

[総説]

# Methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus*

## とその流行

菅野 治重\* 寺尾 清\*

(昭和57年10月10日受付)

### 要 旨

*Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌) は臨床上重要な病原菌である。本菌には従来、Methicillin Cephalotin などの抗生剤が治療薬として使用され、耐性菌も非常に希であった。

しかし最近2年間に Methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) が急速に増加し、千葉大医学部附属病院に於ても昭和56年度は臨床分離 *S. aureus* の17%を占めるに至った。

MRSA は他の系統の抗生剤にも耐性を示す株が多く、多剤耐性化の傾向がみられる。

MRSA の Methicillin に対する耐性機構はまだ十分解明されていないが、 $\beta$ -Lactamase など酵素による Methicillin の不活化は確認されておらず、 $\beta$ -Lactam 系抗生剤の標的酵素である Penicillin Binding Proteins (PBPs) の親和性の低下が有力な原因とされている。

MRSA には培養温度、培地の pH などで Methicillin に対する感受性が大きく変化する株もみられ、興味ある性状が種々報告されている。

MRSA による感染症の治療には Vancomycin が第一選択であるが、わが国ではまだ入手困難である。

MRSA は今後も増加すると予想され、有効な抗生剤が少ない現在、本菌の動向に十分注意する必要がある。

**Key words :** Methicillin, 耐性, *Staphylococcus aureus*, 流行, 治療

**略語一覧 :** *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, MRSA: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, PRSP: penicillinase resistant synthetic penicillins, PBPs: penicillin binding proteins, MIC: minimal inhibitory concentration, MBC: minimal bacteriocidal concentration

### はじめに

*S. aureus* は Furuncle, Carbuncle など皮膚化膿性疾患の主要な原因菌であり、骨髄炎、心内膜炎、肺炎、慢性中耳炎など広範な感染症を惹起する。

*S. aureus* による感染症では Methicillin などの Penicillinase Resistant Synthetic Penicillins (PRSP) と

Cephalotin などの Cephem 系抗生剤が治療の中心的存在で、従来はこれらの抗生剤の耐性菌は希で、臨床上問題にならなかった。

しかし欧米ではすでに1960年代より Methicillin に耐性を示す株(MRSA)が散発的に報告されていたが<sup>1-5)</sup>、最近この MRSA の分離頻度が著しく増加しており<sup>6-7)</sup>、*Streptococcus pneumoniae* (肺炎球菌) の Penicillin G

\* 千葉大学生物活性研究所毒性病理研究部

Harushige KANNO and Kiyoshi TERAOKA: Characteristics and Clinical Significance of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

\* Department of Toxicology and Experimental Pathology, Research Institute for Chemobiodynamics, Chiba University. Chiba 280.

Received for publication, October 10, 1982.

耐性化とともに治療上の大きな問題となってきた<sup>8,9)</sup>。

わが国では欧米に比べ、MRSA の報告は少なかったが、最近 Methicillin に中等度の耐性を示す株が急速に増加してきた。*S. aureus* による感染症はしばしば難治性であり、慢性化の傾向が強いため、中等度の耐性でも治療上大きな問題となる。

*S. aureus* に対しては新しい抗生剤も開発されておらず、MRSA に有効な抗生剤の開発と市販が急務である。

ここではいままでに報告された MRSA の性状と MRSA 感染症の治療につきまとめた。

#### *S. aureus* の薬剤耐性

*S. aureus* の感染症の治療には最初 Penicillin G が第一選択剤として用いられていた。しかしながら1950年代に至って Penicillin G 耐性株による *S. aureus* 感染症が病院を中心として世界的に大流行を来した。これは Penicillin G を分解する  $\beta$ -Lactamase<sup>10)</sup> を産生する株の出現によるものであった。

$\beta$ -Lactamase には Penicillin 系抗生剤を分解する Penicillinase と Cephem 系抗生剤の一部を分解する Cephalosporinase の2種があるが、*S. aureus* の産生する  $\beta$ -Lactamase は現在のところすべて Penicillinase 型である。

これに対し Penicillinase に安定な Methicillin, Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Nafcillin などの PRSP が開発され、Cephalotin などの Cephem 系抗生剤とともに広く臨床に使用され、1960年代後半には Penicillinase 産生 *S. aureus* の治療は一応完成されてきた。

また *S. aureus* に対する第二選択剤である Erythromycin など Macrolide 系抗生剤については、わが国では Gram 陽性球菌全般に Macrolide 系に耐性を示す株が欧米に比べ異常に多く、*Streptococcus pyogenes* で40-70%<sup>11,12)</sup>、*S. aureus* では35%の株が耐性である

ため、以前より治療薬としての存在価値は低く、penicillin アレルギーの患者などに使用されるにすぎない。

また Gentamicin などの Aminoglycoside 系抗生剤も *S. aureus* に強い抗菌力を示すが、この系統の抗生剤は腎障害などの副作用が強く、大量投与ができないため血清中濃度が低い。このため *S. aureus* の重症感染症の治療には不適であり、軟膏など局所投与で使用されてきた。

このように *S. aureus* 感染症の治療は PRSP と Cephem 系抗生剤が現在の中心である。また最近出現してきた MRSA は同時に Cephem 系抗生剤にも耐性を示す株が多く、臨床上的大きな問題に発展してきた<sup>13)</sup>。

PRSP や Cephalotin が市販となった1960年代後半以降は *S. aureus* の耐性化はあまり問題とならず、むしろ Gram 陰性桿菌による感染症が治療上の問題とされ、大腸菌や *Klebsiella* などとともに、最近では緑膿菌や *Serratia* などが日和見感染症の原因菌として注目されてきた。抗生剤の開発も Gram 陰性桿菌を主な対象としてなされ、特に Cephem 系抗生剤は著しい発展をとげた。しかし新しい抗生剤は一般的に Gram 陽性球菌、特に *S. aureus* に関してはむしろ抗菌力は低下しており、これらの抗生剤が汎用されるにつれ、*S. aureus* が病院内に再び残ってくる環境を作っていると思われる。(表 1)

#### 千葉大医学部附属病院の MRSA

千葉大医学部附属病院では1977年より *Staphylococcus epidermidis* に Methicillin 耐性株が検出されてきた。しかし *S. epidermidis* は本来弱毒菌であり、髄膜炎や心内膜炎例を除き臨床上的大きな問題とはならなかった。

1980年より *S. aureus* にも Methicillin 耐性株が検出され、状況は大きく変化してきた。千葉大検査部では1981年1月より分離菌の感受性判定に最小発育阻止濃度 (Minimal inhibitory Concentration: MIC) の測定を導入し、従来の Disk 法に比べより厳密なスクリーニン

表 1. *S.*<sup>1)</sup> *aureus* と *E.*<sup>2)</sup> *coli* に対する Cephem 系抗生剤の MIC

抗生剤	略号	発売	<i>S. aureus</i> (ATCC 29213)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)
Cephalothin	CET	1965	0.25( $\mu$ g/ml)	8( $\mu$ g/ml)
Cefazolin	CEZ	1971	0.5	1
Cefmetazole	CMZ	1979	4	0.5
Ceftizoxime	CZX	1982	2	0.05
Latamoxef	LMOX	1982	8	0.25

1) *Staphylococcus*

2) *Escherichia*

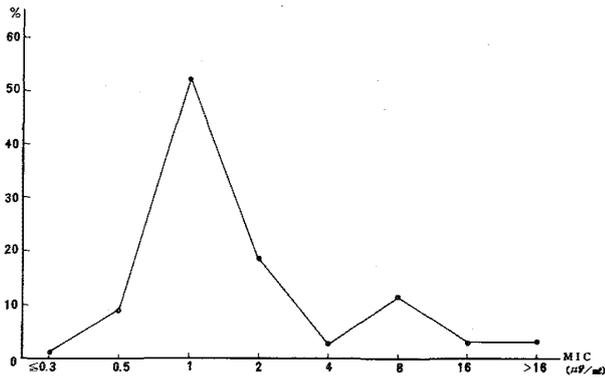


図 1. 臨床分離 (昭和56年1月~12月) 黄色ブドウ球菌 (299株) に対するメチシリン (DMPPC) の感受性

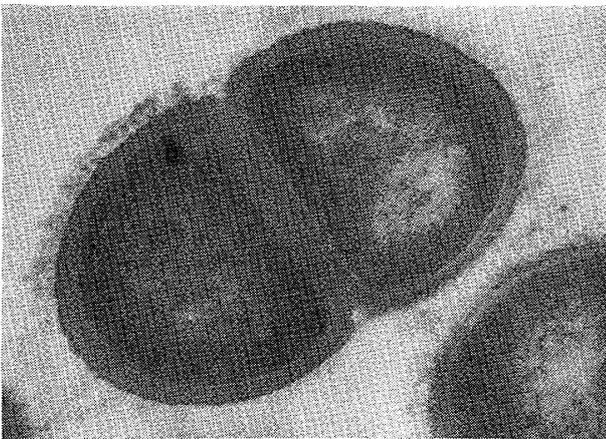


写真 1. Capsule の発達した MRSA.  $\times 70,000$

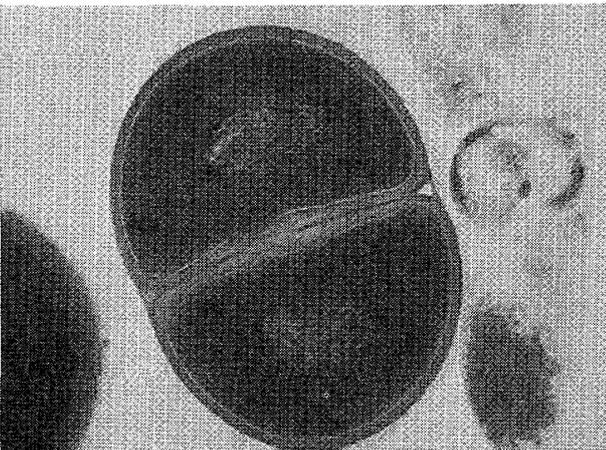


写真 2. Cell wall の比較的薄い MRSA.  $\times 70,000$

が可能となった。この結果1981年では臨床分離 *S. aureus* 299株中 Methicillin に  $8 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す耐性株は51株 (17.1%) を占めた。これらの MRSA は他の PRSP や Cephem 系, Aminoglycoside 系, Macrolide 系 抗生剤にも多くの株が耐性を示し, 多剤耐性の傾向を示している。(図1)(写真1.2)

### MRSA の性状と耐性機構

*S. aureus* の Penicillin 系, Cephem 系抗生剤に対する耐性には以下の三種の機構が知られている<sup>14-17)</sup>。

1. 酵素(Penicillinase) による抗生剤の不活化
2. “intrinsic” と称される酵素によらない耐性<sup>18,19)</sup>
3. “tolerant” と称され, MIC が低いにもかかわらず, 殺菌には著しく高い抗生剤濃度を必要とするもの<sup>16)</sup>

MRSA では多くの株が Penicillinase を産生するが, Methicillin や他の PRSP を不活化する Oxacillinase や Nafcillinase に相当する酵素は現在まだみつからない。また Cephalosporinase を産生する株もみられない。また MRSA の少数の株は Penicillinase を産生しない。このため Methicillin 耐性の機構として酵素は否定的である。

“intrinsic” と称される酵素によらない耐性機構が MRSA の Methicillin 耐性の主要な機構とされているが, 詳細はまだ不明の部分が多い。最近, 細菌の細胞膜に存在する Penicillin G と結合する蛋白 (Penicillin Binding Proteins: PBPs) の研究が急速に進み, *S. aureus* についても検討されてきた。PBPs は細菌の細胞壁合成に関与する Transpeptidase あるいは Carboxypeptidase<sup>20)</sup> とされ, Penicillin 系抗生剤はこれらの酵素の作用を阻害することにより殺菌作用を示す。*S. aureus* では PBPs は4種あり, 特に PBP 1と2が溶菌に関係するとされる。MRSA でも PBPs は Methicillin 感受性菌と同様4種あり, 電気泳動でのバンドの位置にも変化はないが, PBP 1と2の Methicillin に対する親和性が大きく低下しているという<sup>21,22)</sup>。また最近, MRSA で PBP 1と2との間に新しいバンドが検出されたとの報告もある。PBPs が Methicillin 耐性と関係が深いことは確定的であるが, PBPs のみでは説明できない現象もあり, 今後の研究が必要とされる。

“tolerant” と称される耐性は, 検査室で日常検査に使用されている Disk 法など MIC を基礎とした感受性試験では判明できず, MIC 判定に加え, 最小殺菌濃度 (Minimal Bacteriocidal Concentration: MBC) の測定が必要となる。心内膜炎, 骨髄炎など抗生剤の長期投与患者より分離される例が多いとされる。この耐性機構もまだ十分には解明されていないが, 細菌が分裂時に産生する酵素の一つに Autolysin があるが, Penicillin 系抗生剤が細菌を溶菌させるにはこの Autolysin の存在が必要とされており<sup>23-25)</sup>, “tolerant” の *S. aureus* は Autolysin の活性を自ら阻害することで溶菌に抵抗性となり, 耐性化するという説が有力である。心内膜炎ではこの “tolerant” の株は治療上重要であり, MBC 測定

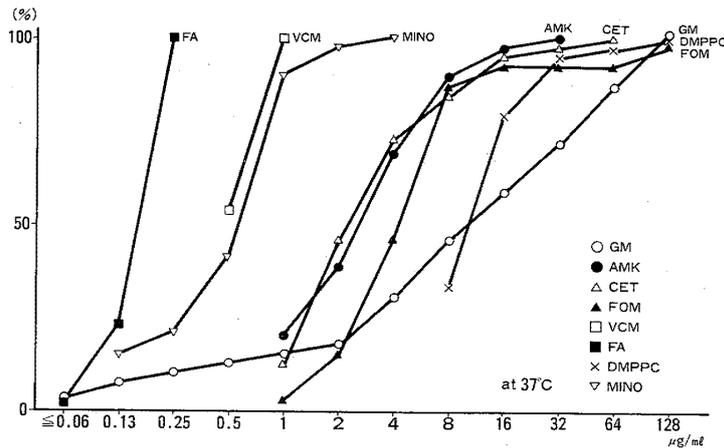


図 2. Methicillin 耐性ブドウ球菌 (> 4 µg/ml) の他薬剤の感受性 (FA, VCM, AMK, FOM を含む)

は MIC 測定とともに必要である<sup>16)</sup>。

この他にも MRSA には興味ある性状が報告されている。

### 1. 培養温度による MIC の変化

MRSA には 35~37°C 培養に比べ、30°C 培養で Methicillin に対する MIC が著しく上昇する株がみられる<sup>14, 26, 27)</sup>。このため英国では *S. aureus* の感受性試験には 30°C 培養を推めている。

### 2. pH による MIC の変化

培地の pH を 7.0 から 5.2 へ低下させることにより Methicillin に対する MIC が著しく低下する株が報告されている<sup>15, 21)</sup>。

### 3. 継代による Methicillin 耐性の脱落

MRSA のある株は継代すると Methicillin 感受性株が一定の割合で出現してくる。このため “Heterogeneity” と称されたことがある。しかし耐性の脱落は株により大きく異なり、全く耐性が脱落しない株もみられる<sup>26, 28)</sup>。

MRSA の性状は報告により大きな差がみられ、複数の耐性機構が存在する可能性も高い。また耐性の伝達に関しては *S. aureus* では自己伝達能力を持つ R-plasmid による耐性伝達は証明されておらず、Phage により伝達される r-plasmid が耐性化に大きな役割を果たしていると予想されている<sup>29)</sup>。

### MRSA 感染症の治療

MRSA は Methicillin 以外の PRSP や Cephem 系抗生剤にも耐性を示す様が多く、これらの抗生剤は治療に不適と思われる。

千葉大分離の MRSA の各種抗生剤に対する MIC を検討した結果、Vancomycin, Fusidic acid, が最も成績がよく、次いで Fosfomycin, Minocyclin, Amikacin の成績がよかった (図 2)。

欧米では Vancomycin は MRSA の第一選択剤として広く使用されているが、わが国では最近やっと市販されたが、適応症が骨髄移植に限られており、入手もまだ困難である。しかし MRSA の治療では欧米で最も実績を持つ注射 (静注) 薬であり、その早急な普及が望まれる。

Fusidic acid は経口剤であり、MRSA の重症感染症には不適であるが、MRSA の検出頻度の高い皮膚化膿性疾患には十分適応になるとと思われる。

Fosfomycin は一部に耐性株がみられるが、MRSA に有効な場合も多く、治療効果も勝れている。注射薬で大量投与もでき、Vancomycin が入手できるまでは貴重な抗生剤である。

Amikacin および Minocyclin にも一部に耐性菌がみられ、特に Amikacin 耐性菌は増加傾向にある。両抗生剤とも MIC が低いにもかかわらず臨床効果が悪い。これは血清中濃度が低いためと思われ、重症例には不適と思われる。

この他にも Rifampicin, Cycloserine などが MRSA に低い MIC を示す。特に Rifampicin は 1977 年に南アフリカで大流行した Penicillin G を含む多剤耐性 *S. pneumoniae* による重症感染症の治療に大きな役割を果たした。

MRSA に有効な抗生剤は現在では非常に少なく、また有効な抗生剤でも投与方法が確立されていないため、MRSA の治療は今後の症例の積重ねにより確立していく段階である。このような現状をふまえ、MRSA の病院内での動向に十分な注意を払う必要がある。

### SUMMARY

Although resistant strains of *Staphylococcus aureus* (SA) against Methicillin, one of the most

effective antibiotics against SA, were rarely found in Japan, recently the frequency of isolation of Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) has increased. About 17% of SA isolated from various clinical sources in Chiba University Hospital contained MRSA during past 2 years.

The mechanisms of resistibility of MRSA were not yet clear, but it may dependent upon the reduced affinity of Penicillin-binding proteins in MRSA to the antibiotics.

MRSA shows multiple resistibilities against Penicillins, Cephems, Aminoglycosides and Macrolides. In contrast, Vancomycin, Rifampicin, Minocyclin, Fosfomycin and Amikacin inhibited the growth of MRSA in low concentrations of these antibiotics.

#### 文 献

- 1) Jevons, M. P.: "Celbemin-resistant *Staphylococci* [letter]. Br. Med. J. 1, 124-125, 1961.
- 2) Parker, M. T., Jevons, M. P.: A survey of Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Postgrad. Med. J. 40 (Suppl), 170-178, 1964.
- 3) Barrett, F. F., McGehee, R. F., Jr., Finland, M.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital. N. Engl. J. Med. 279, 441-448, 1968.
- 4) O'Toole, R. D., Drew, W. L., Dahlgren, B. J., Beaty, H. N.: An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: Observations in hospital and nursing home. J. A. M. A. 213, 257-263, 1970.
- 5) Kayser, F. H., Mak, T. M.: Methicillin-resistant *staphylococci*. Am. J. Med. Sci. 264, 197-205, 1972.
- 6) Crossley, K., Loesch, D., Landesman, B., Mead, K., Chern, M., Strate, R.: An outbreak of infections caused by Strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical Studies. J. Infect. Dis. 139, 273-279, 1979.
- 7) Peacock, J. E., Jr., Marsik, F. J., Wenzel, R. P.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. Ann. Intern. Med. 93, 526-532, 1980.
- 8) Jacobs, M. R., H. J. Koornhof, R. M. Robins-Browne, C. M. Sterenson, Z. A. Vermaak, I. Freiman, G. B. Miller, M. A. Wittcomb, M. Isaacson, J. I. Ward, and R. Austrian.: Emergence of multiply resistant *pneumococci* N. Engl. J. Med. 299, 735-740, 1978.
- 9) Saah, A. J., J. P. Mallonee, M. Tarpay, C. P. Thornsberry, M. A. Roberts, and E. R. Rhoades.: Relative resistance to penicillin in the *Pneumococcus* A. prevalence and Case-Control Study. J. A. M. A. 243, 1824-1827, 1980.
- 10) Abraham, E. P. and E. Chain.: An enzyme from bacteria capable of destroying penicillin. Nature 146, 837, 1940.
- 11) 猩紅熱研究会 (会長中溝保三). 年次報告. (1975~1976): 1974~1975年度猩紅熱患者由来 A群溶血連鎖球菌の薬剤感受性と菌型について. 感染症学雑誌 51, 93-108, 1977.
- 12) 猩紅熱研究会 (会長中溝保三), 年次報告(1977~1978): 1976~1977年猩紅熱患者由来 A群溶血レンサ球菌の薬剤感受性と菌型について. 感染症学雑誌 53, 498-504, 1979.
- 13) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 佐々木有宇子, 川上小夜子: 本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について, 第1編, 臨床材料からのゲンタマイシン耐性菌の分離頻度と薬剤感受性ならびにフェージ型について. 日本化学療法学会雑誌 30, 86-95, 1982.
- 14) Sutherland, R., Rolinson, G. N.: Characteristics of methicillin-resistant *Staphylococci*. J. Bacteriol. 87, 887-899, 1964.
- 15) Sabath, L. D., Wallace, S. J. and Gerstein, D. A.: Suppression of Intrinsic resistance to methicillin and other penicillins in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Ag. Chemother. 2, 350-355, 1972.
- 16) Sabath, L. D., Wheeler, N., Laverdiere, M., Blazevic, D., and Wilkinson, B. J.: A new type of penicillin resistance of *Staphylococcus aureus*. Lancet 26, 443-447,

- 1977.
- 17) Wilkinson, B. J., K. J. Dorian, and L. D. Sabath.: Cell wall composition and associated properties of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* J. Bacteriol. **139**, 976-982, 1978.
  - 18) Dyke, K. G. H., M. P. Jevons, and M. T. Parker.: Penicillinase-production and intrinsic resistance to penicillins in *Staphylococcus aureus*. Lancet **1**, 835-838, 1966.
  - 19) Dyke, K. G. H.: Penicillinase production and intrinsic resistance to penicillins in methicillin-resistant culture of *Staphylococcus aureus*. J. Med. Microbiol. **2**, 261-278, 1969.
  - 20) Kozarich, J. W., and J. L. Strominger.: A membrane enzyme from *Staphylococcus aureus* which Catalyzes Transpeptidase, Carboxypeptidase, and penicillinase Activities. J. Biol. Chem. **253**, 1272-1278, 1978.
  - 21) Hartman, B., and A. Tomasz.: Altered penicillin-binding proteins in methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. **19**, 726-735, 1981.
  - 22) Hakenbeck, R., M. Tarpay, and A. Tomasz.: Multiple changes of penicillinbinding proteins in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents. Chemother. **17**, 364-371, 1980.
  - 23) Tipper, D. J.: Mechanism of Autolysis of Isolated Cell walls of *Staphylococcus aureus* J. Bact. **97**, 837-847, 1969.
  - 24) Tomasz, A., Westphal, M.: Abnormal Autolytic enzyme in a *Pneumococcus* with altered teichoic acid composition. Proc. Nat. Acad. Sci. **68**, 2627-2630, 1971.
  - 25) Best, G. K., N. H. Best, and A. U. Koval.: Evidence for participation of autolysins in bactericidal action of oxacillin on *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents. Chemother. **6**, 825-830, 1974.
  - 26) Annear, D. I.: The effect of temperature on resistance of *Staphylococcus aureus* to methicillin and some other antibiotics. Med. J. Aust. **1**, 444-446, 1968.
  - 27) Hewitt, J. H., Coe, A. W., Parker, M. T.: The detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J. Med. Microbiol. **2**, 443-456, 1969.
  - 28) Sabath, L. D., Wallace, S. J.: Factors influencing methicillin resistance in *Staphylococci*. Ann. N. Y. Acad. Sci. **182**, 258-266, 1971.
  - 29) 生方公子, 紺野昌俊: 本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について. 第2編, ゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌から誘発したフェージによる薬剤耐性の導入とプラスミドの解析. 日本化学療法学会雑誌 **30**, 96-103, 1982.