Bセッション　日本内科学会生涯教育講演会

平成18年度

9. 新興・再興細菌感染症の最近の話題

山本　達男　　大久保猛司　　高野　智洋　　樋口　　渉

Key words：新興・再興感染症，市中感染型MRSA，Panton-Valentineロイコシジン，クロストリジウム・ディフィシル，CDAD（*Clostridium difficile*-associated diarrhea）

はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*；MRSA）は1961年以来院内感染の主要菌である．院内感染型MRSA（hospital-acquired MRSA，HA-MRSA）とも呼ばれる．わが国では1980年代から1990年代にかけて深刻なMRSA深部感染症が多発，“MRSAパニック”を経験した．米国の場合，院内感染による死亡数は年間10万人レベルと，AIDS，肺癌，交通事故と同様に深刻で，MRSAはその主原因の一つである．わが国には米国と同じNew York/Japanクローンが分布する．このようなMRSAは抗菌薬による選択圧力が少ない市中では淘汰され，消滅すると考えられてきた．しかし1997年以降，市中で感染を繰り広げる市中感染型MRSA（community-acquired MRSA，CA-MRSA）が出現，新しいグローバル感染症として世界で注目された．

クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*）は，1978年以来抗菌薬関連腸炎の主因である．有芽胞菌で，芽胞による環境からの感染が主な感染様式であるが，家族内ヒト・ヒト感染も起こる．通常，健常者の3％で便培養が陽性である．入院患者では16～35％が陽性で，入院期間，抗菌薬投与によって陽性率が上昇する．陽性者へのクリンダマイシン，アンピシリン，セフェム等の投薬は下痢症，大腸炎，偽膜性大腸炎（pseudomembranous colitis，PMC）の発生をまねく．抗菌薬関連下痢症の10～25％，抗菌薬関連腸炎の50～75％，抗菌薬関連偽膜性大腸炎の90～100％が本菌による．投薬を中止すると自然治癒することが多いが，偽膜性大腸炎が陽性の場合には死亡率は6～30％になる．再発は8～50％と多い．従来からのこのような散発例とは異なって，2003年から2005年にかけてカナダ・ケベック州で下痢症（*C. difficile*-associated diarrhea，CDAD）の流行が発生，非常に高い発症率と死亡率を記録した．さらに流行が米国，ヨーロッパでも確認され，グローバル感染症扱いとなった．本稿ではこのような新型菌の流行について解説する．

1. MRSA

1）MRSAの性状検査

遺伝型別ではST型（CC型），*spa*型，*agr*型，SCC*mec*型，コアグラーゼ型，ファージ型を調べる（図1）．病原性状検査では，ヘモリジン，ロイコシジン，エンテロトキシン（SE；スーパー

やまもと　たつお，おおくぼ　たけし，たかの　ともみ，ひぐち　わたる：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

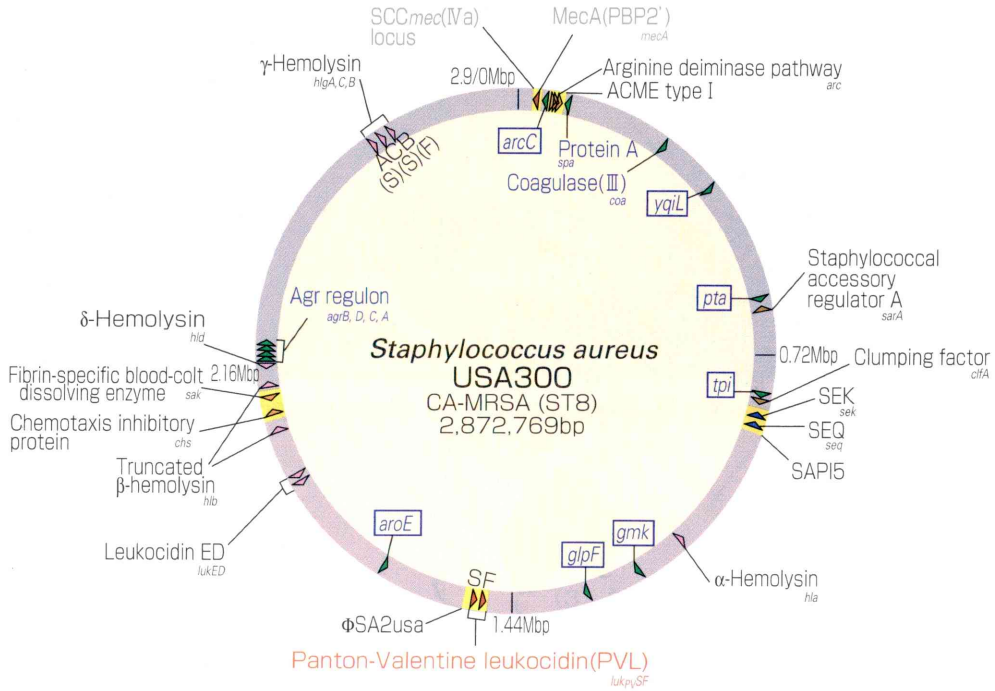


図 1. 市中感染型 MRSA ST8（USA300）のゲノム構造[8]

GenBank accession no. CP000255

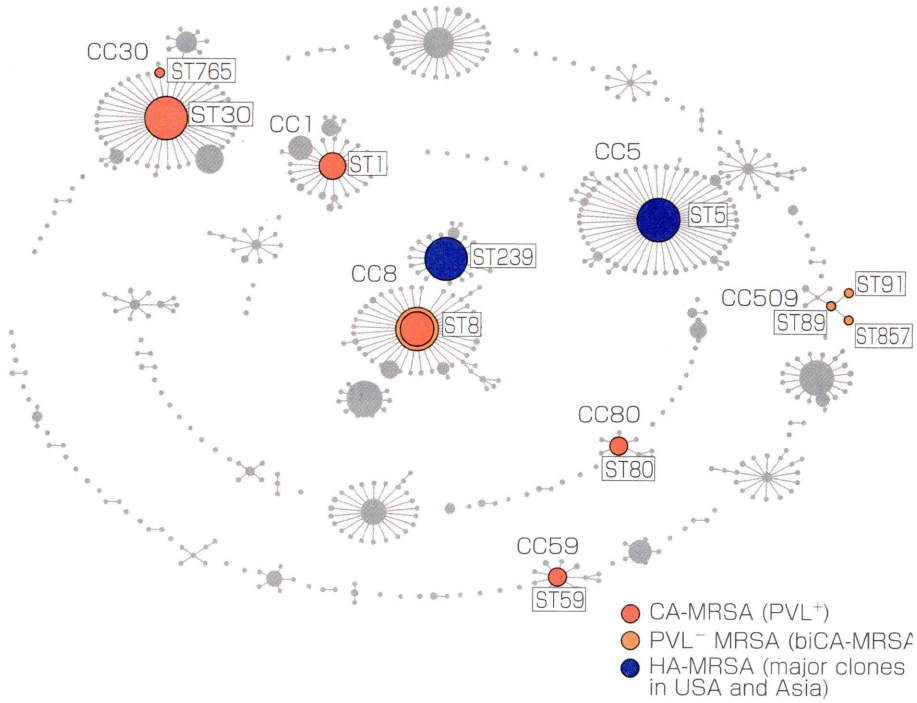


図 2. 黄色ブドウ球菌の ST 型（所属する CC 型）の eBURST 解析
2007 年 1 月 15 日時点

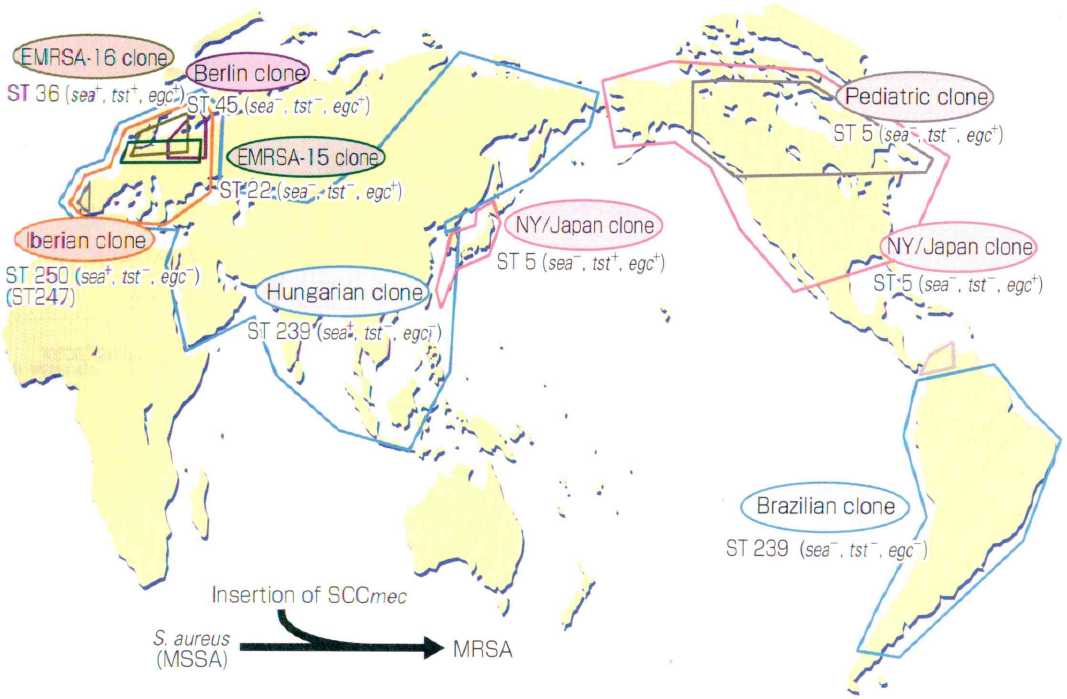


図3. 院内感染型MRSA（流行型クローン）の世界分布

抗原毒素を含む），表皮剝脱毒素，その他の毒素，粘着因子を検査し，さらに薬剤耐性検査を行う．

ST型（multilocus sequence type）はゲノム上の7つのhousekeeping geneの塩基配列を決定し，コンピューター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2）．ST型バリアント（housekeeping gene変異菌）が複数存在するとクロー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．MRSA ST30は最も広く分布するMRSAである．流行解析ではST型解析の他にパルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）解析も用いられる．

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（あるいはファージ）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，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）は市中感染型MRSAに多くみられるタイプでサイズが小さく，MSSAに挿入される頻度が高いと考えられている．実際に，市中からは多様な市中感染型MRSAが分離される．

Panton-Valentineロイコシジン（PVL）は市中感染型MRSAの特徴とされる病原性因子である．PVL遺伝子はファージゲノム上に存在していて，MRSAがPVLファージゲノムを組み込む（ファージが溶原化する）と市中感染型MRSAが出現する．一般的には，その出現様式はMSSA→PVL$^+$ MSSA→PVL$^+$ MRSAと考えられている．

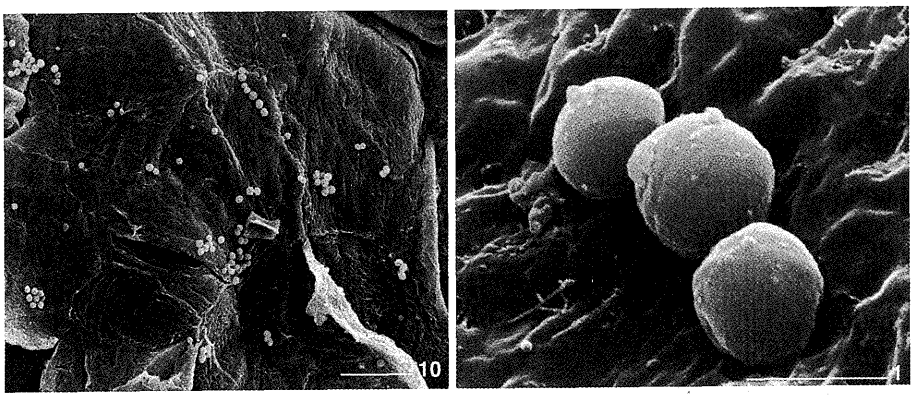


図4. 市中感染型MRSA ST30の皮膚定着（走査型電子顕微鏡像）
数字，μm

2）院内感染型MRSA[1~3]

（1）世界流行

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のが現在我々が院内で目にするMRSAである．主な世界流行型MRSA（pandemic MRSA）は7クローンで，New York/Japan（ST5/SCC*mec*II），Pediatric（ST5/SCC*mec*IV），Berlin（ST45/SCC*mec*IV），Iberian（ST247/SCC*mec*IA），Brazilian（ST239/SCC*mec*III），EMRSA-15（ST22/SCC*mec*IV），EMRSA-16（ST36/SCC*mec*II）である（図3）．わが国の院内に分布するMRSAはNew York/Japanクローンで，複数のスーパー抗原毒素（TSST-1，SEC，SEG-I-M-N-Oクラスター［*egc*］）が陽性である．

（2）感染

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．

院内では，黄色ブドウ球菌の中でMRSAが占める割合は米国で70%，日本で60%，台湾で60%の水準にある．MRSA感染は，MSSA感染に比べて，入院期間が長くなり，治療費と死亡率が高くなる．

（3）制御

オランダはMRSA制御に国として取り組み，制御に成功した唯一の国である．その方針は「search and destroy」で，徹底した監視培養，隔離，消毒である．結果としてMRSAの割合が30%から1%に減少，現在に至っている．

3）市中感染型MRSA[4~8]

（1）感染と流行

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が拡大する（図4）．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．

関連疾患は皮膚・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．菌血症からは骨髄炎，関節炎，

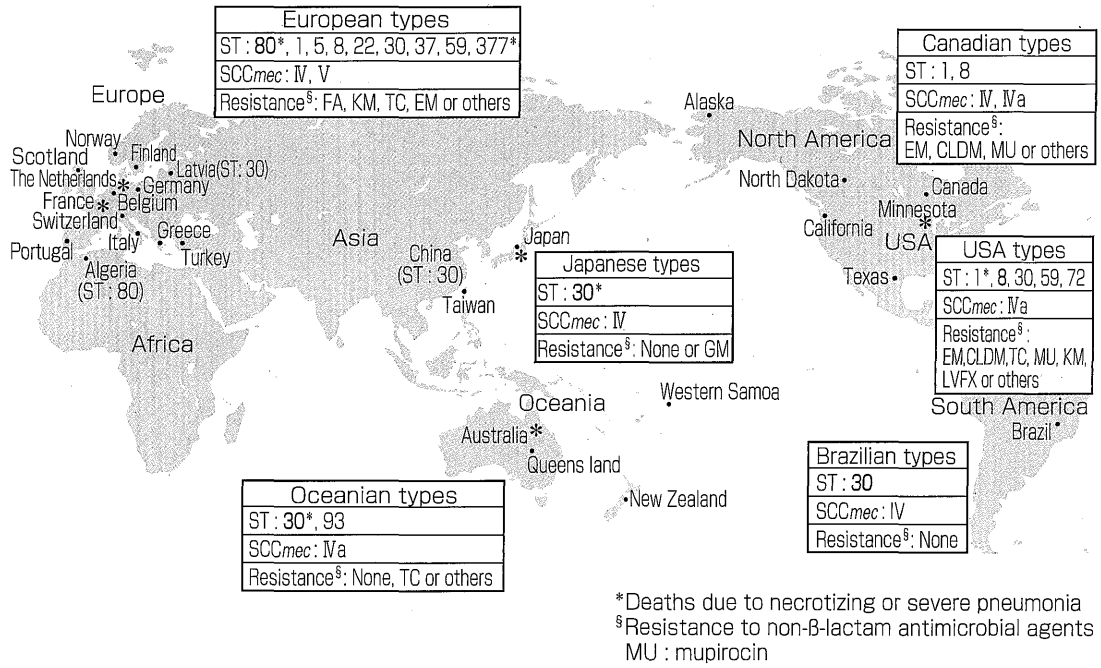


図5. 市中感染型MRSAの世界分布と性状

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，頻度は低いが，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場合がある．

市中感染型MRSAには大陸特異型と世界分布型が存在する（図5）．ST1型とST8型は米国に特徴的なクローンで，ST1型は1997年から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，ST30型とST59型も主要型であったが，現在の主要型はST8型である．ST1型とST8型は最近になってカナダと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．ST30型は世界分布型である．アジアでの分布も明らかになってきた（図6）．日本等の多くの国でST30型を認める．台湾ではST59型が顕著で，米国西海岸での流行の起源と言われている．

市中感染型MRSAの院内への浸透が大きな問題となってきた．米国では院内（血液）で分離されるMRSAの34%が市中感染型MRSA ST8で，台湾では20%，オランダで10%である．

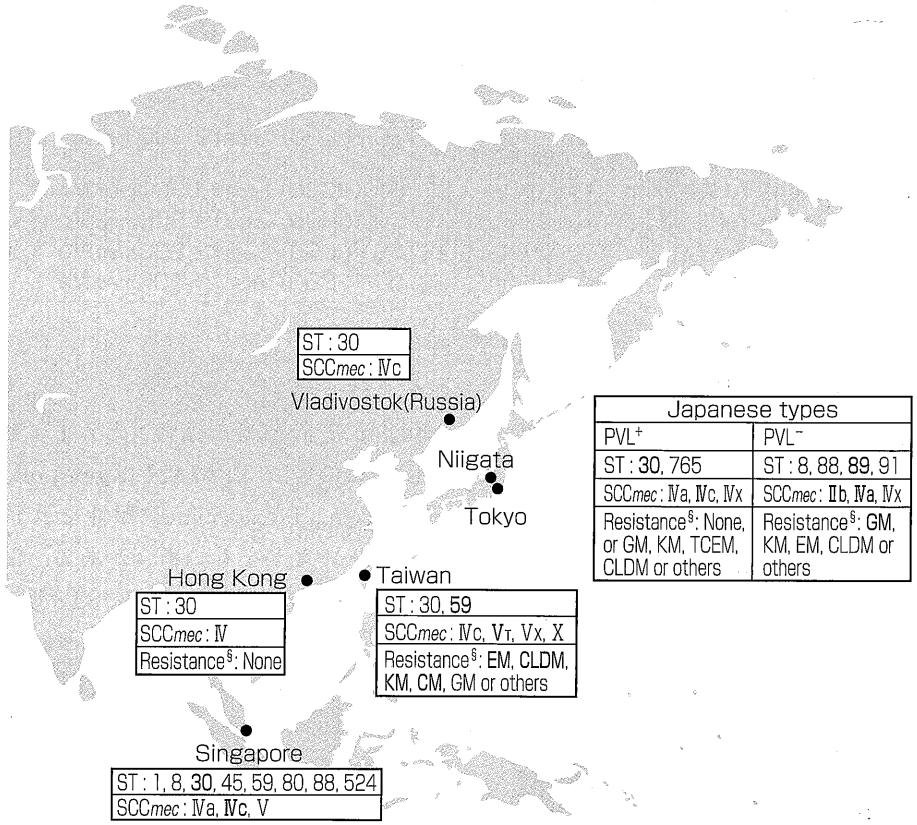
（2）死亡例[4]

米国CDCが1997年から1999年にかけて米国ミネソタ州とノースダコタ州で発生した4死亡例を報告．

1例目：患者はミネソタに住む7歳の黒人女児．1997年に39.5℃の発熱と右の股関節の痛みで入院．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，肺出血を起こして（入院5週後に）死亡した．

2例目：患者はノースダコタの16カ月の米国原住民（インディアン）女児．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，髄液からはMRSAが検出された．

3例目：患者はミネソタの13歳の白人女子．1999年に発熱，喀血，呼吸不全で入院．Ceftri-



§Resistance to non-ß-lactam antimicrobial agents

図 6. アジアでの市中感染型 MRSA の分布と性状

axone（CTRX）とnafcillinにて治療を開始，5時間後に血圧低下をきたし，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：患者はノースダコタの12カ月の白人男児．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．

壊死性肺炎による死亡例はこの他に，フランス（17歳と67歳の男性，1999年；59歳の女性，2003年），オランダ（15歳の女子，2003年），オーストラリア（21歳の男性，2004年）で報告された．

壊死性肺炎の死亡例と関連するST型は，ST1型（米国），ST30型（オーストラリア），ST80型（フランス），ST377型（フランス）である．オランダでの死亡例のST型は不明．

（3）病原性因子と薬剤耐性

市中感染型MRSAは高定着性で，8種類以上のMRSA共通粘着因子群の他に特異な定着因子をもつ．ST8型（USA300）は皮膚への定着で機能するアルギニン代謝系可動性DNA（ACME）をもつ（図1）．ACMEがコードするarginine deiminaseは，A群溶血性レンサ球菌*S. pyogenes*のarginine deiminaseと同様で末梢血単核球の増殖を阻止し，低pHでの生存や侵襲性に関与する．

表．わが国での市中感染型MRSA感染例

症例	発生年	患者	疾患	MRSA性状	
1	2003年	11カ月女児	とびひ	ST30（CC30）：*spa*19 SCC*mec* Ⅳc	
2	2004年	17歳女子（高校生，バスケットボール選手）	皮膚膿瘍，菌血症，骨髄炎	ST30（CC30）：*spa*19 SCC*mec* Ⅳc	GM耐性
3*	2000年	61歳男性（入院患者）	（穿刺液）	ST765（CC30）：*spa*43 SCC*mec* Ⅳx	
4	2002年	27歳男性（外来患者）	膿瘍	ST30（CC30）：*spa*19 SCC*mec* Ⅳc	
5	2006年	18歳女子（大学生）	骨盤膿瘍	ST30（CC30）：*spa*19 SCC*mec* Ⅳc	GM耐性
6	2006年	1歳男児（死亡）	重症肺炎	ST30（CC30）：*spa*19 SCC*mec* Ⅳa	

＊1980～1990年代のPVL⁺MRSA関連株



図7．わが国の市中感染型MRSA深部感染例
皮下膿瘍から菌血症，骨髄炎，腸腰筋膿瘍（矢印）に進展．

ST30型はコラーゲン粘着因子（遺伝子：*cna*）とbone sialoprotein粘着因子（遺伝子：*bbp*）を併せもつ．前者は粘膜・軟部組織への感染に，後者は骨組織への感染に関与し，壊死性肺炎や骨髄炎と関連する．

毒素としてPVLをもつ．PVLはSとFの2成分（蛋白）から成る孔形成毒素で，多形核白血球（PMN）に作用して，低濃度（5nM）でアポトーシスを，高濃度（200nM）でネクローシスを惹起する．免疫抵抗因子である．さらに，PVLは単独で壊死性肺炎を惹起する．近年，protein Aの病原性も注目されるようになった．

他のMRSAと同様で，染色体上にSCC*mec*をもち，β-ラクタム系薬剤に耐性を示す．また，ペニシリナーゼ（PCase）プラスミドを保有していてpenicillin G/ampicillin耐性（とカドミウム耐性）を示す．この他に，ST30型ではgentamicin（GM），kanamycin，tetracyclineに耐性を示す薬剤耐性（R）プラスミドをもつ場合がある．ST80型はfusidic acid耐性が特徴である．ST8型はmupirocin耐性プラスミドをもち，erythromycin・clindamycin（CLDM）に耐性の場合が多い．臨床的には誘導型CLDM耐性が問題となる．

（4）わが国の市中感染型MRSA[9~11]

PVL陽性MRSAは，院内でMRSAの0.1%（2/2,101）で分布する．2003年以降に6例確認された（表）．わが国の市中感染型MRSAはST30：*spa*19：SCC*mec*IV型で，感染年齢は11カ月から27歳，平均12.8歳．この他に，1980～1990年代の“MRSAパニック”で流行したPVL陽性MRSAによる院内感染を認める．

症例1：一般的に市中感染型MRSAは伝染性膿痂疹（とびひ）と関連しない．しかしST30型はコラーゲン粘着因子が陽性で，とびひと関連した例である．皮膚剝脱毒素は陰性．

症例2：患者は運動選手で，皮下膿瘍から菌血症，骨髄炎，腸腰筋膿瘍（図7），梨状筋膿瘍に進展したわが国で最初の深部感染例．原因菌は伝達性GM耐性プラスミドを保有．

症例3：患者は61歳の入院患者．1980～1990年代に流行した院内感染型PVL陽性MRSA（ST30：*spa*43）に関連したクローンによる感染例．ST765はST30のsingle locus variant．

症例4：患者は27歳の外来SSTI患者．現時点

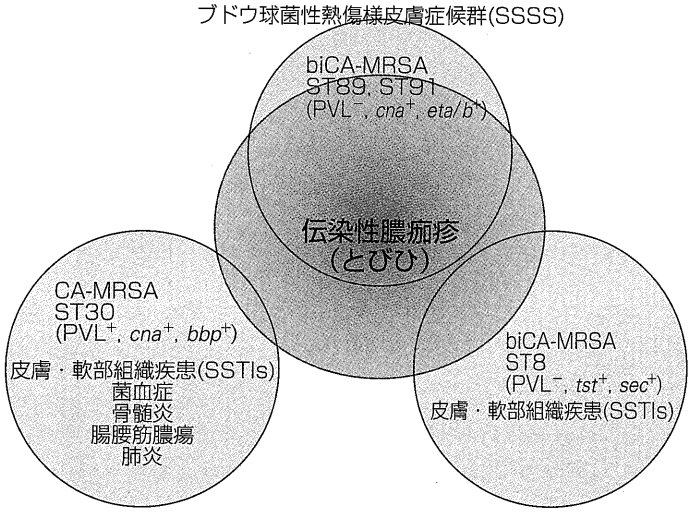


図 8. わが国のとびひ関連 MRSA（biCA-MRSA）

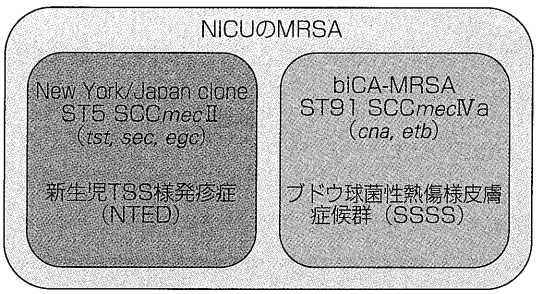


図 9. わが国の NICU で分離される MRSA

で，最も高年齢の市中感染型MRSA患者．

症例 5：ST30 型の強毒性を示す感染例．

症例 6：呼吸器感染による最初の死亡例．

4）とびひ関連市中感染型MRSA

わが国の市中には，PVL陰性MRSAがPVL陽性 MRSAより多く分布する．例えば，小児のとびひで分離される黄色ブドウ球菌の 10% から 20% がMRSAで，大部分がPVL陰性MRSAである．このとびひ関連市中感染型MRSA（bullous impetigo-associated CA-MRSA，biCA-MRSA）は院内感染型MRSAとは全く関係のない，別のMRSAである．ST型はCC8 に属するST8，CC509 に属するST89 とST91 である．ST89 が大部分（68%）を占める．biCA-MRSAのコラーゲン粘着因子と皮膚剝脱毒素の検出率はそれぞれ 86% と 55% で，CC509（ST89 とST91）型だけをみると 100% と 67% 陽性である．一方，CC8（ST8）型は異なっていて，TSST-1/SECが陽性である．CC509（ST89 とST91）型とCC8（ST8）型では，病型範囲が異なる可能性が高い．GM耐性は深刻で，biCA-MRSA全体で 88% に達する．

biCA-MRSA ST91 は新生児集中治療部（NICU）に浸透していて，新生児に深刻なブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）を惹起する（図 9）．

2. 高病原性クロストリジウム・ディフィシル

1）CDADの流行[12~14]

2003 年 3 月以降，カナダのモントリオール市とケベック市でクロストリジウム・ディフィシル[15]（図 10）による院内感染重症例が急増，診断 30 日以内の死亡数が 2003 年に 100 となり，2004 年当時 1,000 に達する可能性さえ危惧された．入院 1,000 回あたりの発症率は，1990 年代で 3～6 であったが，2004 年には 4 倍の 23 に（図 11），死亡率も 1～1.5% であったものが 6.9% に増加した．発症は 50 歳以上で，死亡率は 60 歳以上で

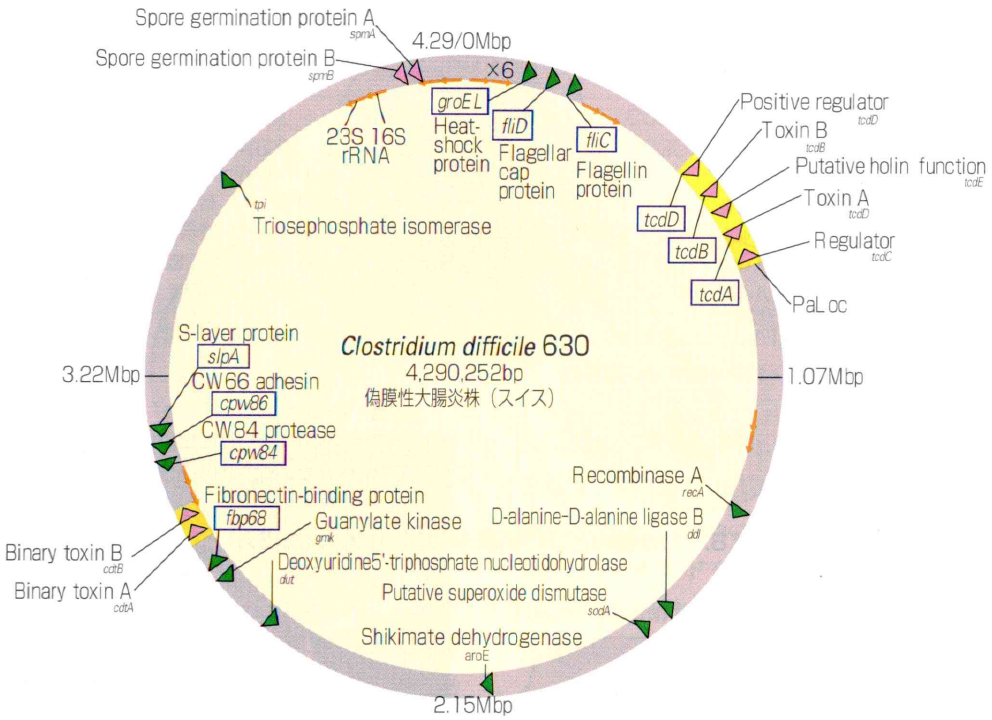


図 10. 偽膜性大腸炎由来クロストリジウム・ディフィシルのゲノム構造 [15)]

GenBank accession no. AM180355

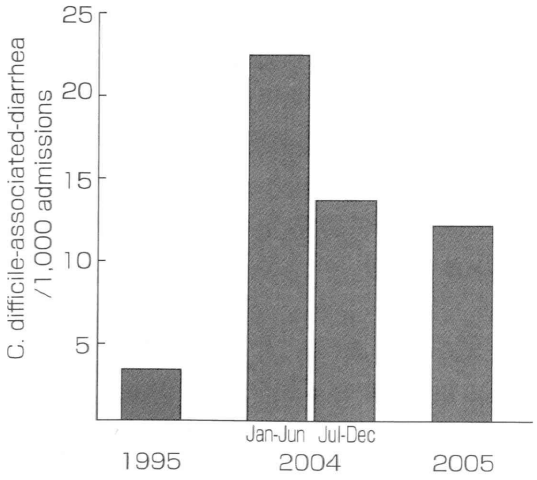


図 11. カナダ・ケベック州でのクロストリジウム・ディフィシル関連下痢症（CDAD）発症数の変化

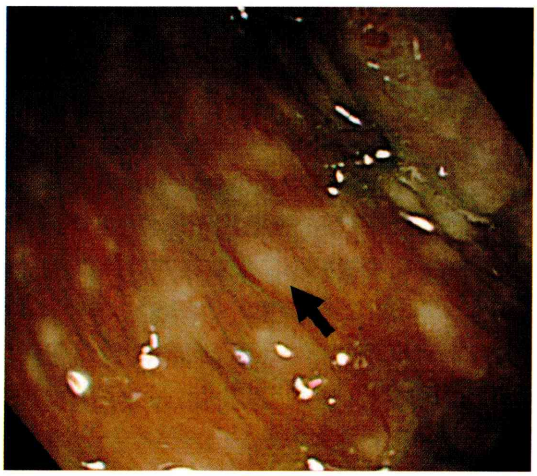


図 12. 偽膜性大腸炎（矢印）の内視鏡像

顕著に増加．CDADの82％は北米PFGE 1型（NAP1）/PCR-ribotype O27/toxinotype IIIによる流行（アウトブレーク）で，従来の4倍の発症率と高い死亡率を記録したことから高病原性・高流行性（hypervirulent, highly-transmissible）株と呼ばれた．

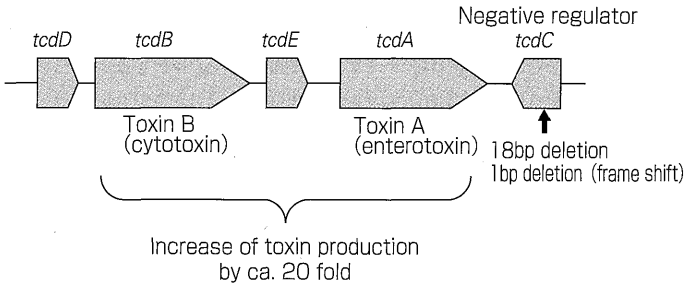


図 13. 高病原性クロストリジウム・ディフィシルがもつトキシン A/B 産生領域（ACME）と変異

同様のアウトブレークは米国でも発生，入院1,000回あたりの発症率は1999年が3.9～4.5であったものが2005年には7.9～8.4に増加，死亡率も15.2%に急上昇．65歳以上の高齢者で特に増加が顕著であった．入院患者の60%で血清中トキシンA抗体(IgG)の上昇がみられ，全米18州で流行が確認された．さらに，2003～2006年にかけて英国，オランダ，フランス，ベルギー，オーストリア等のヨーロッパでも同型菌によるCDADが流行，約200名が死亡した．

ケベックでの流行株はフルオロキノロン耐性株で，フルオロキノロン使用の急増とCDAD発症の急増が一致した．フルオロキノロンの中では，ガチフロキサシンがレボフロキサシンより高いリスク因子であった．レボフロキサシンより抗嫌気性菌作用の強いガチフロキサシン投与によって腸管ミクロフローラが攪乱され，フルオロキノロン耐性株（流行株）が選択され，トキシン産生量が増加して発症に至ったと推定された．流行株の場合，フルオロキノロンの他にセフェムもCDADのリスク因子である．制酸薬のPPIに関してはリスク因子とする報告と関連しないとする報告がある(米国ICAAC2006では関連を否定する成績が評価された)．その他のリスク因子は年齢，入院期間である．

臨床的な特徴は，抗菌薬投与後の下痢，発熱，白血球増加(≥30,000；34%で本症に関連)．流行型菌の細菌学的診断と偽膜性大腸炎(図12)の診断が必要．治療対策は，まず原因と考えられる抗菌薬の投与中止．その上で，経口metronidazole（MNZ）の投与．重症例とMNZ非改善例では経口VCMの投与．MNZ耐性は米国で1%，イスラエルで2%，スペインで6%である．

ヒト・ヒト感染の経路は感染患者→手→感受性患者で，その他に感染患者→環境(床等)→感受性患者がある．予防対策として感染患者の発見，隔離，手指の消毒，芽胞の除去が重要である．芽胞はICUや病室で6カ月間感染力を持続する．アルコールは芽胞には無効であるので，石けんや水で手指の芽胞を洗い流す．環境に存在する芽胞は次亜塩素酸ソーダ（漂白剤）で除去する．

CDAD再発の予防には，プロバイオティクスを用いたbiotherapyも考慮されている．プロバイオティクスとしては毒素非産生*C. difficile*，酵母*S. boulardii*，乳酸菌(*Lactobacillus*属)が検討されていて，腸管ミクロフローラの再構築と高病原性クロストリジウム・ディフィシルの増殖抑制が期待されている．ただし，*S. boulardii*は真菌症を起こすことがあり，易感染者への投与は推奨されない．また，IVIG（pooled normal intravenous immunoglobulin)による治療が試みられている他，ワクチン（ホルマリン不活化トキシンA/B）の開発が進められている．

2）高病原性株の性状[13～16]

クロストリジウム・ディフィシルのゲノムには，可動性DNA(接合伝達性トランスポソン)が11%も存在する（図10）．ダイナミックな進化

能力を備えた病原菌である．トキシンAとトキシンB遺伝子は19.6kbの病原性領域(*tcdD-tcdB-tcdE-tcdA-tcdC*からなるpathogenicity locus，PaLoc)にまとまって存在する（図10，図13）．

流行株は，北米PFGE 1型（NAP1)/PCR-ribotype O27/toxinotype IIIである．PFGE型については米国・カナダ株を中心に型別されている．PCR-ribotypeは16S-23S rRNA遺伝子間DNAの多形のことで，現在116に型別されている．ToxinotypeはPaLocの遺伝子多形を示し，現在24型に区別されている．ST型別は現在構築中で不明．

流行株は毒素大量産生株である．この株では，ネガティブ調節遺伝子（*tcdC*）に18-bpの欠損と1塩基欠損(この為にframe shiftを起こしてしまい途中でstop codonが出現)があり，ネガティブ調節因子（TcdC）が機能せず，その支配下にあるトキシンA(エンテロトキシン)遺伝子(*tcdA*)とトキシンB（サイトトキシン）遺伝子（*tcdB*）の転写が高まり，両トキシンが16～23倍多く産生される（図13）．トキシンAとトキシンBはともに糖転移酵素(monoglucosyltransferase)で，グルコースを添加することでRhoタンパク質(small GTPase)を不活化し，腸管上皮細胞のtight junctionを弛緩させて腸管粘膜の透過性を変化させる．また，アポトーシスを惹起する．トキシンAはこの他にIL-8産生を誘導して好中球を浸潤させる．

また，流行株は通常クロストリジウム・ディフィシルの約6%だけがもつ2成分毒素(binary toxin) CDTを産生する（図10）．CDTはアクチンに作用するactin-specific ADP-ribosyltransferaseで，*C. perfringens*が産生する毒素(iota toxin)や*C. spiroforme*の毒素に類似する．CDTは最も病原性（CDAD）に関連する因子ではないかと注目されている．

おわりに

市中感染型MRSAは皮膚・粘膜に強い感染性をもち，不潔な環境下，皮膚接触によって感染する．従って小児や運動選手等に多くなる．わが国に分布するST30型はSSTIから深部感染症に進展し易い．また，肺炎と関連する．このような感染症の近傍には感染源の感染者・SSTI患者がいる可能性が高いが，わが国では感染源の特定は行なわれていない．近年，例えば米国や台湾では院内への浸透が顕著で，多剤耐性化も進行している．かつてはわが国でもPVL陽性MRSA ST30の院内での流行が顕著であった．現時点ではPVL陽性MRSAの分離頻度こそ低いが，臨床的には深刻な例が目立つ．監視の強化が必要である．なお，わが国にはPVL陰性のとびひ関連MRSA（biCA-MRSA）が市中に多く分布する．NICUではNew York/Japan cloneの他にこのbiCA-MRSAが分布していて新生児にSSSSを惹起する．MRSA-free NICUの実現を目指したい．

院内での芽胞感染と流行が目立ってきた．高病原性クロストリジウム・ディフィシルの特徴は①フルオロキノロン耐性，②高病原性，③高齢者への深刻な感染，④芽胞によるヒト・ヒト感染（流行）である．主なリスク抗菌薬は1970年代がクリンダマイシン，1980年代がセフェムであったが，2000年代の今フルオロキノロンへと変遷している．わが国では最近セレウス菌(芽胞）による院内感染が深刻化した．芽胞は消毒しづらく，環境で長期間にわたって存続するやっかいな病原体である．高齢患者が増加する今後，このような芽胞感染症が増える可能性がある．

今回取り上げた2つの高病原性新型菌による感染症の診断には，臨床と検査室そして専門性の高い研究室の連携が必要である．

文　献

1) Brumfitt W, J Hamilton-Miller : Methicillin-resistant *Sta-*

phylococcus aureus. N Eng J Med 320 : 1188–1196, 1989 (Review).
2) Oliveira DC, et al : Secrets of success of a human pathogen : molecular evolution of pandemic clones of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis 2 : 180–189, 2002 (Review).
3) Ferry T, et al : Toxin gene content of the Lyon methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone compared with that of other pandemic clones. J Clin Microbiol 44 : 2642–2644, 2006.
4) Centers for Disease Control and Prevention : For pediatrics deaths from community0acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—Minnesota and North Dakota, 1997-1999. Morb Mortal Wkly Rep 48 : 707–710, 1999.
5) Vandenesch F, et al : Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes : worldwide emergence. Emerg Infect 9 : 978–984, 2003.
6) Zetola N, et al : Community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* : an emerging threat. Lancet Infect Dis 5 : 275–286, 2005 (Review).
7) Genestier AL, et al : *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. J Clin Invest 115 : 3117–3127, 2005.
8) Diep BA, et al : Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 4 : 731–739, 2006.
9) Takizawa Y, et al : A Panton-Valentine leucocidin (PVL)-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain, another such strain carrying a multiple-drug resistance plasmid, and other more-typical PVL-negative MRSA strains found in Japan. J Clin Microbiol 43 : 3356–3363, 2005.
10) Taneike I, et al : Molecular nature of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* derived from explosive nosocomial outbreaks of the 1980s in Japan. FEBS Lett 17 : 2323–2334, 2006.
11) Yamamoto T, et al : Molecular characteristics and in vitro susceptibility to antimicrobial agents, including the desfluoro (6) quinolone DX-619, of Panton-Valentine leucocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the community and hospitals. Antimicrob Agents Chemother 50 : 4077–4086, 2006.
12) Pepin J, et al : *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003 : a changing pattern of disease severity. CMAJ 31 : 466–472, 2004.
13) Loo VG, et al : A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 8 : 2442–2449, 2005.
14) Hubert B, et al : A portrait of the geographic dissemination of the *Clostridium difficile* North American pulsed-field type 1 strain and the epidemiology of *C. difficile*-associated disease in Quebec. Clin Infect Dis 15 : 238–244, 2007 (Review).
15) Sebaihia M, et al : The multidrug-resistant human pathogen *Clostridium difficile* has a highly mobile, mosaic genome. Nat Genet 38 : 779–786, 2006.
16) Voth DE : *Clostridium difficile* toxins : mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev 18 : 247–263, 2005.