

〈総説〉

日本で急増する強毒型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

東京薬科大学 薬学部 臨床微生物学教室 教授

中南秀将

はじめに

黄色ブドウ球菌は、ヒトの皮膚や鼻腔などの常在菌であるが、種々の感染症の起因菌としても知られている。特に、薬剤耐性菌であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) は重要な病原体の一つである。臨床的に、入院後48時間以降の患者から分離されるMRSAは院内型MRSA (healthcare-associated MRSA : HA-MRSA)、市中の健康なヒトや外来患者 (主に皮膚感染症患者) から分離されるMRSAは市中型MRSA (community-associated MRSA : CA-MRSA)と定義されている。MRSAが有するメチシリン耐性遺伝子 *mecA* は、染色体上の遺伝子カセット staphylococcal cassette chromosome (SCC) 上に存在し、主に5つの型に分類される。SCCmec type I ~ IIIはHA-MRSA、type IVおよびVはCA-MRSAに多い。CA-MRSAはβ-lactam系以外の多くの抗菌薬に感受性を示し、arginine catabolic mobile element (ACME) や白血球溶解毒素 (Panton-Valentine leukocidin : PVL) などを有する菌株が存在し、一般的にHA-MRSAよりも病原性が高い¹⁾。PVL陽性MRSAは、健康なヒトに対しても皮膚軟部組織感染症、壊死性肺炎、敗血症などの重篤な疾患を起こすため、強毒型MRSAと呼ばれてい

る。特に、SCCmec type IV、PVL陽性、ACME陽性、sequence type (ST) 8の遺伝子型のUSA300 cloneは、代表的な強毒型CA-MRSAとして知られている。本稿では、本邦の市中と病院で分離される強毒型MRSAの特徴について概説する。

CA-MRSA

2013年から2014年に日本各地の皮膚感染症患者から分離した黄色ブドウ球菌を解析したところ、PVLの陽性率はMRSAが13.2%、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) が0.9%であった²⁾。また、PVL陽性株は癬や癰といった深在性皮膚感染症と関連しており、重症度の高い症例から分離される割合が高かった (図1)。PVL陽性株の遺伝子型を解析したところ、その多くがUSA300 cloneおよびその近縁株であった^{2,3)}。したがって、本邦においても強毒株であるUSA300 cloneを含むPVL陽性MRSAが存在し、重症皮膚感染症が発生していることが明らかになった。

CA-MRSAに占めるPVL陽性株の割合は2021年に50.0%となり、我々が調査した全ての都道府県においてPVL陽性MRSAが検出されている (図2)^{4,5)}。約9割がUSA300 cloneおよびその近

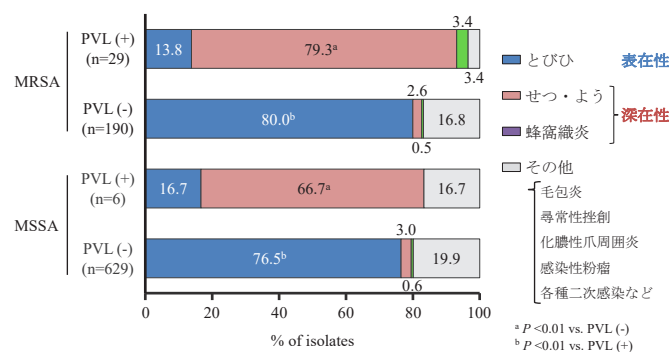


図1 PVL陽性株による皮膚感染症の重症度²⁾

縁株であったが、PVLだけでなくToxic Shock Syndrome Toxin-1 (TSST-1) も産生するST22-PT cloneが増加しつつある⁶⁾。ST22-PT cloneによる感染症は、PVLによる皮膚症状だけでなくTSST-1による全身症状を伴い重症化しやすいため、今後の動向に注意する必要がある。

HA-MRSA

2009年から2020年に東京都の複数の病院で分離されたMRSAについてSCCmec typeの推移を調査したところ、2010年まではHA-MRSAに主流のSCCmec type II株が約8割を占めていたが、その割合は年々減少し、2014年にはCA-MRSAに主流のSCCmec type IV株が逆転した⁷⁾。このように、わずか10年間で本邦の病院で分

離されるMRSAの流行型は大きく変化している。

市中においてPVL陽性MRSAの流行が急速に拡大していることから、院内への拡散が危惧された。そこで、東京都の複数の病院で分離されたMRSAに占めるPVL陽性株の割合を調査した(図3)⁸⁾。PVL陽性MRSAは2013年から徐々に増加し、2019年には1割を超えた。これらの遺伝子型を決定したところ、約8割がUSA300 cloneおよびその近縁株であった。さらに、市中では認められなかったclonal complex (CC)1, CC5, CC30, CC80, CC88, CC398といった多様な遺伝子型が認められた(未発表データ)。

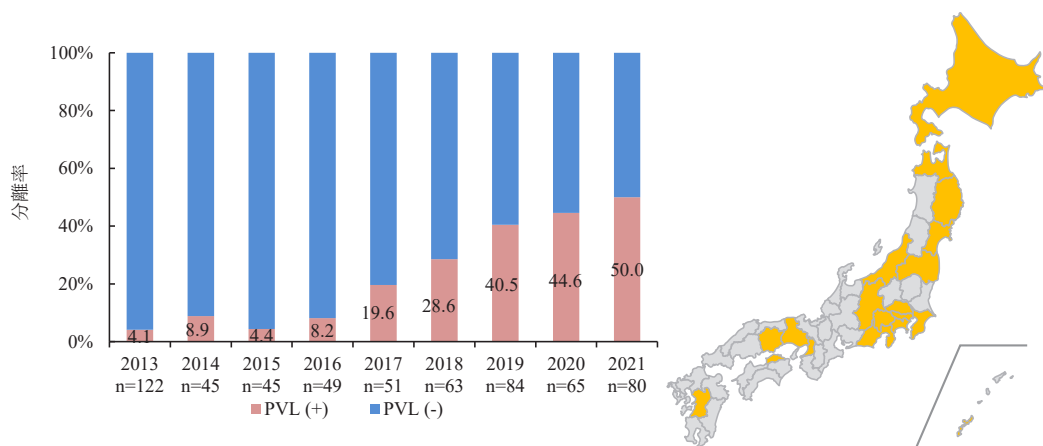


図2 CA-MRSAに占めるPVL陽性株の割合と検出された都道府県^{4,5)}グレーの府県は調査対象外

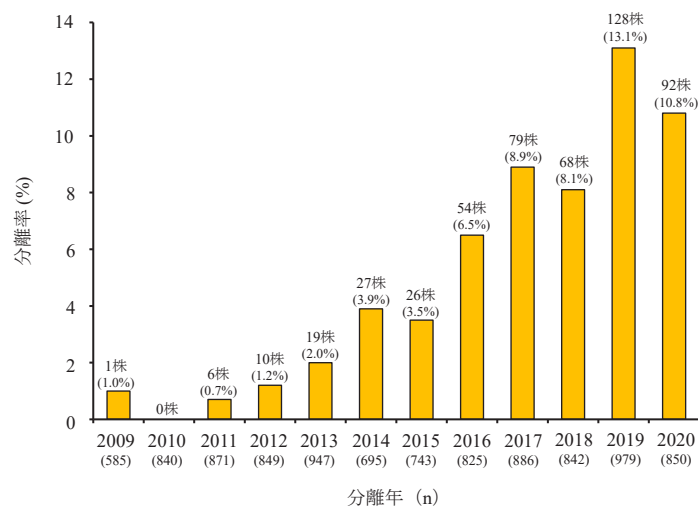


図3 病院で分離されたMRSAに占めるPVL陽性株の割合⁸⁾
2016年以降は未発表データ

表1 本邦で検出された多様なPVL陽性MRSA

Clone	代表的なST (CC)	SCCmec type	流行している国
USA300	8 (8)	IVa	米国・世界各地
ψUSA300	8 (8)	ψIVa*	日本
USA300-LV/J	8 (8)	IVc	日本
ST22-PT	22 (22)	IV	日本
South West Pacific	30 (30)	IV	太平洋地域
Taiwan	59 (59)	IV or V	アジア
ST80	80 (80)	II	地中海
Bengal-Bay	772 (1)	V	インド
CC398	1232 (398)	V	欧州・アジア

SCCmec, staphylococcal cassette chromosome mec

*SCCmecのccrB2に12塩基の欠損を有する

表2 本邦で検出されたPVL陽性MRSAの薬剤感受性

Clone (菌株数)	耐性率 (%)							
	ABPC	MPIPC	LVFX	CAM	CLDM	GM	MINO	VCM
USA300 (238)	100	97.5	89.9	67.6	1.7	73.5	0.8	0
ψUSA300 (62)	100	100	88.7	61.3	3.2	12.9	0	0
USA300-LV/J (39)	100	94.9	82.1	55.3	2.6	64.1	0	0
ST22-PT (22)	100	100	100	31.8	0	18.2	0	0
South West Pacific (20)	100	95.0	25.0	25.0	0	15.0	0	0
Taiwan (11)	100	45.5	9.1	81.8	81.8	9.1	0	0
CC398 (9)	100	100	0	88.9	100	33.3	0	0

ABPC, ampicillin; MPIPC, oxacillin; LVFX, levofloxacin; CAM, clarithromycin; CLDM, clindamycin; GM, gentamicin; MINO, minocycline; VCM, vancomycin

PVL 陽性 MRSA の遺伝子型と抗菌薬感受性

これまでに我々が分離・同定したPVL陽性MRSAの遺伝子型を表1に示す。USA300 cloneだけでなく、近年主流となっているψUSA300 clone^{5,9)} や沖縄に多いUSA300-LV/J clone³⁾ といった、本邦で独自に進化したと考えられるUSA300 cloneの近縁株も検出されている。その他、欧州やアジア諸国で問題となっている家畜関連MRSA (livestock-associated MRSA : LA-MRSA) と同じCC398に属するPVL陽性MRSAも検出され

た¹⁰⁾。

PVL陽性MRSAは、その遺伝子型によって抗菌薬の感受性が異なる(表2)。USA300 cloneとその類似株は同様の感受性パターンを示すが、ψUSA300 cloneのgentamicin耐性率は低い。ST22-PT cloneは、ψUSA300 cloneと類似した感受性パターンを示す。South West Pacific cloneとTaiwan cloneは、他の遺伝子型の菌株よりも薬剤感受性が高いが、Taiwan cloneはclindamycinに高い耐性率を示す。CC398 cloneは、全てlevofloxacinに感受性を示したが、clindamycinに耐性であった。

一方、全ての遺伝子型のPVL陽性株がminocyclineに高い感受性を示した。したがって、本邦のPVL陽性MRSAによる感染症患者の治療薬として、抗MRSA薬以外にminocyclineが選択肢の一つになると考える。

最後に

本邦の市中において、強毒型MRSAの流行が急速に拡大し、院内にも拡散しつつある。1999年に米国の市中で初めて分離されたUSA300 cloneは、瞬く間に全米に拡がり、2011年には市中と院内の双方で主要な遺伝子型となった¹¹⁾。米国から10年ほど遅れて、本邦においても同様の現象が起こっている。MRSAの流行型は数年で大きく変化するため、最新の流行状況を常に把握し、その徴候を早期に捉えることが重要である。また、MRSAの病原性や定着能、抗菌薬の感受性は流行型によって異なるため、MRSA感染症の治療や予防は、流行型に合わせてアップデートする必要がある。

文 献

- 1) Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T, Yabe S, Higuchi W, Razvina O, Shi D: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. *J Infect Chemother* 2010; 16: 225-254.
- 2) Takadama S, Nakaminami H, Aoki S, Akashi M, Wajima T, Ikeda M, Mochida A, Shimoe F, Kimura K, Matsuzaki Y, Sawamura D, Inaba Y, Oishi T, Nemoto O, Baba N, Noguchi N: Prevalence of skin infections caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan, particularly in Ishigaki, Okinawa. *J Infect Chemother* 2017; 23: 800-803.
- 3) Takadama S, Nakaminami H, Kaneko H, Noguchi N: A novel community-acquired MRSA clone, USA300-LV/J, uniquely evolved in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 3131-3134.
- 4) Nakaminami H, Ozawa K, Sasai N, Ikeda M, Nemoto O, Baba N, Matsuzaki Y, Sawamura D, Shimoe F, Inaba Y, Kobayashi Y, Kawasaki S, Ueki T, Funatsu S, Shirahama S, Noguchi N: Current status of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients with skin and soft tissue infections in Japan. *J Dermatol* 2020; 47: 1280-1286.
- 5) Kaneko H, Kanai M, Saito T, Yanagi Y, Kobayashi H, Kurihara R, Ikeda M, Nemoto O, Baba N, Matsuzaki Y, Sawamura D, Shimoe F, Inaba Y, Kobayashi Y, Kawasaki S, Ueki T, Funatsu S, Shirahama S, Oba M, Hasegawa T, Furukawa H, Miyata T, Isonokami M, Fujita S, Nakaminami H: Significant increase in the prevalence of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, particularly the USA300 variant PsiUSA300, in the Japanese community. *Microbiol Spectr* 2023; 11: e0124823.
- 6) Kaneko H, Yanagi Y, Otake S, Sato M, Saito T, Nakaminami H: The emerging threat of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone ST22-PT, carrying both Pantone-Valentine leukocidin and toxic shock syndrome toxin 1 genes. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78: 1023-1027.
- 7) Nakaminami H, Takadama S, Ito A, Hasegawa M, Jono C, Noguchi M, Shoshi M, Wajima T, Fujii T, Maruyama H, Sakamoto H, Ito Y, Okamoto S, Masaki Y, Tsuchiya K, Nishinarita S, Noguchi N: Characterization of SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones increased in Japanese hospitals. *J Med Microbiol* 2018; 67: 769-774.
- 8) Takadama S, Nakaminami H, Sato A, Shoshi M, Fujii T, Noguchi N: Dissemination of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in multiple hospitals in Tokyo, Japan. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 1211 e1211-1211 e1217.
- 9) Takadama S, Nakaminami H, Takii T, Noguchi N: Identification and detection of USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones with a partial deletion in the *ccrB2* gene on the type IV SCCmec element. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 94: 86-87.
- 10) Nakaminami H, Hirai Y, Nishimura H, Takadama S, Noguchi N: Arthritis Caused by MRSA CC398 in a Patient without Animal Contact, Japan. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 795-797.
- 11) Planet PJ: Life After USA300: The Rise and Fall of a Superbug. *J Infect Dis* 2017; 215: S71-S77.

Hypervirulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) rapidly increasing in Japan

Professor, Department of Clinical Microbiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

Hidemasa Nakaminami

Summary For the past decade, the hypervirulent community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) USA300 clone had limited prevalence and was not considered a serious problem in Japan. However, the incidence of infections caused by the USA300 clone has recently been increasing, and this hypervirulent clone has spread not only in clinics but also in hospitals. The USA300 clone is associated with severe intractable skin infections because it carries a cytolytic pore-forming toxin, Panton-Valentine leukocidin (PVL), and an arginine catabolic mobile element that promotes skin colonization. This review describes the current status of the molecular epidemiological features of PVL-positive MRSA isolated in community and hospital settings in Japan.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, healthcare-associated MRSA, community-associated MRSA, Panton-Valentine leukocidin, USA300 clone