

---



---

 シンポジウム
 

---



---

## MRSA 感染，現状と対策

Nosocomial Infections caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA):  
The Present Problems and The  
Strategies for Prevention

第 480 回新潟医学会

日 時 平成 4 年 7 月 18 日 (土)

会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 重野直也 (医療技術短期大学部), 村川英三 (県立中央病院内科)

演 者 重野直也 (医療技術短期大学部), 尾崎京子 (検査部細菌検査室), 和田光一 (第二内科), 青木信樹 (信楽園病院内科), 酒井靖夫 (第一外科), 田中久夫 (厚生連中央総合病院耳鼻科), 大石正夫 (眼科), 吉嶺文俊 (第二内科), 川島 崇 (第二内科), 阿部 惇 (県立中央病院内科), 沼田 修 (長岡赤十字病院小児科)

発言者 小田良彦 (新潟市民病院小児科)

重野 本シンポジウムは，村川先生と私が座長を務めます。私は自分の分を含めて基礎的な部分を担当し，そのあとを村川先生にお願いすることになっています。

### 1. 基 礎

重野 ペニシリン (PC) が実用化されたのは 1941 年です。間もなくペニシリン分解酵素 (PCase) をもつ PC 耐性ブドウ球菌が登場し，その対策として 1961 年に PCase に安定なメチシリン (Methicillin) が開発されました。まだセファロスポリン系薬剤が一般に使用される前のことです。その後すぐにメチシリン耐性ブドウ球菌が発見されますが，特に 70 年代後半になると第三代セフェム剤の多用とともに新しいタイプの多剤耐性黄色ブドウ球

菌が出現しました。これがメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) です。アメリカの National Committee for Clinical Laboratory Standards の基準ではオキサリリンに対して最小発育阻止濃度が  $4 \mu\text{g/ml}$  以上となっていますが，日本化学療法学会の基準でも同様です。

80 年代に入ると，日本国内でも重篤な院内感染の原因菌として注目され始め，“今日もっとも危険な”病原菌としてしばしば一般新聞やテレビ番組にも登場するようになりました。MRSA 感染による死亡が医療訴訟につながりかねない状況です。

今日は日頃この問題に真正面から取り組んでおられる方々をお願いして現状と対策をお聞きすることにした次第です。

## 1)-① MRSA の耐性機構 — 綜説 —

新潟大学医療技術短期大学部

重野直也

Mechanisms of Antibiotic Resistance  
of Methicillin-Resistant *Staphylococcus*  
*aureus* — Review

Naoya SHIGENO

College of Biomedical Technology,  
Niigata University, Niigata, 951, Japan

Methicillin (DMPPC)-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is characteristic of resistance against not only DMPPC but other multiple antibiotics. The pattern of drug resistance is variable among MRSA strains, but DMPPC resistance is common.

## 1) DMPPC resistance of MRSA

MRSA produces a specific enzyme named penicillin-binding protein 2' (PBP2') which is not able to be detected from sensitive *S. aureus*. The protein production is inducible by  $\beta$ -lactam antibiotics. The property of the enzyme production is very stable because it is coded on a chromosomal gene, *mecA*. The resistance is temperature-sensitive and lost in acid condition.

## 2) Multiple drug resistance of MRSA

Most of MRSA strains are  $\beta$ -lactamase-positive. In addition to  $\beta$ -lactam resistance, MRSA shows resistance to tetracyclines and aminoglycoside antibiotics with various levels and frequencies. The drug resistance depends on plasmids.

---

Key words: MRSA, penicillin-binding proteins, PBP2'

ペニシリン結合性蛋白

そもそもメチシリン (DMPPC) は, ペニシリナーゼ産生能を獲得したことによってペニシリン (PC) 耐性となった *Staphylococcus aureus* に対する薬剤として開発された半合成 PC である。1980 年代に入ると, 新しいタイプの多剤耐性の *S. aureus* が世界中で検出されはじめ, いずれも  $\beta$ -ラクタマーゼに安定な DMPPC

に耐性であるという共通点を有することから, Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) と呼ばれるようになった。

## 1. DMPPC 耐性と PC 結合性蛋白

ある種の細菌では PC と結合する蛋白群 (penicillin-binding proteins, PBPs) が細胞質膜上に存在することが知られている<sup>1)</sup>。PBPs は *Escherichia coli* から初

---

Reprint requests to: Naoya SHIGENO,  
College of Biomedical Technology,  
Niigata University,  
Asahimachi-dori 2-746, Niigata, 951,  
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 2 番町 746  
新潟大学医療技術短期大学部

重野直也

めて検出されたが、その後、*Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* など、グラム陽性、陰性を問わず、種々の細菌から証明されている。*E. coli* では7種類のPBPが知られており、いずれもペプチドグリカン網目状に繋ぎ合せて（架橋）細胞壁を合成する過程に関与する酵素で、結果的に細胞の伸張、独自の形態の決定・維持、隔壁形成などの機能を維持している。これらの酵素群はそれぞれ各種 $\beta$ -ラクタム剤との親和性が異なるが、PCがこれらの酵素と結合することと、PCの作用機構が細胞壁合成阻害である点とが一致する。

DMPPC感受性の*S. aureus* (MSSA) では少なくとも4種類のPBP、すなわちPBP1, PBP2, PBP3, およびPBP4が存在するが、MRSAではこれらに加えて、PBP2よりも分子量のやや大きいPBP2'が検出される。PBP2'はbenzylpenicillin (PC-G)とはよく反応するが、DMPPCを初め他の $\beta$ -ラクタム抗生物質に対しては親和性が低い。しかし、薬剤によって親和性に差が認められ、それが耐性度の違いとなって現れる。また、 $\beta$ -ラクタム剤の存在下で増殖したMRSAではPBP2'の産生が促進されることから、PBP2'が誘導酵素であることがわかる。したがって、臨床的には、 $\beta$ -ラクタム剤が不用意に使用されると、 $\beta$ -ラクタム剤に対する抵抗性のより高いMRSAが生じることになる。

## 2. MRSAの薬剤耐性の特徴

### 1) DMPPC耐性

- ① 30℃では高い耐性を示すが、43℃では耐性を失う（温度感受性<sup>2)</sup>。
- ② pH 5.2の酸性域では耐性を示さない<sup>3)</sup>。

これらの特徴はいずれもPBP2'の性質によるものである。すなわち、40℃を超えるとPBP2'は速やかに活性を失うからであり、酸性環境下ではPBP2'の産生が抑制されるためであると考えられる。

PBP2'産生性は染色体上にある*mecA*遺伝子によっ

て支配されており、きわめて安定な性質となっている。

### 2) 多剤耐性<sup>4)5)</sup>

日常分離されるMRSAは多様な耐性像を示す。ほとんどの菌株は $\beta$ -ラクタマーゼを産生するので、多くの $\beta$ -ラクタム系抗生剤に耐性である。 $\beta$ -ラクタマーゼ産生能はプラスミドに支配されているので、PBP2'産生とは遺伝学的に異なっている。

また、MRSAの80%はアミノ配糖体系に、50%はマクロライド系に、30%はテトラサイクリン系に耐性だといわれている。これらの耐性はいずれもプラスミドによるものである。このような多様性は、長い年月の間にさまざまな耐性因子を獲得してきた上に、さらにDMPPC耐性が加わった結果であると考えられる。

## 参 考 文 献

- 1) **Kozarich, J.W. and Strominger, J.L.:** A membrane enzyme from *Staphylococcus aureus* which catalyzes transpeptidase, carboxypeptidase, and penicillinase activities. *J. Biol. Chem.*, **253**: 1272~1278, 1978.
- 2) **Annear, D.I.:** The effect of temperature on resistance of *Staphylococcus aureus* to methicillin and some other antibiotics. *Med. J. Austr.*, **3**: 444~446, 1968.
- 3) **Sabath, L.D.:** Chemical and physical factors influencing methicillin resistance of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, **3(Suppl. C)**: 47~51, 1977.
- 4) **本田一郎:** MRSA感染症の化学療法と抗生剤感受性. *メディヤサークル*, **33**: 337~346, 1988.
- 5) **横田 健:** グラム陽性球菌の耐性機構と検査. *臨床検査*, **33**: 1135~1140, 1989.