

## 【総 説】

# Panton-Valentine ロイコシジン陽性の市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の出現

## 感染症の現状と細菌学的特徴

山本 達男・種池 郁恵・中川 沙織・岩倉 信弘

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座細菌学分野\*

(平成 16 年 9 月 28 日受付・平成 16 年 10 月 26 日受理)

1997 年から 1999 年にかけて米国で、市中感染型のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CA-MRSA) による小児死亡例がたて続けに報告された。同時期、ヨーロッパ、オーストラリア等でも市中感染型 MRSA が分離・報告され、さらに病原菌の特徴も明らかとなり、グローバル感染症として世界の注目を集めるようになった。市中感染型 MRSA は、従来の MRSA (院内感染型 MRSA; HA-MRSA) とは由来の異なる MRSA で、Panton-Valentine ロイコシジン (PVL) と呼ばれる白血球破壊毒素を産生し、多くの場合 IV 型のメチシリン耐性領域 (type IV SCC*mec*) をもつ。ただし、遺伝学的には複数の異なったクローンからなりたっていて、大陸特異的である。解析には必須遺伝子群塩基配列解析 (MLST)、発現調節遺伝子 (*agr*) やプロテイン A 遺伝子 (*spa*) の反復配列解析、毒素遺伝子パターン解析などが用いられる。現在、ヨーロッパに 1 種類、米国に数種類、そしてオセアニアに 2 種類、アジアに 2 種類の流行クローンが確認されている。薬剤感受性は流行クローンによって異なり、ペニシリン・セフェム以外の多くの抗菌薬に感受性を示す場合もある。このような市中感染型 MRSA は多くの場合、皮膚、軟部組織の感染症と関連し、小児に多くみられる。一方で、症例数は少ないが、より深刻な壊死性肺炎、菌血症が増加傾向にある。わが国の市中感染型 MRSA は、欧米の流行例とは様相が異なり、PVL 陰性株が圧倒的に多く、遺伝学的に多様である。稀に分離される PVL 陽性の市中感染型 MRSA は、欧米の主要型よりもオセアニア型に共通点が多い。PVL 陽性の市中感染型 MRSA の感染は健康な若者にも拡大している。世界分布調査、高い感染リスクグループ・地域の特定、そして詳細な感染発症メカニズムの解析が進行中である。

**Key words:** community-acquired infection, MRSA, Panton-Valentine leukocidin, staphylococcal cassette chromosome *mec*, multilocus sequence typing

黄色ブドウ球菌は皮膚・軟部組織疾患 (SSTIs) の代表的な原因菌で、伝染性膿痂疹 (とびひ)、毛包炎、せつ (フルンケル)、よう (カルブンケル)、皮下膿瘍などの表在性皮膚疾患、そして蜂窩織炎 (フレグモーネ)、ひょう疽 (フェロン) などの深在性皮膚疾患を惹起する<sup>1,2)</sup>。また、敗血症、感染性心内膜炎、肺炎、骨髄炎、髄膜炎などの深部感染症をおこすほか、毒素性ショック症候群 (TSS)、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS)、新生児 TSS 様発疹症 (NTED)、食中毒などの毒素性疾患と関連する<sup>1-3)</sup>。

黄色ブドウ球菌はさらに、院内環境に対してきわめて高い適応能力をもった耐性菌として penicillin の発見以後、人類の脅威になり続けてきた。1960 年代からはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が注目されるようになり<sup>4,5)</sup>、1980 年代にはわが国でも各地の病院、高齢者施設などで MRSA パニックが出現した。現在も新生児集中治療室 (NICU) での感染や易感染者の感染は依然深刻な状態にあり、予断を許さない。従来

このような院内感染型 MRSA (hospital-acquired MRSA; HA-MRSA) は病院から家庭や職場などの市中に運ばれた場合、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) などによって駆逐され、消滅するものと考えられてきた。

しかし、1981 年に米国で市中で感染をおこす MRSA が報告されて以後、当該 MRSA は市中感染型 MRSA (community-acquired MRSA; CA-MRSA) と呼ばれ<sup>6)</sup>、従来の (院内感染型) MRSA とは区別して研究されるようになった (Fig. 1)。このような中で、1997 年から 1999 年にかけて米国ミネソタとノースダコタで市中感染型 MRSA による小児の肺炎・敗血症での死亡例がたて続けに発生<sup>7)</sup>、市中感染型 MRSA の研究が一段と加速され、注目されるようになった。1999 年にはフランスでも市中感染型 MRSA が分離され<sup>8)</sup>、各国での市中感染型 MRSA の特徴、そして市中感染型と院内感染型の鑑別が明白になって市中感染型 MRSA 感染症がグローバル感染症として世界の注目を集めるようになった<sup>9)</sup>。

\*新潟県新潟市旭町通 1 番町 757 番地

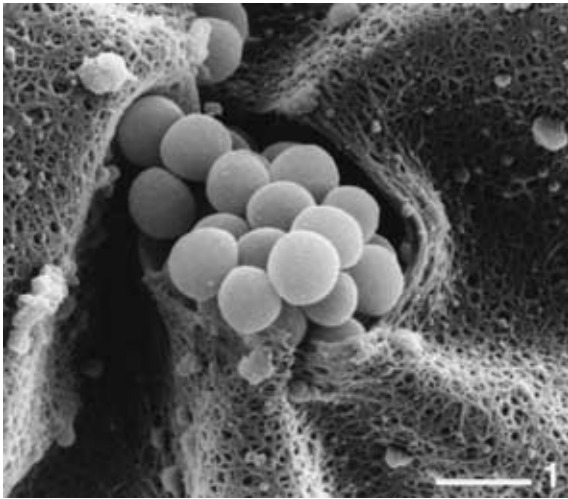


Fig. 1. Scanning electron micrograph showing the PVL positive community-acquired MRSA isolated from Japan.  
Bar = 1  $\mu$ m.

市中感染型 MRSA は現在、北米、ヨーロッパ、オセアニア、アジアなどに分布している<sup>9,10</sup>、わが国でも分離されるようになった<sup>11</sup>。市中感染型 MRSA の細菌学的な特徴は、白血球破壊毒素の一種である Panton-Valentine ロイコシジン (Panton-Valentine leukocidin; PVL) を産生することである<sup>9</sup>。また、IV 型メチシリン耐性領域カセット (staphylococcal cassette chromosome *mec*; *SCCmec*) をもつことが多い<sup>9</sup>。このような市中感染型 MRSA を「true CA-MRSA」と呼ぶ提案もある<sup>12</sup>。わが国では馴染みが薄かった市中感染型 MRSA とその感染症について、PVL 陽性株に焦点を置き、最新情報をまとめた。

## I. 市中感染型 MRSA の診断

### 1. 臨床的な診断

市中感染型 MRSA は、家庭や学校、職場など通常医療現場と接点のない市中で分離される MRSA で、従来からいわれてきた MRSA 感染のリスク因子が該当しない患者から分離された MRSA をいう。ちなみに、MRSA 感染のリスク因子とは<sup>14,9,13</sup>：

- 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

をいう。そのうえで、市中感染型 MRSA 感染のリスク因子が提案された。まず、

- ①ドラッグ注射
- ②抗菌薬使用
- ③基礎疾患 (糖尿病、悪性腫瘍、慢性皮膚疾患)

が指摘された<sup>14,15</sup>。しかし、近年はこのようなリスク因子が該当しない健常人の感染が注目されている<sup>16-18</sup>。感染リスクの高い環境として、

- 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地域住民
- ⑦感染者のいる家庭

など、かつ不潔な環境があげられた。特に、感染者あるいは保菌者がルームメイト、家族、友人にいる場合に感染の確率が高くなる。国や大陸などの地理的な要因も大きく影響している。

なお一般的には、市中感染型 MRSA 感染は小児に多く、主に皮膚・軟部組織疾患 (SSTIs) に関連すると考えられている<sup>19</sup>。現時点では血流感染、壊死性肺炎は稀で、限られた状況下での感染と思われる。

### 2. 細菌学的な診断

①市中感染型 MRSA がもつ最も特徴的な遺伝子は、病原性に関係するアクセサリー遺伝子の PVL 遺伝子 (*lukS-PV-lukF-PV*) で、これを PCR で確認する<sup>20</sup> (Fig. 2)。陽性率は 77~100%<sup>9,13</sup>。院内感染型 MRSA の場合の陽性率は 0~4% である<sup>9,13</sup>。血清学的な診断法は確立していない。

②薬剤耐性に関係するアクセサリー遺伝子領域であるメチシリン・セフェム耐性 IV 型 *SCCmec* を PCR で確認する<sup>21,22</sup>。関連性は 85~100%<sup>9,13</sup> (台湾では 18%<sup>23</sup>)。院内感染型 MRSA の場合の IV 型 *SCCmec* 陽性率は 0~12%<sup>9,13</sup>。なお、*SCCmec* については I 型から V 型 (I, IIa, IIb, III, IVa, IVb, IVc, IVd, V) が知られている<sup>21-25</sup>。

薬剤感受性パターンについては、ペニシリン・セフェム以外の薬剤に感受性であることが特徴といわれている。しかし、大陸・地域によって異なる。例えばヨーロッパでは fusidic acid (FA) 耐性が市中感染型 MRSA のマーカーとして注目されている<sup>9,12</sup>。また台湾では erythromycin (EM), clindamycin (CLDM) に耐性である<sup>23</sup>。

③大陸特異性や地域特異性あるいは家族内感染をみる場合には、パルスフィールドゲル電気泳動解析 (PFGE)<sup>9,26,27</sup>、必須遺伝子群塩基配列解析 (multilocus sequence typing; MLST)<sup>9,28</sup>、あるいは必須遺伝子群制限酵素切断パターン解析 (multilocus restriction fragment typing; MLRFT)<sup>26</sup> によって、housekeeping gene を含むゲノム DNA 情報を調べ、既知の CA-MRSA 情報をもとに比較解析する。プロテイン A 遺伝子 (*spa*)<sup>29</sup> やコアグラゼ遺伝子 (*coa*)<sup>30</sup> の解析もより簡便な方法として近年注目されてきた。

④さらに詳細な病原性と疫学情報を得るために、ゲノム上に散在する PVL 遺伝子以外の病原性遺伝子を PCR で解析する<sup>9</sup>。

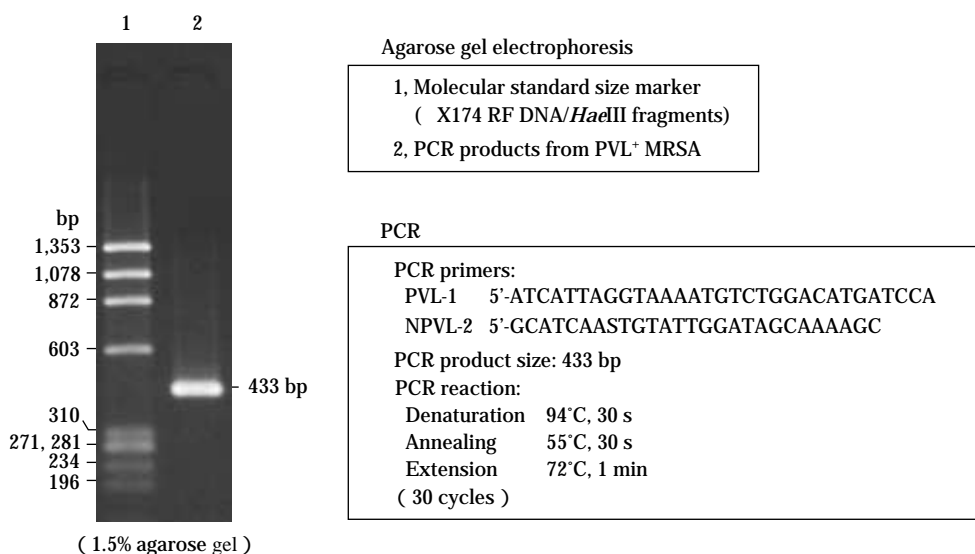


Fig. 2. Detection of the PVL genes (*lukS-PV-lukF-PV*) by PCR.  
PCR primers are from ref. 20.

## II. グローバル感染の現状

PVL 陽性の市中感染型 MRSA は米国, ヨーロッパ, オセアニア, そしてアジアで報告され, 解析されてきた<sup>9-11,31</sup> (Fig. 3, Table 1)。大陸特異性が顕著で, それぞれの大陸で独自の異なった流行クローンが出現したと考えられている。なお, カナダや中近東のように市中感染型 MRSA の報告の中には PVL 遺伝子や SCC*mec* 型などのアクセサリ-遺伝子の解析, あるいはゲノム DNA 情報の解析がなされていない例も多い<sup>31-33</sup>。また, PVL 陰性の市中感染型 MRSA の報告もある<sup>13,34</sup>。

### 1. 米国

米国では, アラスカ, カリフォルニア, ハワイ, シカゴ, ミズーリ, ミネソタ, ノースダコタ, ミシシッピ, ロードアイランド, コーパスクリスティ, ヒューストン, バーモント, テキサスで報告されている<sup>35-39</sup>。小児の感染は急増中で, テキサスでは 2001 年の患者数は 2000 年の 2.8 倍, 1999 年の 13.9 倍に増加した<sup>37</sup>。その他に, スポーツ, 刑務所, 陸軍や海軍, 同性愛者での感染が明らかになってきた<sup>16,26,31,40,41</sup>。また, アメリカインディアン, アラスカ原住民, そしてハワイ島民に多い傾向が指摘された<sup>17,39</sup>。

PVL 陽性流行クローンの MLST は 1, 8, 30, 59, 72 型などで, 多様なクローン (少なくとも 5 クローン) が米国に分布する<sup>26</sup>。このうち, 最も主要なクローンの MLST は 8 型で, 刑務所 (囚人), 運動選手, 小児, そして男性同性愛者 (MSM) より分離される場合が多い。ミネソタ, ノースダコタで発生した小児 4 死亡例 (1997~1999 年) のクローンは MLST 1 型であった<sup>9</sup>。カリフォルニアと北西部で分離される主要な MLST は 59 型である<sup>26</sup>。アラスカのアメリカインディアン (2003 年調査)

や, ハワイ島民 (ハワイ原住民, ポリネシア, ミクロネシア, メラネシア系住民), (2001~2003 年の調査) も高い感染リスクにあることがわかった<sup>17</sup>。アラスカの主要な MLST は 30 型であった。

一方, 運動競技では健康な若年層での感染拡大が懸念されている。大学女子バレー選手や男子フットボール選手で感染の報告があるほか, フェンシング, ラグビー, レスリングなどのスポーツ選手間での感染の報告がある<sup>31</sup>。また, 米軍訓練生でも約 10% で感染が確認されている<sup>16</sup>。

地域での疫学調査が報告された。ミネソタで行われた調査<sup>13</sup> (2000 年) では, 全 MRSA 感染症の 12% が市中感染型 MRSA で, そのような市中感染型 MRSA の 75% が皮膚, 軟部組織感染症 (SSTIs) と関連した。また, 77% が PVL 陽性であった。

サンフランシスコでは刑務所の囚人と皮膚, 軟部組織感染症の専門病院で外科処置をうけた外来患者を対象に調査が行われた (1997~2002 年)<sup>6</sup>。囚人から分離される MRSA の 70% が PVL 陽性であった。また, 外来患者からの MRSA を調べたところ 69% が PVL 陽性であった。PVL 陽性株に関しては 9 種類のサブクローンが確認された。このうちの 1 種類のサブクローンは多剤耐性菌でペニシリン・セフェム耐性の他に, ciprofloxacin (CPFX), EM, tetracycline (TC) にも耐性を示した。また, PVL 陽性株の 24% で存在した。囚人を対象に調査した結果では, PVL 陽性株の主な MLST は 8 型と 30 型で, その出現パターンが顕著に変動していることがわかった。MLST 30 型の場合には 1997 年に出現し, 1998~2000 年に 50% を占めるまでに増加したが, その後減少し, 2002 年には 14% になった。一方, MLST 8 型は 2001 年

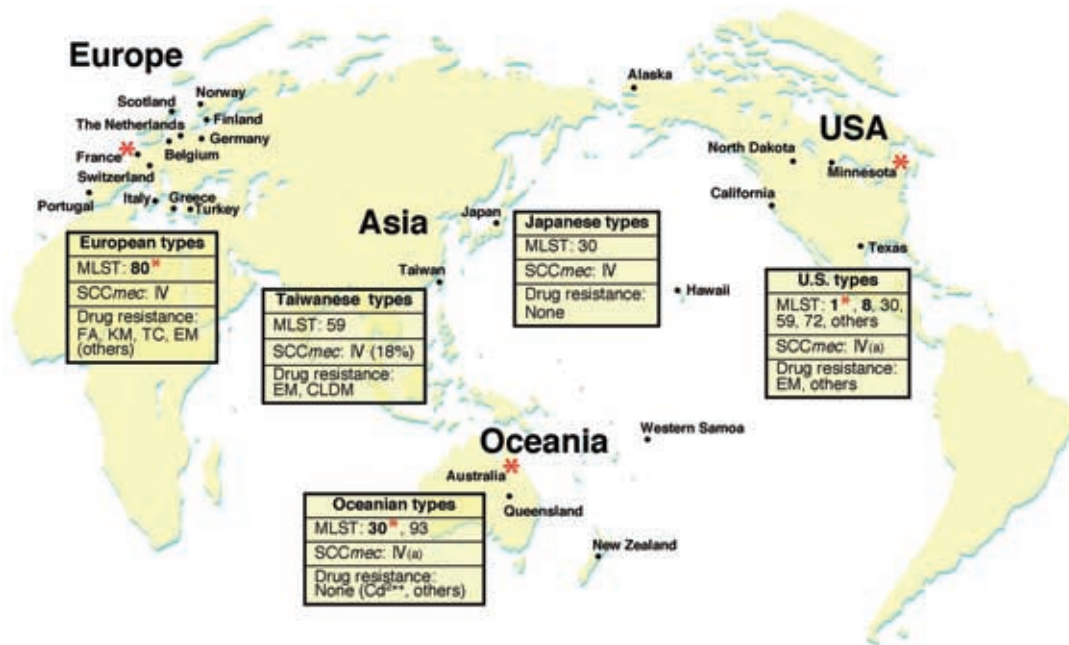


Fig. 3. Global distribution of PVL positive community-acquired MRSA. Major types of MLST are shown in the figure. The symbol ( \* ) indicates infection with fatal cases ( 4 cases in USA, 2 cases in France, and 1 case in Australia ). For drug resistance, only resistance to non- $\beta$ -lactam antimicrobial agents is described. Data are from refs. 8, 9, 12, 31, 42, 43, 54, 55 for Europe, refs. 9, 17, 26, 31, 35 ~ 39 for USA, refs. 9, 34, 44 for Oceania, and refs. 10, 11 for Asia.

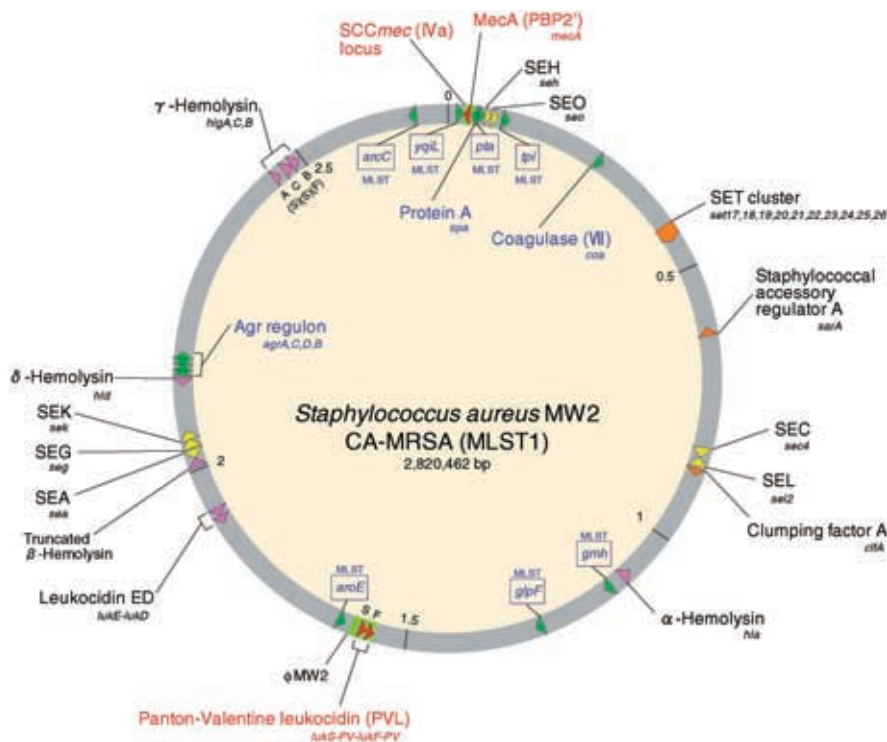


Fig. 4. Location of the virulence, drug resistance, or typing genes on the genome map of the PVL positive community-acquired MRSA ( USA North Dakota isolate with MLST type 1 ). The genes used for typing, including the housekeeping genes for MLST, *spa*, and *coa*, are shown in blue color, inside the genome map ( GenBank accession number, BA000033 ) The PVL genes( *lukS-PV-lukF-PV* ) are located on a prophage, and *SCCmec* locus on a movable element( red color ) Data on the genome sequence are from ref. 53.

Table 1. Summary of typing and virulence-related genetic information on the representative PVL positive community-acquired MRSA strains isolated worldwide

Types or genes	CA-MRSA strains					
	Europe	USA		Oceania		Asia
		Minnesota, etc.	Common type	Australia, New Zealand, Western Samoa	Australia / Queensland	Taiwan
<b>Types</b>						
MLST type						
ST	80	1	8	30	93	59
<i>arcC</i>	1	1	3	2	6	19
<i>aroE</i>	3	1	3	2	64	23
<i>glpF</i>	1	1	1	2	44	15
<i>gmk</i>	14	1	1	2	2	2
<i>pta</i>	11	1	4	6	43	19
<i>tpi</i>	51	1	4	3	55	20
<i>yqiL</i>	10	1	3	2	51	15
<i>agr</i> allele	3	3	1	3	3	ND
<i>spa</i> type	ND	UJJJFE	YHGF MBQBLO	19	ND	ND
Coagulase type	ND	VII	III	IV	ND	ND
SCC <i>mec</i> type	IV	IVa	IV	IVa	IV	IV ( 18% )
<b>Genes</b>						
<b>Leukocidins</b>						
<i>lukS-PV-lukF-PV</i> ( PVL )	+	+	+	+	+	+
<i>lukE-lukD</i>	+	+	+	+	-	ND
<i>lukM</i>	-	-	-	-	-	ND
<b>Hemolysins</b>						
<i>hla</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>hlb</i>	-	-	-	-	-	ND
<i>hlg</i>	-	-	-	+	-	ND
<i>hlg-v</i>	+	+	+	-	-	ND
<i>hld</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Staphylococcal enterotoxins</b>						
<i>tst</i>	-	-	-	-	-	ND
<i>sea</i>	-	+	-	-	-	ND
<i>seb</i>	-	-	-	-	-	ND
<i>sec</i>	-	+	-	-	-	ND
<i>sed</i>	-	-	+	-	-	ND
<i>see</i>	-	-	-	-	-	ND
<i>seg</i> *	-	-	-	+	-	ND
<i>seh</i>	-	+	-	-	-	ND
<i>sei</i> *	-	-	-	+	-	ND
<i>sej</i>	-	-	+	-	-	ND
<i>sek</i>	-	+	-	-	-	ND
<i>sem</i> *	-	-	-	+	-	ND
<i>sen</i> *	-	-	-	+	-	ND
<i>seo</i> *	-	-	-	+	-	ND
<b>Exfoliative toxins</b>						
<i>eta</i>	-	-	-	-	-	ND
<i>etb</i>	-	-	-	-	-	ND

\* , *egc* gene cluster. Data are from refs. 9, 10, 27, 52

4月まで検出されなかったが、その後劇的に増加して同年に31%を占め、2002年には67%にも増加した。同様の変動は外来患者でも認められている。

ロサンゼルスでも2002年に、同一スポーツチーム内で

の感染、男性同性愛者(MSM)間での感染、そして刑務所内での囚人の集団感染(928名)と3つのMRSA皮膚疾患流行例が報告された<sup>40)</sup>。囚人の場合には当初、毒ゲモにかまれたと思われたが、MRSA感染であることがわ

かった。また、入院した囚人の中には、初期の皮膚疾患が菌血症、心内膜炎、骨髄炎まで進行した例があった(39/66)。この時のMRSAは同一クローンで、ニューキノロンに耐性であった。感染リスク因子の可能性として、運動器具、タオル、ベンチ、個人用具の共有があげられた。

## 2. ヨーロッパ

ヨーロッパではフランス、フィンランド、スコットランド、ノルウェー、スイス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、オランダ、ポルトガル、トルコで報告されている<sup>9,12,31,42,43</sup>。最初の事例はフランスで、1999年に報告された<sup>8</sup>。ヨーロッパの市中感染型MRSAは大陸特異的で、1種類のPVL陽性クローン(MLST 80型)だけが流行していて、少なくともフランス、スイス、オランダなどに感染が拡大した可能性が考えられている<sup>8,9</sup>。そのクローン中には少なくとも7種類以上のPFGEサブタイプが存在する<sup>9</sup>。同一クローンの流行のためか、PVL陽性率は100%と考えられてきた。しかしPVL陰性株の報告も増え始めた。スイスでは、とびひから表皮剥奪毒素A(ETA)陽性(PVL陰性)の市中感染型MRSAが分離されている<sup>43</sup>。

## 3. オセアニア

オセアニアではオーストラリア、ニュージーランド、西サモア諸島に分布する<sup>9,44</sup>。最初の市中感染型MRSAの分離例は1993年で、西オーストラリアで報告され、WA CMRSAと呼ばれた。WA CMRSAは5種類に細分されている。

また、2種類のPVL陽性クローン(MLST 30, 93型)が存在している。一つは、オーストラリア/クィーンズランドのポリネシア原住民を中心に感染拡大したMLST 93型である。もう一つは西サモアから広まったと考えられているMLST 30型(WSPCクローン)で、ニュージーランド、西サモア島民での感染が多い。オーストラリア北部でも感染者の多くは原住民であった。

オーストラリアの場合、PVL遺伝子は一部の市中感染型MRSAにしか見いだされず、PVL遺伝子の存在と病原性に相関がみられない<sup>34</sup>。

## 4. アジア

中国、香港、シンガポール、台湾、日本で報告されたが、PVL遺伝子の記述は少ない。台湾で皮膚、軟部組織疾患の小児から分離された菌株<sup>10</sup>は、PVL陽性、MLST 59型で、EMとCLDMに耐性であった。SCCmecは18%がIV型で、その他は不明であった。PFGEでは65%が同一クローンであることを示したが、他は異なっていた。韓国ではPVL陽性、MLST89型株が分離された(J. YIら、2004)。

わが国では皮膚疾患から>10%の頻度でMRSAが分離される。新潟でも小児のとびひから分離された黄色ブドウ球菌の10~20%が市中感染型MRSAであった。ただしほとんどがPVL陰性で、遺伝学的にも多様である。

稀に分離されるPVL陽性クローン<sup>11</sup>はMLST 30型で、オセアニアのMLST 30型に多くの性状が類似していた。しかしIV型SCCmecのサブタイプは異なり、同一ではない。ペニシリン・セフェム以外の抗菌薬には感受性である。

## III. PVL陽性市中感染型MRSAによる主な感染例

### 1. 重症感染症

重症例(壊死性肺炎)が、米国(死亡例4例)<sup>7</sup>、フランス(死亡例2例)<sup>7</sup>、オーストラリア(死亡例1例)<sup>44</sup>で相次いで報告された。

米国ミネソタとノースダコタで発生した感染は最も深刻な例である(CDC)。1997年から1999年にかけて、MRSA感染リスクのない4名の小児(12カ月から13歳)が市中感染型MRSAに感染し死亡した。1例目はミネソタに住む7歳の女児で、1997年に39.5の発熱と右の股関節の痛みで入院した。Cefazolin(CEZ)にて治療を開始したが、血液と関節液からMRSAが検出されvancomycin(VCM)に変更した。しかし呼吸不全となり、肺出血をおこし(入院5週後に)死亡した。2例目はノースダコタの16カ月の女児で、1998年に40.6の発熱、けいれん、発赤で入院、CEZにより治療を開始したが、来院後2時間で心停止した。血液と髄液からMRSAが検出された。3例目はミネソタの13歳の女児で、1999年に発熱、喀血、呼吸不全で入院。Ceftriaxone(CTRX)とnafcillinにて治療を開始、5時間後に血圧低下を来し、VCMとcefotaxime(CTX)に変更。血液、痰、胸水からMRSAが検出された。入院7日目に脳浮腫と多臓器不全で死亡。左肺に出血性壊死を認めた。4例目はノースダコタの12カ月の男児で、1999年に40.6の発熱、発赤で来院。右の肺炎、胸水を認めた。VCMとcefuroxime(CXM)にて治療を開始。呼吸不全と血圧低下で入院3日目に死亡。血液培養は陰性であったが、胸水からMRSAが検出された。右肺に多数のグラム陽性菌と出血を伴った壊死性肺炎を認めた。

フランスでの14症例の調査では、11症例は皮膚・軟部組織感染であったが、1999年の2症例が壊死性肺炎であった。1例目はパリ在住の67歳男性で、入院後、血液と気管支吸引痰の培養が陽性であった。2例目はナント在住の17歳男性で、入院後、血液と気管支肺胞洗浄液の培養が陽性。Ofloxacin(OFLX)とEMにて治療。患者はともに急性呼吸窮迫症候群(ARDS)で死亡した。

オーストラリアでは重症肺炎が2症例報告された。1例目の2003年の症例は23歳の男性で、VCM投与で快復している。2例目の2004年の症例はアボリジニのやはりMRSA感染リスクのない21歳の男性で、発熱、喀痰を伴う咳で来院した。レントゲン所見では左肺の硬化がみられた。Amoxicillin/clavulanic acid(AMPC/CVA)を処方され帰宅した。2日後、悪寒、血痰で再来院、酸素飽和度79%、38.7の発熱、洞頻脈、血圧低下で入院した。挿

管,人工呼吸器の装着が行われ,CTRX,EMの静注,gentamicin(GM)とrifampicin(RFP)の単回投与が行われた。検査所見では,白血球減少,腎不全,アシドーシスがみられた。血液と痰よりグラム陽性球菌が検出されたため,flucloxacillin(MFIPC)が追加された。両肺に壊死性肺炎を認め,入院後48時間で死亡した。

オーストラリアではこのような壊死性肺炎が増加傾向にあると考えられている<sup>45)</sup>。また,菌血症も増加していて,1998年には9%であったが2001年には20%に増加した。市中感染型MRSA感染症の特徴が,敗血症,心内膜炎,転移性感染など黄色ブドウ球菌感染症に類似するとの考え方が示された。

## 2. 家族感染と乳児感染

フランスの調査で,市中感染型MRSAの家族内感染が2例明らかになった<sup>8)</sup>。1例目は2000年,リヨン在住の36歳の母親,9歳の息子,そして4歳の姪で,同一MRSAの感染をうけており,3名ともせつを発症した。疾患はすべて治癒。2例目は2001年,モンペリアル在住の27歳の母親と3カ月の息子で,母親は乳房膿瘍で,母乳の培養が陽性であった。乳児では胸水を認め,胸水培養も陽性であった。母乳を介する母子感染と結論された。乳児に壊死性肺炎を認めなかった。この理由として,母乳による感染(経口感染)で,吸入感染ではなかったからとの考え方が示された。母親はoxacillin(OXA),AMPC/CVA,I+Dにて治療。乳児は入院後OXAとGMで治療を開始し,その後VCMとGM投与。母子ともに完治。

## 3. 皮膚,軟部組織の感染(その他の国)

スイスで行われた皮膚,軟部組織感染症(多くは小児患者)の調査では,せつからの分離株(6株)はすべてPVL陽性であった<sup>43)</sup>。とびひの場合には3株のうち1株がPVL陽性であった。毛包炎からの1株はPVL陰性であった。ドイツではPVL陽性株が術後創傷感染,敗血症,肺炎などと関連した。皮膚疾患患者の鼻と皮膚から定着菌としても分離されている<sup>12)</sup>。米国で最も代表的な市中感染型MRSA感染症は皮下膿瘍である<sup>18)</sup>。台湾で行われた調査<sup>10)</sup>では,16名の皮膚・軟部組織疾患患者のうち,4人(25%)がせつあるいはようを,5人(約31%)が直腸周囲膿瘍を,5人(約31%)が顔面膿瘍を,2人(約13%)が腋窩膿瘍を発症していた。このうち3人は深部感染(副咽頭間隙膿瘍,左顎下腺膿瘍)を引き起こしていた。わが国ではとびひ(乳児患者)からPVL陽性株が分離されている<sup>11)</sup>。

## IV. PVL陽性黄色ブドウ球菌の感染

### 1. 疾患との関連

PVLの病原性については,黄色ブドウ球菌とその疾患でより詳細に解析されてきた<sup>46)</sup>。一般に,黄色ブドウ球菌がPVLをもつ割合は<5%である。各疾患部位から分離された黄色ブドウ球菌についてPVL陽性率を調べると,皮膚感染症の場合にはせつで最も高く86~93%で

あった。壊死性の感染では特に高い。蜂窩織炎では55%,皮下膿瘍で50%,そしてひょう疽(指の末節の指腹側の蜂窩織炎)で13%であった。表層毛嚢炎やとびひではPVL陽性株は分離されていない。PVL陽性黄色ブドウ球菌による皮膚疾患の場合には死亡例は報告されていない。皮膚疾患から肺炎への進展は不明である。

### 2. 重症例

市中肺炎(community-acquired pneumonia,CAP)では,黄色ブドウ球菌が原因の1~9%を占める<sup>47)</sup>。ICUに運ばれた市中肺炎例をみると約20%を占め,死亡率は5~20%あるいはそれ以上であった。成人では喀血は稀であるが,成人で喀血がある場合にはPVL陽性黄色ブドウ球菌が高率に分離され,死亡率も66%と高い。小児(そして若年患者)で発生すると顕著な喀血例を呈することがあり,そのような市中肺炎(壊死性出血性肺炎)の死亡率は75%に達する。この場合,PVL陽性株が85%と高率で分離される<sup>48)</sup>。黄色ブドウ球菌による壊死性肺炎へのPVLの役割が注目されている。一方,院内肺炎(nosocomial pneumonia)では黄色ブドウ球菌が原因菌の10%を占めているが,壊死は稀で,PVL陽性株も分離されない。しかし,大部分の患者は基礎疾患をもった高齢の易感染者で,死亡率は30~80%と高い。

感染性心内膜炎や縦隔炎といった深部感染症ではPVL陽性株は検出されない<sup>46)</sup>。ただし骨髄炎ではPVL陽性率が23%であった。また,血液から1例ではあるがPVL陽性の黄色ブドウ球菌が分離されている<sup>49)</sup>。尿路感染症,腸炎,毒素性ショック症候群(TSS)からはPVL陽性株は検出されていない。

PVL陽性株は,せつや市中肺炎などの皮膚の侵入や組織破壊を伴う黄色ブドウ球菌初発感染例で多く検出され,皮膚損傷後の感染や基礎疾患のある院内肺炎例では少ない傾向が指摘されている。

### 3. 家族感染と乳児感染

母子感染例がフランスで2001年に報告されている<sup>48)</sup>。この家族では両親ともPVL陽性株に感染していて慢性せつ症と診断された。母親の鼻径部,父親の外鼻孔,咽喉から同じPVL陽性株を分離。生後38日の乳児は胸膜肺炎と診断された。血液培養が陽性。乳児に壊死性肺炎は認めなかった。この乳児の感染は母乳による感染であると結論された。乳児はCTXとfosfomycin(FOM)で治療を開始,その後OXA,GM,RFPに変更。治癒した。

## V. 市中感染型MRSAの院内での流行

稀に市中感染型MRSAが院内で流行することがある。ノルウェーではICUで市中感染型MRSA(FA耐性株)の流行が確認された<sup>50)</sup>。米国ではミネソタ株と同一クローンによる院内流行が発生し,分娩後の女性が感染して乳房炎(多くは胸部膿瘍に進展),術後創傷感染,蜂窩織炎,膿疱症を発症した<sup>51)</sup>。オーストラリアでも市中感染型

MRSA による集団院内感染が発生している<sup>52)</sup>。

## VI. PVL 陽性流行クローンの解析

### 1. ゲノム解析

米国ノースダコタ (MW2 株) のゲノム配列が明らかにされた<sup>53)</sup> (Fig. 4)。この株の場合, MLST は 1 型<sup>9)</sup>, コアグラーゼは VII 型<sup>23)</sup>, *agr* はグループ 3 である<sup>9)</sup>。PVL 遺伝子 (*lukS-PV-lukF-PV*) はファージ  $\phi$ MW2 に存在していて, その溶原変換によって MRSA から PVL が産生される。SCC*mec* (IVa 型) とペニシリン・セフェム耐性遺伝子 *mecA* (ペニシリン結合タンパク PBP2 遺伝子) は移動性 DNA の上に存在している。ロイコシジン遺伝子は 2 組存在していて, 一つは上記の PVL 遺伝子で, もう一つはロイコシジン ED 遺伝子 (*lukE-lukD*) である。PVL とは異なり, ロイコシジン ED はほとんどの MRSA (95%) から産生される<sup>9)</sup>。3 種類のヘモリジン ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) 遺伝子が存在する。 $\gamma$  ヘモリジン遺伝子のうち, *hlgC* と *hlgB* は *lukS-lukF* で, ロイコシジン SF を構成する。エンテロトキシン (staphylococcal enterotoxin, SE) 遺伝子は, SEA, SEC, SEG, SEH, SEK, SEL, SEO をコードする 7 種類が存在した。*egc* (enterotoxin gene cluster; *seg*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo*) は存在しなかった。

### 2. 分子疫学解析

世界に分布する PVL 陽性市中感染型 MRSA は以下の方法で解析され, 分類されている (Table 1)。

#### 1) MLST 解析

世界中の流行クローンを区別・識別する標準的な解析法である<sup>28)</sup>。まず, 7 種類の housekeeping gene の部分塩基配列を PCR で増幅する (Fig. 5)。遺伝子はカルバメートキナーゼ (*arcC*), シキメートデヒドロゲナーゼ (*aroE*), グリセロキナーゼ (*glpF*), グアニレートキナーゼ (*gmk*), ホスフェートアセチルトランスフェラーゼ (*pta*), トリオースリン酸イソメラーゼ (*tpi*), アセチル CoA アセチルトランスフェラーゼ (*yqiL*) である (ゲノム上の位置は Fig. 4 参照)。各遺伝子増幅産物の塩基配列を決定し, MLST website (<http://www.mlst.net/>) に照合して既知の遺伝子配列番号を得, MLST 型を決定する。データベースが確立しており, 世界中の菌株と比較することができる。MRSA の場合 100 以上の番号が知られている。米国には主要な 8 型のほか, 1 型, 30 型など少なくとも 5 種類が知られている<sup>26)</sup>。ヨーロッパには 80 型が<sup>8,9,12,42,54)</sup>, オーストラリアには 93 型, 近隣島民には 30 型が存在した<sup>9)</sup>。このように PVL 陽性市中感染型 MRSA の場合には世界分布に大陸特異性が認められる (Fig. 3)。アジアでは成績が少ないが, 台湾では 59 型が分離された<sup>10)</sup>。わが国では 30 型が見いだされている<sup>11)</sup>。

なお, PVL 陰性の市中感染型 MRSA の場合には情報が少ないが, 多様なタイプが混在する。

#### 2) パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 解析

染色体 DNA を制限酵素 *SmaI* で切断し, PFGE で解析

する<sup>55)</sup>。各国あるいは大陸ごとに標準株が提案されていて<sup>9,26)</sup>, 世界規模での標準化はなされていない。PFGE は同一 MLST 型をさらに細分化する。家族内感染などの解析に適している (Fig. 6)。

#### 3) *agr* (accessory gene regulator) 調節遺伝子解析<sup>56,57)</sup>

皮膚・軟部組織感染症 (そして続く深部感染症) では, 感染した黄色ブドウ球菌はまず菌体表層の MSCRAMMs でマトリックス分子に粘着し, 好中球を浸潤させてヘモリジンなどの局所性毒素で破壊, フィブリノーゲン凝固系を活性化かつ融解し, プロテアーゼなどの分泌酵素でマトリックス構造を破壊, 補体や免疫グロブリンを破壊, さらに場合によってはアポトーシスを惹起する。内部に液性に近い状態の壊死性細胞成分などをもち, 周囲をフィブリンや浸潤細胞などのカプセルで囲まれたポケット状の膿瘍もこのようにして形成される。実は, ここで働く病原性因子の多くが *agr* レギュロンによって調節されている<sup>58)</sup>。

*agr* 調節領域では, RNA II (Fig. 7A で左向き) と RNA III (Fig. 7A で右向き) の 2 つの mRNA が合成される。RNA II 産物は AgrB, AgrD, AgrC, AgrA である。AgrC は膜貫通タンパクで, 細胞外ドメインがレセプターとして働き AgrB と AgrD の複合体 (オートインデューサー, AIP) が結合すると, 細胞内ドメインが活性化されてヒスチジンがリン酸化される。活性化された AgrC-P は次に AgrA をリン酸化して活性化する。活性化された AgrA-P は, 別な領域から作られた調節因子 SarA と結合すると正の調節因子となり, 自身の RNA II と RNA III の合成を高める。RNA III 内には  $\delta$  ヘモリジン遺伝子 (*hld*) があり, RNA III から  $\delta$  ヘモリジンが合成される (Fig. 7A)。同時に, RNA III は転写調節因子であり, クラス I とクラス III の分泌タンパク遺伝子の転写を高める。例えば, *hla* 遺伝子から  $\alpha$  ヘモリジンが, *spr* 遺伝子からセリンプロテアーゼが, *tst* 遺伝子から TSST-1 が産生される<sup>56)</sup>。また, クラス II 分泌タンパク遺伝子の転写を抑制し, 例えば *spa* 遺伝子からのプロテイン A の産生を抑制する<sup>56)</sup> (Fig. 7A)。PVL も *agr* レギュロンの支配下にあると考えられている。

*agr* 領域の中央には変異の蓄積が高い可変領域があり (Fig. 7A), I~IV の 4 種類の *agr* グループ (型) が知られていて, この型を分類に使用している<sup>57)</sup>。*agr* 調節系は発症の直接因子ではないが, 疾患との関連が示されてきた。例えば, SSSS 株と水疱性膿痂疹株は IV 型と, TSS 株 (TSST-1 産生株) は III 型と, 感染性心内膜炎は I 型と II 型に関連する<sup>56)</sup>。MRSA の場合<sup>9,13)</sup> には, III 型は市中感染型株に多く, 院内感染型株には少ない (あるいは検出されない)。II 型は院内感染型株で多く検出される。

#### 4) *spa* 解析

プロテイン A は大部分の黄色ブドウ球菌が表層にもつ小さな菌体結合タンパクで, IgG の Fc フラグメントに



## PCR primer

<p>Cabamate kinase:  <i>arcC</i>-Up 5'-TTGATTCAACCAGCGGTATTGTC  <i>arcC</i>-Dn 5'-AGGTATCTGCTTCAATCAGCG</p>	<p>Phosphate acetyltransferase:  <i>pta</i>-Up 5'-GTTAAAATCGTATTACCTGAAGG  <i>pta</i>-Dn 5'-GACCCTTTTGTTGAAAAGCTTAA</p>
<p>Shikimate dehydrogenase:  <i>aroE</i>-Up 5'-ATCGGAAATCCTATTTTCACATTC  <i>aroE</i>-Dn 5'-GGTGTGTATTAATAACGATATC</p>	<p>Triosephosphate isomerase:  <i>tpi</i>-Up 5'-TCGTTCATTCTGAACGTCGTGAA  <i>tpi</i>-Dn 5'-TTTGCACCTTCTAACAATTGTAC</p>
<p>Glycerol kinase:  <i>glpF</i>-Up 5'-CTAGGAACTGCAATCTTAATCC  <i>glpF</i>-Dn 5'-TGGTAAAATCGCATGTCCAATTC</p>	<p>Acetyl coenzyme A acetyltransferase:  <i>yqiL</i>-Up 5'-CAGCATAACAGGACACCTATTGGC  <i>yqiL</i>-Dn 5'-CGTTGAGGAATCGATACTGGAAC</p>
<p>Guanylate kinase:  <i>gmk</i>-Up 5'-ATCGTTTTATCGGGACCATC  <i>gmk</i>-Dn 5'-TCATTAAC TACAACGTAATCGTA</p>	

## PCR reaction

Denaturation: 95 °C, 1 min; Annealing: 55 °C, 1 min;  
 Extension: 72 °C, 1 min; 30 cycles

Fig. 5. PCR primers and the reaction used for MLST typing. The housekeeping genes used for MLST typing are shown in Fig. 4. PCR primers are from ref. 28.

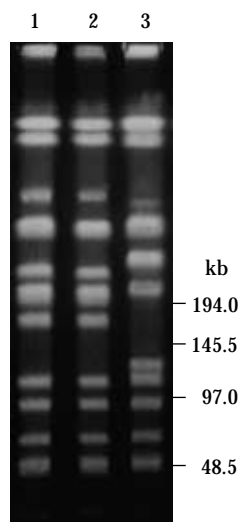


Fig. 6. Pulsed-field gel electrophoresis of community-acquired MRSA strains. Restriction enzyme used, *Sma*I. Lanes 1 and 2, clonal CA-MRSA strains; lane 3, CS-MRSA unrelated to the clonal strains.

結合する特性をもつ。遺伝子名は *spa*。MRSA の診断 (黄色ブドウ球菌の診断) に利用されている<sup>29,59)</sup>。この *spa* 遺伝子産物 (プロテイン A) の N 末端側寄りには IgG 結合ドメインが存在し, C 末端側には菌体結合ドメインが存在している。菌体結合ドメインのすぐ上流には, 多くの場合 24 塩基 (8 アミノ酸) からなる特異な反復配列

(SSR) が存在していて, IgG 結合ドメインをブドウ球菌から外側に伸ばす役割を担っているのではないかと考えられている<sup>59)</sup> (Fig. 8A)。

この反復配列 (SSR) は, 分離菌株によって塩基配列と反復数が異なることから疫学解析に利用されている<sup>59)</sup>。MLST 解析結果によく一致し, 簡便で標準的な解析法の一つとして評価されつつある。まず, SSR 領域を PCR で増幅し, 塩基配列を決定する。決定した反復配列について *spa* website (<http://tools.genomics.com>) に照合して既知の (repeat code) を得, コードを並べる (数は反復数に相当) と *spa* 型 (番号) がアサインされる。現在までに 60 以上の反復配列カセットと 500 以上の *spa* 型が知られている。*spa* 解析は MLST 解析に似るが, 操作が簡便であり, 市中感染型 MRSA の疫学に応用されている。

PVL 陽性の市中感染型 MRSA の場合, *spa* 解析は MLST 解析ほど普及していないが, オーストラリアの MLST 30 型が *spa* 19 型であること<sup>52)</sup>, 米国の MLST 1 型 (ミネソタ株) が *spa* (UJJFE), MLST 8 型が *spa* (YHGFMBQBLO) であること<sup>27)</sup> が報告されている。

5) SCC*mec* 解析

メチシリン・セフェム耐性の構造遺伝子 (*mecA*) はペニシリン結合タンパク (PBP2') をコードする。*mecA* は SCC*mec* と呼ぶ移動性 DNA 内に存在していて, 黄色ブドウ球菌の染色体 DNA に挿入されて存在する。この水平移動する移動性 DNA は両末端に同方向の反復配列

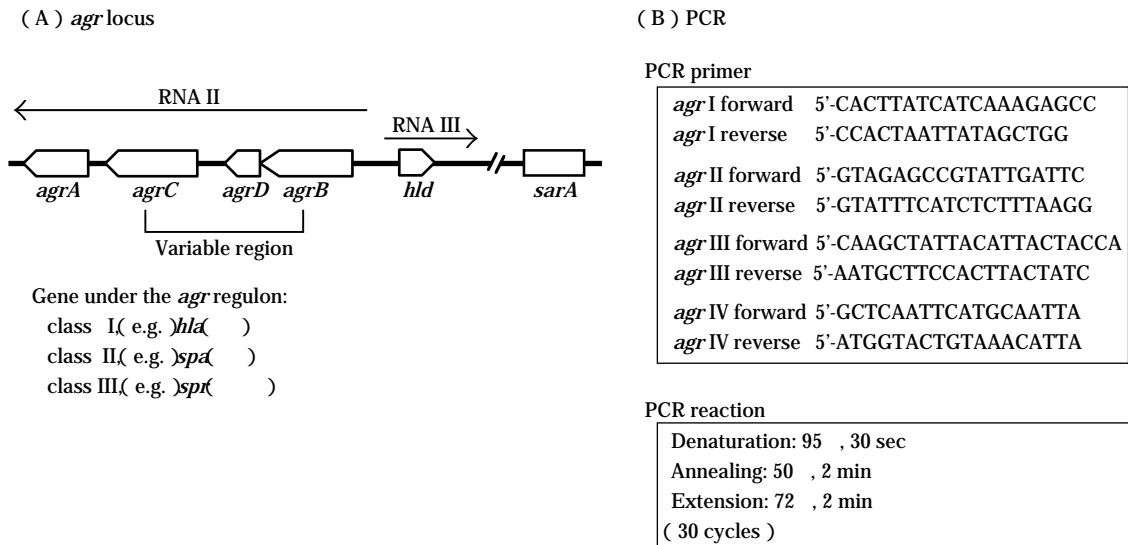


Fig. 7. Detection of the *agr* alleles by PCR. PCR primers are from refs. 57 ~ 59.

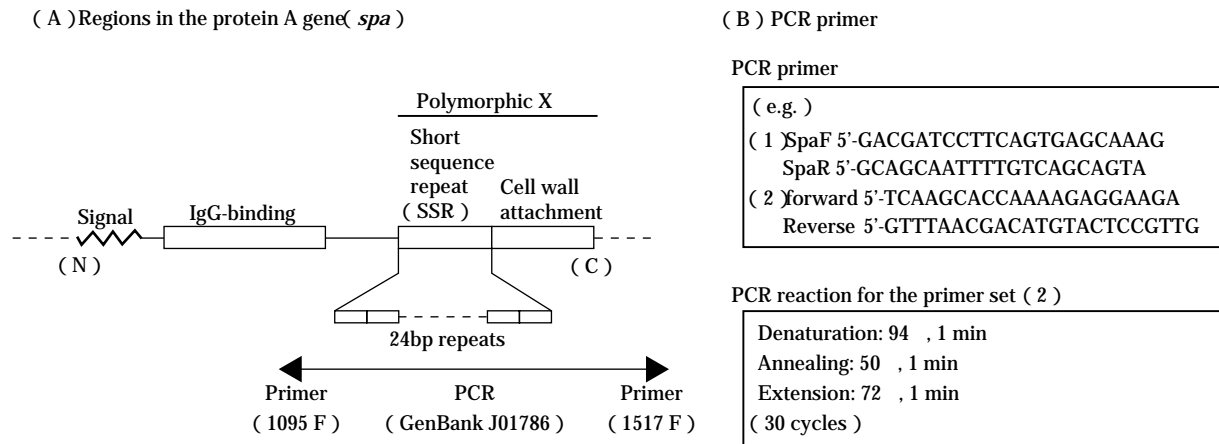


Fig. 8. The DNA region and PCR primers used for the *spa* typing. Data are from refs. 29, 60.

をもち、内部に *mecA* と移動機能を担当する遺伝子( *ccr* ) などをもつ。 *mecA* と *ccr* 以外の内部構造は変化に富む領域で、クローンごとに大きく異なる<sup>21-23,53</sup>。挿入配列 IS431 を介する gene rearrangement, EM と spectinomycin (SPCM) 耐性をコードする Tn554 あるいは EM, GM, kanamycin(KM)耐性をコードする Tn4001 などの薬剤耐性トランスポゾンの挿入がおこっている場合がある<sup>23</sup>。このような可変領域を PCR で検出することで、SCC*mec* を I, IIa, IIb, III, IVa, IVb, IVc, IVd, V 型に区別している<sup>21-25</sup>( Fig. 9 )。

一般に、IV 型( サブタイプ IVa )は PVL 陽性の市中感染型 MRSA に多く、院内感染型 MRSA には少ない<sup>13</sup>。わが国で検出された PVL 陽性市中感染型 MRSA も IV 型であった。ただし、台湾で分離された PVL 陽性市中感染型 MRSA (MLST 59 型)の場合は、IV 型は 18% のみで、他は不明であった<sup>10</sup>。PCR では分類が難しい場合がある。

PVL 陰性の市中感染型 MRSA の場合には解析例が少ない。IV 型が多い傾向にあるが、多様である可能性もある。

#### 6) コアグラーゼ型別

コアグラーゼは血漿のプロトロンビンに結合することで凝固を引き起こす。通常は市販キットを使ったウサギ血漿の凝固反応で検出する。I 型から VIII 型が知られている<sup>60</sup>。遺伝子配列を用いた解析では、PCR で増幅した後に *AluI* で切断し、切断パターンで区別する RFLP 法も報告されている<sup>60</sup>。この場合には 10 種類のパターンが区別されている。

米国の PVL 陽性ミネソタ株 (MLST 1) は VII 型であった<sup>23</sup>。オーストラリア PVL 陽性株 (MLST 30) は IV 型であった<sup>23</sup>。その他は不明。

近年、コアグラーゼ遺伝子( *coa* )解析が注目されている<sup>30</sup>。コアグラーゼ遺伝子( *coa* )の VNTR 領域には 81

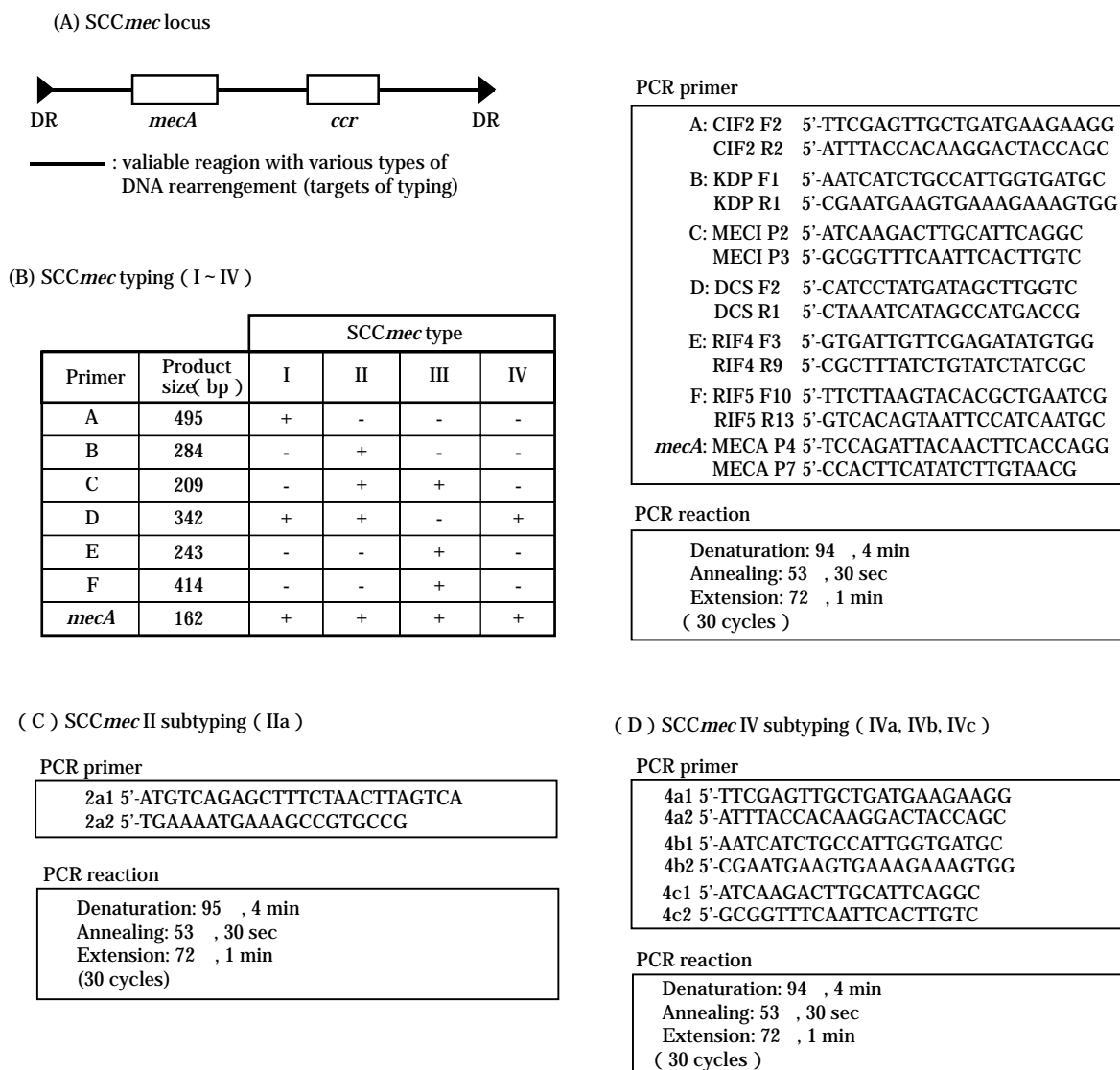


Fig. 9. The DNA region and PCR primers used for the *SCCmec* typing. Data are from refs. 21 ~ 25.

塩基の反復配列があり, *spa* 解析と同様で, 分子疫学解析に利用可能であることが示されつつある<sup>30)</sup>。

#### 7) 外毒素パターン解析 : (1) 細胞膜障害毒素

黄色ブドウ球菌が産生する主な外毒素の一つは細胞膜障害活性をもった毒素である。赤血球を溶解する毒素をヘモリジンと呼び, 白血球を溶解する毒素をロイコシジン (Luk) と呼ぶ<sup>61,62)</sup>。このグループの毒素はアクセサリ毒素であって, 特別な臨床症状と関連しないと考えられてきた<sup>61)</sup>。しかし, 近年市中感染型 MRSA と PVL が関連することから, PVL は特定の臨床症状と関連する膜障害毒素ではないかと考えられるようになった<sup>9,46,62)</sup>。

ヘモリジンでは  $\alpha$  ヘモリジン (遺伝子 *hla*),  $\beta$  ヘモリジン (遺伝子 *hlb*),  $\gamma$  ヘモリジン (遺伝子 *hlg*),  $\gamma$  ヘモリジン variant (遺伝子 *hlg-v*),  $\delta$  ヘモリジン (遺伝子 *hld*) が知られている<sup>56,61)</sup>。ヒト分離株の場合  $\beta$  ヘモリジ

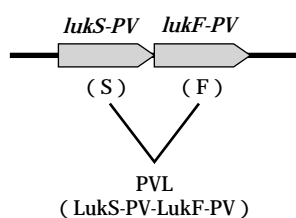
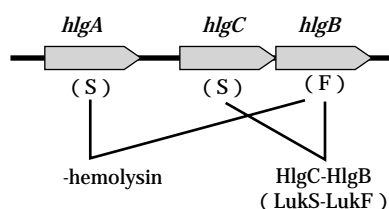
ン産生は稀で, ミネソタ株の場合には  $\beta$  ヘモリジン遺伝子の変異していた<sup>53)</sup> (Fig. 4)。また,  $\gamma$  ヘモリジンは HlgA (S 成分) と HlgB (F 成分) からなる 2 成分毒素である (ヘモリジン活性が強く, ロイコシジン活性は非常に弱い)<sup>61,62)</sup> (Fig. 10)。

ヘモリジンと PVL 陽性市中感染型 MRSA の特別な関連は指摘されていない。ただ地域差はあり, *hlg-v* は欧米クローンに見いだされ, *hlg* はオセアニアクローンに見いだされる<sup>9)</sup>。

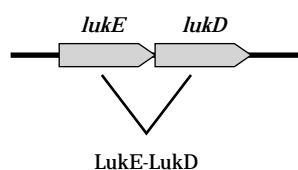
ロイコシジンは S と F の 2 成分から構成される毒素である<sup>62)</sup> (Fig. 10)。この中で, PVL はせつと関連する毒素である<sup>46)</sup>。また, 皮膚や粘膜に壊死を惹起する毒素として最も注目されている。PVL は LukS-PV と LukF-PV で構成されていて, LukS-PV が細胞膜表面のレセプター GM<sub>1</sub> に結合し, さらに LukF-PV が結合して孔を形成すると考

## Bicomponent toxins

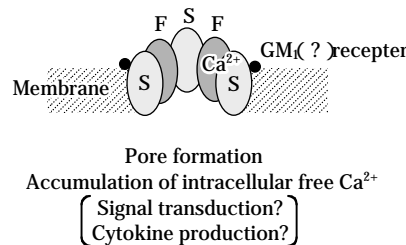
(A) PVL

(B)  $\gamma$ -hemolysin

(C) Leukocidin ED



(D) SF complex on the membrane



S: slow mobility in ion-exchange chromatography  
F: fast mobility in ion-exchange chromatography

Fig. 10. The gene organization and molecular function of the *S. aureus* bicomponent toxins, PVL,  $\gamma$ -hemolysin (or leukocidin SF), and leukocidin ED. Data are from refs. 63, 64.

えられている<sup>61</sup>。好中球やマクロファージを溶解し、赤血球は溶解しない。一方、 $\gamma$ ヘモリジン遺伝子領域から産生される HlgB と HlgC もロイコシジンを形成する(ヘモリジン活性は弱い)。複雑なことに、S と F は相互に結合して毒素を形成するので、PVL 遺伝子と  $\gamma$ ヘモリジン遺伝子領域をもつ場合には、合計 6 種類の毒素ができてしまう<sup>61</sup>(Fig. 10 参照)。なお、PVL は黄色ブドウ球菌の臨床分離株の数%で検出されるだけであるが、 $\gamma$ ヘモリジンは >99% で検出される<sup>61</sup>。PVL (LukS-PV-LukF-PV) や HlgB-HlgC の他に、LukE と LukD もロイコシジン (LukE-LukD) を形成する<sup>61,62</sup>。

流行性の市中感染型 MRSA は PVL を高率でもち、院内感染型 MRSA ではきわめて少ないことから、PVL は市中感染型 MRSA の重要な病原因子ではないかと考えられている<sup>9,13,63,64</sup>。これに対して、LukE-LukD は市中感染型 MRSA でも院内感染型 MRSA でも同様に 95% で存在すると報告されている<sup>13</sup>。LukE-LukD がとびひに関連するとの報告がある<sup>65</sup>。

なお、PVL 遺伝子はファージに存在していて、PVL は溶原変換した黄色ブドウ球菌(または MRSA)から産生される。PVL ファージは  $\phi$ PVL,  $\phi$ SLT,  $\phi$ MW2 (MLST 1, 米国ミネソタ株由来)の 3 種類が知られていて、塩基配列が決定されている<sup>53,62,66,67</sup>。ATCC49775 株は  $\phi$ PV8 をもち<sup>68</sup>。

## 8) 外毒素パターン解析:(2) スーパー抗原毒素

もう一つの主な外毒素はスーパー抗原活性をもった毒素で、毒素性ショック症候群 (TSS)<sup>70</sup>や新生児 TSS 様発疹症 (NTED)<sup>69</sup>と関連する。その内のエンテロトキシン (SE)は食中毒とも関連する<sup>61</sup>。スーパー抗原毒素は少なくとも 16 種類が報告されている。TSST-1, SEA, SEB, SEC, SED, SEE, SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEM, SEN, SEO, SEP, SEQ である<sup>56,72</sup>。SEU (putative toxin)あるいは SET (exotoxin)も考慮されている<sup>71,72</sup>。この中で、(月経および非月経)TSS や NTED と最も関連するのは TSST-1 である<sup>73-76</sup>。TSS の場合には、SEA, SEB, SEC, SEG, SEI も強い関連が指摘されてきた<sup>75-77</sup>。近年、さらに SEG, SEI, SEM, SEN, SEO の遺伝子がクラスター (*egc*)をなしていることが明らかになったが<sup>9,72</sup>、わが国の TSS や NTED 関連株にも存在している。

PVL 陽性市中感染型 MRSA とこのようなスーパー抗原毒素パターンに強い関連性は認められておらず、TSST-1 はいずれの PVL 陽性クローンでも陰性である<sup>9</sup>。また、ヨーロッパクローンではその他のスーパー抗原毒素も見いだされない<sup>9</sup>。これに対して米国のクローンには TSST-1 以外のスーパー抗原毒素がいろいろなパターンで見いだされる<sup>9</sup>。例えば(非月経)TSS から分離されたアラバマ株(黄色ブドウ球菌)は SCC*mec* をもち

Table 2. Drug susceptibility of the representative PVL positive community-acquired MRSA strains isolated worldwide

Antimicrobial agents	Drug susceptibility *1		
	Asia, Taiwan	Europe *2	USA and Oceania *3
Oxacillin	<b>R</b>	<b>32</b>	<b>64(16-64)</b>
Penicillin	<b>R</b>	<b>8</b>	<b>16(4-32)</b>
Gentamicin	<b>R</b>	1	1
Kanamycin	ND	<b>128</b>	2
Tetracycline	ND	<b>16</b>	0.25(0.25-32)
Minocycline	ND	0.25	0.25(0.25)
Ciprofloxacin	S	ND	ND
Ofloxacin	ND	0.12	0.25(0.12-1)
Vancomycin	S	0.5	0.5(0.5-1)
Teicoplanin	ND	0.5	0.5(0.25-0.5)
Erythromycin	<b>R</b>	<b>128</b>	0.5(0.25-128)
Clindamycin	<b>R</b>	ND	S
Sulfamethoxazole/ Trimethoprim	ND	ND	S
Rifampicin	ND	0.12	0.12(0.12)
Fosfomycin	ND	2	2(0.25-2)
Fusidic acid	S	<b>4</b>	0.12(0.12)

\*1, Resistance is shown in boldface

\*2, MIC<sub>90</sub> (μg/mL)\*3, MIC<sub>90</sub> and range (in parenthesis) (μg/mL). USA common type strains are resistant to erythromycin

Data are from refs. 9, 10

ないことを除いて市中感染型 MRSA と同一であり,市中感染型 MRSA が(非月経)TSS を惹起する可能性が指摘されている<sup>78)</sup>。また,オセアニアクローン(MLST 30)には *egc* が存在する<sup>9)</sup>。

なお, PVL 陰性市中感染型 MRSA の場合には TSST-1 遺伝子をもつ場合がある。

#### 9) 外毒素パターン解析:(3) その他の毒素

表皮剥奪毒素(ET), 別名エピデルモリジン, は SSSS と関連する毒素である<sup>61,79-81)</sup>。また, 小児のとびひ(流行性膿痂疹と痂皮性膿痂疹)との関連も注目されている<sup>82)</sup>。ETA は皮膚タンパクのデスマグレイン 1 を分解(皮膚バリアーを破壊して細菌の侵入を可能にして), 流行性(水疱性)膿痂疹を発症させる一因となる<sup>82)</sup>。また, ETB は小児の痂皮性(非水疱性)膿痂疹に関連する<sup>82)</sup>。ET と LukE-LukD の組み合わせがとびひの発症に重要であるともいわれている<sup>82)</sup>。小児のとびひは鼻腔粘膜の定着菌が原因になる<sup>82)</sup>。ET を産生する市中感染型 MRSA が存在するが, 現在のところそのような株は PVL 陰性である<sup>83)</sup>。

表皮細胞分化阻止因子(EDIN)は PVL 陽性市中感染型 MRSA では検出されない<sup>9)</sup>。

#### 10) その他の遺伝子解析(菌体結合タンパク)

クランピング因子 A (clumping factor A) は菌体表面に存在する MSCRAMM で<sup>58)</sup>, フィブリノーゲンとフィブリンに結合して, 黄色ブドウ球菌の血小板への結合と凝

集を惹起する。PVL 陽性市中感染型 MRSA での解析は行われていない。

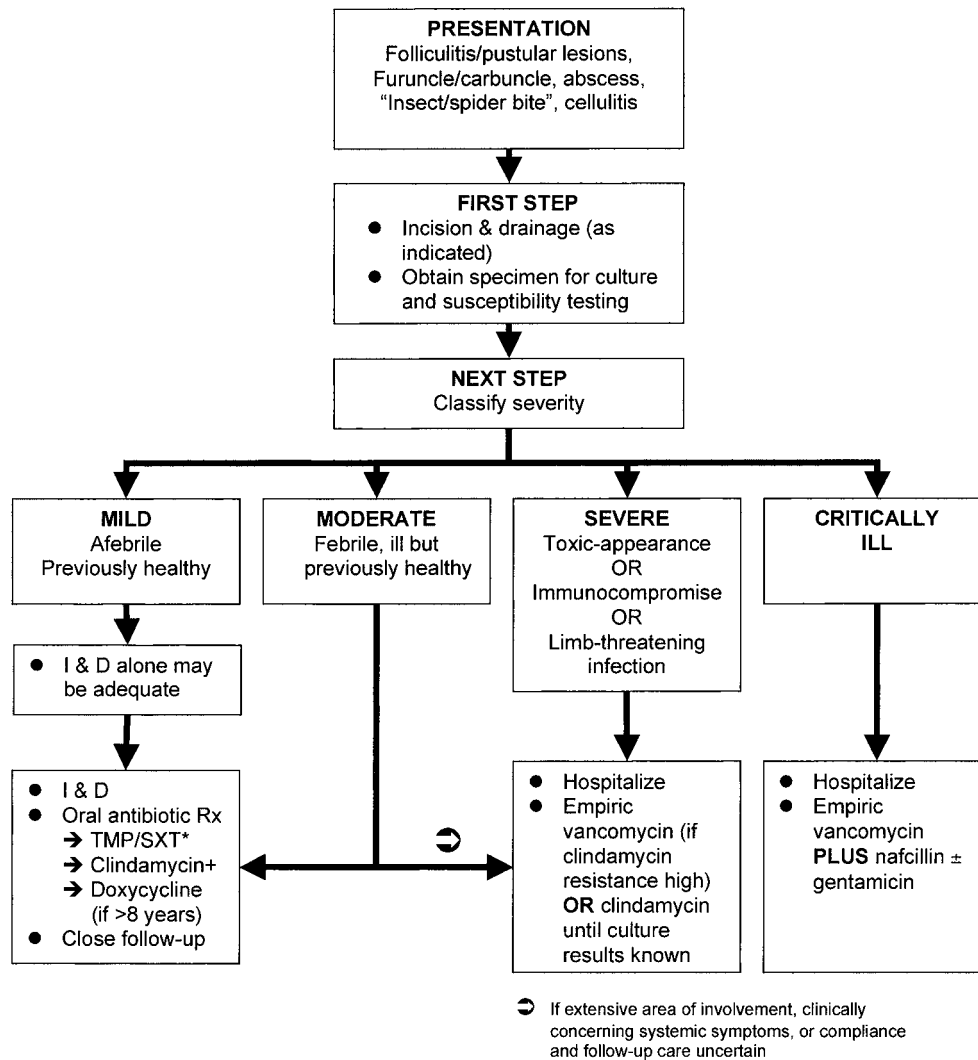
### VII. 薬剤耐性

PVL 陽性市中感染型 MRSA の(ペニシリン・セフェム耐性以外の)薬剤耐性は大陸特異的, クローン特異的である<sup>9,10,12)</sup>(Table 2)。ヨーロッパのクローンは多剤耐性で, KM, TC, EM に耐性で, さらに特徴として, 治療に使用している FA に耐性である<sup>9,12)</sup>。

米国の場合には, ミネソタ株(MLST 1)と米国で最も多く分布する MLST 8 型クローンは共に EM に耐性である<sup>26,27)</sup>。他の耐性がみられることもある。

オセアニアクローンでは多くの場合に耐性は見いだされていない。ただし, MLST 30 型クローンにはカドミウム耐性を示すもの, そして TC, カドミウム, エチジウムプロマイド耐性を示すものが報告されている<sup>52)</sup>。R プラスミドの解析が進んでいて, β ラクタマーゼを産生し, mupirocin(MUP), TC, trimethoprim(TMP), カドミウムに耐性を与える 41.4 kb のプラスミド<sup>84,85)</sup>や EM 耐性を与える 2 kb のプラスミド<sup>52)</sup>の存在が報告された。1994 年前後の一時期, オーストラリアでは MUP 耐性が 18% にも達していた<sup>86)</sup>(使用を制限するガイドラインの作成以後減少)。

アジアでは国によって耐性パターンが異なる可能性が高い。台湾の流行クローンは EM, CLDM に耐性であった<sup>10)</sup>。わが国ではペニシリン・セフェム耐性以外の薬剤



\* TMP/SXT = trimethoprim/sulfamethoxazole

+ Assume >90% prevalence of "D" test negative, erythromycin-resistant CA-MRSA strains

Fig. 11. Initial outpatient management of suspected CA-MRSA skin and soft tissue infections.

This figure is from ref 87.

耐性は検出されない<sup>11)</sup>。

### VIII. 治 療

MRSA 皮膚疾患の治療は切開排膿と化学療法を基本とする<sup>18,87)</sup>(Fig. 11)。市中感染型 MRSA 感染症の増加をうけて、オーストラリアでは市中感染の黄色ブドウ球菌性菌血症が疑われた患者に対する標準エンピリック治療で VCM を追加することを決定した<sup>45)</sup>。米国では、最も代表的な皮下膿瘍に対する化学療法として VCM, RFP と sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), ある は linezolid (LZD) の使用が提案されている<sup>18)</sup>。また、黄色ブドウ球菌性の重症例には VCM, 中等度と軽症例には ST と CLDM をエンピリック治療に加えることが提案されている。ただし、黄色ブドウ球菌性皮膚疾患の場合、感受性を示さない薬剤の投与でも実際には快復している例が多く報告されている<sup>88)</sup>。

これに対して、壊死性肺炎などは毒素 (PVL を想定) による疾患であると考えられており、抗 PVL 活性をもつ注射用免疫グロブリン (IVIg) や中和抗体の使用が検討されている<sup>89)</sup>。

### IX. お わ り に

市中感染型 MRSA 感染症が世界中に拡大しつつあり、注目を集めている。市中感染型 MRSA (community-acquired MRSA) の特徴は、子供を含む健康な人が病院ではなく市中で感染する点にある。一般的には、流行性の市中感染型 MRSA は PVL 遺伝子をもち、SCCmec IV 型を示し、一部のとびひやせつ等の皮膚疾患に関連し、時に壊死性肺炎などの重篤な疾患を惹起すると考えられている。しかし、「true community-acquired MRSA とは何か」が細菌学の立場から問われている。台湾での調査では、SCCmec IV 型は市中感染型 MRSA の 18% でしか検

出されなかった。またオーストラリアの調査では、わが国と同様で PVL 遺伝子はごく一部の市中感染型 MRSA で検出されただけであった。PVL 遺伝子と病原性との関連に疑問を投げかけている論文もある。市中感染型 MRSA の感染様式には、流行能力の強い PVL 陽性市中感染型 MRSA の存在と、流行能力が比較的強く多様な遺伝学的背景をもった PVL 陰性の市中感染型 MRSA の存在の 2 重構造があるのであろうか。

現時点では、PVL 陽性 MRSA の病原性は PVL 陽性黄色ブドウ球菌の場合と同様に考えられている。PVL 陽性市中感染型 MRSA の場合にも、PVL 陽性黄色ブドウ球菌の場合と同様で、母乳を介した母子感染例が報告された。ただし、そのような乳児が壊死性肺炎を惹起しなかったことが意外な点として討論の対象になっている。PVL に対する抗体の有無が関係しているのであろうか。PVL と発症メカニズムの関係についてはさらに研究が必要である。

病原菌は病原性遺伝子の組み合わせで疾患を惹起する。PVL 陰性の市中感染型 MRSA の中には、スーパー抗原毒素の TSST-1 と SEC 陽性株、表皮剥奪毒素陽性株などが存在する。病原性の観点からも市中感染型 MRSA の監視が必要である。

流行性の PVL 陽性市中感染型 MRSA の性質は地域・大陸によって差異が大きい。米国では、市中感染型 MRSA が急増していて、感染リスクの特定が急進展している。すでに定着してしまっていると考えられるわが国の (PVL 陰性)市中感染型 MRSA についても、保育園、学校、大学、運動施設、自衛隊、刑務所などでの詳細な感染実態の把握と、分離菌の細菌学的特徴の把握が必要である。特に、PVL 陽性クローンが感染と流行の主体である欧米の場合と異なり、PVL 陰性クローン (しかも遺伝学的に多様なクローン) が多数を占めるわが国の場合には、混乱が生じやすい。PVL 陽性と陰性の明確な区別、それぞれの病原性の評価、薬剤耐性を含む細菌性状の把握、薬剤使用と出現の関連 (相関) 解析が必要である。また、市中感染型 MRSA に対して、わが国独自の考え方を確立し、対策を構築することが緊急の課題である。PVL 陽性の市中感染型 MRSA が欧米やオーストラリアと同様にわが国で流行する可能性もないとはいえない。

昨今の流行性 PVL 陽性市中感染型 MRSA の研究では、MLST、*spa*、*coa* タイピングといった新しい分子疫学解析法が登場し、世界中の病原株の登録システムが構築され始めた。塩基配列解析と website を駆使した新しい分子疫学解析の幕開けである。

#### 文 献

- 1) Tacconelli E, Tumbarello M, Cauda R: *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 339: 2026 ~ 2027, 1998
- 2) Lee K P, Zipoli T M, Weinberg N A, et al: *Staphylococ-*

*cus aureus*, Streptococcus, and Other Gram-Positive Bacteria. In Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, 6<sup>th</sup> ed ( Freedberg M I, Eisen Z A, Wolff K, et al eds ), p. 1856 ~ 1877, McGRAW-HILL, New York, 2003

- 3) Takahashi N, Nishida H, Kato H, et al: Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin 1 in the early neonatal period. Lancet 351: 1614 ~ 1619, 1998
- 4) Brumfitt W, Hamilton-Miller J M: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 320: 1188 ~ 1196, 1989
- 5) Voss A, Doebbeling N B: The worldwide prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 5: 101 ~ 106, 1995
- 6) Centers for Disease Control and Prevention: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections Michigan. Morb Mortal Wkly Rep 30: 185 ~ 187, 1981
- 7) Centers for community-acquired 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
- 8) Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis 35: 819 ~ 824, 2002
- 9) Vandenesch F, Naimi T, Enright M C, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis 9: 978 ~ 984, 2003
- 10) Wang C C, Lo W T, Chu M L, et al: Epidemiological typing of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children in Taiwan. Clin Infect Dis 39: 481 ~ 487, 2004
- 11) Yamamoto T: Panton-Valentine leukocidin positive community-acquired MRSA infection in Japan. Euro Surveill Wkly 8: issue 27, 2004
- 12) Witte W, Cuny C, Strommenger B, et al: Emergence of a new community acquired MRSA strain in Germany. Euro Surveill 9: 16 ~ 18, 2004
- 13) Naimi T S, LeDell K H, Como-Sabetti K, et al: Comparison of community-and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 290: 2976 ~ 2984, 2003
- 14) Moreno F, Crisp F, Jorgensen J H, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. Clin Infect Dis 21: 1308 ~ 1312, 1995
- 15) Bukharie H A, Abdelhadi M S, Saeed I A, et al: Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen. Diagn Microbiol Infect Dis 40: 1 ~ 4, 2001
- 16) Campbell K M, Vaughn A F, Russell K L, et al: Risk factors for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in an outbreak of disease among military trainees in San Diego, California, in 2002. J Clin Microbiol 42: 4050 ~ 4053, 2004

- 17) Centers for Disease Control and Prevention: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Pacific Islanders Hawaii, 2001-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53: 767 ~ 770, 2004
- 18) Iyer S, Jones D H: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: a retrospective analysis of clinical presentation and treatment of a local outbreak. J Am Acad Dermatol 50: 854 ~ 858, 2004
- 19) Eady E A, Cove J H: Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*-an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 16: 103 ~ 124, 2003
- 20) Lina G, Piémont, Godial-Gamot F, et al: Involvement of Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 29: 1128 ~ 1132, 1999
- 21) Oliveira D C, de Lencastre H: Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 46: 2155 ~ 2161, 2002
- 22) Ito T, Ma X X, Takeuchi F, et al: Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. Antimicrob Agents Chemother 48: 2637 ~ 2651, 2004
- 23) Okuma K, Iwakawa K, Turnidge J D, et al: Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. J Clin Microbiol 40: 4289 ~ 4294, 2002
- 24) Shukla S K, Stemper M E, Ramaswamy S V, et al: Molecular characteristics of nosocomial and Native American community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones from rural Wisconsin. J Clin Microbiol 42: 3752 ~ 3757, 2004
- 25) Francois P, Renzi G, Pittet D, et al: A novel multiplex real-time PCR assay for rapid typing of major staphylococcal cassette chromosome *mec* elements. J Clin Microbiol 42: 3309 ~ 3312, 2004
- 26) Diep B A, Sensabaugh G F, Somboona N S, et al: Widespread skin and soft-tissue infections due to two methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harboring the genes for Pantón-Valentine leukocidin. J Clin Microbiol 42: 2080 ~ 2084, 2004
- 27) McDougal L K, Steward C D, Killgore G E, et al: Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. J Clin Microbiol 41: 5113 ~ 5120, 2003
- 28) Enright M C, Day N P J, Davies C E, et al: Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 38: 1008 ~ 1015, 2000
- 29) Koreen L, Ramaswamy S V, Graviss E A, et al: *Spa* typing method for discriminating among *Staphylococcus aureus* isolates: implications for use of a single marker to detect genetic micro- and macrovariation. J Clin Microbiol 42: 792 ~ 799, 2004
- 30) Shopsis B, Gomez M, Waddington M, et al: Use of coagulase gene (*coa*) repeat region nucleotide sequences for typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. J Clin Microbiol 38: 3453 ~ 3456, 2000
- 31) Cohen P R, Marc E: Management of cutaneous lesions associated with an emerging epidemic: community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. J Am Acad Dermatol 51: 132 ~ 135, 2004
- 32) Warshawsky B, Hussain Z, Gregson D B, et al: Hospital- and community-based surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: previous hospitalization is the major risk factor. Infect Control Hosp Epidemiol 21: 724 ~ 727, 2000
- 33) Bukharie H A, Abdelhadi M S, Saeed I A, et al: Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen. Diagn Microbiol Infect Dis 40: 1 ~ 4, 2001
- 34) O'Brien F G, Lim T T, Chong F N, et al: Diversity among community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia. J Clin Microbiol 42: 3185 ~ 3190, 2004
- 35) Frank A L, Marcinak J F, Mangat P D, et al: Community-acquired and clindamycin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. Pediatr Infect Dis J 18: 993 ~ 1000, 1999
- 36) Fergie J E, Purcell K: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in south Texas children. Pediatr Infect Dis J 20: 860 ~ 863, 2001
- 37) Purcell K, Fergie J E: Exponential increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in South Texas children. Pediatr Infect Dis J 21: 988 ~ 989, 2002
- 38) Cohen P R, Kurzrock R: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: an emerging clinical problem. J Am Acad Dermatol 50: 277 ~ 280, 2004
- 39) Baggett H C, Hennessy T W, Rudolph K, et al: Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the cytotoxin Pantón-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. J Infect Dis 189: 1565 ~ 1573, 2004
- 40) Centers for Disease Control and Prevention: Public health dispatch: outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections Los Angeles County, California, 2002-2003. JAMA 289: 1377, 2003
- 41) Dominguez T J: It 's not a spider bite, it 's community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Am Board Fam Pract 17: 220 ~ 226, 2004
- 42) Denis O, Malaviolle X, Titeca G, et al: Emergence of Pantón-Valentine leukocidin positive community-acquired MRSA infections in Belgium. Euro Surveill Wkly 8: issue 24, 2004
- 43) Liassine N, Auckenthaler R, Descombes M C, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Switzerland contains the Pantón-Valentine leukocidin or exfoliative toxin ge-



- nes. *J Clin Microbiol* 42: 825 ~ 828, 2004
- 44) Peleg A Y, Munckhof W J: Fatal necrotising pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ( MRSA ) *Med J Aust* 181: 228 ~ 229, 2004
- 45) Murray R J, Lim T T, Pearson J C, et al: Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in Northern Australia. *Int J Infect Dis* 8: 275 ~ 283, 2004
- 46) Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, et al: Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 29: 1128 ~ 1132, 1999
- 47) Boussaud V, Parrot A, Mayaud C, et al: Life-threatening hemoptysis in adults with community-acquired pneumonia due to Panton-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus*. *Intensive Care Med* 29: 1840 ~ 1843, 2003
- 48) Le Thomas I, Mariani-Kurkdjian P, Collignon A, et al: Breast milk transmission of a Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* strain causing infantile pneumonia. *J Clin Microbiol* 39: 728 ~ 729, 2001
- 49) Couppié P, Cribier B, Prévost G, et al: Leukocidin from *Staphylococcus aureus* and cutaneous infections: an epidemiologic study. *Arch Dermatol* 130: 1208 ~ 1209, 1994
- 50) Andersen B M, Bergh K, Steinbakk M, et al: A Norwegian nosocomial outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to fusidic acid and susceptible to other antistaphylococcal agents. *J Hosp Infect* 41: 123 ~ 132, 1999
- 51) Saiman L, O Keefe M, Graham P L 3rd, et al: Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin Infect Dis* 37: 1313 ~ 1319, 2003
- 52) O'Brien F G, Lim T T, Chong F N, et al: Diversity among community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia. *J Clin Microbiol* 42: 3185 ~ 3190, 2004
- 53) Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, et al: Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 359: 1819 ~ 1827, 2002
- 54) Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al: Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 359: 753 ~ 759, 2002
- 55) Ichiyama S, Ohta M, Shimokata K, et al: Genomic DNA fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis as an epidemiological marker for study of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 29: 2690 ~ 2695, 1991
- 56) Jarraud S, Mougél C, Thioulouse J, et al: Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, *agr* groups( alleles ) and human disease. *Infect Immun* 70: 631 ~ 641, 2002
- 57) Strommenger B, Cuny C, Werner G, et al: Obvious lack of association between dynamics of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in central Europe and *agr* specificity groups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23: 15 ~ 19, 2004
- 58) Novick R P: Pathogenicity factors and their regulation. *In Gram-positive pathogens* ( Fischetti V A, Novick R P, Ferretti J J, et al eds ) p. 392 ~ 407, American Society for Microbiology, Washington, D. C., 2000
- 59) Shopsin B, Gomez M, Montgomery S O, et al: Evaluation of protein A gene polymorphic region DNA sequencing for typing of *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol* 37: 3556 ~ 3563, 1999
- 60) Goh S H, Byrne S K, Zhang J L, et al: Molecular typing of *Staphylococcus aureus* on the basis of coagulase gene polymorphisms. *J Clin Microbiol* 30: 1642 ~ 1645, 1992
- 61) Bohach G A, Foster T J: *Staphylococcus aureus* exotoxins. *In Gram-positive pathogens* ( Fischetti V A, Novick R P, Ferretti J J, et al eds ) p. 367 ~ 378, American Society for Microbiology, Washington, D. C., 2000
- 62) Kaneko J, Kamio Y: Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. *Biosci Biotechnol Biochem* 68: 981 ~ 1003, 2004
- 63) Couppié P, Cribier B, Prévost G: Leukocidin from *Staphylococcus aureus* and cutaneous infections: an epidemiologic study. *Arch Dermatol* 130: 1208 ~ 1209, 1994
- 64) Prévost G, Cribier B, Couppié P, et al: Panton-Valentine leukocidin and gamma-hemolysin from *Staphylococcus aureus* ATCC 49775 are encoded by distinct genetic loci and have different biological activities. *Infect Immun* 63: 4121 ~ 4129, 1995
- 65) Gravet A, Couppié P, Meunier O, et al: *Staphylococcus aureus* isolated in cases of impetigo produces both epidermolysin A or B and lukE-lukD in 78% of 131 retrospective and prospective cases. *J Clin Microbiol* 39: 4349 ~ 4356, 2001
- 66) Kaneko J, Kimura T, Narita S, et al: Complete nucleotide sequence and molecular characterization of the temperate staphylococcal bacteriophage phiPVL carrying Panton-Valentine leukocidin genes. *Gene* 215: 57 ~ 67, 1998
- 67) Narita S, Kaneko J, Chiba J, et al: Phage conversion of Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus*: molecular analysis of a PVL-converting phage, phiSLT. *Gene* 268: 195 ~ 206, 2001
- 68) Kaneko J, Kimura T, Kawakami Y, et al: Panton-Valentine leukocidin genes in a phage-like particle isolated from mitomycin C-treated *Staphylococcus aureus* V8( ATCC 49775 ). *Biosci Biotechnol Biochem*

- 61: 1960 ~ 1962, 1997
- 69) Takahashi N, Nishida H, Kato H, et al: Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin 1 in the early neonatal period. *Lancet* 351: 1614 ~ 1619, 1998
- 70) Takizawa Y, Shimizu T, Iwaya A, et al: A multiple superantigenic toxin pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a risk factor in the development of toxic shock syndrome (TSS). *Acta Medica Biol* 51: 141 ~ 147, 2003
- 71) Letertre C, Perelle S, Dilasser F, et al: Identification of a new putative enterotoxin SEU encoded by the *egc* cluster of *Staphylococcus aureus*. *J Appl Microbiol* 95: 38 ~ 43, 2003
- 72) Holtfreter S, Bauer K, Thomas D, et al: *Egc*-encoded superantigens from *Staphylococcus aureus* are neutralized by human sera much less efficiently than are classical staphylococcal enterotoxins or toxic shock syndrome toxin. *Infect Immun* 72: 4061 ~ 4071, 2004
- 73) Bergdoll M S, Crass B A, Reiser R F, et al: A new staphylococcal enterotoxin, enterotoxin F, associated with toxic-shock-syndrome *Staphylococcus aureus* isolates. *Lancet* 1: 1017 ~ 1021, 1981
- 74) Bergdoll M S, Schlievert P M: Toxic shock syndrome toxin. *Lancet* 2: 691, 1984
- 75) Bohach G A, Fast D J, Nelson R D, et al: Staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins involved in toxic shock syndrome and related illnesses. *Crit Rev Microbiol* 17: 251 ~ 272, 1990
- 76) Kain K C, Schulzer M, Chow A W: Clinical spectrum of nonmenstrual toxic shock syndrome (TSS) comparison with menstrual TSS by multivariate discriminant analyses. *Clin Infect Dis* 16: 100 ~ 106, 1993
- 77) Jarraud S, Cozon G, Vandenesch F, et al: Involvement of enterotoxins G and I in staphylococcal toxic shock syndrome and staphylococcal scarlet fever. *J Clin Microbiol* 37: 2446 ~ 2449, 1999
- 78) Fey P D, Said-Salim B, Rupp M E, et al: Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 196 ~ 203, 2003
- 79) Kondo I, Sakurai S, Sarai Y, et al: Two serotypes of exfoliatin and their distribution in staphylococcal strains isolated from patients with scalded skin syndrome. *J Clin Microbiol* 1: 397 ~ 400, 1975
- 80) Piémont Y, Rifai S, Monteil H: Les exfoliatines de *Staphylococcus aureus*. *Bull Inst Pasteur* 86: 263 ~ 296, 1988
- 81) Takizawa Y, Taneike I, Nakagawa S, et al: Molecular DNA analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in a neonatal intensive care unit. *Acta Med Biol* 51: 103 ~ 109, 2003
- 82) Koning S, van Belkum A, Snijders S, et al: Severity of nonbullous *Staphylococcus aureus* impetigo in children is associated with strains harboring genetic markers for exfoliative toxin B panton-valentine leukocidin, and the multidrug resistance plasmid pSK41. *J Clin Microbiol* 41: 3017 ~ 3021, 2003
- 83) Liassine N, Auckenthaler R, Descombes M C, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Switzerland contains the Panton-Valentine leukocidin or exfoliative toxin genes. *J Clin Microbiol* 42: 825 ~ 828, 2004
- 84) Pearman J W, Grubb W B: Emerging strains of multi-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* threaten success of screening policy. *APUA* 11: 1 ~ 8, 1993
- 85) Udo E E, Pearman J W, Grubb W B: Emergence of high-level mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp Infect* 26: 157 ~ 165, 1994
- 86) Riley T V, Carson C F, Bowman R A, et al: Mupirocin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *Med J Aust* 161: 397 ~ 398, 1994
- 87) Baker C J, Frenck R W: Change in management of skin/soft tissue infections needed. *AAP News* 25: 105 ~ 117, 2004
- 88) Sattler C A, Mason E O Jr, Kaplan S L: Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 21: 910 ~ 917, 2002
- 89) Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, et al: Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin *in vitro*. *J Infect Dis* 189: 346 ~ 353, 2004

## Emergence of Panton-Valentine leukocidin positive community-acquired methycillin-resistant *Staphylococcus aureus* Status of infection and bacteriological features

Tatsuo Yamamoto, Ikue Taneike, Saori Nakagawa and Nobuhiro Iwakura

Division of Bacteriology, Department of Infectious Disease Control and International Medicine,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,  
757 Ichibanchou, Asahimachidori, Niigata, Japan

In the United States, children are reported to have died of community-acquired methycillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infection between 1997 and 1999. During the same period, CA-MRSA was also isolated and reported in Europe and Australia. The characteristics of the pathogen were clarified, and CA-MRSA infection became the focus of global attention as a global infection. CA-MRSA differs from conventional MRSA (hospital-acquired MRSA, HA-MRSA) in origin. It produces a leukocidin, PVL, and in many cases, has a type IV methycillin-resistance region (type IV SCC $mec$ ). Genetically, CA-MRSA consists of several different continent-specific clones. Analyses such as multi-locus sequence typing (MLST), *spa* typing, *agr* allele analysis, and toxin gene pattern analysis are used. One clone has thus far been confirmed in Europe, several in the United States, 2 in Oceania, and 2 prevalent in Asia. Drug sensitivity depends on the type of prevalent clone, and some strains of CA-MRSA are susceptible to many antimicrobial agents other than penicillin/cephems. In many cases, such CA-MRSA is associated with skin/soft tissue infection, and is frequently detected in children. Fatal necrotizing pneumonia and bacteremia appear to be increasing. CA-MRSA in Japan differs from European and North American cases in that; the proportion of PVL-negative strains is relatively high and genetic features vary. PVL-positive CA-MRSA, which is rarely isolated, is common to Oceania CA-MRSA in many respects, although not identical, rather than to European and North American CA-MRSA. PVL-positive CA-MRSA infection is spreading even among young, healthy individuals. A survey on the worldwide distribution, identification of populations and areas at high risk for colonization and infection, and analysis of the detailed infectious mechanism are currently under way.