

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2011年12月14日放送

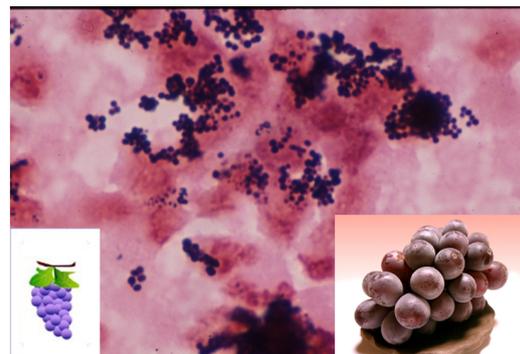
「MRSA感染症」

長崎大学病院 検査部准教授
柳原 克紀

MRSAとは

MRSAはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌：Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureusの略です。オキサシリンに対する最小発育阻止濃度が $4 \mu\text{g/ml}$ 以上である黄色ブドウ球菌をMRSAと定義しています。MRSAはオキサシリンだけでなく種々の抗菌薬に対して耐性となっており、多剤耐性の黄色ブドウ球菌というのが一般的な認識です。黄色ブドウ球菌は、ヒトの皮膚、鼻腔ならびに消化管内などに常在するグラム陽性球菌です。膿痂疹、毛囊炎、セツ、癰、蜂巣炎などの皮膚軟部組織感染症から、肺炎、腹膜炎、敗血症、髄膜炎などに至るまで様々な重症感染症の原因菌となります。また、多くの毒素を産生するため、食中毒やトキシックショック症候群なども惹き起こします。MRSAの蔓延が臨床的に大きな問題になっています。国際的なサーベイランスプログラムなどにより、MRSAの分離頻度は30-60%と極めて高いことが警告されています。また、MRSAは院内感染症の原因菌として重要であるばかりでなく、

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)



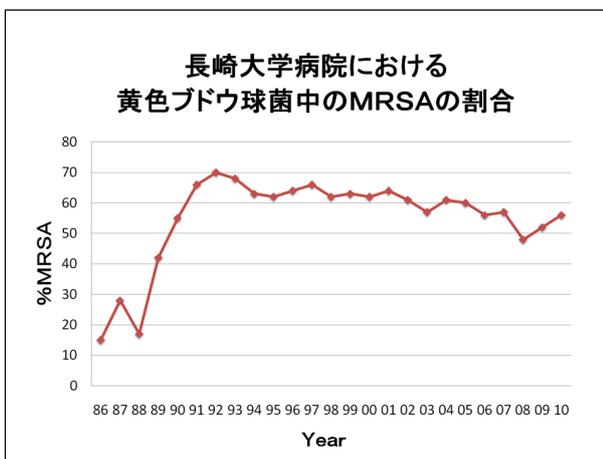
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)

- オキサシリンのMICが $4 \mu\text{g/ml}$ 以上
- ヒトの鼻腔などに常在しやすく、除菌困難なグラム陽性球菌
- 国内の多くの施設で、黄色ブドウ球菌の60%前後を占める。
- 院内感染症の重要な原因菌
- 接触感染で伝播
- 五類感染症一定点把握疾患

市中感染症が増加している点も今日の感染症診療における深刻な問題のひとつです。

MRSAの歴史と疫学

MRSAは1961年に英国で最初に発見され、その後全世界に広がりました。黄色ブドウ球菌がメチシリン耐性を獲得する主な分子機構は、ペニシリン結合タンパク PBP2'の獲得です。日本では1980年初期から全国に蔓延し、現在では分離される黄色ブドウ球菌の約60%がMRSAとなっています。この割合は諸外国と比較してもかなり高い数字であり、我が国においてMRSA感染症が大変重要であることを示しています。



MRSA感染症は抵抗力が低下した患者に発症することが多く、具体的には高齢者、免疫不全患者、術後患者、血管カテーテル留置患者、気管内挿管患者、未熟児・新生児や外傷患者などの感染リスクが高いとされています。免疫力が低下した患者さんに院内感染症として発症することが多く、薬剤耐性菌であるため、難治化する症例をしばしば経験します。米国疾病予防管理センターは、米国において1年間で約1万8000人がMRSA感染症で死亡していると報告しています。

診断する際の留意点

黄色ブドウ球菌は常在菌の一つであるため、定着と感染の鑑別が重要になります。検体である血液や髄液から分離された場合は、容易に診断できます。しかしながら、痰から分離されても定着菌のことがありますので、肺炎の診断は困難です。

RSA肺炎の診断に最も有用な方法は、喀痰のグラム染色です。上皮が

MRSA 感染症診断チェックリスト	
① MRSA が検出された場合 ・通常無菌の部位から検出(血液・胸水・髄液・血管内留置カテーテル・関節液・骨組織) → 治療を開始 ・定着か感染か不明 → ②を参考に治療を決定	
② 検出されたMRSAが定着・感染の区別(喀痰、尿、便、分泌物、カテーテル先)には下記の項目を参考に判断する。チェック項目が多いほど、可能性は高くなるが、臨床経過やその他の症状を参考にする。	
肺炎	<input type="checkbox"/> 発熱、咳などの臨床症状がある <input type="checkbox"/> 白血球数・CRPなど炎症反応が陽性 <input type="checkbox"/> 喀痰中にMRSAが 10^6 CFU/mL以上存在する <input type="checkbox"/> 画像で肺炎の存在を確認 <input type="checkbox"/> 膿性喀痰、グラム染色で貪食像がある
尿路感染症	<input type="checkbox"/> 発熱などの臨床症状がある <input type="checkbox"/> 尿中にMRSAが 10^4 CFU/mL以上存在する <input type="checkbox"/> 膿尿の存在 <input type="checkbox"/> 白血球数・CRPなど炎症反応が陽性
腸炎	<input type="checkbox"/> 発熱、下痢などの臨床症状がある <input type="checkbox"/> 白血球数・CRPなど炎症反応が陽性
皮膚潰瘍、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、皮膚・軟部組織感染症	<input type="checkbox"/> 発熱、発赤・腫脹・熱感・排膿などの臨床症状がある <input type="checkbox"/> 白血球数・CRPなど炎症反応が陽性
日本感染症学会・日本化学療法学会 「抗MRSA薬使用の手引き」	

少なくともかつ多数の炎症細胞が観察される良質な喀痰検体において、ぶどう状のグラム陽性球菌が炎症細胞と同じ部位に観察されれば、原因菌の可能性が高いと判断します。また、炎症細胞による菌体の貪食像が認められた方がより確実です。このような検体から MRSA が分離されれば、MRSA 肺炎と診断できます。

炎症細胞が認められない検体においてブドウ球菌が多数観察されても、定着している可能性が高く、治療の対象にならない症例が多いようです。

グラム染色が行えない施設では、1. 抗菌薬投与前早期に分離、2. 膿性痰からの分離、3. 多くの菌量、4. 臨床経過より MRSA 肺炎が強く疑われるなどより、総合的に判断すべきでしょう。

治療法

MRSA は β -ラクタム系抗菌薬のみならず、多剤耐性化しており、ほとんどの抗菌薬が奏功しません。

代表的な治療薬はバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンならびにリネゾリドの 4 薬剤です。バンコマイシン、テイコプラニンはグリコペプチド系、アルベカシンはアミノ配糖体、リネゾリドはオキサゾリジノン系に分類されます。バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンの 3 薬剤は、菌の耐性化を回避し、有効かつ副作用を生じない投与量及び投与方法を決定するために治療薬物モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring: TDM) を行う必要があります。今年になって、米国で以前より使用されていたダプトマイシンが我が国でも承認されましたので、新しい選択肢が加わりました。

バンコマイシンは耐性菌の出現が少ない抗菌薬として MRSA の治療に汎用されてきました。最近になって、バンコマイシン低度耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシンヘテロ耐性黄色ブドウ球菌が出現しました。その後バンコマイシン耐性腸球菌のバンコマイシン耐性遺伝子 vanA を獲得したバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌が報告されていますので、十分な注意が必要です。

抗菌薬耐性株の今後の動向について十分に警戒するとともに、それらを増加させないための抗菌薬の適正な使用方法について、より一層の配慮が求められています。

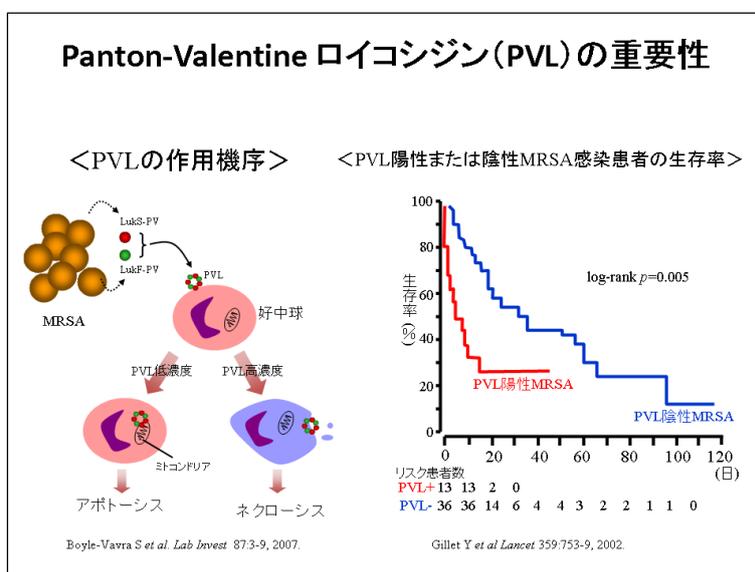
市中感染型 MRSA

MRSA は院内感染対策上で重要な細菌として認識されていましたが、1981 年にはじめて市中で感染した症例が米国にて報告されました。その後 1997 年から 1999 年にかけて、米国において市中で感染した MRSA による小児の壊死性肺炎や敗血症による死亡 4 例が相次ぎました。米国疾病管理予防センターの啓発により、外来診療でも留意すべき菌種のひとつとなりました。以後、フランス、オランダ、オーストラリアでも死亡例が報告され、従来の院内感染型の MRSA とは異なり、重症感染症を惹き起こす市中感染型 MRSA として世界中で注目されています。市中感染型 MRSA は、多くが皮膚軟部組織感染症を

引き起こしますが、壊死性肺炎や菌血症の重症例で生命にかかわることがあります。

我が国においても、市中感染型 MRSA による肺炎による死亡例が報告されており、今後増加していくことが懸念されています。

市中感染型 MRSA は白血球破壊毒素である Panton-Valentine ロイコシジンを生産します。この毒素は、白血球の中でも主に好中球に作用し、低濃度ではアポトーシスを、高濃度ではネクローシスを誘導します。このようにして細菌の除去に重要な好中球を破壊するため、Panton-Valentine ロイコシジン陽性 MRSA に感染した



患者の死亡率は、きわめて高くなります。ただし、国内で分離されている MRSA は、この毒素を生産する株は少なく、それが市中感染型 MRSA の重症例が多くない一因とされています。これ以外の毒素として、表皮剥脱毒素やコラーゲン粘着因子などがあります。

健康人に発症した進行が早い壊死性肺炎で、MRSA が分離された場合は市中感染型 MRSA による肺炎を考慮する必要があります。市中感染型 MRSA は、院内感染での MRSA とは異なり、ミノサイクリンや ST 合剤ならびにクリンダマイシンが有効です。

予防と感染対策

MRSA による院内感染を予防することが望まれます。MRSA は、保菌者やその周囲環境に接触することによって、直接的・間接的に接触感染します。MRSA の感染防止対策として、接触感染予防策を実施しなければならず、予防策の実施は、検出患者の保菌/感染状態を問わず、すべての MRSA 保菌者に対し実施する必要があります。

具体的な対策については、病院ごとに状況異なりますので院内感染対策委員会等により「院内感染対策マニュアル」を作成し、病院の職員はそれに沿って対応する方が望ましいと考えます。

感染症法では MRSA は 5 類感染症定点把握疾患に定められており、全国約 500 カ所の基幹定点より毎月報告がなされています。

(1) 血液、腹水、胸水、髄液など、通常は無菌的であるべき臨床検体から分離された場合 (2) 喀痰、膿、尿、便など無菌的ではない検体からの分離では、感染症の起原菌と判定された場合です。オキサシリンの MIC が 4 μ g/ml 以上、または、オキサシリ

ンの感受性ディスク (KB) の阻止円の直径が 10mm 以下の黄色ブドウ球菌であれば、報告する義務があります。

1961 年に初めて報告されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、40 年以上経過した現在でも臨床現場で大きな問題となっています。従来から、黄色ブドウ球菌は、様々な感染症の主要な原因菌の一つであり、皮膚軟部組織や肺、また血行性に全身に感染し、コアグラーゼなど多くの病原因子を産生して、重篤な感染症を惹き起こすことが知られていました。現在ではバンコマイシン低感受性耐性黄色ブドウ球菌や市中感染型 MRSA の増加が危惧されています。わが国では既に MRSA が広く蔓延しており、その制御は容易ではありません。

耐性メカニズムや病原性の解明ならびに感受性サーベイランスや疫学調査などの基礎的な研究から診断・治療ならび予防・制御といった臨床的なアプローチを進めることが重要と考えます。