

TABLE 2. Clinical data on *tst*-positive MRSA infections

Clinical presentation	Patient and isolate no. ^a	City of isolation	Age (yrs)	Sex ^b	Samples	Site of acquisition	<i>agr</i> type	PFGE type	
True TSS ^c	1, HT20020212	Lyon	2	M	Skin	Community	2	A1	
	2, HT20020255	Bordeaux	42	F	Blood	Nosocomial	2	A1	
	3, HT20020256	Bordeaux	0	F	Blood	Nosocomial	2	A1	
	4, HT20030603	Lyon	25	F	Blood	Nosocomial	2	A1	
	5, HT20030159	Geneva	0	ND ^e	Skin	Unknown	2	A3	
Possible TSS ^d	6, HT20030119	Marseille	3	F	Skin	Nosocomial	2	A1	
	7, HT20030369	Lyon	0	M	Skin	Unknown	2	D	
	8, HT20030416	Lyon	9	F	Skin	Community	2	A7	
	9, HT20030618	Lyon	8	F	Skin	Unknown	2	A2	
	10, HT20030434	Marseille	0	F	Blood	Unknown	2	A1	
	11, HT20030727	Lyon	84	M	Skin	Community	2	A1	
	12, HT20030769	Fréjus	2	F	Skin	Unknown	2	A3	
	13, HT20030695	Lausanne	2	ND	Skin	Unknown	2	A10	
	14, HT20030849	Geneva	2	ND	Skin	Community	2	A9	
	Superinfection of varicella	15, HT20020188	Lyon	1	M	Skin	Community	2	A1
		16, HT20020277	Paris	1	M	Skin	Community	2	A8
		17, HT20020369	Lyon	7	M	Skin	Community	2	E
		18, HT20030228	Lyon	0	M	Skin	Community	2	A3
19, HT20030651		Lyon	4	M	Skin	Community	2	A12	
NTED	20, HT20020780	Tours	0	ND	Umbilicus	Nosocomial	2	A3	
	21, HT20020781	Tours	0	ND	Umbilicus	Nosocomial	2	A3	
Staphylococcal scarlet fever Pneumonia	22, HT20030157	Lille	0	M	Skin	Unknown	2	A3	
	23, HT20020132	Boulogne	27	F	Skin	Nosocomial	2	A5	
	24, HT20020417	Annecy	1	M	Bronchopulmonary secretion	Unknown	2	A12	
	25, HT20030216	Lyon	65	M	Blood	Nosocomial	2	A1	
	26, HT20030639	Lyon	31	M	Blood	Nosocomial	2	A7	
	27, HT20020459	Rouen	1	F	Bronchopulmonary secretion	Nosocomial	3	G2	
Osteoarthritis	28, HT20030749	Bondy	0	F	Blood	Unknown	2	A4	
	29, HT20030095	Lyon	28	M	Ligament	Nosocomial	2	A3	
	30, HT20020665	Marseille	14	F	Prosthesis	Nosocomial	3	G3	

^a Isolates 5, 13, and 14 from Switzerland were not among the 27 French *tst*-positive MRSA.

^b M, male; F, female.

^c Cases associated with TSS according to the reference criteria.

^d Cases associated with TSS but that did not fulfill all criteria of TSST-1-mediated syndrome.

^e ND, no data.

isolates were of capsular type 5, except for two isolates which could not be typed with this method. All but one were resistant to penicillin, oxacillin, kanamycin, and tobramycin and had intermediate resistance to fusidic acid; the remaining isolate was susceptible to kanamycin and tobramycin (Table 3). Seven isolates were resistant to other antimicrobial agents such as erythromycin, lincomycin, or tetracycline. All had an SCCmec element type IV, except for one isolate which had an SCCmec element type IVA and two isolates which were nontypeable (possibly new SCCmec variants). PFGE gave more diverse results: all but two of the isolates belonged to PFGE type A (14 subtypes), while the remaining isolates were of types D and E (Fig. 1). The main *spa* type was *spa* 2 (21 isolates). The other isolates had a related *spa* type that differed by one (*spa* 10 and *spa* 242) or two (*spa* 568) repeats. These isolates were all of ST5, as determined by MLST. Overall, the 25 *tst*-positive *agr*2 MRSA isolates were highly clonally related. This clone was detected in 12 towns in France, and three isolates from Switzerland had similar characteristics. Five Japanese *tst*-positive *agr*2 MRSA isolates from patients with NTED were related to this clone (Table 3).

Two *tst*-positive *agr*3 MRSA isolates were identified. They possessed the *sea*, *sem*, *seo*, *hlg*, *clfA-B*, *cna*, and *ebpS* genes and were of capsular type 8. These two isolates were resistant to penicillin, oxacillin, kanamycin, tobramycin, and erythromycin

and had intermediate resistance to fusidic acid. One isolate had the SCCmec IV element, whereas the other had the SCCmec IVA element. Their PFGE patterns differed by three bands, and both isolates belonged to PFGE type G (Fig. 1). Their *spa* types differed by only four repeats (*spa* 638 and *spa* 584), and both isolates were ST30, as determined by MLST. These two isolates were considered to be clonally related.

Comparison of the *tst*-positive *agr*2 isolates with the New York/Japan clone and the Pediatric clone. The 25 *tst*-positive *agr*2 MRSA isolates were ST5 and belonged to capsular type 5, like the New York/Japan and Pediatric clones. The New York/Japan clone contained the *tst* toxin gene, contrary to the Pediatric clone. The New York/Japan clone also did not contain the toxin gene (*sed*), contrary to the 25 *tst*-positive *agr*2 MRSA isolates. The 25 *tst*-positive *agr*2 MRSA isolates and the Pediatric clone harbored SCCmec element IV, whereas the New York/Japan clone harbored SCCmec element type II. The 25 *tst*-positive *agr*2 MRSA isolates and the New York/Japan clone were *spa* type 2, while the Pediatric clone was *spa* type 311 (diverging by only one repeat).

Comparison of *tst*-positive MRSA isolates with MSSA isolates. The 25 *tst*-positive *agr*2 MRSA isolates and the 5 *tst*-positive *agr*2 MSSA isolates had similar virulence determinants, an identical capsular type (type 5) and sequence type (ST5), and a common PFGE type (A) which differed by a

TABLE 3. Microbiological characteristics of *tsr*-positive *Staphylococcus aureus* isolates

Resistance group, country of origin, and no. of isolates	ST ^a	CC ^b	<i>spa</i> type	Capsular type	<i>tsr</i> gene	Toxin genes	Adhesin genes	SCC _{mec} type	Antibiotic resistance ^c	PFGE type(s)
MRSA isolates <i>agr2</i> France (n = 27)										
13	5	5	2	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	IV	P, OX, K, T, FU	A1, A2, A3, A7, E
1	5	5	568	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	IV	P, OX, K, T, FU	A3
1	5	5	242	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	IV	P, OX, K, T, FU	A4
4	5	5	2	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	IV	P, OX, K, T, E, FU	A3
1	5	5	2	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	IV	P, OX, K, T, E, L, FU	A8
1	5	5	2	NT ^d	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	NT	P, OX, K, T, TE, FU	A12
1	5	5	2	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	IV	P, OX, K, T, E, TE, FU	A3
1	5	5	10	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	IV	P, OX, K, T, E, TE, FU	A7
1	5	5	10	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	IV	P, OX, K, T, FU	A1
1	5	5	2	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	NT	P, OX, K, T, FU	A12
Switzerland (n = 3)	5	5	ND ^e	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	IV	P, OX, K, T, FU	A3, A9, A10
3										
Japan (n = 5)	5	5	ND	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	II	P, OX, K, T, G, E, L, TE, F, PE	C4, C5, C2
3										
1	5	5	ND	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	II	P, OX, K, T, G, E, L, TE, FU	C1
1	5	5	ND	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	II	P, OX, K, T, E, L, TE, F, PE	C3
Pediatric clone	5	5	311	5	-	<i>sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	IV	P, OX, K, T, G, E	B
New York/Japan clone	5	5	2	5	+	<i>sec, sed, sem, seo, lukED, hlgv</i>	<i>clfA-B, ebpS, eno, efb</i>	II	P, OX, K, T, G, E, L, TE, F, PE	A6
MSSA isolates <i>agr2</i> France (n = 5)										
1	5	5	105	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	ND	NA ^f	ND	A13
1	5	5	88	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	ND	NA	ND	A11
1	5	5	572	5	+	<i>sec, sed, sel, sem, seo, lukED, hlgv</i>	ND	NA	ND	A14
1	5	5	570	5	+	<i>sem, seo, lukED, hlgv</i>	ND	NA	ND	A13
1	5	5	548	5	+	<i>sec, sed, sem, seo, lukED, hlgv</i>	ND	NA	ND	A11
MRSA isolates <i>agr3</i> France (n = 2)										
1	30	30	584	8	+	<i>sea, seo, sem, hlg</i>	<i>clfA-B, cna, ebpS</i>	IV	P, OX, K, T, E, FU	G2
1	30	30	638	8	+	<i>sea, seo, sem, hlg</i>	<i>clfA-B, cna, ebpS</i>	IVA	P, OX, K, T, E, FU	G3
MSSA isolates <i>agr3</i> France (n = 70)										
15	30	30	ND	8	+	<i>sem, seo, hlg</i>	ND	NA	ND	ND
6	30	30	ND	8	+	<i>sem, seo, hlb, hlg</i>	ND	NA	ND	ND
15	34	30	ND	8	+	<i>sel, sem, seo, hlg</i>	ND	NA	ND	ND
3	34	30	ND	8	+	<i>sel, sem, seo, hlb, hlg</i>	ND	NA	ND	ND
28	30	30	17, 12 ^g	8	+	<i>sea, seo, sem, seo, hlg</i>	ND	NA	ND	G1
1	30	30	ND	8	+	<i>sea, sed, sem, seo, hlg</i>	ND	NA	ND	ND
1	30	30	ND	8	+	<i>lukPV, sea, sel, seb, lukDE, hlgv</i>	ND	NA	ND	ND
1	30	30	ND	8	+	<i>lukPV, sec, sel, sem, seo, lukDE, hlgv</i>	ND	NA	ND	ND

^a ST, sequence type.^b CC, clonal complex.^c P, penicillin; OX, oxacillin; K, kanamycin; T, tobramycin; G, gentamicin; E, erythromycin; L, lincomycin; TE, tetracycline; F, fosfomicin; PE, pefloxacin; FU, fusidic acid.^d NT, nontypeable.^e ND, not determined.^f NA, not applicable.^g Determined on two isolates only.

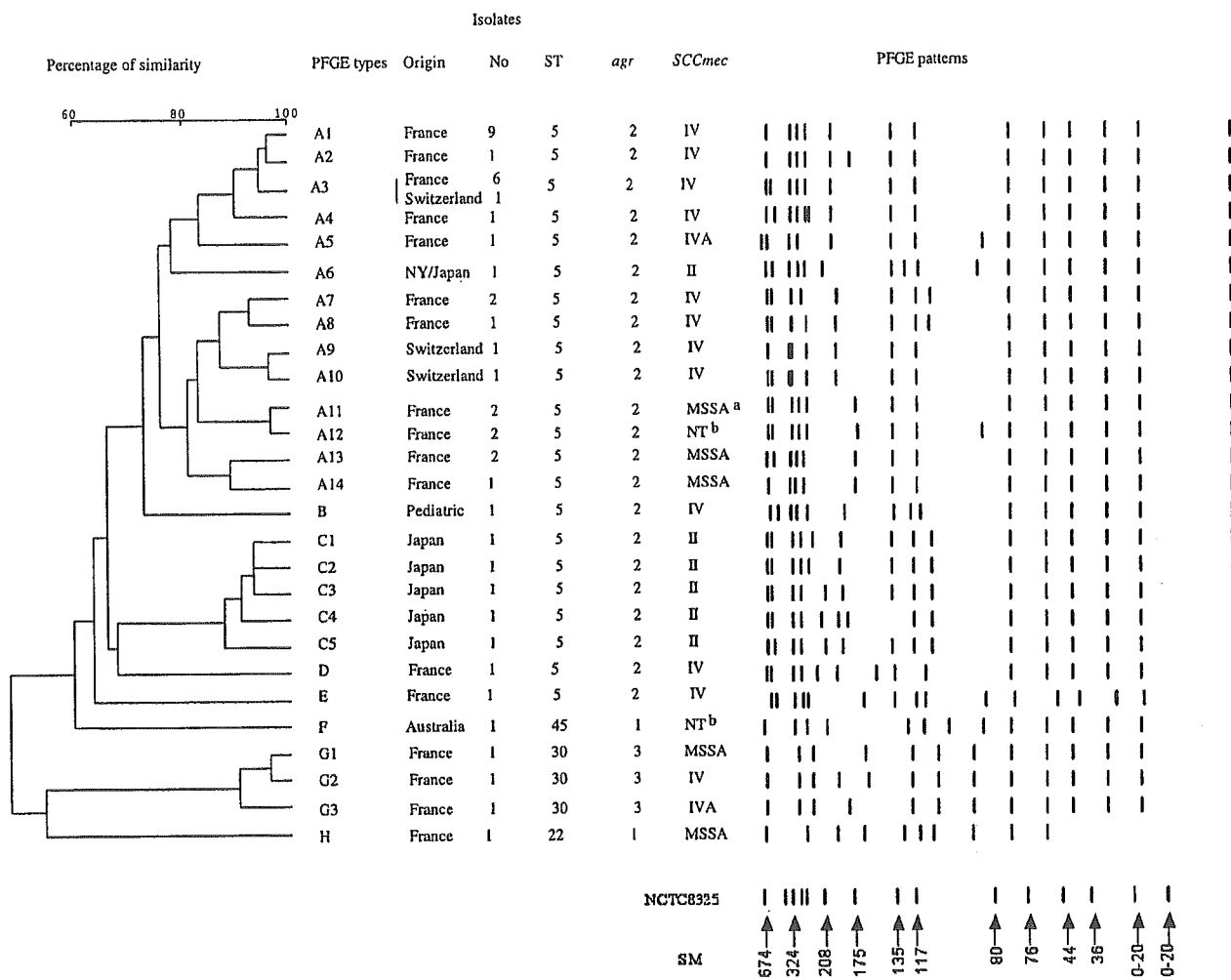


FIG. 1. Unweighted pair group method with averages dendrogram of PFGE results based on the Dice matrix and schematic representation of the pulsotype (SmaI restriction enzyme) of *tst*-positive MRSA isolates; *S. aureus* NCTC 8325 is the reference strain for the size marker (SM), expressed in kilobases. Isolates differing by more than six fragments were considered to be subtypes of a given clonal type. The *agr2* MRSA clone belonged to the PFGE type A except two isolates of PFGE types D and E. NT^b, nontypeable.

single band between the MRSA isolates (192 kb) and the MSSA isolates (151 kb). We concluded that the *tst*-positive *agr2* MRSA and MSSA clones were closely related. The presence of the *SCCmec* IV element in the 192-kb band of MRSA isolates was demonstrated after excising this band from the gel and amplifying *mecA* and the elements characteristic of *SCCmec* type IV. *mecA* and *SCCmec* PCR were negative for the 151-kb band.

The *spa* types of the MSSA isolates (*spa* 88, *spa* 105, *spa* 548, *spa* 570, and *spa* 572) were very similar to the *spa* type 2 of the MRSA isolates, diverging by only one or three repeats.

The two *tst*-positive *agr3* MRSA isolates shared characteristics with 25 of the 70 *tst*-positive *agr3* MSSA isolates; their PFGE patterns differed by a single band containing *mecA* in MRSA isolates. The *spa* types of two *tst*-positive *agr3* MSSA isolates (*spa* 12 and *spa* 17) were closely related to *spa* types 638 and 584 of the *tst*-positive *agr3* MRSA strain.

DISCUSSION

A passive survey of *S. aureus* infections in France during 2002 and 2003 identified *tst*-positive MRSA clones. We identified a major ST5 *agr2* clone which included 25 of the 27 *tst*-positive MRSA isolates, and a minor ST30 *agr3* clone accounted for the remaining two isolates. Both clones mainly caused hospital-acquired infections (12 cases), but the ST5 *agr2* clone was also sometimes acquired in the community (8 cases). These infections mainly affected children (overall median age, 3 years) and corresponded to both TSS and suppurative infections. The clones were widely disseminated throughout France, as *tst*-positive MRSA isolates were recovered from 12 French towns between 2002 and 2003. In our database, this clone was also detected in 2000 (one case) and in 2001 (two cases); these three cases were hospital acquired. The ST5 *agr2* clone was also detected in Switzerland.

The two French *tst*-positive MRSA clones had similar antibiotic resistance profiles: they were usually resistant to oxacillin, kanamycin, and tobramycin and had intermediate resistance to fusidic acid, while resistance to erythromycin was more variable. This antibiotic resistance profile is uncommon among French hospital MRSA isolates. Intermediate fusidic acid resistance is rare in French hospital MRSA clones, which are usually susceptible to fusidic acid and resistant to quinolones (39). It is noteworthy that the antibiotic resistance profiles of the two French *tst*-positive MRSA clones are very similar to that of the major community-acquired ST80 MRSA clone harboring the PVL genes, which is currently spreading throughout Europe (37). For instance, the ST80 clone is also resistant to oxacillin and kanamycin and has intermediate resistance to fusidic acid, whereas it is susceptible to tobramycin and resistant to tetracycline. These differences in antibiotic resistance profiles may help to identify the PVL-positive clone ST80 and the *tst*-positive clones ST5 and ST30 in the clinical setting. It is surprising that these emerging clones, which are either *tst* or PVL positive, share certain genetic determinants encoding resistance to antibiotics despite their very different genetic backgrounds. This may reflect a peculiar pattern of antibiotic usage in France, notably in the community.

Two categories of MRSA had previously been recognized in France. The first comprises hospital strains (H-MRSA) that can potentially spread into the community, giving rise to infections in patients with risk factors such as recent hospitalization or surgery, chronic underlying diseases, immunosuppression, or intravenous drug use. The second category corresponds to MRSA strains arising de novo in the community (C-MRSA), which infect patients with no established risk factors. H-MRSA infections differ from C-MRSA infections in their epidemiological, clinical, and microbiological characteristics: C-MRSA infects younger subjects and mainly causes skin infections, whereas H-MRSA is associated with a wider range of infections (urinary tract, respiratory tract, skin, etc.). C-MRSA usually harbors the PVL genes, which are associated with skin and soft tissue infections (37), and occasionally the exfoliative toxin genes (17). The epidemiology of the *tst*-positive MRSA clones is atypical. Like C-MRSA, *tst*-positive MRSA generally infects children in the community, but 12 of our cases were strictly hospital acquired. However, it is not known whether the patients with "hospital-acquired" infections were nasal carriers of *tst*-positive MRSA or whether they actually acquired the strain in the hospital. None of the hospital-acquired *tst*-positive MRSA infections was associated with hospital outbreaks or with documented horizontal transmission. The known prevalence of H-MRSA in French pediatric units is low (9.8% in our hospital in Lyon [J. Etienne, personal communication]), as is the overall prevalence of *tst*-positive MRSA in France (27 isolates from 12 different hospitals in a 2-year period). This suggests that these *tst*-positive MRSA strains are being imported into hospitals from the community. *tst*-positive MRSA strains appear to be highly virulent and to cause a variety of illnesses, ranging from toxic shock syndrome to various suppurative infections.

The two *tst*-positive MRSA clones, with *agr2* or *agr3* genetic backgrounds, seem to be clonally related to their respective *agr2* or *agr3* *tst*-positive MSSA counterparts. A single PFGE band difference, corresponding to an SCCmec IV element,

distinguished the MRSA isolates from the MSSA isolates. It is unclear whether insertion of a *mecA* element can occur in such MSSA strains. The *tst*-positive *agr2* MSSA clone has rarely been detected in France (only 5 isolates in our collection), contrary to the *tst*-positive *agr3* MSSA clone (70 isolates in our collection). It is surprising that the major *tst*-positive MRSA clone (*agr2*) should have emerged from an infrequently detected *tst*-positive MSSA background. We compared our *tst*-positive *agr2* MRSA clone with the well-described New York/Japan and Pediatric MRSA clones that have spread worldwide. Our *tst*-positive *agr2* MRSA clone has the same genetic background as the New York/Japan clone. Even if SCCmec acquisition by MSSA clones was four times more common than the replacement of one SCCmec by another, we cannot exclude the possibility that our clone arose from the New York/Japan clone through SCCmec II substitution by SCCmec IV (28). Further phylogenetic studies are needed to determine the precise origin of our clone, and these studies may help to identify factors that tend to promote the spread of *tst*-positive *agr2* MRSA rather than *tst*-positive *agr3* MRSA.

Most emerging C-MRSA isolates with heightened virulence have been found to harbor the PVL genes and, less frequently, exfoliative toxin genes (17). The emergence and spread of virulent C-MRSA isolates harboring the *tst* gene is of major concern, as they appear to share certain characteristics with PVL-positive C-MRSA, including a predilection for children. Prospective studies are needed to determine the incidence of infections due to these different clones, in order to bolster measures aimed at limiting the spread of C-MRSA.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the clinicians and microbiologists who sent us clinical data and isolates. We thank Christine Courtier, Christine Gardon, and Céline Spinelli for their technical assistance and David Young for editing the manuscript. We are grateful to Herminia de Lencastre, Alexander Tomasz, Graeme R. Nimmo, and John Perry for providing MRSA strains. We thank Ali Fattom for the gift of capsular typing reagents.

REFERENCES

- Baba, T., F. Takeuchi, M. Kuroda, H. Yuzawa, K. Aoki, A. Oguchi, Y. Nagai, N. Iwama, K. Asano, T. Naimi, H. Kuroda, L. Cui, K. Yamamoto, and K. Hiramatsu. 2002. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 359:1819-1827.
- Charlebois, E. D., F. Perdreau-Remington, B. Kreiswirth, D. R. Bangsberg, D. Ciccarone, B. A. Diep, V. L. Ng, K. Chansky, B. Edlin, and H. F. Chambers. 2004. Origins of community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* 39:47-54.
- Crisostomo, M. I., H. Westh, A. Tomasz, M. Chung, D. C. Oliveira, and H. de Lencastre. 2001. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and -resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:9865-9870.
- Dauni, R. S., T. Ito, K. Hiramatsu, F. Hussain, K. Mongkolrattanothai, M. Jamklang, and S. Boyle-Vavra. 2002. A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. *J. Infect. Dis.* 186:1344-1347.
- Dufour, P., Y. Gillet, M. Bes, G. Lina, F. Vandenesch, D. Floret, J. Etienne, and H. Richet. 2002. 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.
- Enright, M. C., N. P. Day, C. E. Davies, S. J. Peacock, and B. G. Spratt. 2000. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* 38:1008-1015.
- Enright, M. C., D. A. Robinson, G. Randle, E. J. Feil, H. Grundmann, and B. G. Spratt. 2002. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:7687-7692.

8. Fattom, A., R. Schneerson, S. C. Szu, W. F. Vann, J. Shiloach, W. W. Karakawa, and J. B. Robbins. 1990. Synthesis and immunologic properties in mice of vaccines composed of *Staphylococcus aureus* type 5 and type 8 capsular polysaccharides conjugated to *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Infect. Immun.* 58:2367-2374.
9. Fattom, A., R. Schneerson, D. C. Watson, W. W. Karakawa, D. Fitzgerald, I. Pastan, X. Li, J. Shiloach, D. A. Bryla, and J. B. Robbins. 1993. Laboratory and clinical evaluation of conjugate vaccines composed of *Staphylococcus aureus* type 5 and type 8 capsular polysaccharides bound to *Pseudomonas aeruginosa* recombinant exoprotein A. *Infect. Immun.* 61:1023-1032.
10. Fitzgerald, J. R., D. E. Sturdevant, S. M. Mackie, S. R. Gill, and J. M. Musser. 2001. Evolutionary genomics of *Staphylococcus aureus*: insights into the origin of methicillin-resistant strains and the toxic shock syndrome epidemic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:8821-8826.
11. Floret, D. 2001. Clinical aspects of streptococcal and staphylococcal toxic diseases. *Arch. Pediatr.* 8(Suppl. 4):762s-768s.
12. Ghebremedhin, B., W. Konig, and B. Konig. 2005. Heterogeneity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains at a German university hospital during a 1-year period. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24:388-398.
13. Gillet, Y., B. Issartel, P. Vanhems, J. C. Fournet, G. Lina, M. Bes, F. Vandenesch, Y. Piemont, N. Brousse, D. Floret, and J. Etienne. 2002. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 359:753-759.
14. Harmsen, D., H. Claus, W. Witte, J. Rothganger, D. Turnwald, and U. Vogel. 2003. Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for *spu* repeat determination and database management. *J. Clin. Microbiol.* 41:5442-5448.
15. Jarraud, S., C. Mougel, J. Thiolouise, G. Lina, H. Meunier, F. Forey, X. Nesme, J. Etienne, and F. Vandenesch. 2002. Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, *agr* groups (alleles), and human disease. *Infect. Immun.* 70:631-641.
16. Kikuchi, K., N. Takahashi, C. Piao, K. Totsuka, H. Nishida, and T. Uchiyama. 2003. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains causing neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease in neonatal and perinatal wards. *J. Clin. Microbiol.* 41:3001-3006.
17. Liassine, N., R. Auckenthaler, M. C. Descombes, M. Bes, F. Vandenesch, and J. Etienne. 2004. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Switzerland contains the Panton-Valentine leukocidin or exfoliative toxin genes. *J. Clin. Microbiol.* 42:825-828.
18. Lina, G., A. Quaglia, M. E. Reverdy, R. Leclercq, F. Vandenesch, and J. Etienne. 1999. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:1062-1066.
19. Maslow, J. N., M. E. Mulligan, and R. D. Arbeit. 1993. Molecular epidemiology: application of contemporary techniques to the typing of microorganisms. *Clin. Infect. Dis.* 17:153-162.
20. Murakami, K., W. Minamide, K. Wada, E. Nakamura, H. Teraoka, and S. Watanabe. 1991. Identification of methicillin-resistant strains of staphylococci by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.* 29:2240-2244.
21. Musser, J. M., P. M. Schlievert, A. W. Chow, P. Ewan, B. N. Kreiswirth, V. T. Rosdahl, A. S. Naidu, W. Witte, and R. K. Selander. 1990. A single clone of *Staphylococcus aureus* causes the majority of cases of toxic shock syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:225-229.
22. Naimi, T. S., K. H. LeDell, K. Como-Sabetti, S. M. Borchardt, D. J. Boxrud, J. Etienne, S. K. Johnson, F. Vandenesch, S. Fridkin, C. O'Boyle, R. N. Danila, and R. Lynfield. 2003. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 290:2976-2984.
23. Oliveira, D. C., and H. de Lencastre. 2002. 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.
24. Oliveira, D. C., A. Tomasz, and H. de Lencastre. 2001. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated *mec* elements. *Microb. Drug Resist.* 7:349-361.
25. Oliveira, D. C., A. Tomasz, and H. de Lencastre. 2002. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect. Dis.* 2:180-189.
26. Peacock, S. J., G. D. de Silva, A. Justice, A. Cowland, C. E. Moore, C. G. Winearls, and N. P. Day. 2002. Comparison of multilocus sequence typing and pulsed-field gel electrophoresis as tools for typing *Staphylococcus aureus* isolates in a microepidemiological setting. *J. Clin. Microbiol.* 40:3764-3770.
27. Peacock, S. J., C. E. Moore, A. Justice, M. Kantzanou, L. Story, K. Mackie, G. O'Neill, and N. P. Day. 2002. Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural populations of *Staphylococcus aureus*. *Infect. Immun.* 70:4987-4996.
28. Robinson, D. A., and M. C. Enright. 2003. Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:3926-3934.
29. Said-Salim, B., B. Mathema, and B. N. Kreiswirth. 2003. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24:451-455.
30. Schmitz, F. J., C. R. MacKenzie, R. Geisel, S. Wagner, H. Idel, J. Verhoef, U. Hadding, and H. P. Heinz. 1997. Enterotoxin and toxic shock syndrome toxin-1 production of methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* strains. *Eur. J. Epidemiol.* 13:699-708.
31. Takahashi, N., H. Kato, K. Imanishi, K. Miwa, S. Yamanami, H. Nishida, and T. Uchiyama. 2000. Immunopathophysiological aspects of an emerging neonatal infectious disease induced by a bacterial superantigen. *J. Clin. Invest.* 106:1409-1415.
32. Takahashi, N., H. Nishida, H. Kato, K. Imanishi, Y. Sakata, and T. Uchiyama. 1998. Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin 1 in the early neonatal period. *Lancet* 351:1614-1619.
33. Tenover, F. C., R. Arbeit, G. Archer, J. Biddle, S. Byrne, R. Goering, G. Hancock, G. A. Hebert, B. Hill, R. Hollis, et al. 1994. Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* 32:407-415.
34. Trindade, P. A., J. A. McCulloch, G. A. Oliveira, and E. M. Mamizuka. 2003. Molecular techniques for MRSA typing: current issues and perspectives. *Braz. J. Infect. Dis.* 7:32-43.
35. Tristan, A., L. Ying, M. Bes, J. Etienne, F. Vandenesch, and G. Lina. 2003. Use of multiplex PCR to identify *Staphylococcus aureus* adhesins involved in human hematogenous infections. *J. Clin. Microbiol.* 41:4465-4467.
36. Urwin, R., and M. C. Maiden. 2003. Multi-locus sequence typing: a tool for global epidemiology. *Trends Microbiol.* 11:479-487.
37. Vandenesch, F., T. Naimi, M. C. Enright, G. Lina, G. R. Nimmo, H. Heffernan, N. Liassine, M. Bes, T. Greenland, M. E. Reverdy, and J. Etienne. 2003. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg. Infect. Dis.* 9:978-984.
38. van der Mee-Marquet, N., G. Lina, R. Quentin, H. Yaouanc-Lapalle, C. Fievre, N. Takahashi, and J. Etienne. 2003. Staphylococcal exanthematous disease in a newborn due to a virulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain containing the TSST-1 gene in Europe: an alert for neonatologists. *J. Clin. Microbiol.* 41:4883-4884.
39. van der Mee-Marquet, N., A. S. Domeier, N. Girard, and R. Quentin. 2004. Epidemiology and typing of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bloodstream infections. *J. Clin. Microbiol.* 42:5650-5657.

TODAY'S THERAPY 2006

今日の 治療指針

私はこう治療している

総編集

山口 徹
北原 光夫
福井 次矢

責任編集

相澤	好治	飯田	三雄
飯塚	一	井廻	道夫
内山	聖	大友	弘士
押味	和夫	河野	茂
郡	健二郎	小林	祥泰
島田	和幸	白川	洋一
杉本	壽	水流	忠彦
富野	康日己	永井	厚志
中谷	壽男	中村	利孝
夏目	長門	堀内	勁
前沢	政次	松本	俊夫
水沼	英樹	三森	経世
八木	聰明	山田	信博
山脇	成人		

〈五十音順〉

医学書院

■患者説明のポイント

- 重症で後遺症がある。細菌感染症の中では最も重篤な疾患の1つで、中枢神経系の後遺症がありうることを説明する。
- 治療薬の副作用がある。抗菌薬の量が多く、投与期間が長いので、薬剤アレルギーを起こす可能性があり、原疾患の経過が良好でも注意深い観察が必要である。
- 繰り返すことがある。繰り返し発症する場合には髄液漏などの基礎疾患を検討する必要がある。

■5類感染症 - 定点把握

マイコプラズマ感染症

Mycoplasmal Infection

成田光生 JR札幌鉄道病院・小児科医長

■病態と診断

肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) は遺伝子量が通常細菌の1/5程度の小型細菌である。細菌壁をもたないため、壁合成阻害薬は無効である。またそれ自体には強力な細胞傷害性はなく、肺炎の発症には宿主の免疫応答が強く関与している。飛沫にて感染するため、院内感染対策は飛沫感染症に対する標準的予防対策で十分である。マクロライド耐性菌が増加しつつあり、平成16年までの状況ではマイコプラズマ野生株の15%がマクロライド耐性である。長く続く、乾いた咳が本感染症を疑わせるが、とりわけ特徴的な身体所見、X線所見はない。PCR法による迅速診断も普及しつつあるが、確定診断はペア血清を用いた抗体価測定によらざるを得ない。

■治療方針

通常のマイコプラズマ肺炎には年齢を問わずマクロライド薬が第1選択であるが、14員環マクロライドは薬物相互作用を起こす薬剤(テオフィリンなど)が多いので注意を要する。経口不可の場合にはクリンダマイシンあるいはミノサイクリンを静注する。呼吸窮迫症候群など劇症化例では抗菌薬使用のもとにステロイド薬の併用を考慮すべき場合もある。マクロライド耐性菌に対してはテトラサイクリン系あるいは一部のニューキノロン系薬剤が有効である。

A. 成人

【R】処方例) 下記のいずれかを用いる

- 1) クラリス錠 (200 mg) 2錠 分2 7日間
- 2) ジスロマック錠 (250 mg) 2錠 分1 3日間
- 3) ミノマイシン注 (100 mg) 1回100 mg 1日2

回 点滴静注

B. 小児, 体重20kg

【R】処方例) 下記のいずれかを用いる

- 1) クラリス錠 (50 mg) 4錠 分2 7日間
- 2) ジスロマック細粒 (100 mg/g) 200 mg (分量として) 分1 3日間
- 3) グラシンS注 1回100 mg 1日3回 点滴静注

C. マクロライド耐性菌による感染が疑われる場合

【R】処方例) 下記のいずれかを用いる

- 1) クラビット錠 (100 mg) 3錠 分3 7日間
- 2) シプロキサソ注 1回300 mg 1日2回 点滴静注

■5類感染症 - 定点把握

MRSA 感染症

Methicillin - Resistant *Staphylococcus aureus* Infection

二木芳人 川崎医科大学講師・呼吸器内科

■病態と診断

MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) は、さまざまなリスクファクターを有する患者に多彩な感染症を生ずるが、通常の黄色ブドウ球菌同様、ヒトの皮膚、粘膜、腸内の常在菌的な存在でもある。したがって、その分離・同定が直ちにMRSA感染症を意味せず、いわゆる保菌や定着であることも少なくない。これらの状態では当然抗菌薬療法は不要である。感染症状や所見がある場合は、ほかの原因菌による感染症であることも多く、MRSAのみに絞った抗菌薬療法は、治療の失敗に結びつくことがある。他方、MRSAの保菌状態などでも、抗MRSA活性を有さない抗菌薬の頻用や長期使用は、菌交代症によるMRSA感染症を招くこととなりかねない。すなわち、MRSA感染症の治療においては、患者状態を理解し、さらに適切な感染症と原因菌の把握のうえで行うことが重要である。なお、近年では院内感染のみならず、市中感染でもMRSAの分離頻度が増加傾向にある。

■治療方針

MRSA感染症は種々のリスクファクターを有する患者に発症しやすいので、治療が必要と考えられれば、以下の抗MRSA薬を積極的かつ効果的に用いるようにする。静注薬はいずれも血中濃度モニタリング (TDM: therapeutic drug monitoring) が可能なので活用し、有効かつ安全な治療を心がける。

今日の治療指針

Volume 1	1959年版	1959年 6月20日	発行
Volume 2	1960年版	1960年 4月 1日	発行
Volume 3	1961年版	1961年 5月10日	発行
Volume 4	1962年版	1962年 5月30日	発行
Volume 5	1963年版	1963年 7月 1日	発行
Volume 6	1964年版	1964年 7月 1日	発行
Volume 7	1965年版	1965年 7月20日	発行
Volume 8	1966年版	1966年 6月10日	発行
Volume 9	1967年版	1967年 6月15日	発行
Volume 10	1968年版	1968年 5月 1日	発行
Volume 11	1969年版	1969年 5月 1日	発行
Volume 12	1970年版	1970年 5月 1日	発行
Volume 13	1971年版	1971年 5月15日	発行
Volume 14	1972年版	1972年 5月 1日	発行
Volume 15	1973年版	1973年 5月 1日	発行
Volume 16	1974年版	1974年 5月 1日	発行
Volume 17	1975年版	1975年 5月 1日	発行
Volume 18	1976年版	1976年 5月 1日	発行
Volume 19	1977年版	1977年 4月15日	発行
Volume 20	1978年版	1978年 1月25日	発行
Volume 21	1979年版	1979年 1月25日	発行
Volume 22	1980年版	1980年 3月 1日	発行
Volume 23	1981年版	1981年 5月15日	発行
Volume 24	1982年版	1982年 3月25日	発行
Volume 25	1983年版	1983年 3月15日	発行
Volume 26	1984年版	1984年 3月15日	発行
Volume 27	1985年版	1985年 2月15日	発行
Volume 28	1986年版	1986年 2月15日	発行
Volume 29	1987年版	1987年 2月15日	発行
Volume 30	1988年版	1988年 2月15日	発行
Volume 31	1989年版	1989年 2月15日	発行
Volume 32	1990年版	1990年 2月15日	発行
Volume 33	1991年版	1991年 2月15日	発行
Volume 34	1992年版	1992年 2月15日	発行
Volume 35	1993年版	1993年 2月15日	発行
Volume 36	1994年版	1994年 2月15日	発行
Volume 37	1995年版	1995年 2月15日	発行
Volume 38	1996年版	1996年 1月 1日	発行
Volume 39	1997年版	1997年 1月 1日	発行
Volume 40	1998年版	1998年 1月 1日	発行
Volume 41	1999年版	1999年 1月 1日	発行
Volume 42	2000年版	2000年 1月 1日	発行
Volume 43	2001年版	2001年 1月 1日	発行
Volume 44	2002年版	2002年 1月 1日	発行
Volume 45	2003年版	2003年 1月 1日	発行
Volume 46	2004年版	2004年 1月 1日	発行
Volume 47	2005年版	2005年 1月 1日	発行

今日の治療指針 2006年版 (Volume 48)

2006年 1月 1日発行 第1刷◎

総編集 やまぐち てつ きたはらみつお ふくいつぐや 山口 徹・北原光夫・福井次矢

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金原 優

〒113-8719 東京都文京区本郷 5-24-3

電話 03-3817-5600 (社内案内)

印刷・製本 三美印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む)
は(株)医学書院が保有します。

ISBN 4-260-00100-0 Y19000

JCLS <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム
(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

贈 呈

図 説

呼吸器系細菌感染症：疫学、診断、治療

監修者

荒川宜親（国立感染症研究所）

渡辺治雄（国立感染症研究所）

編集委員長

佐々木次雄（国立感染症研究所）

序 文

本書は、新興・再興感染症研究事業「百日咳菌，ジフテリア菌，マイコプラズマ等の臨床分離菌の収集と分子疫学的解析に関する研究」班（平成 15～17 年度）における研究成果をベースに，更に国立感染症研究所細菌第一部並びに第二部で取り扱っております呼吸器系細菌について，それらの感染機構，疫学，診断，治療法等につきまして写真，図表を中心に，図説版として纏めたものです。

厚生労働科学研究費補助金事業とは，厚生労働科学研究の振興を促し，もって，国民の保健医療，福祉，生活衛生，労働安全衛生等に関し，行政施策の科学的な推進を確保し，技術水準の向上を図ることを目的としており，現在 3 4 事業を有しています。新興・再興感染症の予防，診断，治療の向上その他新興・再興感染症対策の推進に資することを目的とする「新興・再興感染症研究事業」もその一つです。

本書では，「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」に指定する細菌による呼吸器系感染症の起炎菌として，2 類（ジフテリア菌），新 4 類（レジオネラ菌），新 5 類（肺炎マイコプラズマ，インフルエンザ菌，肺炎クラミジア，肺炎球菌，A 群溶血性連鎖球菌，モラキセラ・カタラリス，百日咳菌，髄膜炎菌）及び結核予防法で指定する結核菌について取り上げました。これらの病原体による呼吸器系疾患は，咽頭炎，上気道炎，気管支炎，肺炎など多様であり，またこれらの病原体における薬剤耐性の獲得も深刻で，耐性菌の出現と蔓延に伴い，肺炎や敗血症，髄膜炎に発展すると予後が極めて悪くなり，国内外で問題となっております。これら社会的に関心の高い病原体につきまして，日頃，各病原体を取り扱っております専門家にその感染機構，疫学，診断，治療法等をできるだけ分かりやすくまとめていただきました。

執筆者はいずれもそれぞれの病原体における第一線の研究者であり，最新の疫学データ及び知見をベースに良くまとめられております。

ご執筆いただきました先生方に感謝するとともに本書が臨床の先生方，研究者，医学生並びに臨床検査に係わる諸兄に活用していただければ幸いです。尚，本書に示しました診断・治療法は現在の技術・知識におけるその一端を紹介しておりますが，実際の医療現場における責任を負うものではありません。

2006 年 1 月 15 日

編集委員会を代表して

佐々木次雄

監修者／編集委員／執筆者（五十音順）

監修者

荒川宜親（国立感染症研究所 細菌第二部）

渡辺治雄（国立感染症研究所 細菌第一部）

編集委員会

佐々木次雄（国立感染症研究所 細菌第二部）

高橋元秀（国立感染症研究所 細菌第二部）

堀内善信（国立感染症研究所 細菌第二部）

山下和予（国立感染症研究所 感染症情報センター）

和田昭仁（国立感染症研究所 細菌第一部）

執筆者

百日咳菌

大塚正之（江東微生物研究所）

岡田賢司（国立病院機構福岡病院 小児科）

蒲地一成（国立感染症研究所 細菌第二部）

中野貴司（国立病院機構三重病院 小児科）

堀内善信（国立感染症研究所 細菌第二部）

ジフテリア菌

岩城正昭（国立感染症研究所 細菌第二部）

小宮貴子（国立感染症研究所、細菌第二部）

高橋元秀（国立感染症研究所、細菌第二部）

肺炎マイコプラズマ

岡崎則男（神奈川県衛生研究所 微生物部）

見理 剛（国立感染症研究所 細菌第二部）

佐々木次雄（国立感染症研究所 細菌第二部）

成田光生（札幌鉄道病院 小児科）

インフルエンザ菌

荒川宜親（国立感染症研究所 細菌第二部）

肺炎クラミジア

井上美由紀（埼玉医科大学 小児科）

岸本寿男（国立感染症研究所 ウイルス第一部）

佐藤 梢（国立感染症研究所 ウイルス第一部）

山口徹也（埼玉医科大学 小児科）

山崎 勉（埼玉医科大学 小児科）

レジオネラ菌

倉 文明（国立感染症研究所 細菌第一部）

常 彬（国立感染症研究所 細菌第一部）

前川純子（国立感染症研究所 細菌第一部）

肺炎球菌

和田昭仁（国立感染症研究所 細菌第一部）

A 群溶血レンサ球菌

池辺忠義（国立感染症研究所 細菌第一部）

結核菌

慶長直人（国立国際医療センター 研究所 呼吸器疾患研究部）

小林信之（国立国際医療センター病院 呼吸器科）

山崎利雄（国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 病原微生物部）

山本三郎（国立感染症研究所 細菌第二部）

モラキセラ・カタラーリス

黒崎知道（千葉市立海浜病院 小児科）

髄膜炎菌

高橋英之（国立感染症研究所 細菌第一部）

付属資料

病原体検出情報システム

山下和予（国立感染症研究所 感染症情報センター）

小児呼吸器感染症治療ガイドライン

上原すゞ子（千葉大学・埼玉医科大学小児科）

病原体の入手方法

佐々木次雄（国立感染症研究所 細菌第二部）