

AMR 対策アクションプラン時代の 感染症診療・対策

—わが国における CA-MRSA の疫学情報と臨床像—

山口 哲央

東邦大学医学部微生物・感染症学講座*

受付日：2018年10月10日 受理日：2019年3月8日

MRSA は医療関連施設で最も問題になる耐性菌の一つであるが、感染対策の普及により 2000 年代以降はさまざまな国が MRSA の検出率を下げることに成功している。しかし、1990 年代後半より、健康人に感染症を引き起こす市中感染型 MRSA (CA-MRSA) や、家畜を介して感染する家畜関連 MRSA (LA-MRSA) が世界各地で広がりを見せ、MRSA 感染症は新たな局面を迎えつつある。わが国は MRSA 蔓延国として知られており、黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性率は現在約 5 割程度で推移している。2016 年 4 月には世界的な多剤耐性菌への懸念の高まりを受けわが国においても薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが決定されたが、その中で黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性率を 2014 年の 49% から 2020 年には 20% 以下に引き下げるという成果指標が定められた。わが国では元々 MRSA の検出率が高く、加えて CA-MRSA の検出も増えてきている。その中で、メチシリン耐性率を年率 5% ずつ下げるためには、これまでの対策のみでは不十分であり、何らかの新しい仕組み、取り組みが必要である。MRSA は多剤耐性菌であるうえに病原性が高く、保菌させないことが重要な病原体である。接触予防策を徹底することで伝播は予防できるはずであり、より良い感染対策を今後も検討し続けるべきである。

Key words: national action plan on antimicrobial resistance, MRSA, infection control

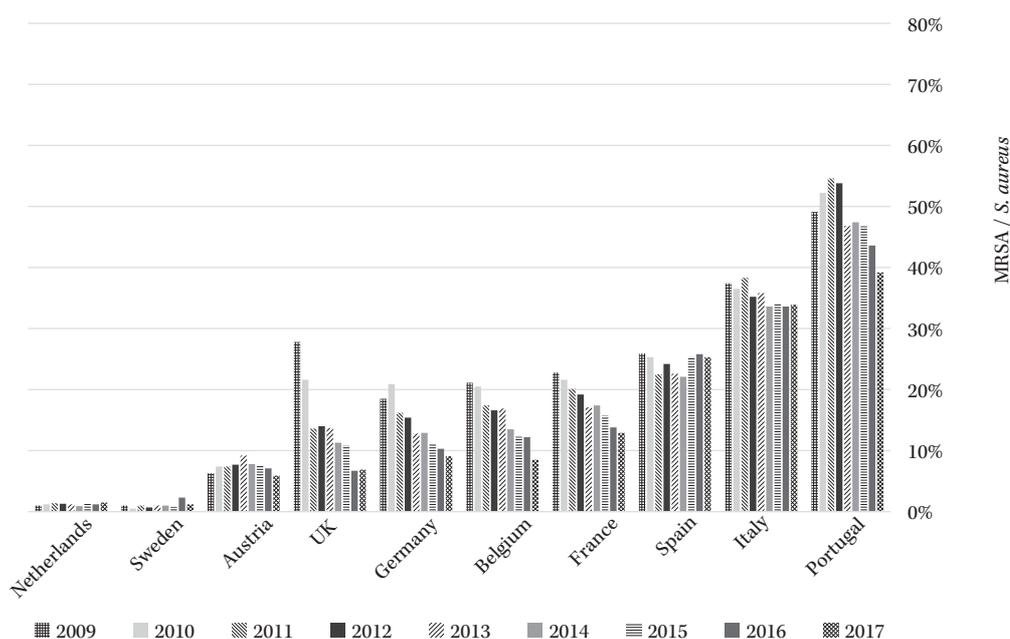
はじめに

2015 年 5 月に開かれた世界保健機関 (WHO) の総会において、薬剤耐性 (antimicrobial resistance; AMR) に関するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国は AMR に関する対策を求められている。わが国においても、厚生労働省「薬剤耐性に関する検討調整会議」が設置され、2016 年 4 月に AMR 対策アクションプランが決定された。①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力、が主な構成であるが、この中で主な微生物の AMR 率に関して成果指標が定められており、

黄色ブドウ球菌も対象微生物に含まれている。

わが国はアメリカとともにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 蔓延国として知られており、院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infections Surveillance; JANIS) による全国平均データでは 2000 年には 7 割近かったメチシリン耐性率を 20 年かけて 5 割まで下げてきた歴史がある。それでも諸外国と比べると依然検出率は高いことから、AMR 対策アクションプランの中では 2014 年に 49% であった黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性率を、2020 年には 20% 以下に下げるという目標が立てられた。わずか 6 年間で MRSA の検出率を 30% も下げるといえるのはかなり挑戦的ではあ

*東京都大田区大森西 5-21-16



Adapted from European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>

Fig. 1. Trends of methicillin-resistance of *Staphylococcus aureus* by country in Europe, 2009-2017.

るが、耐性菌感染症を今後増やさないという覚悟を示す意味では良い目標設定である。ただし、市中感染型 MRSA (CA-MRSA) の広がりや家畜関連 MRSA (LA-MRSA) の出現など、近年 MRSA を取り巻く環境は大きく変化している。これまでの病院に限定した感染対策のみでは MRSA を制圧することは困難であり、中小規模の病院や診療所、老健施設を含めたすべての医療関連施設、さらには生活環境や動物を含めた「One Health」の観点から感染症診療・対策を考える必要がある。

本稿では、わが国における MRSA 検出率の推移と CA-MRSA の現状を概説し、AMR 対策アクションプランをふまえた今後の MRSA 対策について検討する。

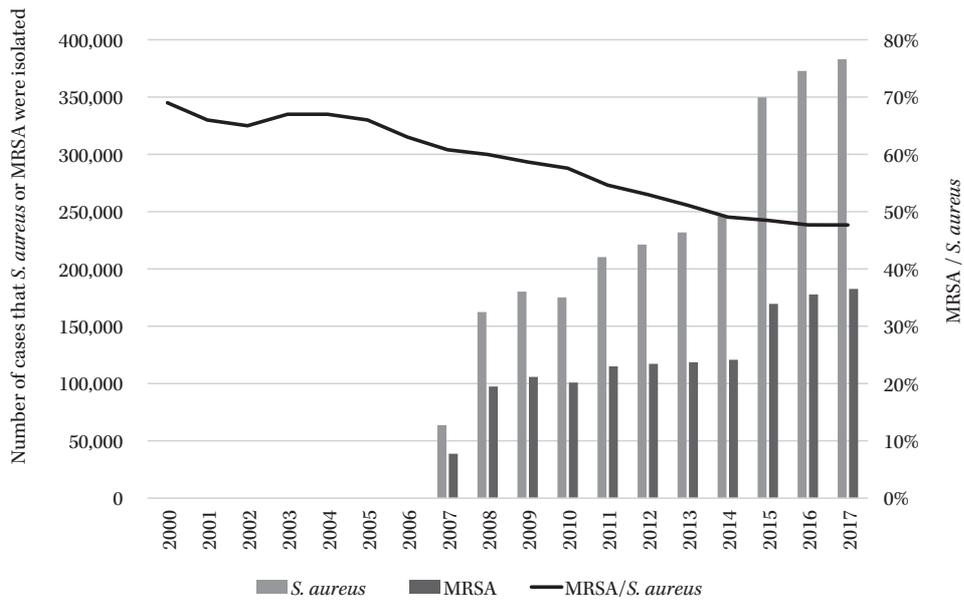
1. MRSA の歴史と現状

MRSA はメチシリンが臨床診療に導入された直後の 1960 年にイギリスにおいて世界で初めて報告された¹⁾。mecA 遺伝子を獲得することにより PBP 2 を産生し β -ラクタム系抗菌薬に耐性を示す。MRSA 保菌者は MRSA 感染症のリスクが高く、他の人への MRSA 伝播の供給源ともなり得る。医療関連施設の易感染性宿主の間では、高頻度の接触と抗菌薬による選択圧により多剤耐性菌である院内感

染型 MRSA (HA-MRSA) が広がり、1980 年代には HA-MRSA が世界的に流行した^{2,3)}。HA-MRSA はその後も病院内に居座り続け、現在では現存するほぼすべての抗菌薬に対して耐性機序が確認されており、vancomycin (VCM) に対しても耐性株が出現している⁴⁾。

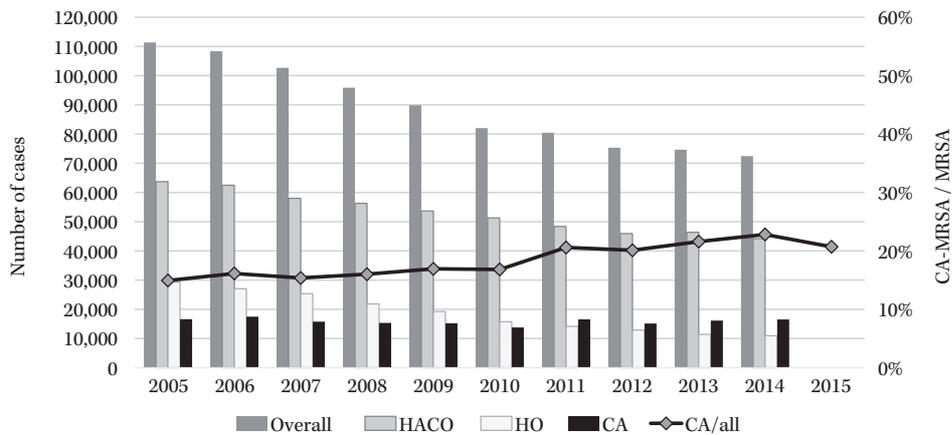
その後、HA-MRSA は医療関連施設で最も問題となる耐性菌として捉えられ、感染対策が進められてきた。その効果もあり、2000 年代以降にはさまざまな国で MRSA の検出率を下げることに成功している (Fig. 1)。わが国においても近年では感染対策の意識が高まり、2000 年には 69% であった黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性率が 2017 年には 47.7% にまで下がっている (Fig. 2)。

しかし、1990 年代から比較的薬剤感受性が保たれる HA-MRSA とは異なる特徴をもった MRSA が世界各地で検出され始めた。これらの MRSA は医療関連施設と関係のない市中で健康人に感染症を引き起こすため CA-MRSA と呼ばれた。特にアメリカでは CA-MRSA が急激に広がり、2004 年の調査では外来診療における皮膚軟部組織感染症から分離される黄色ブドウ球菌の約 8 割が MRSA であり、そのほとんどが高病原性にかかわると考えられている



Adapted from Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS), Clinical Laboratory Division. <https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html>

Fig. 2. Trends of methicillin-resistance of *Staphylococcus aureus* in Japan.



Adapted from Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surv-reports.html>

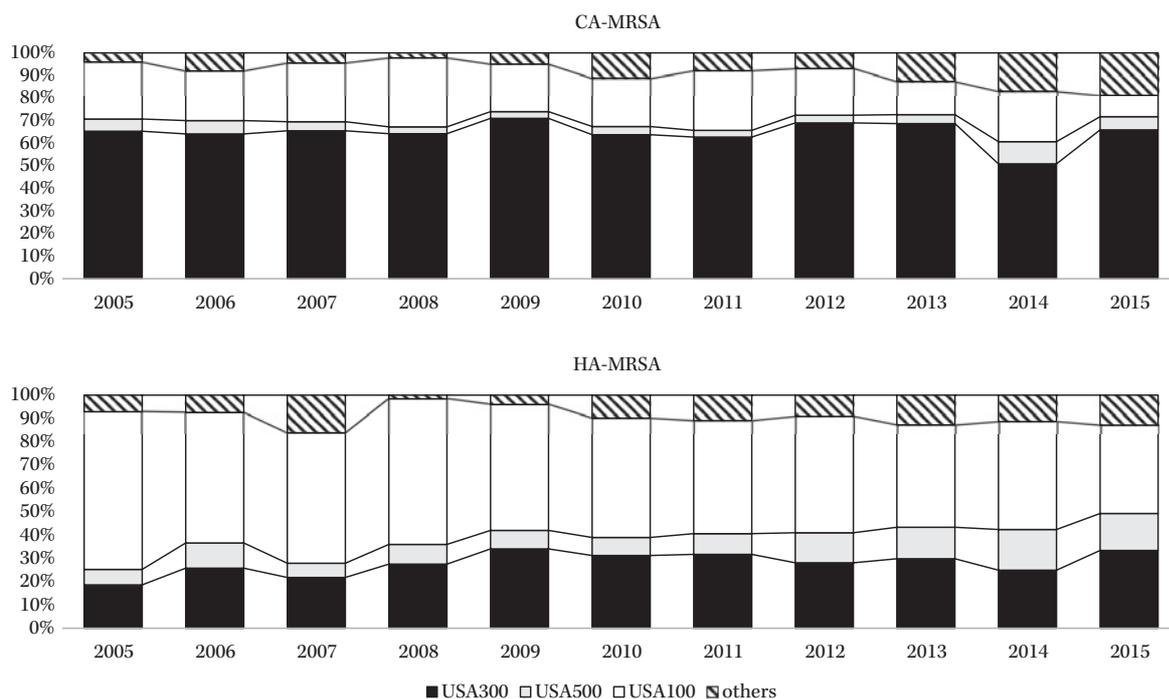
Fig. 3. Revised annualized national estimates in the United States, Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA 2005-2015.

HACO, healthcare-associated community-onset; HO, hospital-onset; CA, community-associated

Panton-Valentine ロイコシジン (Panton-Valentine leukocidin ; PVL) を産生する単一のクローン (パルスフィールドタイプ USA300) であることが報告された⁵⁾。アメリカの MRSA 検出数を確認すると、諸外国同様に MRSA 全体の検出は減ってきているものの CA-MRSA の検出が増加傾向にあることがわかる (Fig. 3)。また、市中で健常人に感染症を引き起こしていた USA300 clone が病院内にも浸透

しており、これまで HA-MRSA の大部分を占めていた多剤耐性の New York/Japan clone (パルスフィールドタイプ USA100) に変わって HA-MRSA 感染症の主要な起因菌となりつつある (Fig. 4)。

一方で欧州では MRSA の駆逐に成功したといえる国も多く、アメリカほど CA-MRSA は広がっていないが、LA-MRSA の出現が問題となっている。2004 年、オランダにおいて養豚一家に発症した



Adapted from Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
<https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surv-reports.html>

Fig. 4. Trends of MRSA clone types (pulsed field types) isolated in communities and hospitals, Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA 2005-2015.

sequence type (ST) 398 clone による LA-MRSA 感染症が報告された⁶⁾。オランダは MRSA の検出率が低く、医療関連施設における感染対策に最も成功した国の一つであるが、その後の調べで家畜という医療関連施設とはまったく異なる環境の中で畜産従事者や家畜の豚の間で広がっていることがわかってきた。医療関連施設のみで MRSA 対策を行っても不十分であることが示された、良い教訓となる事例であった。さらにイギリスでは牛のミルクからメチシリン耐性であるにもかかわらず、*mecA* 遺伝子を保持しない黄色ブドウ球菌 (LGA251) が検出された⁷⁾。この菌株からは *mecA* 遺伝子と 70% の相同性がある新しいメチシリン耐性遺伝子 (*mecC* 遺伝子) が検出されており、家畜は新しい耐性菌の発生場所としても認識されつつある。MRSA はこれまでさまざまな抗菌薬に耐性を示すクローンが優勢となってきたが、近年では市中や家畜などのさまざまな環境に適応し、伝播力や感染力に優れた新しいタイプのクローンが広がってきている。

II. さまざまな菌株の特徴 (遺伝子タイピング)

1. タイピングの種類

細菌の疫学調査に用いられるタイピング法としてパルスフィールドゲル電気泳動 (pulsed field gel electrophoresis ; PFGE) や multilocus sequence typing (MLST) などがあるが、MRSA 特有のタイピング法として Staphylococcal cassette chromosome (SCC) *mec* typing, *spa* typing などがある。これらのタイピング法を用いることにより、限られた地域におけるアウトブレイクの判断や世界各地で検出されたクローンとの比較を行うことができる。特に SCC*mec* typing は、菌株の特徴を反映するので、MRSA の解析においては重要である。

2. SCC*mec* typing

MRSA は *mecA* を含む耐性遺伝子群である SCC*mec* を保持することでメチシリン耐性を獲得する。SCC*mec* は *mecA* とその制御因子である *mecR1* および *mecI* から成る *mec* 遺伝子複合体とリコンビナント遺伝子である *ccr* 遺伝子複合体で構成される^{8,9)}。*mec* 遺伝子複合体は class A~E の 5 種類、*ccr* 遺伝子複合体は type 1~9 の 9 種類が

Table 1. Characteristics of HA-MRSA and CA-MRSA

	HA-MRSA	CA-MRSA
MLST	ST5 (New York/Japan clone) ST247 (Iberian clone) ST239 (Brazilian, Hungarian clone)	ST1 (USA400 clone) ST8 (USA300 clone) ST30 (Global clone) ST80 (European clone) ST59 (Taiwan clone)
PFTs	USA100 USA200	USA300 USA400
SCCmec type	I, II, III	IV, V
Toxins	TSST-1	PVL ET
Susceptibility	Multidrug resistant	Susceptible to some antibiotics

HA, hospital-associated; CA, community-associated; MLST, multilocus sequence typing; PFTs, Pulsed field types; TSST-1, toxic shock syndrome toxin-1; PVL, Pantone-Valentine leukocidin; ET, exfoliative toxin.

報告されており、その組み合わせにより SCCmec type は type I~XIII までタイピングされる¹⁰⁾。中でも type I~III は HA-MRSA として、type IV および type V は CA-MRSA として検出されることが多いことが知られている (Table 1)。SCCmec typing は Ito らが報告した multiplex-polymerase chain reaction (PCR) を用いた方法で比較的簡便に行うことができる^{9,11)}。2 セットの multiplex-PCR を行うことで、SCCmec type I~V の分類が可能である。この方法で検出できない場合は、primer 配列部分に変異が存在する可能性や SCCmec type I~V 以外のタイプである可能性を考える。近年では、デスクトップ型の次世代シーケンサー (Next-generation sequencing; NGS) が普及しており、NGS を用いた解析が可能であれば、得られた配列を Center for Genomic Epidemiology (CGE) のサーバー上で照合することにより SCCmec typing を行うことも可能である (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/SCCmecFinder/>)。SCCmecFinder と名づけられたこのシステムでは、SCCmec type は type I~XIII の分類が可能である¹²⁾。

3. MLST

MLST は 7 種類の housekeeping gene の部分塩基配列を決定し遺伝子配列番号を割り当てることで世界中の流行クローンを識別できる解析方法である。黄色ブドウ球菌では *arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi*, および *yqiL* の 7 つの遺伝子を対象とする¹³⁾。各遺伝子を対象とした PCR 増幅産物の配列を決定し、得られた配列は MLST website ([https://](https://pubmlst.org/saureus/)

pubmlst.org/saureus/) において既知の配列と照合することで遺伝子配列番号が割り振られ、MLST 型を決定する。データベースが確立しており、世界中の菌株と比較することができる標準的な方法となっている。ST5 (New York/Japan clone) や ST247, ST239 などが HA-MRSA クローンとして世界的に広がっており¹⁴⁾、CA-MRSA としてはアメリカで主要な ST8 の他、欧州で検出される ST80、東南アジアで検出される ST59、世界的に検出される ST30 などが重要である¹⁵⁾ (Table 1)。なお、NGS を用いた解析が可能であれば、MLST も CGE のサーバー上で決定することができる (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/MLST/>)。MLST では 7 つの遺伝子の部分塩基配列を決定する必要があるためサンガー法を用いてもコストがかかり、NGS を用いた全ゲノム解析とコストがあまり変わらないため、筆者の施設では MLST を行う必要がある場合は初めから NGS を用いた全ゲノム解析を行うことが多い。

4. PFGE

PFGE は細菌の環状 DNA を制限酵素で切断し、その断片の泳動パターンから菌株の相同性を鑑別する方法である。巨大な DNA 断片を泳動するため、特殊な装置と技術を要する。現存する解析法の中では最も分離能が高い方法の一つであり、PFGE の泳動パターンが同じであれば同じ菌株と考えてよい。一般的には病院内や限られた地域での伝播が疑われた場合に行う解析法であるが、MRSA に関しては限られたクローンが世界中で流行しているため、Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

	Number of isolates	
	2010	2012
All samples (from the skin or pus of outpatients)	5,577	9,465
Culture-positive samples	3,957	6,428
<i>S. aureus</i> isolates	1,436	2,145
MRSA isolates (MRSA/ <i>S. aureus</i>)	260 (18.1%)	413 (19.3%)
Analyzed MRSA strains	241	384

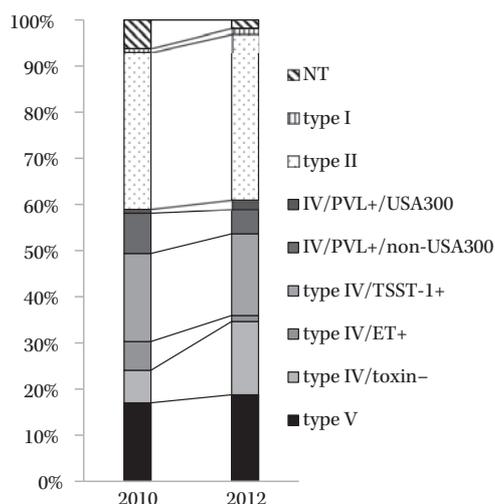


Fig. 5. Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Skin and Pus Samples of Outpatients in Japan¹⁷⁾.

NT, nontypable of SCCmec type; type I, SCCmec type I; type II, SCCmec type II; type V, SCCmec type V; IV/PVL + /USA300, SCCmec type IV/ Panton-Valentine leucocidin gene-positive/Pulsed field type USA300 clone; IV/PVL + /non-USA300, SCCmec type IV/PVL gene-positive/Pulsed field type non-USA300 clone; type IV/TSST-1 +, SCCmec type IV/ toxic shock syndrome toxin-1 gene-positive; type IV/ET +, SCCmec type IV/exfoliative toxin gene-positive; type IV/toxin -, SCCmec type IV, negative for all toxin genes, including Pantone-Valentine leucocidin, toxic shock syndrome toxin-1, and exfoliative toxin.

では PFGE の泳動パターンにより黄色ブドウ球菌を USA100~1200 に分類している¹⁶⁾。ただし、手持ちの菌株を USA100~1200 に分類するには、これら標準株を入手し、横並びで電気泳動を行う必要がある。世界各地で検出された菌株と比較するには不向きな手法である。アメリカではパルスフィールドタイプ USA300 が市中で蔓延しており問題となっていることは前述したとおりである。HA-MRSA の代表格である New York/Japan clone はパルスフィールドタイプ USA100 のバンドパターンを呈する (Table 1)。

III. CA-MRSA

1. わが国における CA-MRSA

われわれが 2 年に 1 回の頻度で行っている外来患者の皮膚から検出された MRSA (CA-MRSA と想定する) の解析では、検出される黄色ブドウ球菌の約 2 割が MRSA である¹⁷⁾。SCCmec type IV と type V が大部分を占めるが、PVL 産生株は 1 割程度であり、アメリカで蔓延している USA300 clone はほとんど検出されなかった (Fig. 5)。しかし、近年 PVL 産生株が増加傾向にあり、USA300 clone の検出も増加傾向にある¹⁸⁾。また、入院患者からの提出が多いと考えられる血液培養においても、分離された

MRSA の 3~4 割を SCCmec type IV が占めるようになってきている¹⁹⁾。わが国においても、CA-MRSA 遺伝子タイプのクローンによる重症感染症例が増えてきており、CA-MRSA 感染症を想定した診療を考えていく必要がある。

2. CA-MRSA の臨床像

アメリカで蔓延している USA300 clone による感染症の臨床像は明らかになってきている¹⁵⁾。本来黄色ブドウ球菌は皮膚軟部組織感染症を起こしやすい菌種であり、USA300 clone による感染症も大部分が皮膚軟部組織感染症である。しかし、時に若年健康人に壊死性肺炎や敗血症といった侵襲性感染症を引き起こし、この場合は致死的である。この病原性には USA300 clone 特有の arginine catabolic mobile element (ACME) や PVL が関与していると考えられているが、大部分の黄色ブドウ球菌が産生する α -toxin や phenol soluble modulins (PSMs) についても産生量が多いことが知られており、さまざまな因子が組み合わせることで USA300 clone の病原性を発揮していると考えられる。これに対し、わが国では USA300 clone の検出も少なく、固有の CA-MRSA クローンが存在するが、その病原性については明らかになっていない部分が多い。皮膚軟部

Table 2. Percentage of Susceptible Strains of MRSA in each SCCmec type (%)¹⁷⁾

Antibiotics (The MIC values for the susceptible strain)	SCCmec type					total
	I	II	IV	V	NT	
cefazolin (≤8)	42.9	19.1	47.7	94.7	38.9	45.9
cefmetazole (≤16)	57.1	22.7	88.3	97.4	44.4	65.3
flomoxef (≤16)	71.4	32.3	95.1	98.2	55.6	72.2
imipenem (≤4)	57.1	28.8	92.1	97.4	66.7	70.6
gentamicin (≤4)	0	20.9	30.1	6.1	11.1	21.6
levofloxacin (≤1)	0	23.6	57.9	86.0	55.6	50.2
clindamycin (≤0.5)	85.7	4.5	73.3	76.3	27.8	48.5
fosfomycin (≤64)	57.1	26.8	91.4	71.9	66.7	64.0
erythromycin (≤0.5)	0	0	29.3	19.3	0	16.0
minocycline (≤4)	85.7	33.2	74.4	81.6	66.7	61.1
sulfamethoxazole-trimethoprim (≤2/38)	100	98.2	98.9	96.5	100.0	98.2
vancomycin (≤2)	100	100	99.6	100	100	99.8

組織感染症においては前述のとおり, SCCmec type IV および type V による感染例が多いが, PVL 産生株は少なく, 表皮剥脱毒素 (exfoliative toxin: ET) や toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) を産生する株が多い¹⁷⁾。ET 産生株はブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome; SSSS) や膿痂疹患者からの検出が多く, 菌血症などの重症感染例から検出されることは少ない。TSST-1 はトキシックショック症候群のショック状態を引き起こすスーパー抗原として有名である。TSST-1 産生 CA-MRSA は同じく TSST-1 を産生するクローンである HA-MRSA クローンの New York/Japan clone と比較して, TSST-1 の産生量が多いことが知られている。菌血症から検出されることも多く, このクローンによる重症感染例も報告されていることから^{19,20)}, 病原性が高いクローンである可能性も考えて対処する必要がある。今後は CA-MRSA 感染症が増加していく可能性があり, 特に注意が必要なのは USA300 clone などの高病原性クローンによる重症感染例の増加である。実際に血液培養からの SCCmec type IV クローンの分離は増えており, CA-MRSA の増加により侵襲性感染症が増えたとすれば, まず広がりを抑える必要がある。また, 高病原性クローンが検出された時に備えて効果的な治療を用意する必要がある。

3. 薬剤感受性

SCCmec type 別の薬剤感受性率を示す (Table 2)¹⁷⁾。まず, type II と比較し type IV では β -ラクタム系抗菌薬の感受性が良好である。しかし, MRSA は *mecA* を保持した PBP2' を産生できる病原体で

あり, 仮に薬剤感受性試験上は感受性が良好であっても, β -ラクタム系抗菌薬を使用すべきでない。筆者は MRSA における β -ラクタム系抗菌薬の感受性結果を CA-MRSA クローンか HA-MRSA クローンかの簡易判定に使用している。Table 2 で示すとおり, cefmetazole, flomoxef, imipenem, fosfomycin (FOM) は type II で耐性傾向が強く, type IV では感性傾向にある。これらの薬剤が感性を示す場合は SCCmec type IV の MRSA を疑う。Clindamycin (CLDM) と minocycline (MINO) も同じ傾向にあるが, type IV における耐性化が進んでおり予測が外れることも多い。逆に gentamicin や levofloxacin はどのタイプにおいても耐性傾向が強く, SCCmec type の予測には使用できない。治療薬としては, sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤, VCM はすべての MRSA において感受性が良好であり選択しやすい。CA-MRSA による皮膚感染症を疑う場合は ST 合剤が有用であり, CLDM, MINO, FOM も薬剤感受性検査結果において感受性が良好であれば効果が期待できる。

CA-MRSA はさまざまな薬剤に良好な感受性を示すことが多いが, HA-MRSA と比較して, 抗 MRSA 薬の感受性が良いかという点必ずしもそうではない。われわれは, 脳膿瘍患者に長期抗菌薬投与を行ったことにより vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) が出現した CA-MRSA 感染症例や²¹⁾, MRSA による人工血管感染症に対し daptomycin 治療中, daptomycin 低感受性株が出現した CA-MRSA 感染症例を経験している^{22,23)}。CA-MRSA が薬剤耐性を獲得しにくいわけではなく, 逆に侵襲

Table 3. Target outcome indices in the action plan (Human-related indices)

	2014	2015	2016	2017	・・・	2020
Methicillin resistance of <i>Staphylococcus aureus</i>						
Outcome Indices		(45%)	(40%)	(35%)	・・・	Less than 20%
Actual Data (JANIS)	49.1%	48.5%	47.7%	47.7%		?

Adapted from National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020.

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>

The methicillin (oxacillin) resistance of *Staphylococcus aureus* remains higher in Japan than in other developed countries, and is falling at an annual proportion of approximately 2%. The U.K. achieved an annual rate of reduction of the incidence by about 5% through strengthened measures from 2006 to 2011. In Japan as well, an attempt is being made to achieve a lowering of the annual incidence rate by about 5%, so as to achieve the same level of resistance as that in other developed countries (5% × 6 years = 30%), by ensuring infection prevention and control and promoting antimicrobial stewardship programs.

性感染症に進展することで治療が長引き耐性化を来すことがある。CA-MRSA 感染症では治療薬に困らないという認識は間違いであり、病態・状況に応じて適切な抗菌薬の選択が必要である。

IV. AMR 対策アクションプランと今後の対応

AMR 対策アクションプランでは 2014 年に 49.1% であった黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を 2020 年には 20% 以下に下げる目標を立てている。イギリスでは、2006～2011 年にかけて MRSA 対策強化を進めたことで年率 5% の減少を達成している。これを参考にして 6 年間で 30% 下げる目標を立てているわけであるが、イギリスではその間に、全入院患者の MRSA スクリーニングや MRSA 陽性患者の隔離、mupirocin 軟膏や chlorhexidine シャワーによる除菌などさまざまな対策を徹底的に行うことで高い減少率を達成している。わが国の 2000～2014 年にかけてのメチシリン耐性減少率は年間約 2% であり、これを具体的な対策なく減少率を 5% まで引き上げるのは不可能である。実際、2017 年時点では 2014 年から耐性率は減少傾向にあるものの、減少率は年率 1% に満たない程度であり、目標にはまったく届かないペースである (Table 3)。今後目標を達成するには、アクティブ・サーベイランスによる現状の把握や接触予防策の強化、MRSA 保菌者の除菌など具体的な対策を考えていく必要がある。

一方で、筆者はこの黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率 20% という指標は目指すべき目標設定値としては適切な数字と感じている。市中における皮膚軟部組織感染症や健康人の鼻腔から分離された黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率は約 2 割である¹⁷⁾。MRSA は *mecA* を獲得することで耐性を示すため、MRSA (*mecA*) が存在しないところに急に出現す

ることはない。接触予防策を徹底することで伝播は予防できるはずであり、医療関連施設における伝播を完全に防ぐことができれば、メチシリン耐性率も健常人と同じ 2 割程度に落ち着いても不思議ではない。現在のペースでは 2020 年までには難しいかもしれないが、将来的に目指すべき数字としてメチシリン耐性率 20% は良い数値であり、われわれはそのために努力すべきである。

おわりに

2020 年はわれわれが MRSA と戦い始めて 60 周年記念となる節目の年である。現在ではさまざまな抗 MRSA 薬が開発され選択肢が増えてきた一方で、さまざまな耐性菌が出現し MRSA を制圧したとはいえない状況にあるのも現実である。CA-MRSA や LA-MRSA など環境に適応した新しいタイプの MRSA も出現しており、未だ MRSA は人類にとって脅威であり続けている。

MRSA は耐性菌であるうえに病原性の高い細菌であり、感染症を起こさないためには保菌させないことが重要な病原体である。接触予防策の成果指標として MRSA の検出率を用いることは合理的であり、この値を指標により良い感染対策を今後も検討し続けるべきである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Anonymous: "Celbemom"-resistant staphylococci. *Br Med J* 1961; 1: 113-4
- 2) Hiramatsu K: Molecular evolution of MRSA. *Microbiol Immunol* 1995; 39: 531-43

- 3) Enright M C, Robinson D A, Randle G, Feil E J, Grundmann H, Spratt B G: The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 7687-92
- 4) Howden B P, Davies J K, Johnson P D, Stinear T P, Grayson M L: Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 99-139
- 5) Moran G J, Krishnadasan A, Gorwitz R J, Fosheim G E, McDougal L K, Carey R B, et al: Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-74
- 6) Ferber D: Infectious disease. From pigs to people: the emergence of a new superbug. *Science* 2010; 329: 1010-1
- 7) García-Álvarez L, Holden M T, Lindsay H, Webb C R, Brown D F, Curran M D, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 595-603
- 8) International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC): Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*): guidelines for reporting novel SCC*mec* elements. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4961-7
- 9) Ito T, Kuwahara-Arai K, Katayama Y, Uehara Y, Han X, Kondo Y, et al: Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*) analysis of MRSA. *Methods Mol Biol* 2014; 1085: 131-48
- 10) Baig S, Johannesen T B, Overballe-Petersen S, Larsen J, Larsen A R, Stegger M: Novel SCC*mec* type XIII (9A) identified in an ST152 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2018; 61: 74-6
- 11) Kondo Y, Ito T, Ma X X, Watanabe S, Kreiswirth B N, Etienne J, et al: Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome *mec* type assignment: rapid identification system for *mec*, *ccr*, and major differences in junkyard regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 264-74
- 12) Kaya H, Hasman H, Larsen J, Stegger M, Johannesen T B, Allesøe R L, et al: SCC*mec*-Finder, a Web-Based Tool for Typing of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* in *Staphylococcus aureus* Using Whole-Genome Sequence Data. *mSphere* 2018; 3: e00612-17
- 13) Enright M C, Day N P, Davies C E, Peacock S J, Spratt B G: Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1008-15
- 14) Oliveira D C, Tomasz A, de Lencastre H: Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 180-9
- 15) DeLeo F R, Otto M, Kreiswirth B N, Chambers H F: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2010; 375: 1557-68
- 16) McDougal L K, Steward C D, Killgore G E, Chaitram J M, McAllister S K, Tenover F C: Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5113-20
- 17) Yamaguchi T, Okamura S, Miura Y, Koyama S, Yanagisawa H, Matsumoto T: Molecular Characterization of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Skin and Pus Samples of Outpatients in Japan. *Microb Drug Resist* 2015; 21: 441-7
- 18) 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.e1-1211.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.012
- 19) Miura Y, Yamaguchi T, Nakamura I, Koyama S, Tamai K, Okanda T, et al: Epidemiological Trends Observed from Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Blood Cultures at a Japanese University Hospital, 2012-2015. *Microb Drug Resist* 2018; 24: 70-5
- 20) Hagiya H, Hisatsune J, Kojima T, Shiota S, Naito H, Hagioka S, et al: Comprehensive Analysis of Systemically Disseminated ST8/non-USA300 type Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Intern Med* 2014; 53: 907-12
- 21) Kino H, Suzuki H, Yamaguchi T, Notake S, Oishi T, Ito Y, et al: Central nervous system infection caused by vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (SCC*mec* type IV, ST8). *J Infect Chemother* 2014; 20: 643-6
- 22) Tsukimori A, Nakamura I, Okamura S, Sato A, Fukushima S, Mizuno Y, et al: First case report of vancomycin-intermediate sequence type 72 *Staphylococcus aureus* with nonsusceptibility to daptomycin. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 459
- 23) Yamaguchi T, Suzuki S, Okamura S, Miura Y, Tsukimori A, Nakamura I, et al: Evolution and Single-Nucleotide Polymorphisms in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains with Reduced Susceptibility to Vancomycin and Daptomycin, Based on Determination of the Complete Genome. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3585-7

Infectious disease and infection control
in the era of the AMR action plan
—Epidemiological molecular characterization and
clinical presentation of CA-MRSA in Japan—

Tetsuo Yamaguchi

Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omori-nishi,
Ota-ku, Tokyo, Japan

MRSA is a multidrug resistant organism that is frequently encountered in the healthcare setting (HA-MRSA). Increasing attention paid to the concept of infection control and prevention has resulted in a reduction in the rate of detection of MRSA around the world since the early 2000s. However, community-associated MRSA (CA-MRSA) infections that can occur in otherwise healthy individuals, including children, appeared in the 1990s. Furthermore, since the mid-2000s, MRSA infection associated with livestock exposure (LA-MRSA) has also been reported. Thus, MRSA has become a threat in a variety of environments. In Japan, the detection frequency of MRSA is still high: about 49% of all *Staphylococcus aureus* clinical isolates were methicillin-resistant in 2014. In April 2016, the antimicrobial resistance (AMR) action plan was prepared due to the fear of spread of multidrug resistant organisms around the world. One of the objectives of preparation of this document was to reduce the incidence of methicillin resistance of *S. aureus* to 20% or less by 2020. In Japan, the incidence of methicillin resistance of *S. aureus* remains higher than that in other developed countries, and the detection rate of CA-MRSA has been increasing. A new approach or a new system is needed to accelerate the lowering of the incidence at a rate of at least approximately 5% per year.