

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)

森田 華子, 林元 展人

公益財団法人実験動物中央研究所 ICLAS モニタリングセンター

要 約

ブドウ球菌 (*Staphylococcus* 属菌) は通性嫌気性のグラム陽性球菌であり, コアグララーゼを産生する黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) と, 産生しない菌群 (コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS)) に分けられる。

黄色ブドウ球菌は哺乳動物における常在菌であり, 実験動物であるマウス・ラットにおいても最も陽性率が高い細菌である。通常, 免疫が正常な動物に対する病原性は低いが, 免疫不全動物では時に高い病原性を示すため, 統御対象とすべき微生物である。また, 免疫が正常でも創傷部位から組織内や血中に侵入した場合などに病巣を形成することがあるので注意が必要である。

また免疫不全動物において, コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) のうち *Staphylococcus xylosum* のように病変への関連が示されている菌や, *Staphylococcus sciuri* など病変への直接的な関与は明らかではないが, 病変部から分離されている菌もある。

今後様々な遺伝子改変動物や免疫不全動物の出現に伴い, 黄色ブドウ球菌以外の病原性が低いと考えられているブドウ球菌も統御対象微生物として注意を払う必要性が出てくるかもしれない。

1. 細菌

ブドウ球菌 (*Staphylococcus* 属菌) は通性嫌気性のグラム陽性球菌でブドウの房状の配列の集塊を形成する。ブドウ球菌はコアグララーゼを産生する黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) と, 産生しない菌群 (コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS)) に分けられる。CNS の代表に表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) がある。コアグララーゼはフィブリンを析出させて血漿を凝固させる酵素であり, フィブリンの網をバリアにして食細胞の貪食から免れる。

ブドウ球菌のうち, 黄色ブドウ球菌は直接侵襲や毒素によって様々な病態を引き起こす。

そのため, 本稿では黄色ブドウ球菌を中心に解説する。

黄色ブドウ球菌はグラム陽性球菌で, 運動性はなく芽胞は形成しない。食塩耐性, マンニットを分解し, 卵黄反応陽性である。また, 多くの株では α あるいは β 溶血毒のいずれかを産生する。ウマ血液寒天培地では両溶血が観察されるが, ヒツジ血液寒天培地では β 溶血が観察される。

黄色ブドウ球菌は免疫が正常でも創傷部位から組織内や血中に侵入した場合などに病巣を形成する。主な疾患としては直接侵襲による皮膚軟部組織感染症や肺炎, 敗血症などがある。また, 毒素による病態として, エンテロトキシン (腸管毒) による食中毒や, 表皮剥脱毒素 (ET) による水泡性膿痂疹・ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS), TSS 毒素 -1 やエンテロトキシンによる毒素性ショック症候群などが知られている。

2. 実験動物における黄色ブドウ球菌感染

黄色ブドウ球菌は哺乳動物の皮膚や鼻腔, 消化管における常在菌であり, 実験動物であるマウス・ラットにおいても最も陽性率が高い細菌である。2014 年における ICLAS モニタリングセンターでの日本国内の動物実験施設の微生物モニタリング検査ではマウスで 15%, ラットで 60% 程度の陽性率を示している [7]。

免疫が正常な動物においては通常病原性は低く, 日和見病原菌に位置づけられる。しかし, 免疫不全動物においては化膿性結膜炎による失明や皮下膿瘍

形成などの原因となることがある。そのため、免疫不全動物では排除対象とすべき病原微生物である。また、免疫が正常な動物においても外傷による皮膚炎や膿瘍、雄マウスにおける包皮腺膿瘍などの二次感染の原因菌となる場合がある。

3. 検査方法

本菌は普通寒天培地、血液寒天培地などほとんどの非選択培地によく発育するが、分離には本菌の食塩耐性能、マンニト分解能等を利用したマンニト食塩寒天培地やスタヒロコッカス No.110 培地などの分離選択培地が用いられ、分離と同時に卵黄反応も観察できるエッグヨーク食塩寒天培地なども常用されている。本培地に材料を接種し、37℃ 24 時間培養すると、直径1～2 mmの黄色コロニーが発育し、その周囲にリング状の卵黄反応が観察される（卵黄加培地のみ）。また、最近では本菌を確度高く分離することが可能な X-SA 寒天培地のような酵素基質培地も広く使われている。X-SA 寒天培地では材料を塗

沫し 37℃、20～24 時間培養後、直径 2～3 mm の水色コロニーを呈する菌は確度高く本菌と推察することができる [6]。

本菌の分離材料としては、病変部、盲腸内容、糞便、口腔スワブなどが適している。同定には市販の生化学性状検査用キットを用いる方法の他、平板培地上のコロニーから PCR により同定する方法などが報告されている [2]。

4. 感染経路

伝播は、感染動物の糞便や保菌者を介した接触感染により起こる。飲水を介した伝播防止には塩素添加（5～10 ppm）が有効であるとされる [6]。

5. 病変への関与の実際

ICLAS モニタリングセンターで 2013 年 1 月～2015 年 6 月までに検査を行ったマウス 50,688 匹の内、マウス 37 検体について本菌に起因する病変が確認さ

所見		系統	雌雄	検体数	計
包皮腺膿瘍		BALB/cAnN	♂	5	19
		C57BL/6	♂	4	
		ICR	♂	3	
		ddY	♂	2	
		129/Sv	♂	1	
		不明	♂	4	
皮下膿瘍 (上顎・下顎部)	左頬部	C57BL/6	♂	1	7
	右頬部	Rag2-KO	♂	1	
	鼻部	C57BL/6	♀	1	
	鼻部	不明	♀	1	
	下顎部	ICR	♀	2	
	頸部	不明	不明	1	
皮下膿瘍 (上記以外)	頭部	ICR	♂	1	4
	前肢	Rag2-KO	♂	1	
	胸部	ICR	♀	1	
	左鼠径部	不明	不明	1	
臓器膿瘍	精巣	ICR	♂	1	4
	肺	ICR	♂	1	
	肝臓	C57BL/6	♂	1	
	腹腔内	不明	♀	1	
痂皮	顔面	Rag2-KO	♂	2	2
潰瘍	顔面	Rag2-KO	♀	1	1

れた。内分けとしては、包皮腺膿瘍が最も多く19検体、次いで皮下膿瘍（上顎・下顎部）7検体、皮下膿瘍（上顎・下顎部以外）4検体、その他臓器膿瘍4検体、痲痺2検体、潰瘍1検体であった。また、免疫が正常な系統の動物が24検体、免疫不全の系統の動物が5検体、系統が不明のものが8検体であった。

皮下膿瘍としては上顎・下顎部において多く見られたが、これは黄色ブドウ球菌が口腔や鼻腔に存在することから、口腔内外傷や歯根部、鼻腔毛根部からの感染によるものと考えられる[3]。

6. その他のブドウ球菌の感染事例

ICLAS モニタリングセンターではCNSに分類される *Staphylococcus sciuri* (*S. sciuri*) を免疫不全マウスの病変部から分離した例を数例経験している。

重度の免疫不全動物であるNOGマウスに衰弱、削瘦、背弯姿勢、眼瞼腫脹および発赤、粗毛、皮膚全身性に鱗屑が見られた。しかし皮膚には発赤、発疹ならびに痲痺形成は見られなかった。また、内臓所見には著変は認められなかった。

これらの動物では病理組織学的検査の結果、外耳道において角質増生による貯留角化が見られ、貯留角層内に球菌（グラム染色陽性）が見られた。中耳鼓室において単球系細胞（マクロファージ）および白血球（好中球）を主体とした炎症性細胞を伴った炎症性滲出液の貯留が見られた。耳介ならびに体部皮膚においては、皮膚の全身性に平坦型の表皮肥厚ならびに角質増生（過角化）が見られた。耳介皮膚など一部において不全角化（錯角化）が見られ、角層内においては球菌（グラム染色陽性）塊が散見された。しかし球菌に対する炎症反応はみとめられなかった。眼瞼においては表皮肥厚ならびに真皮の浮腫が見られた。

これらの動物に対する培養検査では、体表病変部、耳孔、眼結膜、気管において *S. sciuri* が分離された。なお、血液塗沫の培養検査は陰性、体表面部の寄生虫検査は陰性であった。

以上の検査結果から、皮膚異常は表皮肥厚ならびに不全角化症と診断され、憎悪因子として皮膚等から分離された *S. sciuri* の関与が考えられた。この *S. sciuri* については過去に子豚の滲出性表皮炎から分離され、経口接種・筋肉接種により病変を再現した感染実験の例も報告されており[1]、免疫不全マウスにおいても、さらなる病原性の解析が必要であると思われる。

また、ブドウ球菌が皮膚病変に関与した例として、*Staphylococcus xylosum* (*S. xylosum*) がNOS2ノックアウト

トマウス耳介周囲の潰瘍性皮膚炎から分離された報告がある[5]。この *S. xylosum* についてはSJM/Jマウスを用いた感染実験により尾部接種群のマウスの約80%において皮膚病変が見られたと報告されている[4]。

7. まとめ

以上にブドウ球菌はマウスの皮膚における常在菌ではあるものの、免疫不全マウスや遺伝子改変マウスにおいて、病変に関与することがあるという実例を示した。現在、遺伝子改変技術の進歩に伴い、多様な免疫学的特性を持つ遺伝子改変マウスが作出されている。このような動物においては、今まで常在菌として捉えられていたブドウ球菌に関しても、統御対象微生物として注意を払う必要性が出てくるかもしれない。

参考文献

1. Chen, S., Wang, Y., Chen, F., Yang, H., Gan, M., and Zheng, S.J. 2007. A Highly Pathogenic Strain of *Staphylococcus sciuri* Caused Fatal Exudative Epidermitis in Piglets. PLoS ONE. 2: e147. Published online 2007 Jan 10. doi: 10.1371/journal.pone.0000147
2. Hayashimoto, N., Goto, K., Takakura, A., and Itoh, T. 2009. Isolation and identification procedure for *Staphylococcus aureus* in laboratory mice and rats by combined use of chromogenic X-SA agar and specific polymerase chain reaction. *J. Vet. Med. Sci.* 71: 27–32.
3. Lawson, G.W. 2010. Etiopathogenesis of mandibulo-facial and maxillofacial abscesses in mice. *Comp. Med.* 60: 200–204.
4. Thornton, V.B., Davis, J.A., St Clair, M.B., and Cole, M.N. 2003. Inoculation of *Staphylococcus xylosum* in SJM/J mice to determine pathogenicity. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 42: 49–52.
5. Won, Y.S., Kwon, H.J., Oh, G.T., Kim, B.H., Lee, C.H., Park, Y.H., Hyun, B.H., and Choi, Y.K. 2002. Identification of *Staphylococcus xylosum* isolated from C57BL/6J-Nos2(tm1Lau) mice with dermatitis. *Microbiol. Immunol.* 46: 629–632.
6. 公益社団法人日本実験動物協会編 2015. 実験動物の感染症と微生物モニタリング. アドスリー.
7. ICLAS モニタリングセンター HP 微生物検査結果. <http://www.iclasmonic.jp/jigyoku/results/monipos.html>