

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)

やまもと たつ お たか の とも み タティアナ パラノビッチ ひ ぐち わたる にし やま あき ひと
山本達男* : 高野智洋 : Tatiana Baranovich : 樋口 渉 : 西山晃史
Tatsuo YAMAMOTO Tomomi TAKANO Wataru HIGUCHI Akihito NISHIYAMA

はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、1961 年以来院内感染の主要な原因菌である。院内感染型 MRSA (hospital-acquired MRSA, HA-MRSA) と呼ばれる。わが国では 1980 年代後半から 1990 年代前半にかけて深刻な MRSA 深部感染症が多発、“MRSA パニック”を経験した。現在、MRSA 制御への取り組みは国によって異なる。「The prevalence of MRSA ranges from 0.6% in The Netherlands to 66.6% in Japan」(Deurenberg ら、2007) が示すとおり、オランダは MRSA 制御に成功した国の代表で、海外からみると日本は MRSA 汚染国の代表にみえる。

一方、1997 年から 1999 年にかけて米国で MRSA による市中肺炎・敗血症による小児死亡例が連続、世界の注目を集めた¹⁻³⁾。この MRSA は従来の MRSA とは異なり、市中で感染を拡大・流行するために市中感染型 MRSA (community-acquired MRSA, CA-MRSA) と呼ばれている。本稿ではこのような 2 つのタイプの MRSA について最新情報をまとめ、解説した。

I. MRSA の型別

遺伝型別では ST 型(CC 型)、*spa* 型、*agr* 型、SCC *mec* 型、コアグラゼ型、ファージ型等を調べる。病原性状では、ヘモリジン、ロイコシジン、エンテロトキシン (SE ; スーパー抗原毒素を含む)、表皮剥脱毒素、その他の毒素、粘着因子等を遺伝子検査する。さらに、薬剤耐性 (MIC 測定) とその遺伝子

型を調べる。

ST 型 (multilocus sequence type) はゲノム上の 7 つの housekeeping 遺伝子の塩基配列を決定し、コンピュータ登録することで得られる成績で、現在 MRSA を含む黄色ブドウ球菌の国際的な分類基準となっていて、website 上で最新情報をみることができる (図 1)。ST 型バリエーションが複数存在するとクロナルコンプレックス (CC 型) が形成される。もとの ST 型は founder と呼ばれる。例えば MRSA ST30 は最も広く分布する MRSA 群である。なお MRSA 流行時には、多くの場合、より簡便なパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 解析が用いられる。

SCC *mec* はメチシリン・セフェム耐性遺伝子 *mecA* をもつ DNA 領域で、可動性 DNA と考えられている。黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA) が SCC *mec* 獲得すると MRSA になる。SCC *mec* 型は I 型から V 型 (最近では VII 型) に区別されている。I 型 (39.3kb)、II 型 (58.2kb)、III 型 (23.8-30.1kb) はサイズが大きく、このタイプが MSSA に挿入される頻度 (MRSA が出現する頻度) は低いと考えられている。院内感染型 MRSA に多くみられるタイプである。一方、IV 型 (21.8-31.3kb) と V 型 (28.6kb) はサイズが小さく、MSSA に挿入される頻度 (MRSA が出現する頻度) が高いと考えられている。市中感染型 MRSA にはこの IV 型と V 型が多い。

II. 院内感染型 MRSA

MSSA への SCC *mec* の挿入 (MRSA の出現) は限られた回数だけ起こり、それが世界中に流行した

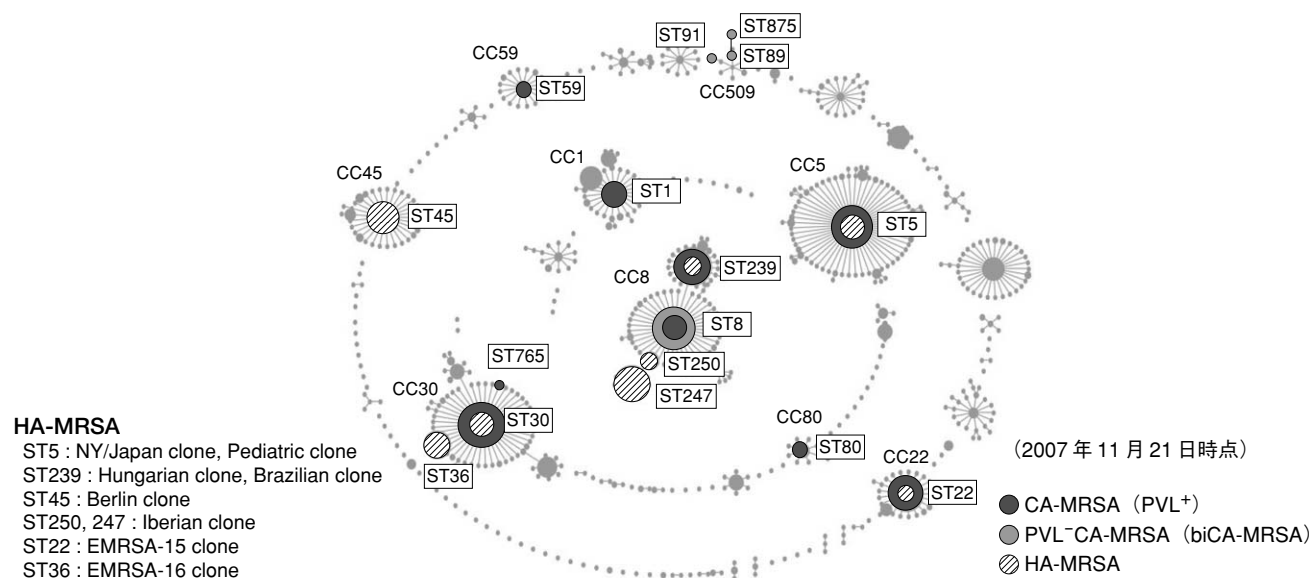


図1 黄色ブドウ球菌 (MSSA) と MRSA が示す主要な ST 型 (および CC 型) : eBURST 解析

のが現在院内で目にする MRSA である⁴⁾。主な世界流行型 MRSA (pandemic MRSA) は 7 クローンで、New York/Japan (ST5/*SCCmecII*)、Pediatric (ST5/*SCCmecIV*)、Berlin (ST45/*SCCmecIV*)、Iberian (ST247/*SCCmecIA*)、Brazilian (ST239/*SCCmecIII*)、EMRSA-15 (ST22/*SCCmecIV*)、EMRSA-16 (ST36/*SCCmecII*) である (図 2)。

わが国の院内に分布する MRSA は New York/Japan クローン (ST5/*SCCmecII*) で、複数のスーパー抗原毒素をコードする遺伝子クラスター構造 (TSST-1、SEC、SEL をコードする *SaPI1* や SEG、SEI、SEM、SEN、SEO をコードする *egc*) が陽性である。

臨床的に院内感染型 MRSA とは入院後 48 時間以後に分離される MRSA のことで、感染のリスク因子は、①入院、あるいは手術、②長期療養施設への長期の入所、③透析、④カテーテル等の留置等である。50 歳以上の易感染者が感染を起こしやすい。分離は痰や咽頭粘膜、膿、血液等が多い。

Ⅲ. 市中感染型 MRSA

1. 定義と分布

市中感染型 MRSA は「従来の院内感染型 MRSA

のリスク因子 (上記) が該当しない患者から分離された MRSA」と定義され、過去 1 年以内に入院歴がない外来患者から分離された MRSA を対象にする。入院患者の場合には入院後 48 時間以内に分離された MRSA を対象にする。感染者の多くは小児から青年層で、皮膚接触によって感染する。感染リスクが高い環境は、①大学、学校、託児所、②陸軍、海軍、③レスリングなどの競技チーム、④刑務所、⑤男性同性愛者 (MSM)、⑥地域原住民、⑦感染者のいる家庭、⑧薬剤使用、⑨入れ墨、⑩災害避難民等である。

市中感染型 MRSA には大陸特異型と世界分布型が存在する²⁾ (図 3)。ST1 型と ST8 型は米国に特徴的なクローンで、ST1 型は 1997～1999 年に発生した小児死亡例と関連している。米国では ST 型の変遷が激しく、現在は ST8 型が主要型である。ST1 型と ST8 型は最近になってカナダやヨーロッパでも検出されるようになった。ST80 型はヨーロッパに特異的なクローンで、アルジェリアから由来したと考えられている。台湾では ST59 型が顕著である。ST30 型は世界分布型で、わが国やオセアニア、極東ロシア、中国 (上海)、エジプト等に分布している。

多くは Pantone-Valentine ロイコシジン (PVL) 毒素

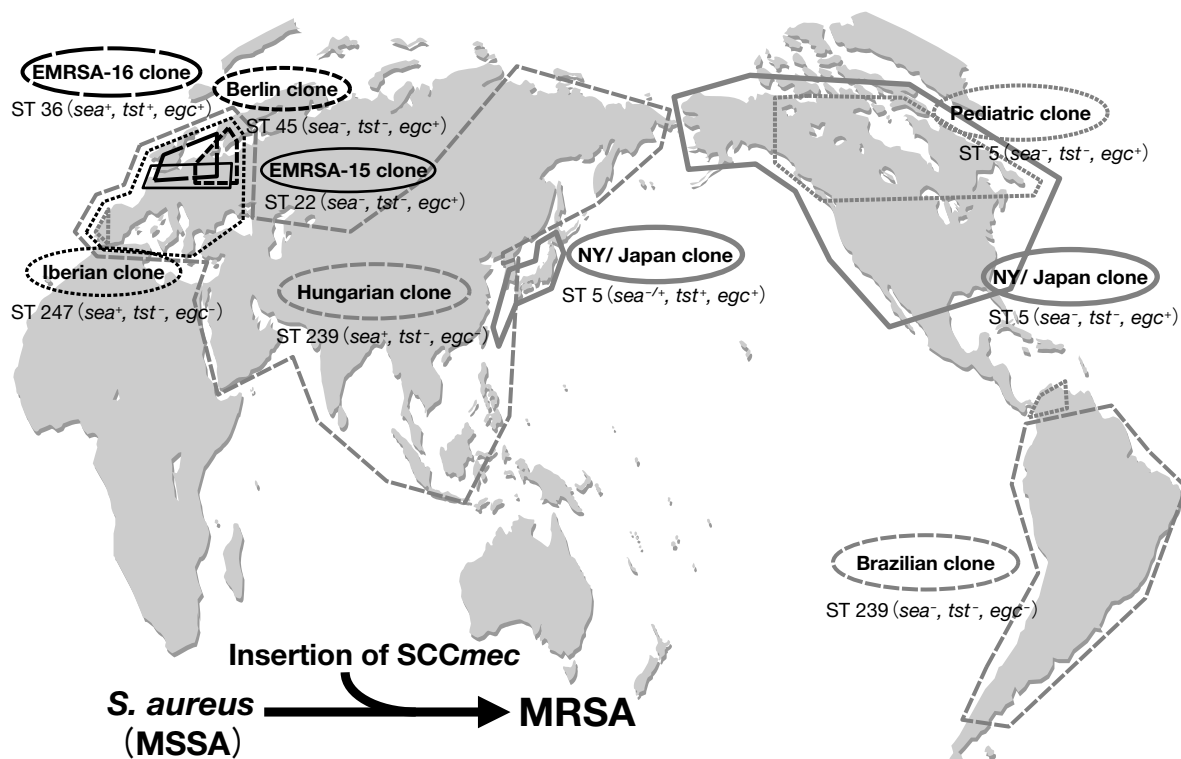


図2 院内感染型 MRSA（流行型クローン）の世界分布

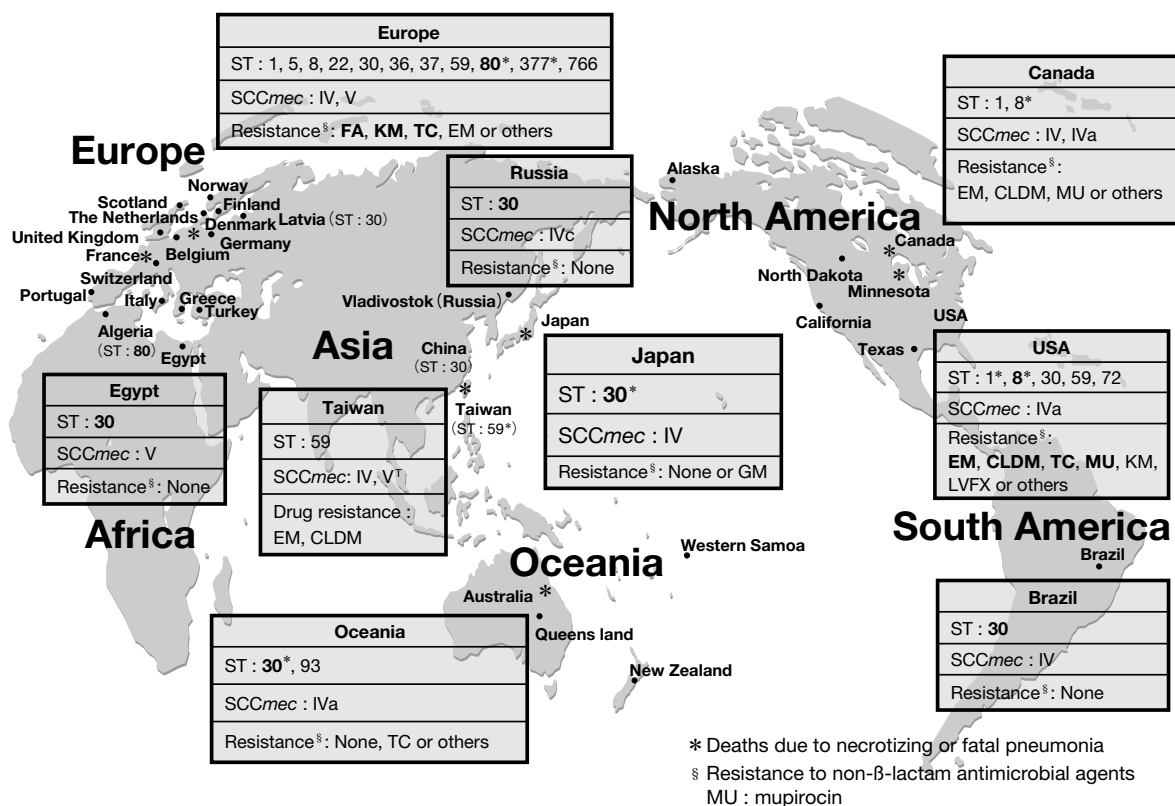


図3 市中感染型 MRSA の世界分布と性状

が陽性であるが、米国ではST1型で20%、ST8型で33%がPVL陰性である。

2. 疾患

皮膚・軟部組織疾患 (SSTI) が70～80%、創傷感染が10%、尿路感染症 (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。血行性に骨髓炎、関節炎、多発性骨盤膿瘍 (腸腰筋膿瘍や梨状筋膿瘍)、肺膿瘍、敗血症性肺血栓に進展することがある。また、壊死性筋膜炎、Waterhouse-Friderichsen 症候群を伴う敗血症、心内膜炎等も注目されている。最も特徴的な疾患が壊死性肺炎で、インフルエンザ等のウイルス性呼吸器疾患に続発する。黄色ブドウ球菌の場合、PVL陽性菌による壊死性肺炎の死亡率は75%に達する。

市中感染型 MRSA による死亡例は1997～1999年の米国 CDC による4例に始まり、欧米を中心に増加しつつある (表1)。致死的な疾患は主に壊死性 (重症) 肺炎あるいは敗血症で、患者は小児に多い。

米国ルイジアナ州とジョージア州では、インフルエンザ流行期の2006年12月～2007年1月の2カ月間に健康な小児と成人にインフルエンザに関連した10例の重症市中肺炎 (community-acquired pneumonia、CAP) が発生、うち6名が死亡した。このような MRSA CAP は2003～2004年のインフルエンザ流行期にも15件発生していて、CDCはインフルエンザ流行期の MRSA CAP への注意を喚起している。このような背景から、米国感染症学会 (IDSA) と胸部学会 (ATS) は市中肺炎に関する2007年版ガイドラインで初めて、SARS やトリインフルエンザ (H5N1) と同様に、市中感染型 MRSA を市中肺炎の深刻な原因菌として検査すべきであると結論している (moderate recommendation、level III evidence)⁵⁾。また、脳膿瘍による死亡例が報告された。

わが国でも患者数は少ないものの深刻な深部感染例を認める (表2)。若いスポーツ選手で認めた再燃性多発性骨盤膿瘍は最初の症例であり、小児肺炎死亡例はインフルエンザ非流行期に発生している。

表1 世界における PVL陽性市中感染型 MRSA 死亡例

発生年	発生国	患者	疾患	MRSA性状	文献
1997	アメリカ	7歳黒人女児	化膿性関節炎、敗血症、肺炎、膿胸	USA400?	CDC、1999
1998	アメリカ	16カ月原住民女児	重症の敗血症	USA400 (MW2) : ST1 : <i>spa</i> 227 SCC <i>mecIVa</i>	CDC、1999
1999	アメリカ	13歳白人女子	壊死性肺炎、重症の敗血症	USA400?	CDC、1999
1999	アメリカ	12カ月白人男児	壊死性肺炎、重症の敗血症	USA400?	CDC、1999
1999	フランス	17歳男性	壊死性肺炎	ST80	Dufourら、2002
1999	フランス	67歳男性	壊死性肺炎	ST80	Dufourら、2002
2003	フランス	59歳女性	壊死性肺炎	ST377	Garnierら、2006
2003	オランダ	15歳女子	壊死性肺炎	不明	Wannetら、2005
2003～2004	アメリカ	52歳男性	重症肺炎	USA300 (ST8) : SCC <i>mecIV</i>	Francisら、2005
2004	オーストラリア	21歳男性	壊死性肺炎	ST30	Pelegら、2004
2004	カナダ	不明	壊死性肺炎	USA300 (ST8) : <i>spa</i> 008 SCC <i>mecIVa</i>	Gilbertら、2006
2005	台湾	2歳男児	肺炎	ST59 : SCC <i>mecIV</i>	Tsengら、2005
2006～2007	アメリカ	8歳、10歳、14歳等 (4カ月～48歳：平均17.5歳) (6例)	肺炎	USA300 (ST8) : SCC <i>mecIVa</i>	CDC、2007
2006	インド	16歳女性	脳膿瘍	不明	Martinら、2006
2007	エジプト	50歳男性	脳膿瘍	ST30 : <i>agr</i> 3 SCC <i>mecV</i>	Enanyら、2007
2007	アメリカ	37歳女性	脳膿瘍	USA300 (ST8) : <i>spa</i> 8 SCC <i>mecIVa</i>	Sifiriら、2007

3. PVL 毒素の構造と作用

PVL 毒素は S (32 kDa) と F (34 kDa) の 2 つのタンパク質の 6～8 量体である。菌体からは S と F が別々に分泌され、細胞膜上でホロ毒素が構築されることが考えられている。PVL 毒素は、低濃度 (5 nM) ではアポトーシスを誘導するが、まず細胞内のミトコンドリアに移行し、Bcl-2 ファミリー非依存的にシトクロム c/caspase-9/caspase-3 経路を活性化する⁶⁾ (図 4)。高濃度 (200 nM) ではネクローシスを惹起する。PVL 毒素が患者組織 (好中球と上皮細胞等) の中に実際に存在することが、壊死性肺炎 (死亡例)

の抗 PVL-S モノクローナル抗体染色で証明された。

PVL 毒素の病原性はマウスで解析されたが、2 つの対立する成績が報告されている。1 つは Labandeira-Rey ら⁷⁾ (2007) によるマウス壊死性肺炎モデルで、PVL が好中球、肺上皮細胞等を障害する毒素であること、PVL が protein A (Spa タンパク質) 産生を増加させること、Spa と PVL が協力作用を示すこと (Spa が TNF レセプターを刺激することで PVL とともに炎症を増悪する) が示された (図 4)。この系では、好中球の遊走因子である IL-8 とロイコトリエン B₄ の産生が誘導され、結果として好中球の肺組織への浸潤が促進される。一方、Voyich ら⁸⁾

表 2 わが国での PVL 陽性 MRSA 感染例

発生年	患 者	疾 患	性 状		文 献
			遺伝子型	耐 性	
2000	61歳男性 (入院患者)	(穿刺液)	ST765, <i>spa</i> 43, SCCmecIVx		Yamamotoら, 2006
2002	27歳男性 (外来患者)	膿瘍	ST30, <i>spa</i> 19, SCCmecIVc		Yamamotoら, 2006
2002	外来患者	皮膚膿瘍	SCCmecIV		Hisataら, 2005
2003	11か月女児	とびひ	ST30, <i>spa</i> 19, SCCmecIVc		Takizawaら, 2004
2004	17歳女性	皮膚膿瘍、菌血症、骨髄炎	ST30, <i>spa</i> 19, SCCmecIVc	GM耐性等	Takizawaら, 2004 Okuboら, 2007
2006	18歳女性	骨盤膿瘍	ST30	GM耐性等	投稿中
2006	1歳男児 (死亡)	重症肺炎	ST30, <i>spa</i> 19, SCCmecIVa		投稿中
2007	21歳女性	骨盤膿瘍	ST30	GM耐性等	投稿中

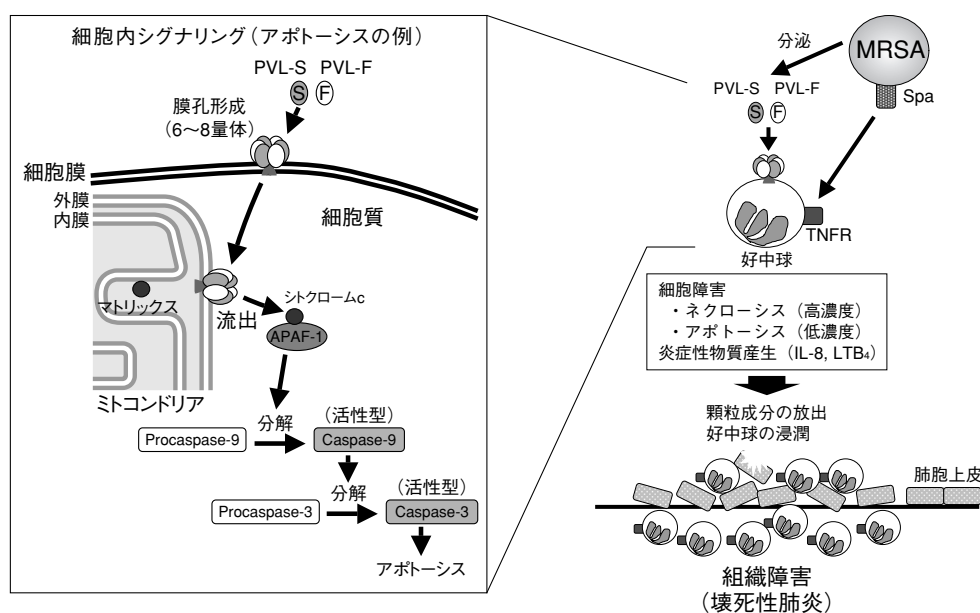


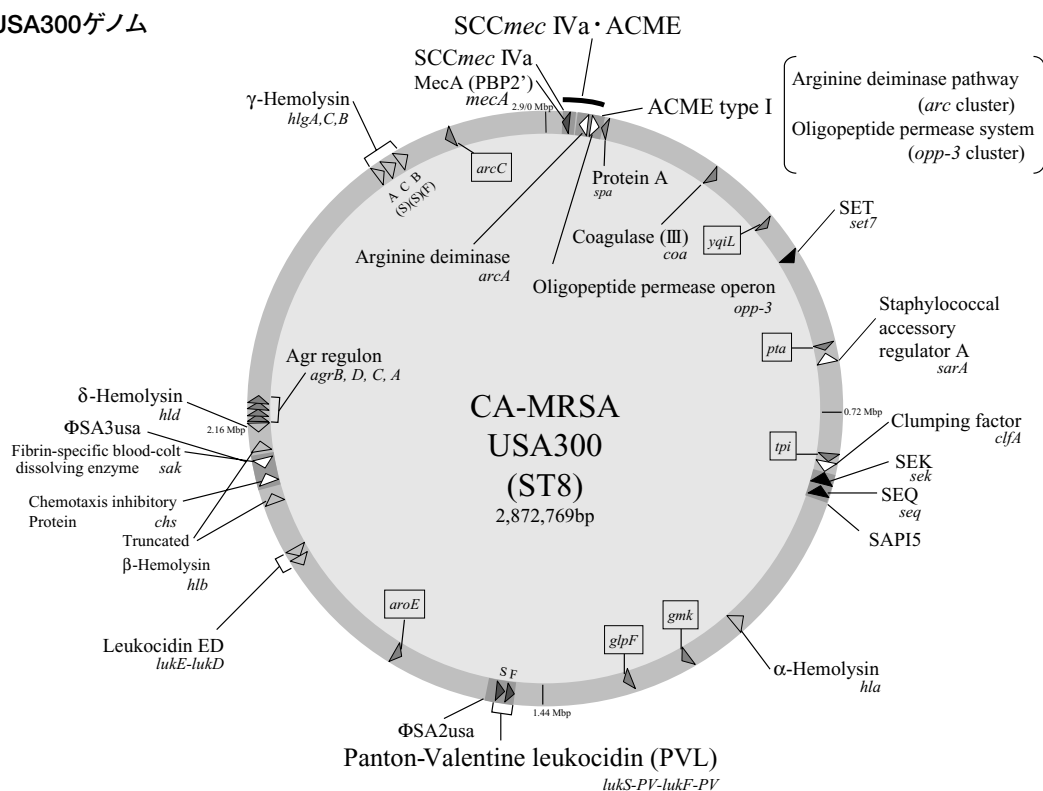
図 4 PVL 毒素の作用メカニズム^{6, 7)}

(2006) のマウス皮下膿瘍および菌血症モデルでは、PVL 陽性 MRSA と PVL 欠損変異株の病原性に差を認めず、PVL の病原性には否定的であると結論した。Voyich らの実験結果に対しては、毒素の種特异性、適正な菌量の使用等に関するコメントがだされ、モデルそのものの信頼性を疑う意見もある。PVL 毒素のヒトでの病原性を示す成績は報告されていない。

4. 遺伝学的特徴

米国で現在猛威をふるっている市中感染型 MRSA ST8 (USA300) のゲノムが解読された⁹⁾ (図 5)。最も特徴的な構造として、SCCmecIVa-ACME が強調された。ACME はアルギニン代謝系遺伝子構造で、内部にアルギニン代謝系遺伝子 (アルギニンデヒミネーゼ遺伝子: *arcA*) やクオラムセンシングに関係す

(A) USA300ゲノム



(B) SCCmec IVa・ACME領域

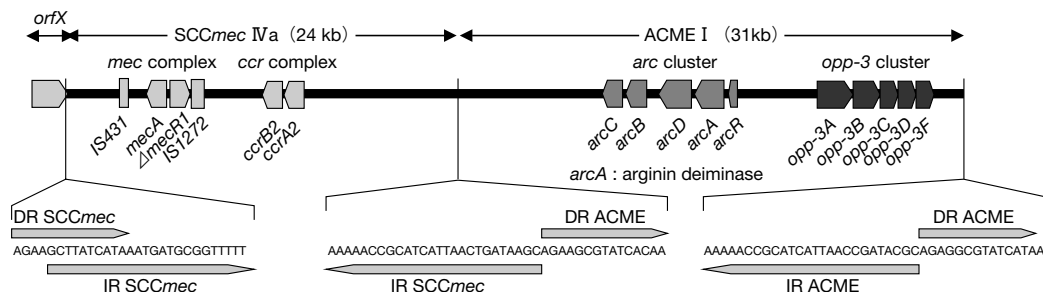


図 5 市中感染型 MRSA ST8 (USA300) のゲノム構造⁹⁾

(A) 主要病原性遺伝子と遺伝構造の座位

(B) SCCmecIVa・ACME 可動性 DNA 領域の構造

GenBank accession no. CP000255

る遺伝子 (*Opp-3*) が存在していて、MRSA の皮膚への定着で機能すると考えられた。また、*SCCmecIVa* の繰り返し構造を共有しており、*SCCmecIVa* がもつトランスポゼンを使って、*SCCmecIVa*-ACME コМПレックス全体が一つの可動性構造になると推定している。

アルギニンデヒミナーゼは *S. pyogenes* の場合主要な病原因子 (streptococcal acid glycoprotein) で、ヒト末梢血単核球の浸潤や増殖を阻害し、皮膚の低 pH (pH4.2-5.9) 条件下での増殖や細胞内の侵入・生存を助ける役割をしている。L-アルギニンは一酸化窒素生成のための基質でもある。アルギニンデヒミナーゼによる L-アルギニンの減少は一酸化窒素生成を阻害し、微生物感染に対する免疫反応に抵抗する。ACME のアルギニンデヒミナーゼ代謝系は、L-アルギニンから二酸化炭素、ATP、アンモニアに変える。アルギニン加水分解からアンモニアを生成し、弱酸性のヒトの皮膚への定着を可能にする。また、アルギニンデヒミナーゼ代謝系による ATP 産生は嫌気条件下で誘導され、酸素濃度の低い傷口等の環境でのエネルギー生成に重要である。なお、*arc* クラスターは黄色ブドウ球菌がもともと持っている遺伝子群でもある。ACME があることでアルギニンデヒミナーゼ代謝系の遺伝子量が増え、USA300 のユニークな病原型になっているとも考えられている。

Opp-3 は黄色ブドウ球菌がコア染色体上に持つ *opp-1*、*opp-2* オペロンと区別されている。ペプチドを含んだ栄養素の吸収、クオラムセンシング、フェロモンの輸送、ケモタキシス、真核細胞への粘着、血清成分の結合、病原性決定因子の発現などの多様な機能を持っており、MRSA の増殖や感染に関与する。

Ⅲ. わが国での PVL 陰性市中感染型 MRSA

わが国では、PVL 陽性の市中感染型 MRSA の他に PVL 陰性の市中感染型 MRSA が“とびひ”と関連して広く分布する (図 1, 6)。この市中感染型 MRSA (biCA-MRSA) は ST89、ST91 の場合が多く、

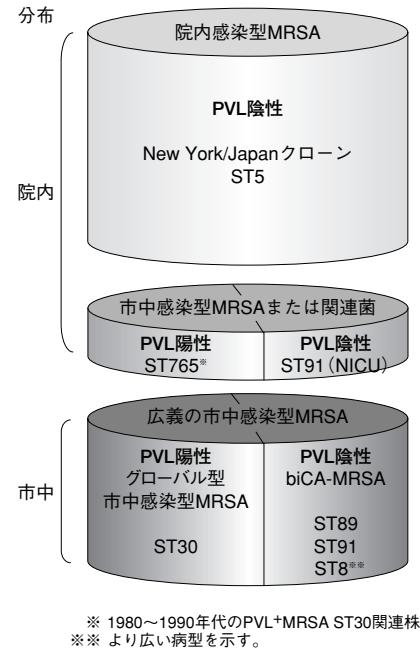


図6 わが国の院内と市中で分離される MRSA の種類

ST8 もみられる。現時点では biCA-MRSA は弱毒型の市中感染型 MRSA と理解している。なお、ゲンタマイシン耐性は深刻で 88% に及ぶ。

V. MRSA 対策

現在までに市中感染型 MRSA 感染症に対する治療ガイドラインは存在しない。耐性菌の増加も顕著で (表 3)、治療には注意が必要である。

1. 皮膚・軟部組織感染症

皮膚・軟部組織感染症 (SSTI) は壊死性の皮膚患部が特徴で、米国ではしばしばクモまたは昆虫による噛傷と誤診される。熱、頻脈、hemodynamic instability 等の全身性症状を伴わない化膿性の皮膚・軟部組織感染の場合には、5cm 以下の小さな膿瘍では切開、それ以上の膿瘍ではドレナージのみを行うことが推奨されている。しかしながら、この方法は頭部および首の SSTI には適当ではない。大きな膿瘍および全身性症状を呈した患者には、一般的に抗生剤による治療が推奨される。治療は抗生剤

表3 PVL陽性市中感染型 MRSA の主要なクローンの薬剤耐性

国	PVL陽性市中感染型 MRSAの主要クローン	薬剤耐性	耐性遺伝子	検出率 (%)	文 献
日本	ST30	ゲンタマイシン テトラサイクリン カナマイシン			Takizawaら、2005
台湾	ST59	テトラサイクリン カナマイシン ストレプトマイシン エリスロマイシン／クリンダマイシン クロラムフェニコール アンピシリン	<i>tetK</i> <i>aph3'-IIIa</i> <i>aadE</i> <i>ermB</i> <i>cat</i> <i>blaZ</i>	75% 92% 92% 92% 75% 96%	Takanoら、2008
米国	ST8 (USA300)	(ゲノム解析結果より) シプロフロキサシン テトラサイクリン エリスロマイシン クリンダマイシン ストレプトグラミンB ムピロシン	<i>gyrA</i> <i>tetK</i> * <i>erm/ileS</i> ** <i>ileS</i> <i>ileS</i> <i>ileS</i>		Diepら、2006
		(臨床データより) エリスロマイシン	<i>msrA</i> , <i>ermC</i>	97%	Tenoverら、2006
		クリンダマイシン (inducible) テトラサイクリン レボフロキサシン ムピロシン	<i>tetK</i> <i>mupA</i>	55% 55% 55% 100%	Hanら、2007
ヨーロッパ	ST80	エリスロマイシン テトラサイクリン カナマイシン、ネオマイシン、アミカ シン、イセパマイシン フシジン酸 (低度耐性) ゲンタマイシン	<i>ermC</i> <i>tetK</i> <i>aph3'-III</i> <i>far1</i>	40% 82% 100% 87%	Tristanら、2007

* pUSA02 上に存在

** pUSA03 上に存在

投与前に分離培養された菌の薬剤感受性試験の結果に基づいて行われるべきである。

バンコマイシンは現在も深部感染症に関連する MRSA 感染症の治療の第一選択薬と考えられている。米国ではクリンダマイシン、トリメトプリム-スルフアメトキサゾール (ST 合剤)、ドキシサイクリン、リネゾリドは empiric therapy の選択薬となっている。

クリンダマイシンが MRSA 感染に有効である。しかし、クリンダマイシンの処方には各地域でのクリンダマイシン誘導耐性に注意する必要がある。MRSA 分離株がクリンダマイシン感受性、エリスロマイシン耐性を示す場合に、クリンダマイシンによる治療が失敗する事例が報告されている。そのような場合、D-zone test を行うことで誘導性のクリンダマイシン耐性を検出することが可能である。クリンダマイシンによる市中感染型 MRSA 感染症の治療が失敗す

る確率は 20%以上と推定される。中程度から重篤な症状の治療にクリンダマイシンを単独で用いるべきではない。チゲサイクリンとダプトマイシンも FDA によって、MRSA による SSTI の治療薬として認可されている。

2. 壊死性肺炎

ほとんどの場合、米国では外来患者の治療にはクリンダマイシンまたは ST 合剤の使用が推奨される。入院患者の治療は、クリンダマイシンの静注が推奨され、バンコマイシンは市中感染型 MRSA 感染症のために温存すべきである。また近年、組織浸透性が低いという研究結果から、バンコマイシンの治療薬としての適正を疑問視する意見もある。Cruciani ら (1996) はバンコマイシン投与 1 および 12 時間後の患者肺組織内および血中での濃度を測定し、バンコ

マイシンが肺組織に十分浸透しないことを報告した。一方、リネゾリドの肺上皮での濃度は血中濃度よりも高いことが報告されている (Conte ら, 2002 ; Wunderink ら, 2003)。メタアナリシスの結果からも、リネゾリドが MRSA 肺炎治療薬としてバンコマイシンよりも優れていることが示唆された (Wunderink ら, 2003 ; Kollef ら, 2004)。さらに、クリンダマイシン、リネゾリド、フシジン酸のように *in vitro* で PVL 産生を阻害する抗菌薬は PVL 陽性例の治療薬として適していると考えられている (Dumitrescu ら, 2007)。

3. その他の侵入性 MRSA 感染症

バンコマイシンは MRSA 肺炎以外の侵入性 MRSA 感染患者の治療の第一選択薬と考えられている。リネゾリド注射薬は抗菌活性を持たない。さらに、リネゾリド投与期間中の感受性菌による心内膜炎発症例や、心内膜炎患者の治療失敗例から、(その効果が証明されている) MRSA 肺炎以外の重度の侵入性感染症に対するリネゾリド単独使用は注意を要する (Daum ら, 2007)。

市中感染型 MRSA 感染症は増加傾向にあり、基礎研究および臨床研究による新規抗菌薬の抗菌・治療評価およびコストパフォーマンスの検証の必要性が増している。



おわりに

感染症は時にわれわれの予想を超えて、深刻な流行をみせることがある。新興病原体である市中感染型 MRSA についても、隙のない監視が必要である。

文 献

- Centers for Disease Control and Prevention.: Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota, 1997-1999, Morb. Mortal. Wkly. Rep. **48** : 707-710, 1999.
- Vandenesch, F., Naimi, T., Enright, M. C., Lina, G., Nimmo, G. R., Heffernan, H., Liassine, N., Bes, M., Greenland, T., Reverdy, M. E., and Etienne, J.: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes : worldwide emergence, Emerg. Infect. Dis. **9** : 978-984, 2003.
- Zetola, N., Francis, J. S., Nuermberger, E. L., and Bishai, W. R.: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : an emerging threat, Lancet Infect. Dis. **5** : 275-286, 2005.
- Brumfitt, W. and Hamilton-Miller, J.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N. Engl. J. Med. **320** : 1188-1196, 2007.
- Daum, R. S.: Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N. Engl. J. Med. **357** : 380-390, 2007.
- Genestier, A. L., Michallet, M. C., Préost, G., Bellot, G., Chalabreysse, L., Peyrol, S., Thivolet, F., Etienne, J., Lina, G., Vallette, F. M., Vandenesch, F., and Genestier, L.: *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. J. Clin. Invest. **115** : 3117-3127, 2005.
- Labandeira-Rey, M., Couzon, F., Boisset, S., Brown, E. L., Bes, M., Benito, Y., Barbu, E. M., Vazquez, V., Höök, M., Etienne, J., Vandenesch, F., and Bowden, M. G.: *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. Science. **315** : 1130-1133, 2007.
- Voyich, J. M., Otto, M., Mathema, B., Braughton, K. R., Whitney, A. R., Welty, D., Long, R. D., Dorward, D. W., Gardner, D. J., Lina, G., Kreiswirth, B. N., and DeLeo, F. R.: Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? J. Infect. Dis. **194** : 1761-1770, 2006.
- Diep, B. A., Gill, S. R., Chang, R. F., Phan, T. H., Chen, J. H., Davidson, M. G., Lin, F., Lin, J., Carleton, H. A., Mongodin, E. F., Sensabaugh, G. F., and Perdreau-Remington, F.: Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet. **367** : 731-739, 2006.