



2019年8月14日放送

「市中感染型 MRSA の拡がり」

広島大学大学院 外科学 北川 浩樹

MRSA について

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) は、院内感染を起こす代表的な耐性菌です。近年、多剤耐性グラム陰性桿菌に注目が集まっていますが、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) のデータでは、依然として MRSA は院内で分離される耐性菌として最も分離頻度が高く、入院患者における全耐性菌の新規感染症患者のうち約 94% を占めています。また、2016 年に政府が提唱した薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランでは、黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合を 2014 年の 51% から 2020 年に 20% 以下にする目標が掲げられていますが、徐々に減少傾向にあるものの目標には遠いのが現状です。

CA-MRSA の出現

MRSA は従来、院内感染症の起炎菌として考えられてきましたが、1990 年代にアメリカで院内感染症のリスクがない健康な小児の MRSA 壊死性肺炎による死亡例が報告され注目されるようになりました。この MRSA は市中感染を引き起こすため市中感染型 MRSA (community-associated or -acquired MRSA、CA-MRSA) と呼ばれるようになり、従来の院内感染症を引き起こしていた MRSA は院内感染型 MRSA (hospital-associated MRSA、HA-MRSA) と呼ばれ区別されるようになりました。そして、2000 年初頭にアメリカ各地でスポーツ選手、軍人や囚人などの健常人の間で単一の CA-MRSA クローンによるアウトブレイクが起こり、この CA-MRSA は USA300 と名付けられ、アメリカ全土に広がっていきました。そこで、2005 年にアメリカの Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は、サーベイランスのために CA-MRSA の疫学的な定義を作成しました。この定義には、外来患者や入院後 48 時間以内に採取された培養から検出した MRSA であること、入院歴や手術歴がない患者から検出された MRSA であることなどの臨床的な項目によって構成されています。このように、健常人に感染症を引き起こす MRSA に注目が集まり、

その後世界中で CA-MRSA による感染症が報告されるようになりました。

MRSA の分類

上記のような背景から、MRSA が分離される患者背景によって院内感染型 MRSA (HA-MRSA) と市中感染型 MRSA (CA-MRSA) を分類してきました)。しかし、近年 CA-MRSA が院内感染症の起炎菌としても分離させるようになったため、臨床的な患者背景から分類する疫学的な

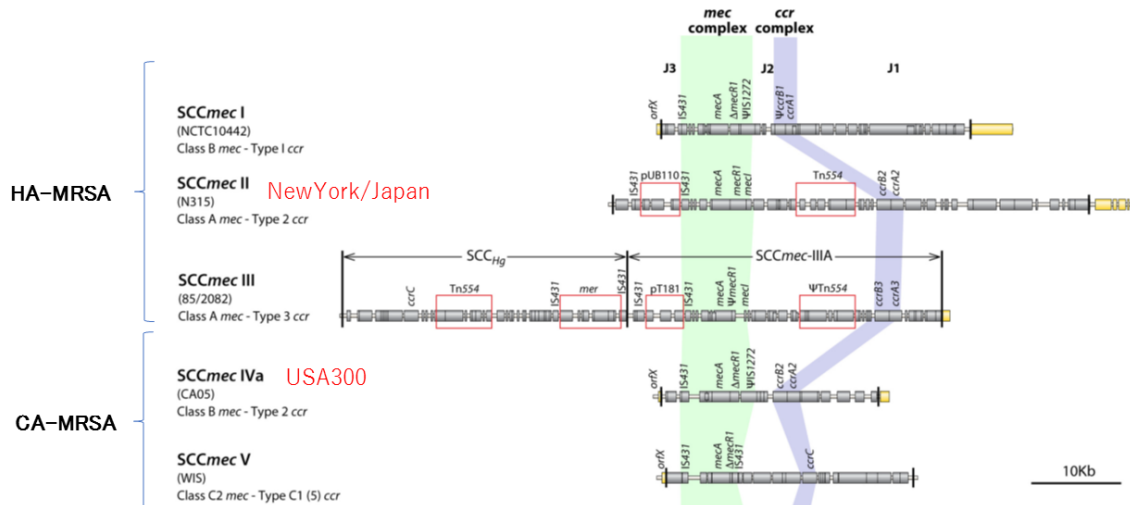
HA-MRSAとCA-MRSAの比較

	院内感染型 (HA-MRSA)	市中感染型 (CA-MRSA)
臨床的定義	入院患者から分離	市中の健康人から分離
SCC <i>mec</i> 型による分類	I, II, III 型(主にII型)	IV, V型(主にIV型)
流行場所	院内	学校、家庭
感染(保菌)者の特徴	主に高齢者	主に若年者、小児
感染部位	各種臓器	主に皮膚・軟部組織
薬剤感受性	多剤耐性	比較的多くの抗菌薬に感性

MRSA感染症の治療ガイドライン2019年改訂版より改変

定義には限界が生じています。黄色ブドウ球菌は、メチシリン耐性遺伝子を運ぶ染色体カセット staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) element を獲得することで、MRSA となり β -ラクタム系薬に耐性となります。SCC*mec* は、配列の違いにより分類され HA-MRSA は SCC*mec* I、II、III 型、CA-MRSA は SCC*mec* IV、V 型であることが多いです。HA-MRSA の SCC*mec* I、II、III 型は、カセットのサイズが大きく β -ラクタム薬への耐性を獲得する *mecA* 遺伝子以外の耐性遺伝子を保持しているため多剤耐性を示します。一方、CA-MRSA の SCC*mec* IV、V 型はカセットのサイズが小さく、*mecA* 遺伝子のみを保持することが多いため β -ラクタム薬以外には感受性のことが多いとされています。しかし、SCC*mec* 型による分類は、一般の微生物検査室で行うことが困難であり、臨床現場ではクリンダマイシン、ミノサイクリン、キノロン系薬、アミノグリコシド系

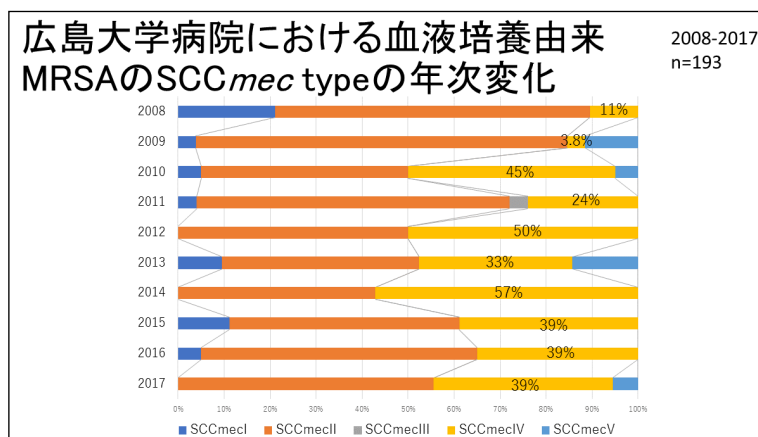
Staphylococcal cassette chromosome (SCC) *mec* の構造



Clin Microbiol Rev. 2018;31(4)より改変

薬に対して感受性が良好な MRSA を CA-MRSA と判断する場合があります。ただし、近年では *SCCmec* 以外による耐性機構によって CA-MRSA の多剤耐性化も報告されており、より正確な分類には遺伝子学的分類が必要です。

広島大学病院における血液培養由来 MRSA の 2008 年から 2017 年の年次推移でも、*SCCmec* IV、V 型の割合が増加しており、特に *SCCmec* IV 型が多いことが分かります。この結果は、院内感染由来の MRSA に限っても同様で、入院後 48 時間以降に発症した MRSA



菌血症の約 30% を CA-MRSA が占めていました。同様の結果が複数報告されており、日本の医療関連施設に CA-MRSA が広がっていると考えられます。

CA-MRSA の臨床的特徴

CA-MRSA は、主に皮膚・軟部組織感染症の患者から多く分離されています。その他に壊死性肺炎や感染性心内膜炎なども起こすと報告されており、院内感染症の起炎菌としても増加傾向にあるためカテーテル関連血流感染症や手術部位感染症など多様な感染症を引き起こします。そのため感染部位からだけでは、HA-MRSA と CA-MRSA の区別は難しいです。

CA-MRSA の流行株について

MRSA の疫学調査において様々な分類がなされています。パルスフィールドゲル電気泳動 (pulsed field gel electrophoresis、PFGE)、Multilocus Sequence Typing (MLST)、*spa* typing、*SCCmec* typing などが代表的ですが、近年は次世代シーケンサーを使用した全ゲノム解析も行われるようになってきています。MLST は、染色体上の変異しにくいハウスキーピング遺伝子の塩基配列に基づいてタイプ分けをします。7 つの遺伝子の塩基配列を解析して web 運用データベース (<http://saureus.mlst.net>) に登録すると、sequence type (ST) の番号が割り当てられ、ST により世界中の菌株と比較することができます。これらによって、流行している CA-MRSA のクローンには地域性があることが分かっています。一方で、ST8-*SCCmec*IV (USA300 clone)、ST1-*SCCmec*IV (USA400 clone)、ST30-*SCCmec*IV (Southwest Pacific clone)、ST59-*SCCmec*V (Taiwan clone)、ST80-*SCCmec*IV (European clone) など世界中で検出されるクローンも存在します。日本において市中感染症、院内感染症における CA-MRSA の検出率が増加している報告は

多くありますが、全国的な流行クローンの疫学データは少ないのが現状です。日本ではST8-SCC*mec*IV、ST30-SCC*mec*IV、ST89-SCC*mec*IVが多いという報告があり、アメリカのように単一のクローンが広がっているわけではないようです。しかし、論文によって対象としている地域や検

CA-MRSAの代表的なクローン

MLST	SCC <i>mec</i> type	PVL	代表的なクローン	流行している地域
ST1	IV	+	USA400	アメリカ, カナダ
ST8	IV	+	USA300	アメリカ, カナダ, 南アメリカ
ST30	IV	+	Southwest pacific	アジア, オーストラリア, ヨーロッパ, 南アメリカ
ST59	V	+	Taiwan	台湾, アジア
ST80	IV	+	European	ヨーロッパ

Clin Microbiol Rev. 2018;31(4)より改変

体が異なるため全国的な疫学データが必要であると考えます。一方で、HA-MRSA では New York/Japan clone (ST5-SCC*mec*II)が日本で流行しているクローンです。

USA300 の Panton-Valentine leucocidin (PVL)という白血球溶解毒素が注目され、CA-MRSA の病原因子の代表と考えられていましたが、日本の CA-MRSA の PVL 遺伝子の保有率は低いと報告されています。また、CA-MRSA のうち、アメリカで最も多く分離されている USA300 クローンは国内では稀にしか分離されません。しかし、医療機関におけるアウトブレイクや、近年東京において増加傾向にあると報告されており注意が必要です。黄色ブドウ球菌はヒトの皮膚や粘膜に定着できるため、訪日外国人が増加し東京オリンピックを控えている日本で、海外で流行している CA-MRSA クローンが広がる可能性もあります。

日本固有の CA-MRSA/J について

2003 年に日本で ST8-SCC*mec*IV1 というタイプの CA-MRSA が同定され、軽症の皮膚・軟部組織感染症から壊死性肺炎や腸腰筋膿瘍など侵襲性感染症を引き起こしていることが報告されました。このクローンは日本固有のクローンと考えられており、

CA-MRSA/J と呼ばれています。USA300 (ST8-SCC*mec*IVa)と似ていますが、その特徴的な病原因子とされる PVL や arginine catabolic mobile element (ACME)を持っておらず、日本における HA-MRSA の流行株である New York/Japan clone (ST5-SCC*mec*II)と同様に toxic shock syndrome

日本固有の CA-MRSA ST8 CA-MRSA/J の出現

- 2003年から日本で出現
- Multilocus sequence type (ST) 8型
- SCC*mec* type IV1 型
- 米国で流行しているUSA300(ST8-SCC*mec*IVa)と異なる
- 皮膚軟部組織感染症などの侵襲性感染を引き起こす
- 医療関連感染症の起炎菌としても報告されている

J Infect Chemother 2012;18:228-240
Intern Med 2014;53:907-912
Intern Med 2019;58:743-747
J Dermatol 2019;46:301-307

CA-MRSA/JとUSA300の比較

	CA-MRSA/J	USA300
ST	8	8
SCC <i>mec</i> type	IV1	IVa
病原因子	TSST-1, SEC	PVL, ACME
関連疾患	市中, 院内感染	市中, 院内感染

TSST-1, toxic shock syndrome toxin-1
SEC, staphylococcal enterotoxin C
PVL, Pantan-Valentine leucocidin
ACME, arginine catabolic mobile element

toxin-1 (TSST-1)やstaphylococcal enterotoxin C (SEC)を持つことが分かっています。近年 CA-MRSA/J による椎体炎や感染性心内膜炎などの重症感染症の報告が増加しており、また院内感染症の起炎菌としても報告されているため、このクローンの院内伝播によって入院患者に重症感染を引き起こす可能性もあります。

LA-MRSA について

近年、家畜関連 MRSA (livestock-associated MRSA、 LA-MRSA) がヨーロッパを中心に報告されています。主に畜産従事者やその家族、豚などの家畜の間で ST398 MRSA が検出されており、ヒトにおいては無症候性保菌のことが多いですが、皮膚・軟部組織感染症や感染性心内膜炎、肺炎などの重症感染症の報告もあります。LA-MRSA はアメリカやアジアでも報告されており、アジアでは中国を中心に ST9 が報告され、LA-MRSA にも地域性があると考えられています。日本でも豚から MRSA が検出されていますが、海外で流行しているクローンの蔓延やヒトでのアウトブレイクは報告されていません。しかし、海外から搬入された豚から ST398 MRSA が検出されており、ヒトだけでなく動物の移動によっても MRSA が蔓延する可能性があります。

おわりに

MRSA は院内感染症の起炎菌として考えられてきましたが、CA-MRSA や LA-MRSA など多様化しており様々な環境で検出されるようになってきました。さらに CA-MRSA は、市中感染症だけでなく院内感染症の起炎菌として広がっています。したがって、患者背景から分類する従来の方法では分類が難しくなっており、SCC_{mec} 型等の遺伝子学的な分類が必要です。CA-MRSA は重症感染症を引き起こすことがあり、ヒトだけでなく様々なモノの移動によって海外での流行クローンが日本で広がる可能性もあることから注意が必要です。そして、いち早く流行の芽を察知するためには、日本全体における流行クローンとその変化の把握、病院内での感染対策など一層の対策が必要です。