



Master's Lectures – 9

MRSA感染症のルーツを辿る。 そして未来は？

帝京大学 名誉教授

こん の まさ とし
紺 野 昌 俊

Masatoshi KONNO

はじめに

モダンメディアより「MRSA 感染症の研究を振り返って」と題する執筆を依頼された。1882年にMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による院内感染を予知して、最初に警告を発したのは確かに私である。しかし、分子生物学の走りともいふべき手法を駆使して *mecA* gene を見出し、その疫学を追及した研究者は当時の共同研究者であった生方（前北里大学生命科学研究所教授）である。表題について書くのは生方が適任と判断して一時お断りしたが、思い直して表題を改めて書くことにした。

思い直した最大の理由は、私は60年前の「多剤耐性ブドウ球菌感染症」流行の時代に多発した小児のブドウ球菌性膿胸に直面した、未だに生き長らえている数少なくなった臨床医の一人で、爾来ブドウ球菌感染症に関わる度に思考していたことが、今後のMRSA 感染症研究の参考になるかもしれないと考えたからである。

当時小児に多発した膿胸は約10年で終息したが、12年後に再び多発した。その多発も3年で終息したが、何故膿胸が繰り返されたのか。その理由は科学的に実証されたわけではない。1983年頃から始まった本邦の爆発的なMRSA 流行の際に、私が最も恐れたのは膿胸の多発であった。しかし、小児の膿胸は殆ど見当たらなかった。これもまた何故なのかである。以下にMRSA に関わる世界的な動向と対比しながら、本邦のMRSA 感染症のルーツを辿っていくことにする。

I. *mecA* gene 発見後のMRSA

当時の私どもの研究グループは *mecA* gene は coagulase 陰性ブドウ球菌にも共有されていることを確かめた後、1993年よりペニシリン耐性肺炎球菌の研究に切り替えた。その理由は、1970年頃よりペニシリン耐性肺炎球菌の出現が世界的には問題となっていたからである。本邦では問題にされていなかった。また、私どもの研究経験からはMRSAの爆発的な流行は、ほぼ10年で終息すると考えていたこともある。小児の膿胸が多発しない限り、感染症に昔から深く関与していた肺炎球菌の本邦での実態を調べるの方が優先した。

mecA gene 発見後、世界のMRSAの研究はHospital-associated MRSA (HA-MRSA) あるいはCommunity-associated MRSA (CA-MRSA) の分子疫学的解析に移行していった。解析法は multilocus sequence typing (MLST)、staphylococcal protein A (*spa*) gene typing、pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) と staphylococcal chromosome cassette *mec* (SCC *mec*) typing など多彩である。しかし、世界の各地で分離されるMRSAにはそれぞれの地域特有の因子も含まれていて、大まかな分類は可能であっても、収斂して論ずるに至っていない。病原因子についても Pantone-Valentine leukocidin (PVL)、Alpha-hemolysin (Hla or alpha-toxin)、Alpha-type phenol-soluble modulins (PSMa)、あるいは Arginine catabolic mobile element (ACME) などが論議され、それらの運び手としての prophage の検討も行われているが、いずれにも多様性がある確固たる病原因子を

特定するに至っていない。

II. MRSA の多様性とその伝播系図

MRSA の多様性は分子疫学的研究によらなくても、当時の私どもの共同研究者であった大成の発表(1988年)(表1)を見れば明らかである。大成は血液培養から検出されたMRSAの性状をaminoglycoside系薬(AGs)に対する耐性型とcoagulase型、enterotoxin型およびphage型の相違から分類し、病院内でのMRSAの伝播状況を調べている。

AGs耐性型とは、1979年頃から検出され始めていたgentamicin(GM)耐性の*S. aureus*はAGsの6'-

acetyltransferaseと2"-phosphotransferase(6'-AAC+2"-APH)を産生する菌(GM^r型菌)であることを、生方が見出していたことに始まる。当初のGM^r型菌の検出率は4.5%程度で、耳漏や膿汁から検出されていた。耳漏からの検出は意外なことで、それらの症例にはfladiomycin(neomycin)含有の点耳薬が使用されていた。注目されることは、このGM^r型菌の約25%がすでにmethicillinに耐性(GM^r型MRSA)を示していたことである。無論多剤耐性で、phage型はphageⅢ群と雑群のφ81を含む混合型(Ⅲ群+雑群)あるいはφ81を含む雑群が多くを占めていた。

GM^r型MRSAは1982年になってIVHが設置された内科系病棟の患者の血液より検出され始めてい

表1 血液から検出されたMRSAのアミノ配糖体耐性型と
コアグララーゼ型、エンテロトキシン型ならびにファージ型

薬剤耐性型	コアグララーゼ型	エンテロトキシン型	ファージ型
GM ^r 型-MRSA (32株)	IV型: 22	A : 22	I群: 15 Ⅲ群: 1 混合群: 2 型別不能: 4
		A & B : 1	I群: 1
	II型: 3	B : 3	Ⅲ群: 1 型別不能: 2
		A : 1	型別不能: 1
TOB ^r 型-MRSA (54株)	II型: 53	B : 5	Ⅲ群: 3 型別不能: 2
		B : 1	型別不能: 1
		C & TSST-1 : 38	Ⅲ群: 20 混合群: 1 型別不能: 17
	VII型: 1	TSST-1 : 12	Ⅲ群: 8 混合群: 1 型別不能: 3
NT : 2		Ⅲ群: 1 型別不能: 1	
Mix ^r 型-MRSA (39株)	II型: 33	A : 1	型別不能: 1
		B : 1	Ⅲ群: 1
		C & TSST-1 : 30	Ⅲ群: 17 混合群: 1 型別不能: 12
		TSST-1 : 1	Ⅲ群: 1
	IV型: 5	NT : 1	型別不能: 1
その他のMRSA (4株)	II型: 3	A : 1	I群: 1 混合群: 1 型別不能: 3
		NT : 2	Ⅲ群: 1
	IV型: 1	C & TSST-1 : 1	型別不能: 1

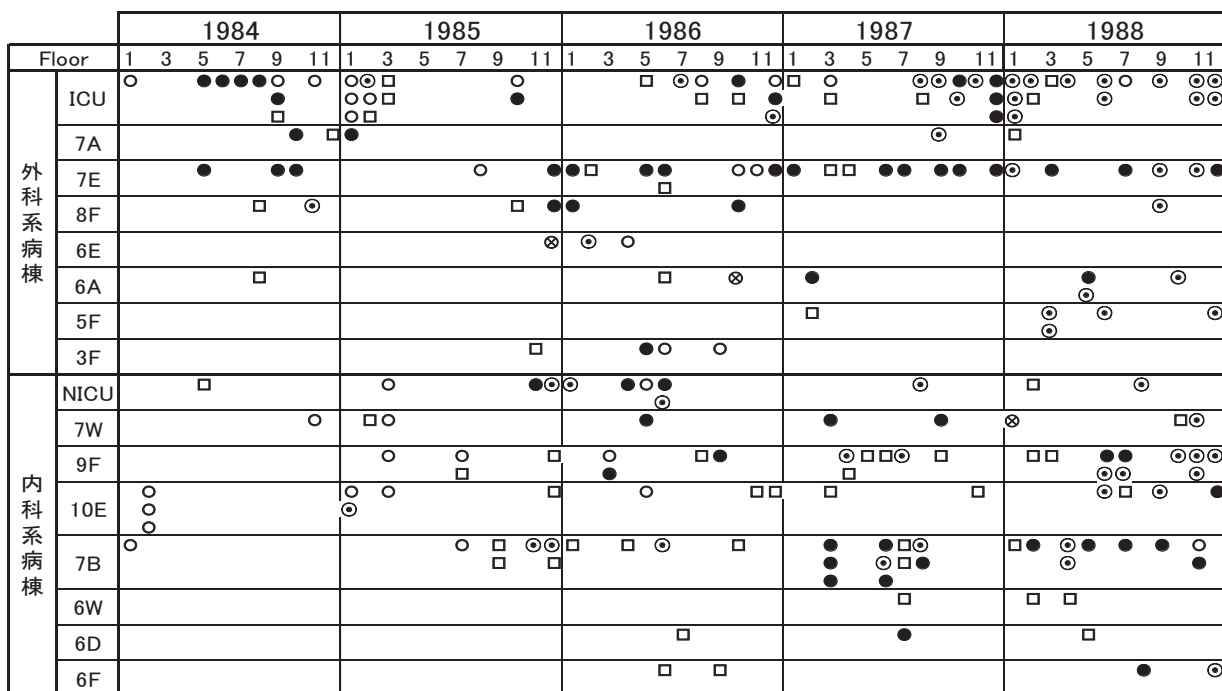
紺野 編. MRSA感染症のすべて. 医薬ジャーナル社、大阪・東京. 1991. より引用

たが、phage 型は I 群に変わっていた。これが MRSA による院内感染に警告を発した動機である。図 1 に GM^r 型 MRSA を○印で示したが、1984 年に ICU に外傷で緊急入院した患者の創部より●印で示す GM 感性、Tobramycin (TOB) 耐性という新たな MRSA が検出された。同菌は TOB を不活化する 4', 4"-adenylytransferase (4', 4"-AAD) (TOB^r 型 MRSA) を産生していた。そして、その翌年には●印で示す GM^r 型 MRSA と TOB^r 型 MRSA の混合型 (Mix^r 型 MRSA) とでも言うべき MRSA が外科系病棟と内科系病棟から検出され始め、1986 年には全病棟に伝播して行った。注目すべきは、それらの MRSA は表 1 に示すように多様であったことである。Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) もまた一様に伝達されていなかった。無論、これらの症例の多くには何らかのカテーテルが体内に留置されていたのみならず、当時「超広領域抗菌薬」として開発された第 3 世代 Cephem (CEPs) 系薬の点滴静注が施行されていた。

Ⅲ. 多剤耐性ブドウ球菌発生の素因

本論を約 60 年前に戻すが、私がブドウ球菌感染症に関わったのは、1956 年東大分院小児科在籍当時に、抗菌薬が投与された小児の咽頭から分離される *S. aureus* が 30% 台から 70% 台に上昇することに疑念を抱いたことにある。もう一つは小児のブドウ球菌性膿胸に直面したことによる。その頃の膿胸から検出される *S. aureus* の多くは、すでに Penicillin (PC) と Tetracycline (TC) に耐性を示していた。

PC が本邦に導入されたのは第二次世界大戦終了 2 年後の 1947 年のことで、続いて 1950 年には streptomycin (SM) と chloramphenicol (CP)、1952 年には TC が導入されている。しかし、その頃すでに欧米の病院内では PC/SM/TC 耐性ブドウ球菌の検出率がすでに 60% に達していた。これらの検出例の多くには TC 軟膏が使用されていたという注目すべき記述もある。いわゆる phage 型 52/52A/80/81 あ



□: MSSA ○: GM^r 型-MRSA ●: TOB^r 型-MRSA ⊙: Mix^r 型-MRSA ⊗: その他のMRSA

紺野 編. MRSA感染症のすべて. 医薬ジャーナル社、大阪・東京. 1991. より引用

図 1 各病棟別にみた血液からの黄色ブドウ球菌の検出状況
—タイプ異なる MRSA の推移—

るいは 80/81 といわれた多剤耐性ブドウ球菌の走りである（以下両 phage 型を（I 群+雑群）と称す）。本邦でも抗菌薬導入後、わずか数年で多剤耐性ブドウ球菌が出現したことになるが、本邦では当時 sulfa 剤（SA）耐性の赤痢菌が急増し、それらの患者に SM、CP、TC の 3 剤が開発年次に従って投与されていたという事情もあった。SA/SM/TC/CP 耐性赤痢菌の本邦での最初の報告は 1955 年に出されている。このような背景の中で本邦の「耐性ブドウ球菌感染症」の流行は始まったことになる。

IV. 多剤耐性ブドウ球菌に見られた多様性

1955 年当時、赤痢菌の薬剤耐性伝達のメカニズムは conjugation（接合）、*S. aureus* のそれは phage による transduction（導入）が論ぜられていた。当時の私は多剤耐性ブドウ球菌から誘発される prophage がヒトに常在する *S. aureus* との間で溶原変換を伴う lytic cycle を繰り返すことが膿胸の発症に関与すると考えた。

その現象を捉えるために、私達の研究グループは健常児や膿胸を含む急性呼吸器感染症患児の鼻腔・咽頭・糞便由来の *S. aureus* の phage 型と薬剤耐性型を調べ、さらに紫外線照射によって誘発させた prophage の propagating strain に対する溶菌域を調べた。対象とした症例は約 4300 例、*S. aureus* は 1330 株に及んだ。それほど当時は小児科への来院患児が多かった。当時の共同研究者竹下は膿胸由来の *S. aureus* の phage 型や薬剤耐性型は必ずしも一様でなく、そこには phage 型 III 群の *S. aureus* が関与すると発表（1968 年）した。もう一人の共同研究者宇野は膿胸由来の *S. aureus* から誘発した prophage によって TC 耐性は導入されるが、継代培養によって TC 耐性が脱落した株は III 群を含む多くの phage によって溶菌する株に変異していたと発表（1968 年）した。

本邦で「多剤耐性ブドウ球菌研究会」によるサーベイランスが始まったのは 1962 年である。しかし、その時期にはすでに小児の膿胸はピークを過ぎていた。1966 年には phage 型（I 群+雑群）の *S. aureus*

は極端に減少し、Phage 型別不能（NT）の菌のみが目立つ結果になっていた。小児の膿胸も見られなくなっていた。「多剤耐性ブドウ球菌感染症」の終焉である。

終焉に際して、私どもが勝手に解釈したのは「多剤耐性ブドウ球菌が生体内でも prophage を誘発するという確証は得られなかったが、多剤耐性ブドウ球菌から誘発された prophage が宿主に常在する *S. aureus* との間で溶原変換を繰り返して溶原化し、遂には Phage 型 NT に変異したのであろう。そして Phage 型 NT の菌は 10 年を経て常在細菌叢に組み入れられて行ったのであろう」ということであった。しかし、CP と Macrolides（MLs）に同時耐性を示す *S. aureus* が少ないことと、更には 1960 年に導入された耐性ブドウ球菌用ペニシリン Methicillin に耐性を示す菌が、すでに 3% 検出されていたことも気になっていた。

V. ブドウ球菌性膿胸の再来

1974 年、再び *S. aureus* による小児の膿胸、肺膿瘍あるいは化膿性髄膜炎が多発した。分離された *S. aureus* は SA/SM/PC/TC の他に CP/MLs、さらには Kanamycin（KM）にも高度耐性を示していた。さらに第 1 世代 CEPs にも軽度の耐性を示すという「超多剤耐性型」とでも言うべき菌であった。Phage 型も I 群のみを主体とする菌で、prophage 型は（III 群+雑群）という複雑な型を示していた。参考までに記すが、当時はすでに赤痢罹患患者は減少していたが、赤痢患者には KM が第一選択剤として投与されていた。

当時の私どもはこの「超多剤耐性型」の *S. aureus* に 2 つの重要な疫学的課題があると感じていた。一つは第 1 世代 CEPs を分解する新しい β -lactamase を産生する菌ではないかということである。もう一つは膿胸の誘因となる常在細菌叢を抑制した抗菌薬は何かということであった。産生する β -lactamase の性状を調べた結果は「超多剤耐性型」の *S. aureus* は新規の β -lactamase を産生しているのではなく、penicillinase（PCase）を極めて大量に産生する菌であった。また、膿胸発症の誘因となった抗菌薬は当

時広く使用され始めた第1世代 CEPs にあると考えた。つまり、第1世代 CEPs の投与によって常在細菌叢の均衡が崩れ、その間に「超多剤耐性型」の *S. aureus* が入り込んで、lytic cycle を繰り返すことによって膿胸は発症したのであると考えた。その根拠には腸管内に生息する常在細菌の多くは短期間で第1世代 CEPs に耐性を示すようになり、その投与によっても均衡を崩す機会が少なくなったことが挙げられる。小児のブドウ球菌性膿胸もまた3年間で見られなくなっていた。

VI. 超々多剤耐性ブドウ球菌の出現に備えて

1970年代後半は第2世代 CEPs が次々と開発された時代である。その間に生方らは phage 型 I 群と III 群の *S. aureus* から誘発される prophage は hexagonal な head を有する phage を形成し (short head と仮称)、PCase と共に KM/MLs の耐性遺伝子をも同時に伝達するが、phage 型 II 群の *S. aureus* から誘発された prophage は 2 倍体の hexagonal な head を有する phage を形成し (long head と仮称)、主として TC の耐性遺伝子を伝達することを見出していた。

爾来、私どもは KM 耐性をマーカーとして、新たな「超々多剤耐性型」とでも言うべき *S. aureus* の探索を始めた。KM 耐性をマーカーとした理由は、当時病棟では IVH の他に尿道や気管切開あるいは経管栄養などカテーテルが留置されている患者が目立ち、それらの患者からは往々にして緑膿菌が検出され、GM が使用されていたからである。当時の KM 耐性菌は 3'-phosphotransferase (3'-APH) を産生していたが、GM には耐性を示していなかったことに由来する。しかし、II の項で述べたように GM 耐性ブドウ球菌が耳漏より検出されたことは意外であった。病院内に定着するようになった GM^r 型 MRSA の走りである。

VII. 病院内感染に見られた MRSA の変異

1983年、MRSAによる病院内感染は本邦の津々

浦々の病院に野火のごとくに広がって行った。それらの病院では「超広領域抗菌薬」として新たに開発された第3世代 CEPs が導入され、その点滴静脈が施行されていた。言うなれば、ヒトの腸管内常在細菌叢は極端に抑圧され、第3世代 CEPs では効力が及ばない MRSA に置き換えられ、カテーテル留置の患者において菌血症や敗血症を惹起したということである。

II の項で述べたことを補足するが、表1に示す GM^r 型 MRSA の coagulase 型は主として IV 型で、coagulase IV 型の *S. aureus* は咽頭から分離される頻度が高い。他方 TOB^r 型 MRSA の coagulase 型は II 型で、coagulase II 型の *S. aureus* は皮膚から分離される頻度が高い。Mix^r 型 MRSA の多くは coagulase 型 II 型であることを基点として考えると、市中由来 (II の項参照) と思われる ICU 分離の TOB^r 型 MRSA は Donor としての役割を果たし、病院内にすでに定着していた GM^r 型 MRSA は recipient としての役割を余儀なくされたとも考えられる。これが HA-MRSA と CA-MRSA の実態であろう。すでに海外でも HA-MRSA と CA-MRSA を取って分ける必要があるのかという意見が出されている。

VIII. MRSA 感染症のルーツ

S. aureus の化膿菌としてのルーツは、今から約 150 年前 Ranke (1874 年) が Lister (1867 年) の考案した石炭酸による無菌的外科手術創部を顕微鏡下で観察し、単球菌が多く見られる症例には発熱して悪化する例と発熱しないで治癒する例があると記したことや、Rosenbach (1984 年) が単球菌をマウスの皮下に接種して、化膿創を形成する菌と形成しない菌があると記したことに見出すことができる。一方、MRSA のルーツは 1942 年に欧米の病院に始めて PC が導入された直後より化膿創からの *S. aureus* の検出例が増加したとする報告や、その翌年に病院内で検出される *S. aureus* の約 30% に PC 耐性が見出せるとした報告に求めることができる。

PC は真菌が産生していた抗菌物質である。自然界に広く分布するブドウ球菌属には、その拮抗物質として PCase を産生する菌も存在していたはずで、

PC が臨床に導入された直後より PC 耐性菌が目立つようになってきたことは十分に有り得ることである。小児の膿胸が多く見られた時期は Spanish flu Pandemic (1918 ~ 1919 年) の際であったが、その際の主たる検出菌は肺炎球菌であった。ブドウ球菌性膿胸は正に抗菌薬が臨床に導入されてからの感染症と言えよう。

S. aureus が産生する enterotoxin は Dack (1930 年) によって明らかにされたが、食中毒の発症には食物中に *S. aureus* が大量に増殖することが条件となる。MRSA 流行時にみられた激烈なコレラ様下痢症も腸管内に大量の MRSA が存在することと関係する。激烈なブドウ球菌性下痢症は「多剤耐性ブドウ球菌」の流行時にも見られていた。1978 年に報告された toxic shock syndrome もタンポンが長期に留置されていたことと関与していた。いずれも *S. aureus* の異常な増殖に起因する疾患である。MRSA においても軟膏の塗布や包帯が長期に放置されていた際にも発症している。この他に東南アジアや中央アジアの戦闘で受けた創傷部位への抗菌薬の散布や、戦闘地域の環境に順応して棲息していた異質の *S. aureus* が、傷病兵士が帰国と共に持ち込まれたこともまた MRSA の温床となるであろう。

CA-MRSA による小児のブドウ球菌性膿胸は今でも米国では報告されている。その多くは黒人である。MRSA による発症には、それぞれの国の社会環境や、その地域で繁用されていた抗菌薬に伴う医療環境をも考慮に入れなければならないであろう。

IX. そして未来は？

すでに MRSA の発症にはヒトの常在細菌叢の均衡を激しく崩す抗菌薬が長期に亘って投与されていることが関与することは述べてきた。常在細菌叢の均衡が崩れた間隙には MRSA は容易に侵入・増殖する。そして、それらの MRSA は宿主に常在する *S. aureus* と溶原変換を繰り返しながら、新たな形質を有する溶原菌として常在化する。MRSA の多様化は抗菌薬が感染症の主薬である限り続くであろう。

MRSA を含む難治性の多剤耐性菌感染症に対する抗菌薬の開発は今後とも続けられるであろう。しかし、いずれも毒性が強くなる抗菌薬になるとは思えない。視点を変えた抗感染症薬の開発が急務である。抗血清療法やワクチン療法を再検討することも必要であろう。そして、もう一つ視点を変えれば、新たな MRSA 感染症を防止するにはヒトの常在細菌叢を激しく崩さないようにすることが肝要である。健康人の常在細菌叢の均衡が保たれているのは、それぞれの常在細菌が産生する bacteriocin によってそれぞれの菌が発育する territory が守られているからである。この現象はヒトの世界における国家あるいは民族間の均衡を保つことと類似する。それぞれの地域での均衡が崩れれば何時でも何者かが侵入してくる。このことも細菌の世界と類似する。平和を保つことは容易ではない。Bacteriocin が示す抗菌領域は狭いが、耐性を生ずることは少ないはずである。今後の抗感染症薬の開発には Bacteriocin の巧みな使い方も考慮に入れる必要があるであろう。