

MRSA/各種耐性菌の現状と対策

菊池 賢*

キーワード ● 外来由来 MRSA 保菌者対策 常在菌 予防投与

はじめに

近年、院内感染を起こす起因菌の多くは多種の抗菌物質に耐性を示す多剤耐性菌である。グラム陽性菌では黄色ブドウ球菌（特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌；MRSA）、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌（CNS）、腸球菌（バンコマイシン耐性腸球菌；VRE など）、結核菌、非結核性抗酸菌などが、グラム陰性菌では緑膿菌（メタロベータラクタマーゼ産生菌、ポーリンチャンネル変異菌など）、セラチア、エンテロバクター、クレブシエラ（広域型ベータラクタマーゼ産生菌；ESBL）、大腸菌、ブドウ糖非発酵菌（*Pseudomonas*、*Alcaligenes*、*Flavobacterium*、*Burkholderia* など）など、実に多種多様な菌が問題になっている。

薬価切り下げや保険システムの変革などで新薬開発の旨味が減少しており、新規の抗生物質の開発は限られてきている。われわれは耐性菌に土俵に追い詰められている状況にあるといえよう。耐性菌のなかでもMRSAは、1980年代後半からわが国の院内感染の主役となり、いまだにその位置を揺るぎないものとしている。



*きくち・けん：東京女子医科大学医学部講師（感染対策科）。昭和60年信州大学医学部卒業。平成元年東女医大中央検査部・第2内科助手。平成6年 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center留学。平成8年 The Rockefeller University 留学。平成11年現職。主研究領域／連鎖球菌の病原因子の研究、院内感染制御に関する研究。

本章では、このMRSAを例に耐性菌の現状と対策について触れてみたい。

I. MRSAの現状

1. MRSAの遺伝的背景に関する新たな知見

MRSAは黄色ブドウ球菌が本来保有していない、新しいペニシリン結合蛋白(PBP2)を獲得したことにより、ペニシリナーゼに安定なペニシリンであるメチシリン、オキサシリンなどに耐性を示す。問題は、メチシリンのみならず、あらゆるβラクタム薬やキノロン、テトラサイクリン、マクロライドなどの多種の薬剤に同時に耐性を示す点にある。黄色ブドウ球菌の全ゲノムは2,800kbほどあり、このうちPBP2をコードする*mecA*はSCC*mec*と呼ばれる30~80kbに及ぶ大きなフラグメント上に存在している^{1,2)}。SCC*mec*には*tetM*、*ermA*、*an(9)*などの他の薬剤耐性遺伝子も保有し、多剤耐性機構を担っている^{1,2)}。SCC*mec*およびその周辺には挿入配列が多く見られ、おそらくはこれを介して耐性遺伝子が集積したものと思われる^{1,2)}。

2. 国家間、大陸間で広がるMRSA

SCC*mec*には3種類の異なったタイプが存在しており、わが国ではType IIが多い¹⁾。これはコアグラールゼII型、*mecA-Tn 554* polymorphism (*Cla*I RFLP)のType I-A MRSAに相当し、toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1)とSEC (ブドウ球菌エンテロトキシン C)を保有する株である¹⁻³⁾。このクローンはアメリカで

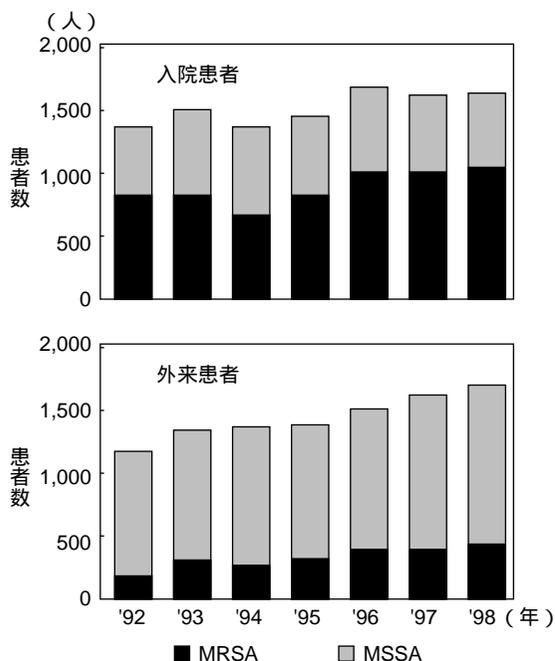


図1 黄色ブドウ球菌検出患者数の年度別推移

多く分離される MRSA と同じクローンである³⁾。これらのクローンにはパルスフィールド電気泳動でさえも、全く区別のできない株が国家を越えて分布していることが認められている³⁾。もはやパルスフィールド電気泳動すら、院内感染の感染経路の推定に確実な手段にはならなくなっているのである。

近年、こうした耐性菌は病院内のみならず、地域、国を越え、大陸間での伝播がみられるようになってきており、病院内の伝播、感染防止を考える上で、国家ないしは国際間での耐性菌対策を講じる必要が生じている。残された手持ちの有効な抗生物質が限られてきている以上、できるだけ長くこうした薬剤を使えるようにする対応が求められよう。

3. 市中に広がり始めた MRSA

MRSA の広がりには、大きな病院ではもう行き着くところまで浸透した感がある。当院でも、入院患者でみると全黄色ブドウ球菌検出例のうち約 60% が MRSA であり、ここ数年はあまり

変化がないことが分かる(図1)。一方、外来由来の MRSA が着実に増加しており、近年は 30% に達しようとしている。このことは、市中感染で伝染性膿痂疹(いわゆるとびひ)などを診た場合に、MRSA が起因菌である例が 3 件に 1 件はあることを意味する。もはや、MRSA は病院から持ち出されたり、病院間でやりとりされるものばかりでなく、市中から持ち込まれる可能性が高くなってきたことになる。

近年、こうした外来患者由来の MRSA には従来知られていなかった新しい SCC *mec* がみられており、新たなクローンとして、今後の広がりには注意が必要である。このクローンは Type II クローンと比べると、比較的いろいろな薬剤に感受性を示すものが多く、MRSA がわが国で問題となり始めた 1980 年代の株によく似ている。わが国の MRSA の蔓延といわれる第三世代セフェム薬の上市 濫用はよく指摘されているが、おそらくは同じことが、経口の第三世代セフェム薬の上市という形で現れたのではないだろうか。今後、このクローンが多剤耐性化していくかどうか、監視が必要である。

4. 入所を断られる MRSA 保菌者

このように MRSA が市中に広がる一方で、医療裁判などを通じて MRSA の名前が世間一般にも認知されるようになってきた。マスコミなどでも MRSA は即、院内感染として報道されていることが多い。このため、MRSA 感染症はいざ知らず、MRSA 保菌者は老人保健施設、療養型病床群、特別養護老人ホームなどの高齢者療養施設、リハビリテーション病院などから入所を断られるという事態が引き起こされている。

われわれが行った全国老人保健施設へのアンケート調査でもその事実は明らかとなり、入所時の MRSA チェックとそれに基づいた入所制限が一部の施設で日常化している⁴⁾。これは患者側の不利益のみならず、一般病院の患者回転にも大きな支障となっている。今後 DRG/PPS の導入によって、病院経営の母体を揺るがしか

ねない事態となろう。

本来、黄色ブドウ球菌は健常者でも 30% 程度は保菌しており、常在菌の一部であるともいえる。ヒトに対する病原性はブドウ球菌属のなかでは最も強いが、健常者に全身感染を起こすことはきわめて稀である。われわれにとって身近な黄色ブドウ球菌感染症は毛囊炎や剃刀負けなどの皮膚の表在感染症であろう。健常者の MRSA 感染が大きな問題となることはほとんどなく、実際には特定機能病院などでの免疫不全患者の感染や術後感染が問題である。MRSA を市中から、あるいは高齢者施設から減らすためにしなければならないことは、こうした患者の差別化ではない。医療側にも意識改革が求められよう。

5. 新生児トキシック症候群様発疹症 (NTED)

全国的に病院内で、特に MRSA 分離例が最も多いのは新生児室である。ここから分離される MRSA も Type II が多く、全国の新生児室にこのクローンが蔓延するようになって、特異な発疹症が出現するようになった。当初は新しいウイルス感染などが疑われていたが、高橋らによって MRSA がもつ TSST-1 による疾患であることが明らかになった⁵⁾。発疹症を起こした患児の T 細胞のレパートアを分析すると、Vβ2 が特異的に活性化されていたのである。TSST-1 はスーパー抗原として Vβ2 細胞を活性化することが知られており、両者の関係が一致した。

この疾患はトキシック症候群の新生児版と考えられたことから、新生児トキシック症候群様発疹症 (NTED) と名付けられ、スーパー抗原の関与する新しい疾患として注目を集めている。実際に NTED であるかどうかは、フローサイトメトリーによる T 細胞のレパートア解析を行うことで TSST-1 の関与を証明できるが、臨床現場では高橋らの診断基準が簡便で有用性が高い (表 1)。

新生児室でこのような症例を見かけた場合には、その施設に MRSA が蔓延していることを示

表 1 新生児 TSS 様発疹症 (NTED) の診断基準

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 生後 7 日以内に出現する皮膚発疹2. 皮膚発疹に先行する 38.0 度以上の発熱3. 血小板減少 ($10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下) |
|---|

唆する所見であり、新たな発生をみた場合には MRSA 対策が必要となろう。こうした疾患の出現は、ある意味では MRSA の病院内定着が行き着くところまで行ったことを如実に示している。

II. 新たな MRSA 対策

1. 抗生物質の適正使用への新たな取り組み

こうした MRSA の現状を踏まえると、現在の MRSA 対策が単にスタンダードプリコーションなどの基本的感染対策の導入と徹底などだけでは不十分であることがおのずとみえてくる。MRSA を国家レベル、世界レベルで減らすための努力と、院内での蔓延を減らす努力が共に求められているのである。

耐性菌が蔓延し停滞するのに最も大きな影響を及ぼすのは、抗生物質の使用状況である。抗生物質は感染症治療に欠かせないものではあるが、必要な症例に必要な量、期間、適正な方法で投与されるのが原則である。欧米では感染症科は内科の一部門として独立していることが多く、感染症のコンサルトが主な仕事である。抗生物質は一部のものを除いて感染症医の許可がないとオーダーできない。このため、感染症医がその病院の抗生物質の適正使用を監視することになる。

一方、わが国では感染症科が独立して存在する病院はほとんどなく、感染症の専門医はきわめて少ない。しかも、いずれかの臨床科の一部として感染症を診ており、病院全体の感染症を監視する専任のポジションはほとんどない。この結果、抗生物質の使用は「医師の裁量権」に任されている。しかし、今後 DRG/PPS が導入されると、抗生物質の不要な投与や不適切な使用

や院内感染の発生はそのまま病院経営を圧迫することになる。今後、国家レベルでの抗生物質の使用規制はわが国でも論議されるテーマとなるだろう。

抗生物質使用で最も大きなウエイトを占めるのが外科手術後の予防投与である。われわれが無菌手術に用いられている抗生物質を調べたところ、セファゾリン、セフメタゾール、フロモキシセフ、ホスホマイシンであった。第三世代のセフェム薬の濫用によって、MRSA が選択された教訓から、第一、二世世代のセフェム薬に予防投与も変わってきているが、はたしてこれでMRSA 感染が抑えられているのであろうか。Schentag らもセファゾリンの導入以後、MRSA 感染が増加したことを指摘しており⁶⁾、MRSA が蔓延しきったわが国ではメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)のみを対象とした予防投与は、かえってMRSA を選択させるだけの結果に陥る可能性がある。

第一、二世世代のセフェム薬は周知のとおりMRSA に対して効果がない。では、主治医がMSSAのみを対象としていたかというところではない。1980年代のMRSAのなかにはセフメタゾール、フロモキシセフなどとホスホマイシンの併用が有効な株が多数存在していた。これを踏まえての予防投与であるので、主治医は少なくともMRSAを標的として意識していたことになる。

この併用療法は、バンコマイシンやアルベカシンの発売される前の治療法として一世を風靡したが、現在わが国を席卷しているType II クローンには効果がない。これではかえって院内のMRSA 定着を促していることにつながるのではないか。しかし、現在MRSA用の治療薬として認可されているバンコマイシン、テイコブラニン、アルベカシンを予防投与に用いるべきかということ、VREなどの他の耐性菌の出現につながる可能性があり、とても推奨できない。

そこでわれわれは、現在あるβラクタム薬で

何か使用できるものがないか調べたところ、意外なことにアンピシリンが最も低いMICを示していた^{7,8)}。ただし、ほとんどのMRSAはアンピシリンを分解するペニシリナーゼを保有しており、一旦ペニシリナーゼの誘導がかかれば、アンピシリンは効力を発揮できない。そこで、アンピシリンにβラクタマーゼ阻害薬を加えた、アンピシリン/スルバクタム(コナシン^{S®})、アンピシリン/クロキサシリン(ピクシリン^{S®})が最も有効であると考えた。

アンピシリン/スルバクタム、アンピシリン/クロキサシリンの当院で分離されるMRSAに対するMIC₁₀₀は32mg/lであった^{7,8)}。この32mg/lという濃度は通常の投与量で到達できない濃度ではない。このため、アンピシリン/スルバクタム、アンピシリン/クロキサシリンをMRSA感染症の治療薬として用いるには問題があっても、予防投与薬としては十分である。

われわれは循環器外科での手術例の比較試験を行い、アンピシリン/スルバクタムがセフメタゾール+ホスホマイシンに比べ、術後感染発生率が低いことを証明した⁹⁾。同様にアンピシリン/クロキサシリンを用いた予防投与の導入により、MRSAの術後感染が減少した報告があり¹⁰⁾、MRSAを減らす新たな抗生物質の使用方法ではないかと期待している。

2. 抗生物質によらない耐性菌制御

MRSA治療薬であるバンコマイシン、テイコブラニン、アルベカシンですら、耐性菌は存在する。現在、最も恐れられているのがVREのバンコマイシン耐性遺伝子を獲得したMRSAの出現で、その場合にはバンコマイシン、テイコブラニンが使用できなくなってしまうであろう。MRSAがバンコマイシン耐性遺伝子を獲得できることは、実験的にはすでに証明されており、そのような株が出現しないことを願っている。このように、現在の耐性菌に対してわれわれは追い詰められており、残された手段を有効に使うためにも、新たな耐性菌を作らないため

にも、抗生物質によらない耐性菌制御は重要なテーマである。

ムピロシン(バクトロバン[®])は非常にユニークな抗生物質である。この薬剤は現在、上市されている抗生物質の多くが広範な抗菌スペクトラムを有することを売りにしている一方で、非常に狭域なスペクトラムしかもっていない。グラム陽性菌でも連鎖球菌の一部とブドウ球菌ぐらいにしか有効性がなく、かれこれ120年も前に発見されているながら、実用化されたのは最近のことである。

当初は黄色ブドウ球菌の皮膚感染症に対する局所投与薬(軟膏)として用いられていたが、これを鼻腔のMRSA保菌者に用いると、劇的効果があることが判明し、用いられるようになった。しかも、数か月経ってもMRSA再付着が起りにくい。おそらく、常在菌である *Corynebacterium* などを抑制しないために、こうした常在菌叢の回復が促され、除菌と再定着防止効果が生まれているものと推察される¹¹⁾。常在菌叢から採取した *Corynebacterium* を人工的にMRSA保菌者の鼻腔に塗ることによって、MRSA除菌に成功した報告もある¹²⁾。

常在菌をいかに回復させるかが、MRSA保菌、ひいてはMRSA蔓延に歯止めをかける画期的な手段となりうるものと期待される。

われわれは、NICU(新生児集中治療室)のMRSAに注目した。すると、生後11日までに口腔・咽頭の常在菌である viridans group streptococci (VGS) を獲得した新生児は、その後もMRSA保菌者とはならないこと、逆にVGSを獲得できなかった子は急速にMRSA保菌者となることを見出した¹³⁾。VGSは高濃度の過酸化水素を細胞外に放出している。宿主のIgAによってMRSAはVGSと共凝集を起こし、この過酸化水素によって効率良く殺菌されていることが判明した¹⁴⁾。

すでに、VGSを人為的に定着させて、A群溶連菌の再発性扁桃炎が治療できることが報告さ

れており¹⁵⁾、今後、新生児のMRSA保菌対策、MRSAの咽頭保菌対策に応用できるのではないかと考えている。

おわりに

近年、報告が多くなってきたVREはMRSAに代わる新たな多剤耐性菌として、注目される存在である。VREはMRSAに比べても病原性は乏しいので、健常人に感染症を起こす可能性はきわめて低い。しかし、腸球菌自体が腸管内の常在菌であるため、無症状のうちに保菌者となり、一旦保菌者となったときには除菌することがなかなか難しいと考えられる。すでに100症例近い報告の背景には、こうした潜在的なVRE保菌者は相当数いるものと考えられる。MRSA対応が後手に回った過去を教訓として、このような新たな耐性菌をどうしたら広げないか、国家レベルでの対応策が望まれよう。

文 献

- 1) Hiramatsu K : Genetic basis for molecular epidemiology of MRSA. *J Infect Chemother* 1996 ; 2 : 117 - 129.
- 2) Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, et al : Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001 ; 357 : 1225 - 1240.
- 3) Aries de Sousa M, de Lencastre H, Santos Sanches I, et al : Similarity of antibiotic resistance patterns and molecular typing properties of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates widely spread in hospitals in New York City and in a hospital in Tokyo, Japan. *Microb Drug Resist* 2000 ; 6 : 253 - 258.
- 4) 稲松孝思, 菊池 賢, 稲庭千代子他 : 老人保健事業推進費等国庫補助事業 平成10年度「高齢者の療養施設における院内感染防止対策のあり方に関する研究事業」報告書。1999.
- 5) Takahashi N, Nishida H, Kato H, et al : Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin 1 in the early neonatal period. *Lancet* 1998 ; 351 : 1614 - 1619.
- 6) Schentag JJ, Hyatt JM, Carr JR, et al : Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 1204 - 1214.
- 7) 菊池 賢 : 周術期の感染予防(MRSA感染予防)について

てご提案ください。 *Medic* 2000 ; 35 : 17.

- 8) Kikuchi K, Totsuka K, Hidai H, *et al* : Combined effects of glycopeptides with various cell wall inhibitors against glycopeptide-intermediate and -resistant staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2001 ; 17 (Suppl 1) : S149-150.
- 9) 菊池 賢, 大友陽子, 戸塚恭一, 川合明彦 : 開胸心臓手術における ampicillin/sulbactam と cefmetazole/fosfomycin の術後感染予防効果の比較 (投稿準備中)
- 10) 徳田直彦 : 術後感染の予防投薬 ABPC 合剤使用による, MRSA 発生予防効果について . 平松啓一編, 耐性菌感染症の理論と実際, 医薬ジャーナル社, 1998 ; 152-156.
- 11) 菊池 賢 : Mupirocin 耐性 MRSA 出現の意味 我々が今, 耐性菌について考えなければならないこと . *Infection Control* 2000 ; 9 : 466-470.
- 12) Uehara Y, Nakama H, Agematsu K, *et al* : Bacterial interference among nasal inhabitants : eradication of *Staphylococcus aureus* from nasal cavities by artificial implantation of *Corynebacterium* sp. *J Hosp Infect* 2000 ; 44 : 127-133.
- 13) Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, *et al* : Inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of oral cavities in newborns by viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1399-1407.
- 14) Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, *et al* : H₂O₂ produced by viridans group streptococci may contribute to inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of oral cavities in newborns. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1408-1413.
- 15) Roos K, Holm SE, Grahn E, *et al* : Alpha-streptococci as supplementary treatment of recurrent streptococcal tonsillitis : a randomized placebo-controlled study. *Scand J Infect Dis* 1993 ; 25 : 31-35.