

変化する薬剤耐性菌

- MRSA、VRE そして VRSA の出現 -

浅井良夫

『院内感染』、『抗生物質の効かない最強のバクテリア』などの報道が、世間を震撼させている昨今、その原因菌である MRSA、VRE そして新たに出現した VRSA について簡単に紹介します。

MRSA : methicillin resistant Staphylococcus aureus (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)

MRSA とはペニシリン耐性黄色ブドウ球菌に有効なメチシリンに耐性を獲得した黄色ブドウ球菌のことです。黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚、消化管内などに常在するグラム陽性球菌です。通常は無害ですが、ヒトの皮膚化膿性疾患や中耳炎、結膜炎、敗血症、髄膜炎など様々な重症感染症の原因となります。またエンテロトキシンや TSST-1 などの毒素を産生するため、下痢、食中毒や毒素性ショック症候群、腸炎などの起因菌となります。

MRSA は通常の黄色ブドウ球菌と比較して特に病原性が強いわけではなく、それらと同程度の各種感染症を引き起こしますが、通常の感染防御能力を有する健康者には一般的に無害で、特段の問題とはなりません。したがって、医療施設外で生活している保菌者のような場合では、除菌のための抗菌薬投与は基本的に必要ではありません。しかし、医療現場では新生児や高齢者、術後患者や感染防御機能の低下した患者などに対し、各種の抗菌薬に抵抗性を示す MRSA が、難治性感染症の原因として院内感染に発展することから、しばしば新聞、テレビ等で取り上げられ、恐れられているのが実情です。

耐性菌出現の経緯

黄色ブドウ球菌は、1940年代に量産化に成功したペニシリン G に対し良好な感受性を示し、化膿傷や肺炎などの治療に有効でした。しかし、ペニシリンの普及と使用量の増加に伴い、ペニシリン分解酵素のペニシリナーゼを産生するペニシリン耐性黄色ブドウ球菌が出現し、1950年代に入るとペニシリン耐性に加え、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシンなどに耐性を獲得した多剤耐性黄色ブドウ球菌が出現しました。ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌に対抗するため、1960年頃メチシリンが開発導入されましたが、間もなくメチシリンにも耐性を獲得した MRSA が出現し、現在では特に入院患者から分離される黄色ブドウ球菌の多くを MRSA が占めるようになっています。我が国では1991年に、この MRSA 感染症に対する治療薬としてバンコマイシンの静注剤が許可されて以来、その使用量は急激に増加していきました。

VRE : vancomycin resistant Enterococcus (バンコマイシン耐性腸球菌)

腸球菌 (Enterococcus 属) は、黄色ブドウ球菌と同様に自然界に広く分布し、ヒトや動物の消化管内常在菌として知られ、時にヒトの尿路感染、心内膜炎、菌血症の起因菌となることがあります。腸球菌は、セフェム系やゲンタマイシン、リンコマイシン等の種々の抗菌薬に自然耐性であるだけでなく、薬剤の頻用などによる獲得耐性により多剤耐性や高度薬剤耐性となります。その中で VRE が感染防御機能低下者への日和見感染や院内感染の重要な起因菌として注目されていますが、健康者の場合は消化管内に保菌していても、通常無害、無症状です。VRE は1980年代前半に欧州で最初に分離され、1990年代に入り欧州、米国などで急速に拡大し、集中治療室などで分離される腸球菌の20%以上が VRE と判定されています。臨床上問題にされ、院内感染対策の対象となっている VRE は、バンコマイシン耐性に関する遺伝子である vanA や vanB などの遺伝子を保有する腸球菌です。我が国における VRE 感染症の症例は少数

ですが、2002年5月、北九州市の病院で国内最初の集団発生が見られ、今後欧米のように分離例が増加することは十分予想されます。

VRSA : vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌) の出現

VRSA とは、MRSA 感染症の治療に用いるバンコマイシンに対する耐性を獲得した黄色ブドウ球菌のことです。VRE のようなバンコマイシン耐性菌が持っている vanA や vanB 遺伝子などが、通常の黄色ブドウ球菌や MRSA に取り込まれることなどにより VRSA が出現するという危険性が以前から専門家により指摘されていました。試験管内では、vanA 遺伝子が腸球菌から黄色ブドウ球菌に取り込まれることが示されていましたが、その確率は非常に低いと考えられていました。しかし、一旦、MRSA に VRE から vanA プラスミドが伝達され、そのプラスミドが黄色ブドウ球菌に適応し安定化した場合、一般的には容易に伝播、拡散する危険性が高くなり、バンコマイシン耐性菌の蔓延をもたらすことが強く懸念されていました。このバンコマイシン耐性の伝達がプラスミドを介して MRSA との間で起こり、VRSA が出現したものと考えられる事例が米国で発生しました。

2002年6月、米国で分離された VRSA は、バンコマイシンを長期に投与されていた腎透析患者から分離されたもので、世界で最初のバンコマイシン高度耐性を示す黄色ブドウ球菌であると報告されています。この VRSA から、mecA 遺伝子 (メチシリン耐性に関与する遺伝子) と腸球菌由来の vanA 遺伝子が検出確認されたことから、MRSA に VRE から vanA を担うプラスミドが伝達されたと推測されています。現在、他の患者、医療従事者、家族等における二次感染に関する調査が行われていますが、今のところ、当該患者以外からは VRSA は分離されていません。MRSA による感染症に対してはバンコマイシンなど限られた抗菌薬しか効果が期待できないため、このような VRSA の出現が危惧される理由です。ただし、今回分離された VRSA はミノサイクリン、ST 合剤、クロラムフェニコール、リファンピシン、リネゾリドなどに感受性であると報告されているのが幸いです。我が国では VRSA の分離報告はありませんが、1997年にバンコマイシン低感受性 MRSA が分離されています。

今後、MRSA、VRE および VRSA 等の耐性菌の出現や拡散を防止するためには、医療従事者がバンコマイシン等の抗菌剤の適正使用、VRSA 発生の元となる VRE の拡散を防止するための監視体制強化、接触感染の防止などに加え、あらゆる角度からの院内感染対策を徹底するためのスタッフの教育が重要であると言われています。

(細菌病理部)

オウム病について

古川一郎

平成13年12月から翌14年1月にかけて、鳥根県内の動植物展示施設でオウム病の集団感染事例が発生しました。感染者は、飼育係の職員と来園者で、最終的には合計16名が確認され、施設は一時閉鎖される事態となりました。この施設は、平成13年7月にオープンした大型観光施設で、鳥に餌を与えられるなど、鳥と直接触れあうことのできる場として人気を集めていました。同年10月に千葉県内の動物飼育施設の閉鎖に伴い、この施設からオウムとインコ合計4羽が搬入されましたが、今回の集団感染発生後、このうちの1羽がオウム病クラミジアに感染していたことが判明しました。当初、この新たに搬入された鳥が本事例の原因の可能性が高いと考えられていましたが、開園時から飼育している鳥についても調査が行われた結果、採取した鳥の糞便170検体のうち、12検体からオウム病クラミジアが検出されました。この病原体に汚染された鳥の展示・飼育施設2棟は特定されたものの、最終的に感染経路を特定することはできませんでした。ヒトのオウム病は毎年数十名が発症し、平成13年は全国で30人確認されていますが、全て散发事例であり、今回のような集団事例は極めてまれなことといえます。

オウム病は、オウム病クラミジア (*Chlamydia psittaci*: クラミジア・シッタシ) の感染により起こります。本症は主にオウム、インコの疾病として知られていますが、鳥類では実に145種からのオウム病クラミジアの分離が報告され、国内においても動物園、鳥獣販売店、一般家庭などから分離されています。さらに、オウム病は愛玩鳥の疾病としてだけでなく、病原体はヒトを含めた動物にも感染して種々の症状を示すことから、公衆衛生的にも重要な動物由来感染症

の一つです。オウム病クラミジアは感染した鳥の分泌物や排泄物に含まれているため、乾燥した状態で塵や埃などとともに空気中に舞い上がったものを吸入することで感染すると言われています。ヒトが感染した場合、感染後1週間から2週間程度の潜伏期間を経て発症し、肺炎、気管支炎などの呼吸器症状や発熱、頭痛、筋肉痛などインフルエンザに似た症状を示すのが特徴です。感染しても症状を示さないこともあります。重症になると髄膜炎や多臓器不全となり、時には死に至ります。鳥類は感染によって免疫を獲得し、症状が無くなった後もオウム病クラミジアを保有し続け、ヒトに対して感染源となるため注意が必要です。抗生物質が無い頃はこの疾病で死者が数多く出ましたが、現在ではテトラサイクリン系抗生物質を用いた治療により死亡率は著しく減少しました。

今回のオウム病集団感染の発生を受けて、厚生労働省は平成14年1月17日に全国の地方自治体に「小鳥のオウム病対策の徹底について」という通知を出し、さらに同年1月22日に「小鳥のオウム病の検査方法及び検査の結果陽性と判定された鳥の治療方法について提示しました。本稿では、ガイドラインで示された試験法について解説します。

通常、オウム病クラミジアの感染の有無は、鳥を解剖し、その臓器から分離培養、抗原検出、遺伝子検出などを行って判定されます。ガイドラインでは、鳥が生存した状態で、また複数の検査を迅速に行うことを想定し、検体として比較的容易に採取可能な糞便を用いた検査方法が提示されています。まず、マスクや手袋を着用するなどして、感染に注意しながら小鳥の糞便を採取し、スクリューキャップ付きの容器に移します。この糞便の輸送は4で行います。次に糞便検体の調製ですが、検体に滅菌蒸留水を加え、ホモジナイザーなどを用いて10-20%乳剤を作製します。この乳剤を遠心管に取り、1,000-1,500 r p mで5分程度低速遠心分離し、上清を回収します。この上清を、市販クラミジア抗原検出キットで調べます。市販検出キットでスクリーニング後、陽性を示した検体については、糞便に含まれる夾雑物を取り除くために抽出キットなどでDNAを抽出し、クラミジアに特異的なプライマーを用いた遺伝子検出法（PCR法）によりクラミジアDNAの確認を行います。PCR陽性の場合には、検出されたDNAを精製後、2種類の制限酵素で切断します。この切断パターンの差異により、オウム病クラミジアと他の種とを区別することができます。

厚生労働省は平成11年度以降、地方自治体における動物由来感染症に関する情報収集、分析、提供体制を整備するため、「動物由来感染症情報分析体制整備事業」を行ってきました。さらに厚生労働省は平成14年4月15日付で、動物由来感染症対策などの一層の充実を図る観点から、動物由来感染症に関する正しい知識の普及、人における動物由来感染症の保有状況に関する情報収集及び輸入動物由来感染症が国内に侵入した可能性のある場合などに、緊急的な動物の調査も行えるようにするため、これまで行われてきた事業を「動物由来感染症予防体制整備事業」に改め、また「動物由来感染症予防体制整備事業実施要綱」を定めて、全国の地方自治体に通知しました。

神奈川県では、大学や開業獣医師、衛生研究所、動物保護センター及び県生活衛生課で構成される「神奈川県動物由来感染症対策検討会」を平成12年度に設置しました。この検討会では、人間社会に身近な動物が感染源となる動物由来感染症の予防に重点を置き、実態把握や情報収集などを行ってきました。さらに今回の動物由来感染症に関する新たな通知を受けて、平成14年度から、従来の対策だけでなく正確な情報提供に努めることで、事前対応型の動物由来感染症対策を推進することになりました。

平成13年度に、当衛生研究所で50検体の小鳥糞便についてオウム病クラミジア検査を実施しました。市販のクラミジア抗原検出キットによるスクリーニング検査では、50検体中5検体でクラミジアが陽性となりました。このうち4検体はPCR法でクラミジアDNAが検出され、DNA検出量が少なかった1検体を除き、3検体について先に述べた制限酵素切断法により種の同定を試み、その結果3検体は全てオウム病クラミジアであることが確認されました。オウム、インコ類におけるオウム病クラミジアの保有率は2~3割程度と報告され、国産及び外国産にかかわらず、愛玩鳥にはオウム病クラミジアが広く分布していることが多くの調査で明らかとなっています。普段我々の身近にいる動物たちについては、オウム病以外の病原体についても保有している可能性があることを考慮し、愛玩動物の健康状態に気を配りながら適正な飼育を行うことが重要と考えます。

(食品獣疫部)