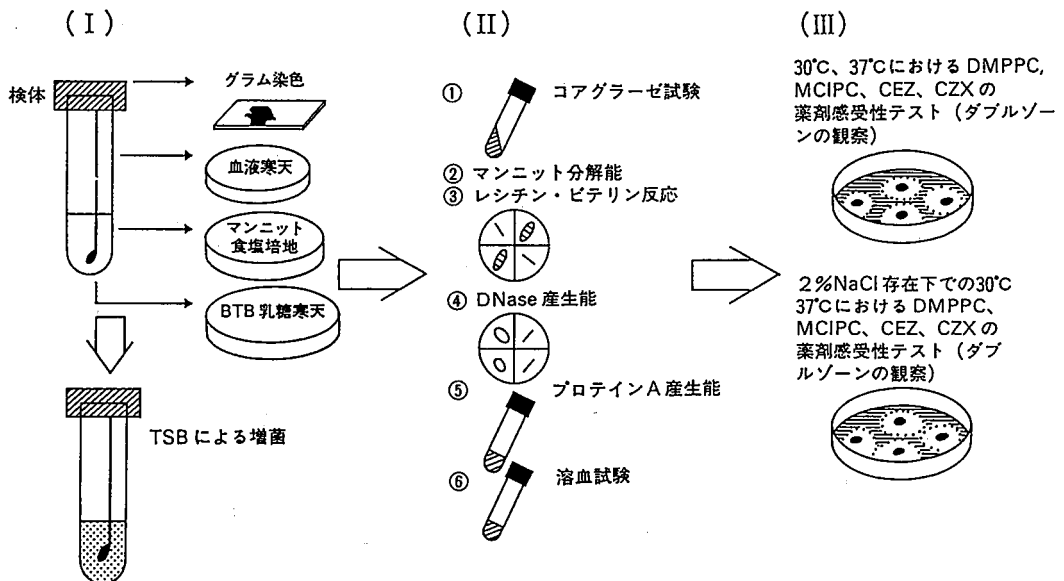


図 2 MRSA の分離から同定までの手順

株が増加している。

その少し後には欧州各国および米国でも MRSA の伝播が報告されている。

5. MRSA の疫学

MRSA は 1960 年代の前半に英国で問題となり、

我が国における MRSA の増加は 1982 年以降とされているが、一部の施設では 1960 年代においても MRSA が検出されていたとの報告がある。

表 1 MRSA の主な研究史

- 1) Sutherland, R. A, et al.: Characteristics of methicillin-resistant staphylococci. J. Bact. 87: 887~889, 1964
- 2) Barber, M.: Naturally occurring methicillin-resistant staphylococci. J. gen. Microbiol. 35: 183~190, 1964
- 3) Bulger, R. J., et al.: Ultrastructure of small colony variants of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Bact. 94: 1244~1246, 1967
- 4) Parker, M. T., et al.: Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Lancet, i: 800~804, 1970
- 5) Ubukata, K., et al.: Occurrence of a β -Lactam inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant staphylococci. Antimicrob. Agents & Chemother. 27: 851~857, 1985
- 6) Utsui, Y., et al.: Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin and cephalosporin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents & Chemother. 28: 397~403, 1986
- 7) Matsuhashi, M., et al.: Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein suppressed to cause high resistance to β -Lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. J. Bact. 167: 975~980, 1986
- 8) Ubukata, K., et al.: Expression and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* gene, which encodes a methicillin-resistant *S. aureus*-specific penicillin-binding protein. J. Bact. 171: 2882~2885, 1989
- 9) 出口浩一, 橋本 一, 他: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* における薬剤感受性パターンと β -ラクタマーゼ活性の相関。第 64 回日本細菌学会総会, P. 288, March 27~29, 1991 (大阪)

表 2 世界各国で検出された MRSA のコアグラージェ型

検出年度	国名	検討株数	コアグラージェ型	検討者	検出年度	国名	検討株数	コアグラージェ型	検討者
NCTC 10442	England	1	III	*1	1985	France	1	IV	*1
NCTC 10443	England	1	III	*1	1985	Hang Kong	1	IV	*1
					1985	Austria	1	IV	*1
1961	England	2	III	*1	1985	Germany (East)	1	IV	*1
1964	England	2	III	*1	1985	Canada	1	IV	*1
1986	England	2	III	*1			1	III	*1
		2	IV	*1	1985	USA	2	IV	*1
		1	V	*1					
1985	Yugoslavia	1	IV	*1	1977~1980	Japan	9	IV(8), VII(1)	*2
1985	Hungary	1	IV	*1	1981~1983	Japan	24	II(2), III(1), IV(20), VII(1)	*2
1985	New Zealand	1	IV	*1					
1985	Norway	1	IV	*1	1984	Japan	63	II(14), IV(43), VII(3), その他(3)	*2
1985	Poland	1	IV	*1	1987~1988	Japan	151	II(55), VI(63), VII(13), その他(20)	*2
1985	Saudi Arabia	1	IV	*1					
					1990	Japan	1047	II(800), VI(161), VII(56), その他(30)	*2

検討者 *1. 帝京大学臨床病理学教室 生方 公子
 *2. 東京総合臨床検査センター研究部 出口 浩一

表 3

1980年以降登場した蛋白合成阻害薬剤				1980年以降登場したβ-ラクタム系薬剤				
分類・(系統)	年度	一般名		分類・(系統)	年度	一般名		
		注射	経口			注射	経口	
マクロライド系 (MLs)	1985 1986 1991		MDM-AC RKM RXM, CAM	ペニシリン系 (PCs)	1980 1981 1982 1983 1987	PIPC, TIPC MZPC	BAPC CVA/AMPC LAPC, SBTPC	
アミノグリコシド系 (AGs)	1981 1982 1985 1988 1980	SISO MCR NTL, ASTM ISP ABK			1990	CVA/TIPC		
ピリドン・ カルボン酸系 (キノロン系)	1983 1984 1985 1986 1988 1990		CINX NFLX OFLX ENX CPFX LFLX, TFLX		セフェム系 (CEPs)	1980 1981	CFX, CMZ CTM, CTX CPZ, CFS	CFT
そ の 他	1980 1981 1991	FOM VCM	FOM VCM			1982	CXM, CZX LMOX	CCL, CXD, CDX
				1983 1984 1985 1986		CMX CMD, CTT CPM, CBFZ CAZ, CTRX, SBT/CPZ	CFIX, CFTM-PI CXM-AX CPDX-PR CTM-HE CFDN	
				1987		CZON, CPIZ, CMNX FMOX		
				1988 1989 1990 1991		CDZM		
モノバクタム系	1987 1988	AZT CRMN						
カルバペネム系	1987	IPM/CS						

「ライフ・サイエンス」 八木澤守正 監修 (1991)

1960年代に伝播した欧州各国および米国における MRSA に関する報告に共通することは、PCs の使用総量との相関が高いことにあるが、我が国におけるそれは CEPs との相関が高い。これに伴い、そこで伝播している MRSA の生物学的性状が異なる。すなわち、欧州および米国で伝播した MRSA は、β-ラクタマーゼを産生しているコアグララーゼⅢ型およびⅣ型なのに対して、我が国で伝播した MRSA は、1980年代の前半においてはコアグララーゼⅣ型であったが、1980年代の後半になってからはコアグララーゼⅡ型が圧倒的に多く、多くはβ-ラクタマーゼ非産生もしくは低産生株である。

我が国において、MRSA が急激に増加した時期は、1981年から開始されたいわゆる第三世代セフェム系注射剤の多用と一致することから、我が国における MRSA の出現は1980年代と考える人も多い。しかし、我々の施設においては1977年に

MRSA を検出していた。これらのことから、MRSA の出現および伝播のための条件は、広くβ-lactams との関わり合いにおいて多様であるものと考えられる。

6. 将来はどうか？

MRSA にも抗菌力を示す薬剤である arbekacin (ABK, 1990年12月), vancomycin (VCM, 1991年12月) が登場し、各施設における院内感染対策の強化に伴い、MRSA 感染症の増加にはやや沈静化の傾向が認められる。しかし、ブドウ球菌は自然界に分布しているだけでなく、人畜共通の常在菌でもある。加えて MRSA の出現および伝播のための多様性を考えると、今後においては家畜の感染症領域にも MRSA が関与し得る可能性も考えられる。

討 論 (座長: 八木沢守正)

質問 (佐藤静夫, 全農家衛研)

欧州での MRSA 発現に際して, 伝播の可能性が示唆されたかのように理解しましたが, 今後, 家畜領域での MRSA の問題について, 伝播をどのように考えたらいでしょうか。

答 (出口浩一)

MRSA の伝播は医療事情, 中でも抗菌剤の使用方法との相関が高く, 人から人, 動物から動物の伝播は, ほとんど考えられない。

質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

1) MRSA 出現がセフェム系の全身投与により多発してきたと承知したが, 獣医臨床では *S. aureus* に抗菌力の強いセフェム系 (3 剤) が局所に应用されているが将来この場合の MRSA が多発することになるか。

2) コアグララーゼ II 型 MRSA に OFLX 耐性株の存在を承知したが, これは NQs 剤の多用によるものか。もともと存在していたのか。

答 (出口浩一)

1) MRSA の出現は多様であって, CEPs の注射剤だけでなく, 経口剤でも, さらには PCs でも出現の可能性はある。

2) NQ 全体の使用量と関係あり。しかし, MRSA の NQ 耐性は, MRSA に重なった, NQ 耐性と考えられる。

質問 (八木沢守正, 日本抗生物質学術協議会)

高度耐性の MRSA は β -ラクタマーゼ, コアグララーゼ, DNase などの産生が低下し, 生理的に異常なものとなっていると考えられるが, 生育や菌力という点でも低下している可能性がありますか。

答 (出口浩一)

いわゆるビルレンス・ファクターは明らかに低下している。しかし, エンテロトキシンは産生しており, そこに注目する必要がある。