

事務連絡
令和6年3月27日

都道府県医師会
担当事務局 御中

日本医師会健康医療第二課

「病原微生物検出情報」の送付について

「病原微生物検出情報」の2024年3月号〈特集〉メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症 1999年4月～2022年12月をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

なお、本病原微生物検出情報は、国立感染症研究所のホームページ（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>）に掲載しておりますので、管下郡市区医師会等に対する周知方ご高配下さいますよう、お願い申し上げます。



病原微生物検出情報

月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

黄色ブドウ球菌 (MRSA 含む) が産生する病原因子 3, MRSA の多様性と優襲性クローン 4, JANIS における MRSA 分離状況 5, MRSA 血流感染症の臨床・治療 6, 小児における MRSA 感染症 7, MRSA 薬剤耐性プロファイルの経年変化の特徴と全ゲノムシーケンス解析結果との関連 8, 国内外の家畜関連 MRSA (LA-MRSA) の状況 10, 伴侶動物由来 MRSA に関する最新動向 11, 東京都の高齢者福祉施設における疥癬集団発生事例 12, 北海道で初めて確認された水系感染疑いのレプトスピラ症の 1 例 14, 福岡県におけるヒトアストロウイルスの包括的検出と流行状況の把握 (2018~2022 年) 15, ヒトパレコウイルス 3 型が検出された複数の急性脳炎症例, 2023 年: 北海道 17

Vol.45 No. 3 (No.529)

2024年 3月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康・生活衛生局
感染症対策部感染症対策課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1

Tel 03(5285)1111 Fax 03(5285)1177

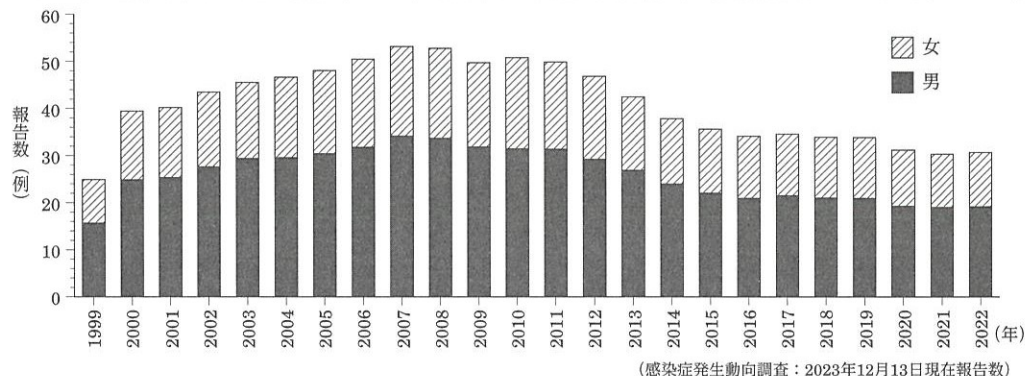
E-mail iasr-c@nih.go.jp

(禁、無断転載)

本誌に掲載されている特集の図、表は、1)「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」に基づく感染症発生動向調査によって報告された患者および病原体検出に関するデータ、ならびに 2) 感染症に関する上記 1) 以外のデータ、に基づいて解析、作成された。データは次の諸機関の協力により提供されている: 地方衛生研究所、保健所、地方感染症情報センター、厚生労働省検疫所、健康・生活衛生局。なお掲載されている原稿は、本誌から執筆を依頼したものである。

〈特集〉メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症 1999年 4月~2022年 12月

図1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の年別性別定点当たり報告数, 1999年 4月~2022年 12月



(感染症発生動向調査: 2023年12月13日現在報告数)

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) は、ヒトや動物の皮膚、粘膜等の体表面に常在するグラム陽性球菌である。健康人の 20-30% が保菌者であるといわれている。本菌は化膿症や膿痂疹などの皮膚軟部組織感染症 (SSTI)、さらには菌血症や毒素性ショック症候群 (TSS) など様々な感染症を引き起こすが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) 感染症で多いのは肺炎、菌血症や手術関連感染症である。黄色ブドウ球菌の多様な病原性の理由の 1 つは、多種多様な毒素や病原性関連因子を産生することである (本号 3 ページ)。

1940 年代、ペニシリンが実用化され市場に出ると、すぐにペニシリンの β -ラクタム加水分解するペニシリナーゼを産生するペニシリン耐性黄色ブドウ球菌が出現し、1950 年代末には問題化した。その後、ペニシリナーゼに加水分解されないペニシリン系抗菌薬であるメチシリンが開発され、1960 年に市場投入された。その翌年、英国で初めて MRSA が報告された。MRSA はメチシリン耐性遺伝子 *mecA* または *mecC* を含む staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) を獲得することで、その遺伝子産物である β -ラクタム系薬低親和性ペニシリン結合蛋白 (PBP2') によりペニシリン系を含む多くの β -ラクタム薬に耐性を示す。

MRSA の鑑別は、Clinical and Laboratory Standards

Institute (CLSI) M100 33th edition 2023 に準拠したディスク拡散法または微量液体希釈法による薬剤感受性試験にてオキサシリン、またはセフォキシチン耐性の表現型を確認して実施することが推奨されている。

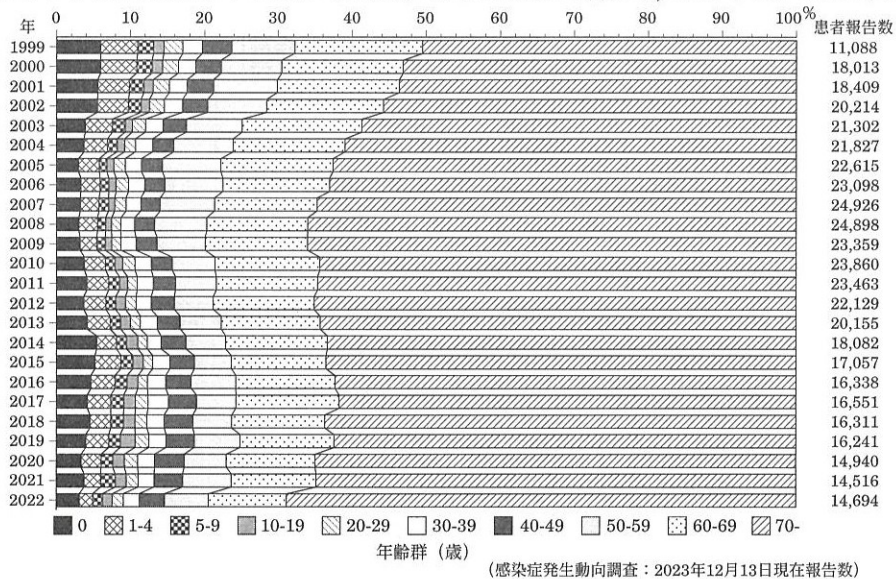
わが国では MRSA 感染症は、1999 年 4 月に施行された感染症法で 4 類定点把握対象疾患に、その後 2003 年 11 月の感染症法の改正で 5 類定点把握対象疾患に位置づけられた〔基幹定点医療機関 (病床数 300 以上の内科または外科を標榜する病院、全国約 500 定点) の医師が MRSA 感染症と診断した場合、月単位で届け出ることが義務付けられている (届出基準: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-41-01.html>)〕。感染症法の判定基準にはセフォキシチン耐性は記載されていない。これはセフォキシチンが 2013 年頃から治療に使用され始めたためである。

感染症発生動向調査によると、2022 年の MRSA 感染症の定点当たり報告数は 30.7 であった。遡ってみると (図 1)、集計が始まった 1999 年~2007 年にかけて定点当たりの報告数が 53.2 まで増加したが、それ以降、減少傾向に転じて、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行前の 2018 年から報告数 33.9 で横ばいであった。さらに、その後の COVID-19 流行中の 2020 年以降では、入院患者数自体が 7-8% 減少した。MRSA 感染症報告数も 2021 年まで減少傾向を示した。性別は、男性の方が

(2 ページにつづく)

(特集つづき)

図2. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症患者の年齢分布, 1999年4月~2022年12月



女性よりも例年約1.7倍多く推移している(前ページ図1)。年齢別の年別報告数では、70歳以上の高齢者が2004年以降は6割を超えており、2022年は68.9%であった(図2)。また、4歳以下の小児では2001年以降10%以下で推移している。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)によると、2022年の検査部門入院患者における黄色ブドウ球菌分離患者に占めるMRSA分離割合は45.6%であった(本号5ページ)。薬剤耐性対策アクションプラン(NAP)2023-2027では、成果指標としてJANISデータを基にした黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率20%以下(血液検体)を掲げている。

MRSA感染症の中でも、菌血症や心内膜炎などの血流感染症は致死率が20%以上とも報告されており、重篤な感染症である(本号6ページ)。MRSAは国内の医療機関で広く検出されているが、時に施設内でアウトブレイクが確認されることがあり、保健所が介入する公衆衛生対応が必要な場合もある。また、小児科におけるMRSA感染症において最も重要な課題は、新生児集中治療室(NICU)での感染防止である(本号7ページ)。

MRSAは出現当初、入院患者から分離され、市中での感染は稀であったが、1981年に米国で明らかな市中感染症例が初めて報告された。このMRSAは、院内感染症例から分離されるMRSAとは異なる性状を示したことから市中獲得型MRSA(community-acquired MRSA: CA-MRSA)と、それに対し、従来型の院内感染症を起こすものを医療関連型MRSA(healthcare-associated MRSA: HA-MRSA)として区別して呼称した。しかしながら、1990年代後半からHA-MRSAとCA-MRSAでは疫学についても異なることが分かってきた。これらのMRSAは遺伝学的にSCCmecの構造の違いにより分類されてきた(本号4ページ)。HA-MRSAのSCCmec型はI~III型、CA-MRSAはIV型とV型である。HA-MRSA

の多くは多剤耐性を示すのに対し、CA-MRSAはβ-ラクタム薬以外には感受性を示し、両者の薬剤感受性パターンには明らかな違いがあった。しかし、現在では病院内に従来のCA-MRSAのSCCmec型を持つ株が入り込み、院内感染症を起こしており、HA-MRSA/CA-MRSAの分類そのものに意味がなくなってきた。SCCmec型と菌の遺伝学的系統には関連性があるので、MRSAを型別する際には、SCCmec型別を実施することが望ましい。臨床現場では、ゲノムデータを元にSCCmec型配列も考慮して考案されたPCR-based ORF Typing(POT)法が簡易タイピング法として分子疫学解析に用いられている。JANISで収集された病院内で分離されたMRSAの薬剤感受性プロファイルと広島大学病院で分離されたMRSAのゲノム解析データから、日本においても経年的に病院内で分離されるMRSAの薬剤感受性パターンに変化があることが報告されている(本号8ページ)。

動物におけるMRSA感染症として、家畜産業領域においてヒト由来系統とは異なる家畜関連MRSA(livestock-associated MRSA: LA-MRSA)が欧州を中心に報告されている。世界各地で研究が進んでおり、このLA-MRSAクローンがヒトと動物間で行き来する感染例も報告されている。日本では2010年以降に特定の地域で調査が開始され、欧州と比べて少ないながらもLA-MRSAの分離報告があり、全国的な分離状況に関する情報が待たれるところである(本号10ページ)。また、伴侶動物(特に犬猫)領域におけるMRSAも最近注目され、獣医学領域における抗菌薬適正使用や動物病院での感染防止対策の重要性が高まっている(本号11ページ)。

今後のMRSA感染症の問題に挑むには、施設内感染対策、抗菌薬の適正使用はいうまでもなく、動物やそれらを取り巻く環境を含めたワンヘルスでの総合的な理解と対策が不可欠である。

＜特集関連情報＞

黄色ブドウ球菌 (MRSA 含む) が産生する病原因子について

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の病原因子には毒素、付着因子および免疫回避因子等があり、その遺伝子の多くは外来性に獲得され、その機能により多様な疾患の病態形成にかかわることが知られている¹⁾。この稿では、臨床との関連性で病態形成に重要と考えられる主な病原因子について述べる。

黄色ブドウ球菌が産生するスーパー抗原毒素 (superantigens: SAGs) には、毒素性ショック症候群毒素 (TSST-1) やブドウ球菌性エンテロトキシン (staphylococcal enterotoxins: SEs) ファミリーがあり、現在26種類のSAGsが知られている^{1,2)}。TSST-1やSEB等のSAGsは肺炎や菌血症などの重症感染症のほか、毒素性ショック症候群 (TSS) や新生児 TSS 様発疹症に関与していると考えられている²⁻⁴⁾。SAGsは、抗原提示細胞とT細胞のレセプターを直接架橋することで、サイトカインストームを誘導し、ショックや多臓器不全などを引き起こす²⁾。

国内のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*: MRSA) 系統における毒素遺伝子の保有状況をみると、ST5-MRSA-SCCmecII (New York/Japan clone) では、*seg*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo* 遺伝子を含む enterotoxin gene cluster (egc), *tst-1*, *sec*, *sel* 遺伝子を含む staphylococcal pathogenicity island (SaPI) を保有する株が多い。ST764-MRSA-SCCmecII は *seb* 遺伝子、アルギニン代謝系可動性遺伝因子 (arginine catabolic mobile element: ACME) を保有し、高病原性クローンと考えられている⁵⁾。ACMEは黄色ブドウ球菌の皮膚定着や生存性にかかわる因子として、高病原性の USA300 clone (ST8-SCCmecIV a) で見出された⁶⁾。

Panton-Valentine leukocidin (PVL) は二成分性膜孔形成毒素ファミリーに属するヒト白血球殺滅毒素であり、膿瘍など皮膚軟部組織感染症や壊死性肺炎等の

侵襲性感染症に関連すると考えられている⁷⁾。PVL遺伝子は溶原化ファージのゲノム上にコードされており(図)、ファージの感染、溶原化によって水平伝播する。TSST-1陽性MRSAおよびPVL陽性MRSAの系統については本号4ページを参照されたい。

表皮剥脱毒素 (exfoliative toxin: ET) は水疱性伝染性膿痂疹やブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (staphylococcal scalded skin syndrome: SSSS) の水疱形成の原因毒素である⁸⁾。ETはセリンプロテアーゼ活性を有し、表皮にある有棘細胞間のデスモグレイン1を切断し、角質層下の顆粒層内に水疱を形成する。ETは血清学的にETA, ETBおよびETDの3つがあり、*eta* 遺伝子は染色体上の溶原化ファージ領域に、*etb* 遺伝子はプラスミド上に、*etd* 遺伝子はSaPIにそれぞれ存在する(図)⁹⁾。主な系統株として、ETA産生菌はST121-MSSA, ST15-MSSA, そして、ST88-MRSA-SCCmecIV, ETB産生菌はST89-MRSA-SCCmecII, ETD産生菌はST25-MSSAである¹⁰⁾。

最後に、病原性や薬剤抵抗性にもかかわるバイオフィームについても紹介したい。一部のバイオフィーム形成黄色ブドウ球菌は、カテーテル血流感染症、骨髄炎や心内膜炎等の起因となり、临床上、難治化することがある¹¹⁾。稀なケースであるが、粉瘤から分離された高度バイオフィーム (super-biofilm) 形成株も報告されている¹²⁾。黄色ブドウ球菌のバイオフィームは、主に表層に分泌された高分子多糖であるポリ-N-アセチルグルコサミン (PNAG) から構成されるが、菌によっては表層タンパク質、細胞外核酸等が主成分であるものもある。PNAGの合成と菌体表面への蓄積には、*ica* オペロンが関与している。本菌のバイオフィーム形態の全体像は複雑であり、いまだ不明な点も多く残されている。

参考文献

- 1) Jiang J-H, *et al.*, Clin Microbiol Rev 36: e0014822, 2023
- 2) Tuffs SW, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 22: e2115987119, 2022
- 3) Spaulding AR, *et al.*, Clin Microbiol Rev 26: 422-447, 2013
- 4) Takahashi N, *et al.*, Microbiol Immunol 57: 737-745, 2013
- 5) Xiao Y, *et al.*, Emerg Microbes Infect 12: 2165969, 2023
- 6) Diep BA, *et al.*, Trends Microbiol 16: 361-369, 2008
- 7) Spaan AN, *et al.*, Nat Rev Microbiol 15: 435-447, 2017
- 8) Nishifuji K, *et al.*, J Dermatol Sci 49: 21-31, 2008
- 9) Yamaguchi T, *et al.*, Infect Immun 70: 5835-5845, 2002

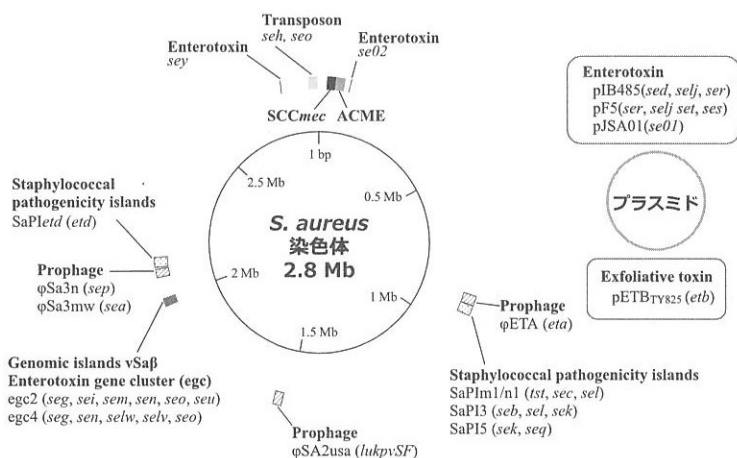


図. Panton-Valentine leukocidin (PVL), 表皮剥脱毒素やエンテロトキシン遺伝子マップ

- 10) Shi D, *et al.*, J Clin Microbiol 49: 1972-1974, 2011
 11) Otto M, Microbiol Spectr, DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-20182018, 2018
 12) Yu L, *et al.*, mBio 8: e02282-16, 2017

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター
 岩尾泰久 杏野祥子 久恒順三
 菅井基行

<特集関連情報>

MRSAの多様性と侵襲性クローンについて

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) の遺伝学的分類

MRSAの遺伝学的分類法で主に用いられるのは, multi-locus sequence typing (MLST), staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) typingおよび *spa* typing である。これらに病原因子や薬剤耐性因子を加えて菌株の遺伝学的特徴を表現する。SCC*mec*は現時点で15種類が国際ワーキンググループ (IWG-SCC) により認められている¹⁾。日本の臨床検体から検出されるMRSAはSCC*mec*I-Vまでがほとんどである。

日本におけるMRSAクローンの変化

1990~2000年代にかけて医療関連感染の主因となったST5かつSCC*mec*IIでtoxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) 陽性のクローンは, 多様なクローンの一部として1980年代から存在していたことが明らかになっている²⁾。1990年代以後, MRSAの多くは院内にありST5かつSCC*mec*IIで, 市中のMRSAは少ないがSCC*mec*IV等, と存在場所とクローンに関連がみられたが, 2010年代に入ると院内・市中ともに類似したクローンがみられるようになってきた。

日本国内のST8-MRSA

2000年代に米国の市中MRSAとして広く拡散したクローンのUSA300は, ST8, SCC*mec*IVa, Panton-Valentine leukocidin (PVL) およびarginine catabolic mobile element (ACME) 陽性という特徴を持ち, 重篤な皮膚軟部組織感染症や壊死性肺炎を起こすことで知られる。日本でも2010年代以後, USA300による感染症の報告が増え, 日本特有の変異クローンψUSA300も報告されている^{3,4)}。ψUSA300は *cerB2* の一部に脱失があり, 2000年代の文献に記載されたPCR法では検出できない場合がある。その他, 日本特有のUSA300クローンとしては, SCC*mec*IVcとPVLを持ち, ACMEを持たないがcopper and mercury resistance mobile element (COMER) を持つという南米のUSA300の特徴を有するUSA300-LV/J, SCC*mec*IVaでPVLを持つがACMEを持たないST6562クローンなどがある^{5,6)}。すでに皮膚科外来で検出されるPVL陽性MRSAの9割以上がUSA300関連クローンであると報告されており, 今後外来での皮膚軟部組織感染症の診療に影響を与える可能性がある⁷⁾。

日本のST8クローンには, USA300系統とは異なるCA-MRSA/Jクローンがあり, ST8-SCC*mec*IV1でTSST-1陽性の特徴を持つ。CA-MRSA/Jによる皮膚軟部組織感染症の他, 血流感染症や骨盤膿瘍などの深部感染症が報告されている^{8,9)}。

その他の注目すべきMRSAクローン

2010年代に入り, 院内でST1かつSCC*mec*IVでTSST-1陽性のMRSAが増加し, すでにST5かつSCC*mec*IIのMRSAよりも多いことが報告されている^{10,11)}。ST1かつSCC*mec*IVであるがPVL陽性の米国のUSA400クローンとは異なる。

ST834, SCC*mec*IVcでTSST-1を持つMRSAも報告されている¹²⁾。小児や若年者において皮膚軟部組織感染症やリンパ節炎をきたし, 深部感染症に進展する例がある。

ST22-PTと称される, ST22かつSCC*mec*IVaでPVLとTSST-1の両方を持つMRSAも報告されている^{13,14)}。PVLとTSST-1の両方を持つことが感染症の臨床像に与える影響については今後検証が必要である。

ST30, SCC*mec*IVcでPVLを持つMRSAは1980年代にすでに国内に存在しており, 2000年代以後に増加が懸念された¹⁵⁾。しかし昨今はUSA300関連クローンの増加が優勢である。

おわりに

全ゲノム解析により様々な遺伝学的情報が得られるようになったが, 近年増加しているクローンの多くが皮膚軟部組織感染症, 菌血症や深部感染症の原因となるものの, 現段階ではクローン自体の病原性, 拡散能や定着能力との関連については不明なことも多い。臨床と基礎の両面から解明していく必要がある。

参考文献

- 1) International Working Group on the Staphylococcal Cassette Chromosome elements, SCC*mec* <https://www.sccmec.org/index.php/en/>
- 2) Zuo H, *et al.*, Scientific Reports 11: 5447, 2011
- 3) Takadama S, *et al.*, Clin Microbiol Infect 24: 1211.e1-1211.e7, 2018
- 4) Shinohara K, *et al.*, Scientific Reports 13: 8322, 2023
- 5) Takadama S, *et al.*, J Antimicrob Chemother 75: 3131-3134, 2020
- 6) Harada N, *et al.*, IJID 8: 16-18, 2023
- 7) Nakaminami H, *et al.*, J Dermatol 47: 1280-1286, 2020
- 8) Iwao Y, *et al.*, J Infect Chemother 18: 228-240, 2012
- 9) Kaku N, *et al.*, J Antimicrob Chemother 77: 2130-2141, 2022
- 10) Nakaminami H, *et al.*, J Med Microbiol 67: 769-774, 2018
- 11) Harada D, *et al.*, J Infect Chemother 24: 563-569,

2018

- 12) Uehara Y, *et al.*, BMC Infect Dis 19: 35, 2019
- 13) Yamaguchi T, *et al.*, Microb Drug Resist 21: 441-447, 2015
- 14) Uda K, *et al.*, Jap J Infect Dis 73: 259-262, 2020
- 15) Isobe H, *et al.*, Biomed Res 33: 97-109, 2012

藤田医科大学医学部
感染症科 上原由紀

<特集関連記事>

JANISにおけるMRSA分離状況

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS) には、検査部門、全入院患者部門、手術部位感染部門、集中治療室部門、および新生児集中治療室部門の5部門があり、検査部門と全入院患者部門は薬剤耐性菌のサーベイランスである。

2022年の公開情報JANIS検査部門年報¹⁾によると、入院患者における黄色ブドウ球菌分離患者数に占めるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) 分離割合 (以下、MRSA分離割合) は45.6%であった (図1)。2008年以降、JANIS参加医療機関数増加に付随した検体提出患者数の増加にともない、MRSA分離患者数も増加傾向を示したが、2019年をピークにやや減少している²⁾。それに対して、MRSA分離割合は2008年の60.0%から減少傾向を示しており、2020年の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

流行期以降も減少が続いている (図1)。

2014年には、診療報酬の改定とともに病床数200床未満の医療機関もJANISへの参加が可能となった。その影響で、2015年以降には参加医療機関数の増加がみられ、MRSA分離患者数も増加している。しかし、200床以上と200床未満の医療機関に分けて集計すると、MRSA分離割合は200床以上の医療機関においては減少傾向を示し、2022年は43.6%であった。一方、200床未満の医療機関においては56%強で推移し、施設特性の違いが顕著に認められた (図2)。

また、都道府県別に2022年のMRSA分離割合をみると、全国平均の45.6%を超えた都道府県数は、東日本が8県であったのに対して西日本は19府県 ($p < 0.05$) であった。さらにMRSA分離割合の高かった上位5県のうち、4県が西日本であった (図3)。

JANIS検査部門では、耐性菌の遺伝子情報 (耐性遺伝子、病原関連遺伝子やMLST等) ならびにゲノム情報が取り扱われていない。今後のMRSAサーベイランスにおいては、菌の病原性情報を包含したゲノムサーベイランスが必須となる。薬剤耐性研究センターでは、

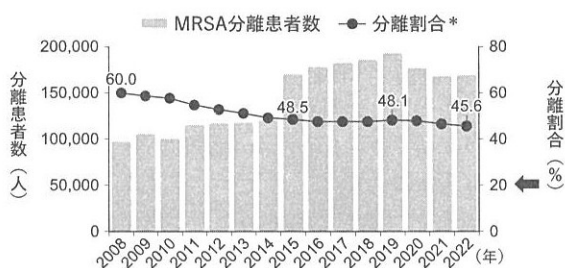


図1. 入院患者におけるMRSAの分離患者数と分離割合*, 2008~2022年

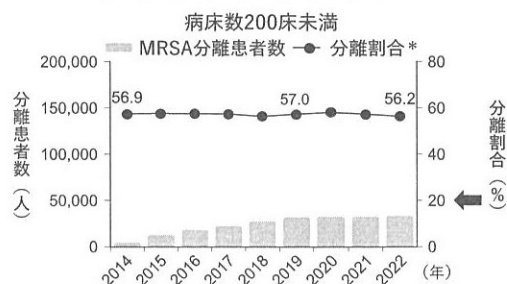
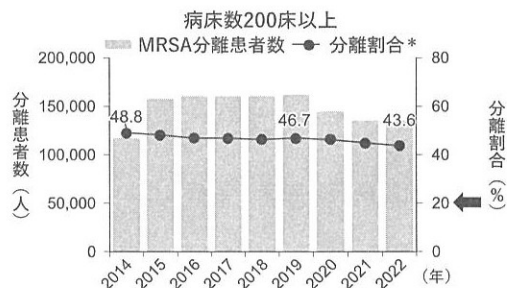


図2. 入院患者におけるMRSAの病床数別分離患者数と分離割合*, 2014~2022年

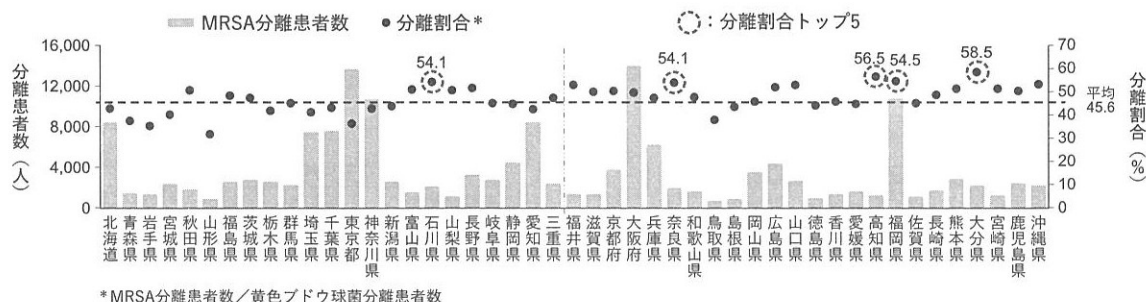


図3. 入院患者における都道府県別MRSA分離患者数と分離割合*, 2022年

矢印 (◄) はAMR対策アクションプラン2023-2027年成果指標20%以下を示す⁴⁾ (保菌の影響を除く観点から、MRSAは血液検体での成果指標となっている)
*MRSA分離患者数/黄色ブドウ球菌分離患者数

矢印 (◄) はAMR対策アクションプラン2023-2027年成果指標20%以下を示す⁴⁾ (保菌の影響を除く観点から、MRSAは血液検体での成果指標となっている)
*MRSA分離患者数/黄色ブドウ球菌分離患者数

医療施設から菌株を収集してゲノム情報を薬剤感受性データ等の菌株情報と連結させたサーベイランスJARBS (Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance) を立ち上げた³⁾。JARBSは薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (NAP) 2023-2027⁴⁾ の取り組みにも掲げられている。今後、MRSAについても同様の取り組みが継続的に実施されることが重要と考えられる。

参考文献

- 1) 公開情報 JANIS 検査部門 2022 年年報 病床数別公開情報 (全集計対象)
https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2022/3/1/ken_Open_Report_202200.pdf
- 2) JANIS, 資料
<https://janis.mhlw.go.jp/material/index.html>
- 3) Kayama S, *et al.*, Nat Commun 14: 8046, 2023
- 4) 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2023-2027
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_gaiyou.pdf

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター
 久恒順三 川上小夜子 保阪由美子
 菅井基行

<特集関連情報>

MRSA 血流感染症の臨床・治療について

臨床像

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ある。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) 検査部門2020 年年報のデータでは、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い¹⁾。

*S. aureus*が血液培養から1本でも陽性になった場合、contamination (検体採取時の汚染) ではなく、真の菌血症として扱う必要がある²⁾。MRSAは *mecA* または *mecC* 遺伝子を保持する *S. aureus* であり、MRSA 菌血症の病態は *S. aureus* 菌血症と変わらない。*S. aureus* 菌血症の頻度の高い感染巣は、カテーテル関連血流感染症 (catheter-related bloodstream infection: CRBSI), 感染性心内膜炎 (infective endocarditis: IE), 皮膚軟部組織感染症, 骨・関節感染症, 呼吸器感染症である³⁾。しかし、感染巣がはっきりしないことも~25%程度あると報告されている³⁾。

*S. aureus*は人工物感染や膿瘍形成を起こしやすく、抗菌薬治療だけでなく人工物除去やドレナージなどの感染巣コントロールが治療上重要となるため、詳細な問診, 身体診察, 画像検査などを組み合わせて感染巣を評価することが重要である。

S. aureus 菌血症では、10-30%程度がIEを合併するため、心エコー検査が必要である^{4,5)}。

まず経胸壁心エコーを行い、IE所見が陰性の場合でも疑いが強い場合には経食道心エコーを行う。*S. aureus* 菌血症患者においてIEを予測するスコア (VIRSTA score) の報告がある (表1)。VIRSTA studyは、*S. aureus* 菌血症患者2,008人を対象としたIEのリスク評価の研究である。表1に示すスコアが3点以上であれば、経食道心エコーを行うことが推奨され、2点以下であれば、IEの陰性的中率98.8% (95%信頼区間: 98.4-99.4) と報告されている⁶⁾。また、診療方針の決定や患者予後予測のために48~72時間ごとに血液培養再検を行って、血液培養陰性化を確認する。

MRSA 血流感染症の治療

MRSA 血流感染症は、膿瘍ドレナージや人工物除去などの感染巣コントロールおよび適切な抗菌薬の投与を行う。抗菌薬治療では、バンコマイシンとダプトマイシンが第一選択である^{7,8)}。バンコマイシンは、血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) を実施する^{9,10)}。TDMは、薬物の血中濃度を測定し、投与設計を見直すことにより、安全で有効な治療を行うこと、と定義される⁹⁾。従来は投与直前の最低血中薬物濃度であるトラフ値15-20μg/mLをガイドとした投与設計が行われてきたが、臨床効果および腎機能障害予防の観点から area under the concentration time curve/minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) 400-600の目標値が推奨されている^{9,10)}。初回のみ25-30mg/kg (実測体重) の負荷投与を行う (ただし、3gを超えない)。その後、腎機能正常であれば15-20mg/kg (実測体重) を8~12時間ごとに投与し、4-5回投与直前 (3日目, トラフ値) に初回TDMを実施する。なお、重症例や腎機能低下例では、3回投与前後 (トラフ値, ピーク値) での初回TDM実施を考慮する^{9,10)}。急速投与するとヒスタミン遊離によるレッドネック症候群 (顔面や頸部の発赤や搔痒感) や血圧低下を起こすため、1g当たり60分以上かけて投与する必要がある⁹⁾。テイコプラニンは、バンコマイシン

表1. VIRSTA score*

臨床症状	スコア
塞栓症 (脳, 末梢)	5点
髄膜炎	5点
心臓植込み型デバイス	4点
感染性心内膜炎既往	4点
静脈注射薬使用	4点
弁膜症既往	3点
持続菌血症 (初回血液培養陽性から48時間後の血液培養陽性)	3点
化膿性脊椎炎	2点
院内発症ではない	2点
重症敗血症	1点
CRP>19 mg/dL	1点

*感染性心内膜炎の予測スコア

表2. 非複雑性菌血症の条件

感染性心内膜炎の除外
植込み型の人工物がない
初回陽性となった血液培養採取日から2~4日後の血液培養が陰性
有効な治療開始から72時間以内に解熱
遠隔感染巣がない

と同じグリコペプチド系薬であり、バンコマイシンよりも腎機能障害の頻度が低い¹¹⁾。重症例では、目標トラフ値20-40 μg/mLに設定する⁹⁾。

ダプトマイシンは、濃度依存性の薬剤であり、通常6 mg/kgを1日1回30分で投与する。高用量(8-10 mg/kg)での使用を勧める専門家がいるものの、添付文書上の推奨からははずれる⁸⁾。肺サーファクタントに結合し不活性化されるため、肺炎には適応がない点には注意が必要である¹²⁾。

治療開始後は臨床効果判定が必要である。48~72時間後も菌血症が持続する、発熱が持続する、臨床症状の改善が認められない場合には、身体診察と画像検査により同定されている感染巣のコントロールが十分であるか、同定されていない感染巣がないか、の評価が必要である。また、抗菌薬投与量が適切であるか、分離菌の薬剤感受性検査を確認し、治療薬に感性であるかを確認する必要がある。

治療期間

MRSA菌血症の治療期間は、感染巣によって異なる。通常、MRSAを含む*S. aureus*菌血症の治療期間は、血液培養陰性化から4~6週間である^{5,8)}。しかし、表2のような条件をすべて満たせば非複雑性菌血症と呼ばれ、治療期間を2週間まで短縮できる可能性が報告されている^{5,8)}。

参考文献

- 公開情報 JANIS 検査部門 2020 年年報【入院検体】
https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2020/3/1/ken_Open_Report_202000.pdf
- Go JR, *et al.*, Open Forum Infect Dis 9: ofab642, 2022
- Tong SYC, *et al.*, Clin Microbiol Rev 28: 603-661, 2015
- Palraj BR, *et al.*, Clin Infect Dis 61: 18-28, 2015
- Holland TL, *et al.*, JAMA 312: 1330-1341, 2014
- Tubiana S, *et al.*, J Infect 72: 544, 2016
- 日本感染症学会, 日本化学療法学会, MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会(編): MRSA 感染症の治療ガイドライン-改訂版-2019, 2019
- Liu C, *et al.*, Clin Infect Dis 52: e18-55, 2011
- 日本化学療法学会, 日本 TDM 学会, 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会/TDM ガイドライン策定委員会抗菌薬小委員会(編): 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022, 2022
- Rybak MJ, *et al.*, Am J Health Syst Pharm 77: 835, 2020
- Cavalcanti AB, *et al.*, Cochrane Database Syst

6: CD007022, 2010

12) Silverman JA, *et al.*, J Infect Dis 191: 2149-2152, 2005

広島大学病院

感染症科 北川浩樹

<特集関連情報>

小児における MRSA 感染症について

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) は小児においても重要な耐性菌であり、一般診療での遭遇頻度も高い。健康成人の MRSA 保菌率は 2-10% で、小児の保菌率はそれより高いとされているが、地域や人種によっても異なる。新生児期から小児期にかけての、黄色ブドウ球菌の保菌率を調べた縦断研究によると、生後 8 週までに 40-50% の児が母親由来の黄色ブドウ球菌を保菌するが、生後 6 か月時点では保菌率は 21% まで下がるとされている¹⁾。低下の理由として、黄色ブドウ球菌への免疫反応の発達と、上咽頭での他の微生物と競合が起こること、の 2 つが影響しており、また、肺炎球菌の保菌率と黄色ブドウ球菌の保菌率が逆相関する、との報告もある²⁾。

小児における MRSA 感染症の最重要課題は、新生児集中治療室 (NICU) での感染対策であろう。早産児、低出生体重児は皮膚のバリア機能が未熟であること、保育器内の高温・多湿環境で管理を要すること、集中治療にともない血管内デバイスや挿管チューブなどの人工物が必要となること、さらに、手技や処置によって医療者と頻回に接触すること、などが MRSA の定着の危険因子となる。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) の 2022 年の報告によると、NICU における感染症の原因菌は、黄色ブドウ球菌が 23.0% [MRSA: 11.8%, メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: MSSA): 11.2%] と最多であった³⁾。NICU での MRSA 感染症が臨床に与えるインパクトは大きく、死亡率は、施設によって異なるものの 2.9-28% であり、さらに出生体重 1,500g 未満の児においては、脳性麻痺や気管支肺異形成、壊死性腸炎などの合併症との関連が示されている⁴⁾。米国疾病予防管理センター (CDC) のガイドラインでは、次ページ表のようないくつかの具体的な対策が示されている⁵⁾。これらのうち最も基本的で、かつ最も重要なものが、手指衛生を遵守することである。医療者の「手」を介した感染拡大を防止するために、教育やトレーニングを通して、職種間・チーム間での連携を強化する。加えて、環境整備や物品管理もまた重要である。高頻度接触面を中心に 1 日 1 回以上の環境整備を徹底する。また NICU には、聴診器や体温計などの一般的な診察器具に加えて、保育器や沐浴槽、哺乳瓶や乳首など NICU

表. NICUにおけるMRSA感染対策

感染予防と制御のための一般的事項	<ul style="list-style-type: none"> ・手指衛生 ・標準予防策/接触予防策 ・患者の隔離/コホート ・教育とトレーニング
環境整備	<ul style="list-style-type: none"> ・洗浄と消毒 ・個別の物品を使用する ・周囲環境や物品の整備
医療者への介入	<ul style="list-style-type: none"> ・人員配置率を検討する ・医療者をコホートする (交差しないように担当を分ける) ・保菌のスクリーニングをする ・除菌をする ・保菌者の仕事の制限、または異動させる
アクティブサーベイランス (定期的なMRSA保菌の検査)	<ul style="list-style-type: none"> ・*保菌率が上昇したり、患者間での伝播があるときは、推奨される
患者の除菌	<ul style="list-style-type: none"> ・*適切な予防策を講じてもアウトブレイクが続く場合、対象を絞って除菌を行ってもよい ・ムピロシン±クロルヘキシジン入浴などが検討されるが、最適な方法はわかっていない

*文献⁵⁾より引用改変

に特徴的な物品もあり、交差感染には十分気をつけた。自施設の洗浄や消毒方法についても確認しておくのがよい。

次に、MRSAの鼻腔保菌検査が抗菌薬の適正使用に対して有用かもしれない、との研究について述べる。小児集中治療室に入る重症小児患者において、鼻腔でのMRSA保菌検査が陰性の場合、MRSA感染症を起こす可能性は非常に低い、との研究結果が示された⁶⁾。鼻腔のPCR検査でMRSAが検出されなかった場合は、MRSA感染症に対する陰性的中率が99.8%であり、例えば経験的治療でバンコマイシンを開始したが中止すべきかどうか迷う場合に、保菌検査の結果に基づいて、バンコマイシンを中止できるかもしれない、としている。成人領域からもすでに同様の報告はみられており、抗MRSA薬の適正使用という観点から、今後も注視すべき分野である。ちなみに本研究でのMRSA感染症に対する陽性的中率は9.7%であり、保菌検査が陽性であっても、その感染症の原因菌がMRSAであるとは限らない。また本研究の対象集団におけるMRSA保菌率は、8.6%と低く、保菌率が高い集団であれば、陰性的中率は下がることに留意すべきである。

主に集中治療領域について記述してきたが、最後に健康小児にも関連する、Panton-Valentine leukocidin (PVL)という毒素について述べる。MRSAを含む黄色ブドウ球菌は、病原因子として種々の毒素を産生し、多彩な臨床症状を引き起こす。毒素性ショック症候群と関連する毒素性ショック症候群毒素(TSST-1)や伝染性膿痂疹と関連する表皮剥脱毒素(exfoliative toxin)がその代表である。PVLは黄色ブドウ球菌の産生する毒素の一種で、好中球を溶解し、組織壊死を引き起こす。PVL遺伝子は、本邦ではMSSAの2.3%、MRSAの41.3%で陽性と報告されており、特にMRSAにおけるPVL遺伝

子保有株の割合は、経時的に増加傾向である⁷⁾。PVL産生MRSAは特に皮膚軟部組織への親和性が高く、健康小児に対しても壊死性筋膜炎などの重症感染症を引き起こすことがある。また難治・再発の皮膚軟部組織感染症を起こすこともしばしばあり、典型例では四肢や臀部などに皮下膿瘍が多発し、寛解と増悪を繰り返す。このような症例では、家族内でも同様の症状がみられることもある。切開排膿や抗菌薬などの通常治療に加えて、家族を含めた治療介入や、スキンケア、タオルやリネンの清潔保持、除菌の検討、などが重要なポイントとなる。疑わしい症例の場合は、PVL産生株かどうか、検査を検討してみてもよいだろう。

参考文献

- 1) Peacock SJ, *et al.*, J Clin Microbiol 41: 5718-5725, 2003
- 2) Bogaert D, *et al.*, Lancet 363: 1871-1872, 2004
- 3) 公開情報 JANIS 新生児集中治療室部門 2022 年 年報
https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2022/3/4/NICU_Open_Report_202200.pdf
- 4) Dong Y, *et al.*, Neonatology 114: 127-134, 2018
- 5) CDC, Recommendations for Prevention and Control of Infections in Neonatal Intensive Care Unit Patients: *Staphylococcus aureus* (2020)
<https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/NICU-saureus/>
- 6) Crawford L, *et al.*, J Pediatric Infect Dis Soc 13: 84-90, 2023
- 7) Kaneko H, *et al.*, Microbiol Spectrum 11: e0124823, 2023

沖縄県立南部医療センター・
こども医療センター
小児感染症内科
張 慶哲

<特集関連情報>

MRSA薬剤耐性プロファイルの経年変化の特徴と全ゲノムシーケンス解析結果との関連について

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の中でもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*: MRSA) は治療上有効な抗菌薬に限られるため、2016年の世界保健機関 (WHO) 報告でも最重要薬剤耐性菌の1つとされている。以前は医療関連型MRSAが大部分であったが年々減少し、1990年代より出現した市中獲得型MRSAが増加している。MRSAの動向を監視するうえで、筆者は、何種類かの抗菌薬に対する薬剤感受性結果を組み合わせた薬剤耐性プロファイル(多剤耐性表現型)に着目した。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS)

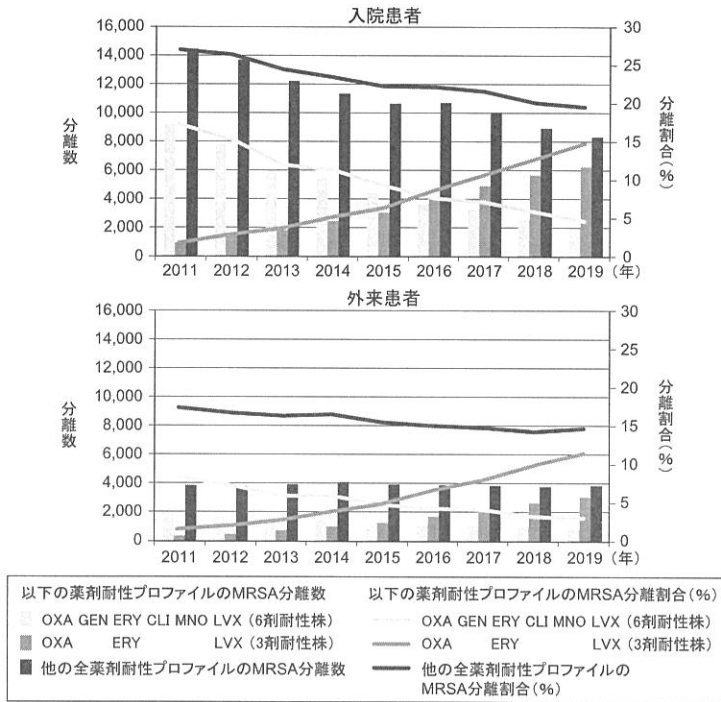


図1. 特定の薬剤耐性プロファイルを示したMRSAの分離数および分離割合の2011～2019年における年次推移

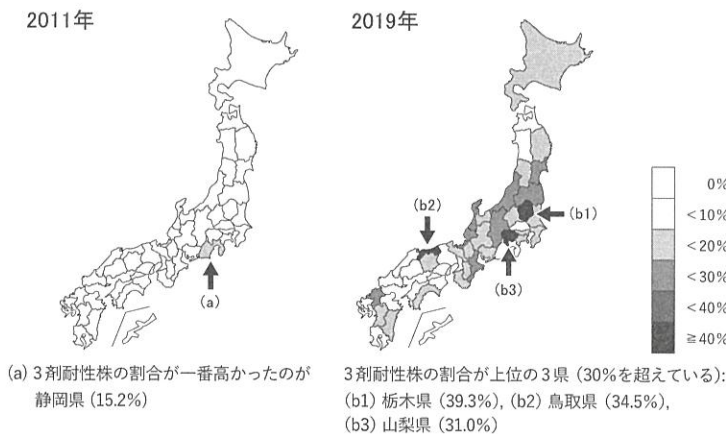


図2. 3剤 (OXA, ERY, LVX) 耐性を示したMRSAの分離割合についての都道府県別分布, 2011と2019年

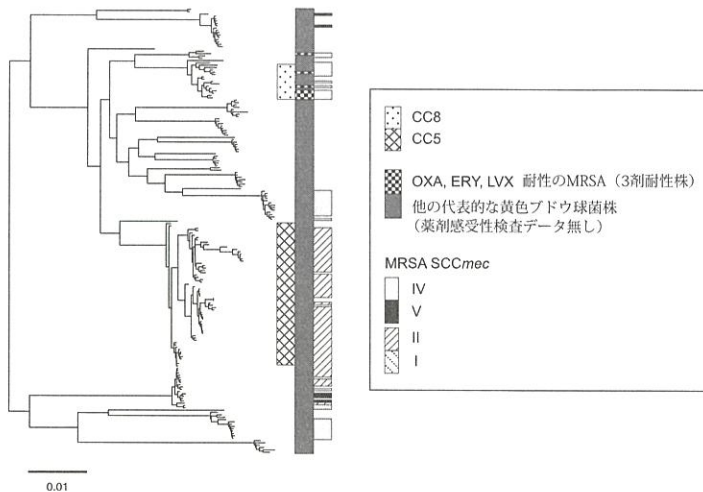


図3. 3剤 (OXA, ERY, LVX) 耐性を示したMRSAの分子系統解析

検査部門の包括的な全国薬剤耐性サーベイランスデータの分析を通じて、黄色ブドウ球菌の薬剤耐性プロファイルの中で2011～2019年の9年間に統計学的に有意な変化を示したプロファイルを探査し、その遺伝的背景を黄色ブドウ球菌菌株コレクションの全ゲノムシーケンス解析結果を用いて分析した。

本研究において、黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性率は9年間に40.2%から35.1%に低下し、6つの抗菌薬〔ゲンタマイシン (GEN), エリスロマイシン (ERY), クリダマイシン (CLI), ミノサイクリン (MNO), レボフロキサシン (LVX), オキサシリン (OXA)]を用いた薬剤耐性プロファイルの組み合わせの中で9年間に10%以上の増減を示したのは、2種類〔6剤耐性株、および3剤 (OXA, ERY, LVX) 耐性株〕であった。そのうち、6剤耐性株は減少した一方、3剤耐性株は増加していた (図1)。

さらに、3剤耐性株について都道府県別に2011年と2019年で比べたところ、病院で分離される黄色ブドウ球菌に占める3剤耐性プロファイルの平均割合が1.7%から14.6%に増加した。地域別にみると、2011年では静岡県が1番高かったが、2019年には上位3県 (栃木県、鳥取県、山梨県) で30%を超えていた (図2)。

さらに2つの黄色ブドウ球菌菌株コレクション (1.広島大学病院での菌血症患者からの分離菌株67株, 2.日本の19都道府県から分離された代表的なクローンを網羅した183菌株)を用いて2種類の薬剤耐性プロファイルの遺伝的背景を分析した。その結果、ほとんどの3剤耐性株 (CC8) がCC8 (CC5) に属し、市中獲得型MRSAに典型的な種類のstaphylococcal cassette chromosome (SCC) *mecIV*をすべての株がゲノム上に保有していた (図3)。一方、6剤耐性株はすべて医療関連型MRSAに典型的なSCC*mecII*を保有していた。

本研究において、6剤耐性株の減少は医療関連型MRSAの減少を反映し、3剤耐性株の増加は市中獲得型MRSAの増加を示していると考えられ、薬剤耐性プロファイルの分析がMRSAの耐性動向の監視に役立つことが示された。

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

保阪由美子 矢原耕史 久恒順三

菅井基行

広島大学病院感染症科兼任

広島大学大学院医系科学研究科外科学講座

北川浩樹

名古屋大学大学院

医学系研究科分子病原細菌学講座
 柴山恵吾
 WHO Collaborating Centre for
 Surveillance of Antimicrobial Resistance,
 Brigham and Women's Hospital
 Adam Clark
 WHO Collaborating Centre for
 Surveillance of Antimicrobial Resistance,
 Brigham and Women's Hospital USA 併任
 Harvard Medical School
 John Stelling

<特集関連情報>

国内外の家畜関連MRSA (LA-MRSA) の状況について

海外における家畜関連MRSA (LA-MRSA) の状況
 海外では、2003年にオランダの養豚従業者の家族である4歳の少女から、ヒトの医療において問題となっている医療関連型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: HA-MRSA), 市中獲得型MRSA (community-acquired MRSA: CA-MRSA) とは、遺伝子的性状などが異なるMRSAが分離され、家畜関連MRSA (livestock-associated MRSA: LA-MRSA) として注目された。その後LA-MRSAは、オランダ (2021年; 76% : MARAN 2021¹⁾), デンマーク (2019年; 95% : DANMAP 2019²⁾) の豚農場から高率に検出された。また、2013年の欧州の調査では、LA-MRSAは欧州では、ヒトのMRSA分離株の3.9%を占めており、5カ国 (ベルギー、デンマーク、スペイン、オランダ、スロベニア) では10%を超えていた³⁾。LA-MRSAが検出された当初、その遺伝子的性状はMLST型が主にST398または近縁のCC398であり、*spa*型はt011またはt034, *SCCmec*はIV型またはV型であり、従来のヒト由来MRSAと明確に区別されていた。その後、世界各

地よりLA-MRSAが分離され、その遺伝子型は多様であることが報告されている (表)⁴⁾。またLA-MRSAは、テトラサイクリンを含む多くの抗菌薬と、亜鉛に対する耐性遺伝子を高率に保有していることが報告されている。

国内におけるLA-MRSAの状況

日本の豚では2012年の豚農場の調査において、初めて、MRSA ST398が分離された。その後、2018年に開始したと畜場に搬入された豚のMRSA調査において、農場陽性率は欧州と比べて低いものの [30%未満 (2022年)], ST398は毎年分離されている。ST398は*spa*型t011またはt034, *SCCmec*はIV型またはV型で、アミノグリコシド、マクロライド、テトラサイクリン系等の多くの抗菌薬と亜鉛に対する耐性遺伝子を保有する株が優勢であり、海外の豚のMRSA ST398の遺伝子型と類似している。一方、いずれの株もヒトのCA-MRSAで多くが保有するPanton-Valentine leukocidin (PVL) 遺伝子は保有していない。また、ST398が優勢であるが、ST5, ST380, ST3980等、ST398以外のST型のMRSAも分離されている⁵⁾。

欧州とは異なり、日本ではヒトからのST398に関する報告は少なく、これまで、2015年に日本在住の中国人患者からST398が、2017年に渡航歴がない重度の膿皮症患者から近縁のCC398 (ST1232) の分離がそれぞれ報告されている。いずれも、PVL遺伝子を保有しており、豚由来のLA-MRSAとは異なる遺伝子的性状を示している⁶⁾。

おわりに

現在のところ日本では、豚農場のMRSA陽性率は欧州のように高い状況ではなく、豚由来のMRSAがヒトに伝播・感染し、医療上の問題になっている状況ではないと考えられるが、MRSA保菌豚を増やさない対策が必要である。LA-MRSAは、多くの系統の抗菌薬に対する耐性遺伝子や亜鉛耐性遺伝子を高率に保有していることから、抗菌薬と亜鉛による選択圧を下げるために、抗菌薬のより一層の慎重使用の徹底や、亜鉛の

表. 各地域におけるLA-MRSAの分子学的特徴*

Location	Molecular Characteristics		
	MLST	<i>spa</i> Type	<i>SCCmec</i> Type
USA / Canada	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	V
	ST5	t002/t003/t311	IV
Europe	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	III/IV/V/
	ST9	t100/t411/t899/t4358	
	ST97	t1234	V/IV
	ST1379	t3992	V
	ST1	t128/t127/t125/t1178	IV
	ST130	t373	XI
Africa	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	IV
Asia	ST9	t100/t411/t899/t4358	III/IV/V/NT
	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	IV

*参考文献²⁾ Table2を改変

使用は、飼料安全法に基づく飼料添加物（飼料の栄養成分の補給）に限定し、量についても必要最小限とすること、を引き続き生産者に呼びかけていく。また、海外の事例も踏まえ、豚から生産者等へ、また生産者等から豚へのMRSAの直接伝播を防ぐために、手洗い等の基本的な衛生対策の徹底を周知することもあわせて行っていく。農林水産省では、これらの取り組みを実施するとともに、今後も豚におけるMRSAの薬剤耐性の変化や拡大の予兆を的確に把握するための調査、解析を実施していく。

参考文献

- 1) MARAN2021
<https://rivm.openrepository.com/handle/10029/625006?show=full>
- 2) DANMAP2019
https://backend.orbit.dtu.dk/ws/files/235092204/DANMAP_2019.pdf
- 3) Kinross P, *et al.*, Euro Surveill 22: 16-00696, 2017
- 4) Silva V, *et al.*, Microorganisms 11: 124, 2023
- 5) Ozawa M, *et al.*, Vet Microbiol 273: 109523, 2022
- 6) Nakaminami H, *et al.*, Emerg Infect Dis 26: 795-797, 2020

農林水産省動物医薬品検査所
動物分野 AMR センター

川西路子 松田真理 細井悠太
原田 咲 熊川実旺 関口秀人

<特集関連情報>

伴侶動物由来MRSAに関する最新動向

はじめに

近年、感染症対策においてはヒトだけでなく動物も含めた『One Health』での取り組みが推進されており、一角を担うのが伴侶動物※である^{1,2)}。伴侶動物はヒトとのかかわりが密接であり、そのほとんどが犬猫などの哺乳類であるため、共通感染症も多い¹⁾。ヒトが伴侶動物と触れ合う際の感染リスクを考えるうえで、皮膚表面に存在するブドウ球菌属は重要な指標である³⁾。伴侶動物に病原性を示す主要なブドウ球菌属の中で最も多い菌種は*Staphylococcus pseudintermedius*であるが、ヒトへの感染は稀である^{3,4)}。一方、*Staphylococcus aureus*は伴侶動物における次点の優勢種であるが、ヒトと伴侶動物の両方に感染性を持つため、飼育や触れ合いによる感染伝播が推測される³⁻⁵⁾。

伴侶動物の抗菌薬処方、畜産動物のような予防目的の集団処方ではなく、ヒトと同様、感染症の治療を目的とした個体への処方が基本である²⁾。一方、伴侶動物医療ではヒト用抗菌薬と動物用抗菌薬のどちらも用いられるため、ヒトとは異なる薬剤耐性の広がり懸念される^{2,6,7)}。こうした背景から、伴侶動物由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*;

MRSA) の対策に当たっては、『One Health』の理念に基づいた統合的な視点が必須である⁵⁾。

海外における最新動向

伴侶動物由来MRSAの疫学研究は、欧州などの動物福祉が拡充されている国において盛んに行われている^{5,6)}。その地域のヒトにおいて流行しているMRSAクローン（特に医療関連型）が発症した犬猫から検出されており、伴侶動物由来MRSAはヒトと伴侶動物の両者に対して病原性を有する可能性が高い⁵⁾。このようなMRSAの分離率は伴侶動物において著しく増加しており、伴侶動物がヒト由来MRSAのリザーバーとして機能している可能性を示している⁵⁾。

日本における最新動向

日本の伴侶動物においても、ヒトで流行しているMRSAクローンの検出が多くなっている^{8,9)}。本邦で罹患した伴侶動物からは、3つのクローン (ST5-SCC*mecII*, ST8-SCC*mecIV*, そして、ST1-SCC*mecIV*) に属するMRSAの流行が確認された⁹⁾。毒素性ショック症候群毒素 (TSST-1) やエンテロトキシンSECを中心とした毒素遺伝子の保有状況から、これらの流行株についてもヒトと伴侶動物の両者に対して病原性を有すると思われる⁹⁾。

注目すべき特徴として、本邦の伴侶動物由来MRSAはヒトや畜産動物よりも薬剤耐性化が進んでおり、多剤耐性化傾向が強いことが挙げられる¹⁰⁾。本邦の伴侶動物医療では、セファロスポリン系抗菌薬の使用割合が高く、多剤耐性化の一因となっている可能性があるが、実態の解明にはさらなる研究が必要である^{7,11)}。特に、本邦の伴侶動物由来MRSAに関する研究は薬剤感受性試験による表現型の解析にとどまっており、今後はゲノムレベルでの詳細な解析が求められる。

結語

上述した知見から、伴侶動物由来MRSAはヒトと伴侶動物の両方に対してハイリスクである可能性が高く、早急な対策が必要である。

公衆衛生の観点からは、伴侶動物医療における抗菌薬の適正使用の徹底が重要である。本邦の伴侶動物医療は、自由診療かつ2020年まで抗菌薬使用の指針が存在しなかったことなどから、伴侶動物医療の現場では薬剤耐性問題の認識は不十分であった。2024年現在は、農林水産省が主体となって獣医師へ向けた啓発活動を行っており、今後の薬剤耐性対策の普及が期待される¹²⁾。

伴侶動物由来細菌の薬剤耐性対策のためには『One Health』の枠組みに基づく統合的な対策が必要であり、分野を越えた多角的な視点と総合的な対策を実施していく必要があると思われる。

※『愛玩動物 (pet animal)』という呼称は動物福祉の観点から見直され、『伴侶動物 (companion animal)』という呼称へ置き換わりつつある。本稿では犬猫などの小動物に対し『伴侶動物』という呼称を用いる。

参考文献

- 1) Day MJ, Parasit Vectors 4, 2011
- 2) McEwen SA and Collignon PJ, Microbiol Spectr 6, 2018
- 3) Morris DO, *et al.*, Vet Dermatol 28: 304-e69, 2017
- 4) National Veterinary Assay Laboratory, Report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System 2018-2019, 2023
https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/JVARM_Report_2018-2019.pdf
- 5) Loeffler A and Lloyd DH, Epidemiol Infect 138: 595-605, 2010
- 6) Marco-Fuertes A, *et al.*, Vet Sci 9: 208, 2022
- 7) Makita K, *et al.*, Front Vet Sci 8: 705648, 2021
- 8) Sasaki T, *et al.*, J Clin Microbiol 50: 2152-2155, 2012
- 9) Taniguchi Y, *et al.*, J Glob Antimicrob Resist 20: 253-259, 2020
- 10) The AMR One Health Surveillance Committee, Nippon AMR One Health Report (NAOR) 2022, 2023
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001158348.pdf>
- 11) Couto N, *et al.*, J Antimicrob Chemother 71: 1479-1487, 2016
- 12) 農林水産省, 愛玩動物 (ペット) に使用する抗菌性物質について
<https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/amr3pets.html>

東京慈恵会医科大学
大学院医学研究科
角井真名美
国立感染症研究所
薬剤耐性研究センター
久恒順三 菅井基行

<国内情報>

東京都の高齢者福祉施設における疥癬集団発生事例

疥癬は、ヒト皮膚角質層に寄生したヒゼンダニが、ヒトからヒトへ感染することで広がる疾患である^{1,2)}。疥癬は診断や治療が確立されているものの、現在でも高齢者施設等での集団発生事例が散発しており、対応に苦慮する事例も多い。今回、都内の保健所が管内高齢者福祉施設で長期に及ぶ疥癬集団発生事例を経験したので、その疫学調査について報告する。

探知および症例定義

2023年7月7日、保健所は管内高齢者福祉施設から「入所者1名が通常疥癬と診断された」と報告を受け、以降、積極的疫学調査を開始した。2023年7～9月にかけて皮膚症状を有する入所者のうち、2022年8～10月にかけて疥癬の診断を受けた者もいた。疥癬は数カ

月を経て再感染/再燃することが知られ、前年から感染が継続している者がいる可能性を考慮し、前年6月まで遡って症例を探索することとした。確定例を「入所者および職員のうち、2022年6月1日以降に疥癬の症状を呈し、疥癬と診断された者」、治療例を「入所者および職員のうち、2022年6月1日以降に疥癬の症状を呈し、疥癬と診断されなかったが、治療薬の処方を受けた者」とした。症例定義の期間の終点については、最終症例の診断から潜伏期間(1カ月)の2倍である2023年11月30日とした。

施設概要

当該施設では、1階11名、2階29名、3階30名の合計70名全員が個室に入居し、調査期間に退所した者から算出した平均入居期間は2年3カ月であった。入所者は約7割がおむつ交換や移乗等の介助を要し、職員との接触機会が多かった。職員は常勤職員38名(うち介護士30名)であるが、当該施設での勤務日数が短い非常勤職員が常時配置されていた。施設専属の医療機関はなく、各入所者が3カ所の内科診療医療機関と個別に往診を契約し、外来受診が必要な際は家族が受診日の調整や付き添いをしていた。

記述疫学

症例は31例(確定例19例、治療例12例)で、2階を中心に全フロアで患者が発生した。職員で確定例、治療例に該当する者はいなかった。記録されていた皮膚症状の出現部位は背部、胸部、大腿部が高頻度で、疥癬の初期病変となりやすい手掌は2名のみであった。流行曲線を見ると、診断月別では2022年8～10月と2023年7～9月に症例数が増加した(次ページ図上段)。一方、発症月別では2022年6月に初発例が発症し、11月の収束判断後も症状を有する入所者が継続して存在していた(次ページ図下段)。発症から診断までの日数(中央値)は52(1-262)日であった。2023年9月を最後に症例の発生はない。

対応経過

(1) 医療機関の選定と診断治療の実際

2023年7月の探知以降、保健所は有症状者の早期受診を施設に依頼したが、疥癬の診療が可能な皮膚科医療機関の選定が困難であった。また、入所者と職員の一斉診察は、法人本部の許可を得る必要があり、探知から診察実施まで1カ月以上がかかった。加えて、複数の皮膚科医療機関が疥癬の診療を行ったため、対応の一貫性が保ちにくかった。

(2) 施設内の皮膚観察

介護士は入所者の皮膚を観察していたが、医療機関への受診を判断する看護師へ報告されていないケースもあり、保健所は皮膚症状の報告基準を助言した。

(3) 施設の感染管理

2023年7月の時点で角化型疥癬の発生はなかったが、複数例の患者発生を受け、施設は角化型疥癬に推奨さ

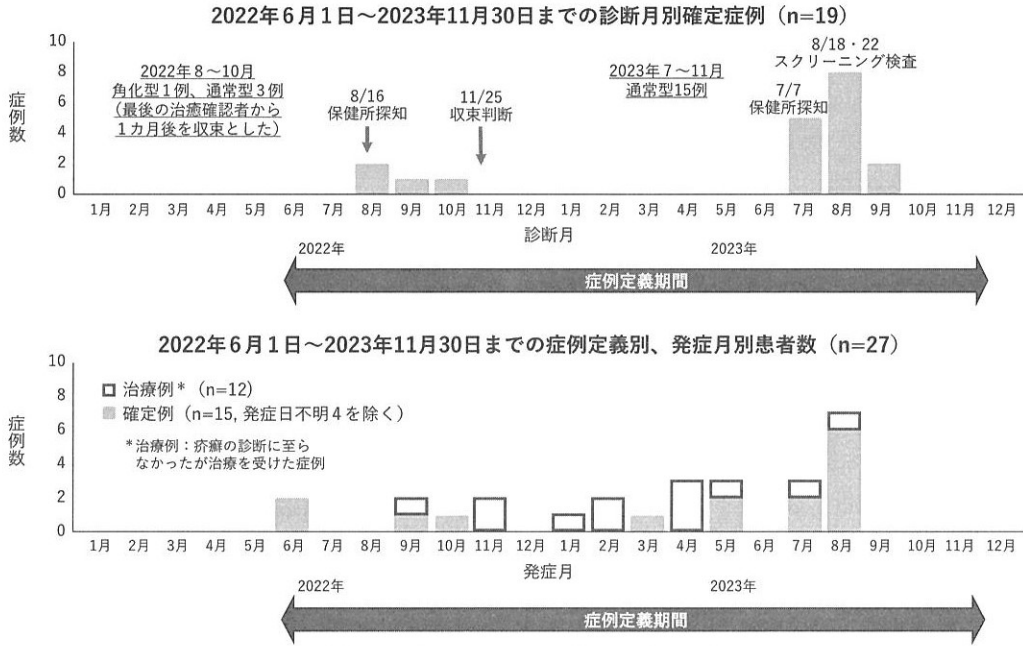


図. 高齢者福祉施設における疥癬患者発生状況

れる接触予防策をとっていた。一方、介護士への感染管理教育の機会も少なく、標準予防策への理解も十分ではなかった。保健所は職員に対して標準予防策に関するレクチャーの実施とともに、職員が手洗いでできる環境の整備を具体的に助言し、啓発資料も作成した。

(4) 他施設への情報提供

2023年9月に退所者が転出先の医療機関で疥癬を発症し、医療機関職員1名が感染した事案が生じた。これをうけて保健所は施設に対して、退所者の転出先へ転出元の疥癬の発生状況を情報提供することを助言したところ、他には退所者が転出先で疥癬を発症していないことを確認した。入所者を転出させる際、施設での発生状況や対応等を転出先へ適時適切に伝達する必要性が改めて認識された。

考察

本事例では、長期間にわたり有症状者が発生し、未診断の症例や再感染/再燃の症例が感染源となった可能性が示唆された。また、集団発生事例の経験豊富な医療従事者が乏しく、施設における医療機関との連携の多様化から、集団発生に対する対応に難渋した事例であった。

施設では、平時の皮膚観察と感染管理に関する研修、施設内外の情報共有に加えて、医療機関への相談・受診体制の確立、疥癬の診療に精通した臨床医の確保、が求められた。また、複数の医療機関がかかわり、診療方針や集団発生対応にかかる方針を共有し一貫性を保つことが困難であった。施設の発生状況を踏まえた診察およびガイドラインに即した治療は重要であり、施設的环境と人的資源を考慮した保健所の早期介入と継続したコーディネーションが終息への鍵になることが改めて認識された。

臨床医や自治体職員は、日本皮膚科学会の『疥癬診療ガイドライン(第3版)』¹⁾ならびに東京都で刊行した『地域ケアにおける疥癬対応マニュアル(第3版)』²⁾を参照し、疥癬に対応している。一方、それらのガイドラインやマニュアルでは、施設での集団発生時の対応にかかわる記載が乏しく、施設・医療機関・保健所等の関係者が発生時に協働し、対応する際の指針が示されていない。今後、集団発生に対応するためのマニュアル(初動から終息に向けた対応のステップや、医療の介入の必要性を示す等)の整備が求められる。

謝辞: 本事例の調査に快くご協力いただいた高齢者福祉施設の皆様に厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) 石井則久他, 疥癬診療ガイドライン(第3版), 日皮会誌125(11): 2023-2048, 2015
- 2) 東京都多摩立川保健所, 地域ケアにおける疥癬対応マニュアル(第3版)

東京都多摩立川保健所
 熊倉恵美 岩下裕子 長嶺路子
 東京都保健医療局保健政策部
 安岡圭子
 国立感染症研究所
 実地疫学専門家養成コース(FETP)
 高橋あずさ 折目郁乃
 薬剤耐性研究センター併任
 実地疫学研究センター
 黒須一見 山岸拓也
 実地疫学研究センター
 池上千晶 島田智恵 砂川富正

<国内情報>

北海道で初めて確認された水系感染疑いのレプトスピラ症の1例

はじめに

レプトスピラ症 (leptospirosis) は、レプトスピラ属細菌 (*Leptospira* spp.) によって引き起こされる人獣共通の細菌感染症である¹⁾。レプトスピラはげっ歯類を中心とした動物の腎尿細管に定着しており、尿とともに排出される。ヒトは保菌動物の尿により汚染された水や土壌から経皮的あるいは経粘膜的に感染する²⁾。

近年では、河川でのレジャーの他、台風および大雨によって流出した汚染水への曝露が原因とされる、いわゆる水系感染事例が報告されている³⁻⁵⁾。本症は国外では主に熱帯や亜熱帯で発生し、本邦では症例の半数以上が沖縄県に集中しており、沖縄県以北においても集団発生事例が報告されている^{2,6)}。2016年1月～2022年10月までに本邦では273例の届出があり、各年16-76例の間で推移している⁴⁾。2006年4月～2023年8月まで、北海道では2例報告されているのみである。1例目は感染地域が「北海道」ではあったが、感染源は患者宅で飼育されていたハムスターと推定された症例であり⁷⁾、2例目は推定感染地域が「沖縄県」と推定された症例であった。

今般、北海道内における水系感染が疑われるレプトスピラ症の初の症例が報告されたため、その概要について報告する。

症例

2023年に国外・北海道外への旅行歴がなく、基礎疾患のない北海道在住の30代男性。入院時に目立った外傷等はなく、周囲に体調不良者は確認されなかった。動物の飼育および接触歴がなく、居住地近辺における河川等での活動歴があった。2023年9月X日(第1病日)に37°C台の発熱、頭痛、尿の混濁が出現し、市販薬で対応していたが改善しないため第5病日に近医を受診し、第6病日に札幌厚生病院にて入院となった。入院時の検査所見は、WBC 8,900/ μ L、Hb 12.8g/dL、Plt 19,000/ μ L、Tbil 1.0mg/dL、AST 174 U/L、ALT 217 U/L、LDH 304 U/L、Amy 158 U/L、CK 693 U/L、BUN 26.3 mg/dL、Cr 1.82 mg/dL、Na 127 mmol/L、K 3.2 mmol/L、CRP 17.46 mg/dL、尿蛋白 1+、尿潜血 1+、尿白血球 -、尿亜硝酸 -、尿細菌 1+であった。胸部Xp、心電図、心臓超音波検査で異常は認められなかった。レプトスピラ症以外の鑑別診断として敗血症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、EBウイルス感染症(慢性活動性EBウイルス感染症を含む)、等が疑われたが、血液培養や抗体検査の結果、いずれも否定的であった。

臨床症状や活動歴からレプトスピラ症が疑われ、入院当日(第6病日)、第10病日および第13病日の血清

表. 顕微鏡下凝集試験結果

菌種名	血清型 serovar	抗体価		
		第6病日	第10病日	第13病日
<i>L. borgpetersenii</i>	Castellonis	<50	50	<50
<i>L. borgpetersenii</i>	Javanica	<50	50	50
<i>L. borgpetersenii</i>	Poi	<50	400	400
<i>L. interrogans</i>	Australis	<50	<50	<50
<i>L. interrogans</i>	Autumnails	<50	50	200
<i>L. interrogans</i>	Bataviae	<50	50	50
<i>L. interrogans</i>	Canicola	<50	<50	<50
<i>L. interrogans</i>	Copenhageni	<50	50	50
<i>L. interrogans</i>	Hebdomadis	<50	400	200
<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	<50	<50	<50
<i>L. interrogans</i>	Kremastos	<50	200	200
<i>L. interrogans</i>	Pomona	<50	<50	<50
<i>L. interrogans</i>	Pyrogenes	<50	<50	<50
<i>L. interrogans</i>	Rachmati	<50	100	200
<i>L. kirschneri</i>	Grippotyposa	<50	<50	50

検体を国立感染症研究所細菌第一部に送付し、レプトスピラ特異的遺伝子および抗体検査を実施した。レプトスピラ特異的遺伝子は検出されなかったが、国内で報告のあるレプトスピラ15血清型生菌を用いた顕微鏡下凝集試験にて*L. borgpetersenii* serovar Poiに対して50倍(第6病日)から400倍(第10病日)、*L. interrogans* serovar Hebdomadisに対して50倍(第6病日)から400倍(第10病日)等、複数の血清型に対して4倍以上の有意な抗体価上昇が認められ(表)、レプトスピラ感染が血清学的に証明された。ペニシリン系抗菌薬を投与したところ、速やかに臨床症状の改善が認められ、後遺症なく第14病日に退院となった。退院後の経過も良好である。

考察

本症例は、北海道内での水系感染が疑われ、実験室診断により確定したレプトスピラ症例である。北海道外への旅行歴およびげっ歯類等の動物との接触歴はなく、河川等での活動歴を認めた。加えて、発症の4日前、10日前に活動地域付近で大雨および洪水注意報が発令されており、居住地近辺における河川が増水していたと推測され、この期間内に河川等で活動していたことが確認されている。これらの状況から、レプトスピラに汚染された淡水への曝露による水系感染の可能性が考えられた。

活動地域付近のレプトスピラの浸淫状況は不明であるが、北海道内における野生動物や土壌からのレプトスピラの検出報告^{8,9)}もあり、北海道においても野外活動によりレプトスピラに感染するリスクは潜在的に存在するものと思われる。

熱帯・亜熱帯地域が主な流行地であることから、北海道では旅行歴がない患者においては本症が鑑別疾患に挙げられない可能性があり、診断および治療の遅れが危惧される。そのため、本事例は保健所や医師会を

通じて発生地域近郊の医療機関に情報共有された。また、北海道では本症の認知度が低いことが推測されることから、北海道民への情報発信も重要である。レプトスピラの感染予防として、大雨や台風等の影響で増水し、溢れ出た水との接触を避けること、擦り傷や切り傷がある場合は河川での遊泳やレジャーを控えること、河川遊泳時に体に傷をつくらぬよう着衣すること、等も道民に啓発していく必要がある。

今後、患者発生の動向に注視を継続するとともに、北海道内におけるレプトスピラの浸淫状況を把握し、効果的な対策に繋げることが重要である。

謝辞：日頃より感染症発生動向調査にご尽力いただいております医療機関や管轄保健所の皆様に深謝いたします。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, レプトスピラ症とは
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/531-leptospirosis.html>
- 2) 越湖允也ら, IASR 44: 29-30, 2023
- 3) 松本道明ら, IASR 33: 14-15, 2012
- 4) 小泉信夫ら, IASR 38: 42-43, 2017
- 5) 児玉亘弘ら, IASR 44: 30-31, 2023
- 6) IASR 37: 103-105, 2016
- 7) 小笠原卓ら, 感染症学雑誌 92: 144-147, 2017
- 8) 吉識綾子ら, 獣医学雑誌 15: 100-105, 2011
- 9) Masuzawa T, *et al.*, Microbiol Immunol 62: 55-59, 2018

北海道立衛生研究所

高津祐太 川代愛梨 田宮和真

越湖允也 山口宏樹 三好正浩

森本 洋 藤谷好弘 人見嘉哲

JA北海道厚生連札幌厚生病院血液内科

高畑むつみ 鈴木かなん 石尾 崇

岩崎 博 井端 淳

札幌市保健所

川原良介 大塚圭輔 山口公一

森 卓哉 葛岡修二 山口 亮

国立感染症研究所細菌第一部

小泉信夫

<国内情報>

福岡県におけるヒトアストロウイルスの包括的検出と流行状況の把握 (2018~2022年)

はじめに

ヒトアストロウイルス (human astrovirus: HAstV) は、主に乳幼児において感染性胃腸炎を引き起こす公衆衛生上重要なウイルスであり、遺伝子型により、classic HAstVはHAstV 1~8の8種類、MLB HAstVはMLB 1~3の3種類、およびVA HAstVはVA 1~5の5種

類に分類される¹⁾。我々はこれまでに、2015~2016年にかけて福岡県の終末処理場の流入水中からclassic HAstV, MLB HAstV, VA HAstVを検出したことから、福岡県においてこれらのヒトアストロウイルスが流行していると推察している²⁾。一方、当所において臨床検体を対象として実施するヒトアストロウイルス検出方法では、classic HAstVのみを検出するMon269/270プライマー³⁾を用いており、MLB HAstVとVA HAstVは検出できない。そこで今回、SF0073/SF0076プライマー⁴⁾を臨床検体に適用し、流行状況の把握を試みたので報告する。

方法

2018年1月~2022年12月に、感染症発生動向調査事業において福岡県内(福岡市、北九州市を除く)の医療機関で採取された糞便検体381検体からQIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN)でRNAを抽出し、QIAGEN OneStep RT-PCR Kit (QIAGEN)を用いてヒトアストロウイルスのORF1b領域の一部を標的としたプライマー (SF0073: 5'-GATTGGACTCGATTTGATGG-3', SF0076: 5'-CTGGCTTAACCCACATTCC-3')⁴⁾でPCRを行った。ヒトアストロウイルスが検出された検体についてWizard SV Gel and PCR Clean-Up System (Promega)でPCR増幅産物を精製し、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fischer Scientific)を用いてシーケンス反応を行い、3500XL Genetic Analyzer (Thermo Fischer Scientific)で塩基配列を決定した。また、最尤法を用いた系統樹解析により遺伝子型を分類した。

結果と考察

2018~2022年までの5年間で、ヒトアストロウイルスが27検体から検出された(次ページ表1)。検体採取時の診断名は、No.15の手足口病以外すべて感染性胃腸炎の検体であり、少なくとも2018年ではヒトアストロウイルスは季節を問わず検出された。遺伝子型は、classic HAstVとしてHAstV 1が15検体、HAstV 8が3検体 (No.4, 7, 13), HAstV 4が1検体 (No.3) 検出された。また、MLB 1が6検体 (No.1, 2, 5, 17, 18, 26), MLB 2が1検体 (No.24), VA 2が1検体 (No.19) 検出された。MLBとVA HAstVはこれまでのMon269/270プライマー³⁾ではいずれも検出されなかった。また今回、これまでの検査では検出されなかった検体からもclassic HAstVが検出され、SF0073/SF0076プライマーを用いた今回の検出系では、ヒトアストロウイルスの検出数が16検体から27検体に増加した(次ページ表1)。

2018~2022年のヒトアストロウイルスの検出率と検出された遺伝子型について年別にまとめた結果を次ページ表2に示す。糞便検体数は2018年が135検体と最も多く、2020~2022年にかけては、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の影響もあつてか検体数が減少した。ヒトアストロウイルスの検出数は、2018年が14検

表1. 糞便検体からのヒトアストロウイルス検出状況, 2018~2022年

No.	検出年	検出月	診断名	遺伝子型	これまでの検査結果
1		May	感染性胃腸炎	MLB 1	-
2		Jul	感染性胃腸炎	MLB 1	-
3		Jul	感染性胃腸炎	HAstV 4	-
4		Aug	感染性胃腸炎	HAstV 8	+
5		Sep	感染性胃腸炎	MLB 1	-
6		Oct	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
7		Oct	感染性胃腸炎	HAstV 8	+
8	2018	Nov	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
9		Nov	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
10		Nov	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
11		Nov	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
12		Dec	感染性胃腸炎	HAstV 1	-
13		Dec	感染性胃腸炎	HAstV 8	+
14		Dec	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
15		Jun	手足口病	HAstV 1	-
16		Jul	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
17	2019	Oct	感染性胃腸炎	MLB 1	-
18		Dec	感染性胃腸炎	MLB 1	-
19		Dec	感染性胃腸炎	VA 2	-
20		Jan	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
21	2020	Jan	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
22		Jan	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
23		Aug	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
24	2021	Sep	感染性胃腸炎	MLB 2	-
25		Nov	感染性胃腸炎	HAstV 1	+
26		Dec	感染性胃腸炎	MLB 1	-
27	2022	Jan	感染性胃腸炎	HAstV 1	+

表2. 2018~2022年に検出されたヒトアストロウイルスおよび遺伝子型

検出年	糞便検体数	検出数	検出率 (%)	検出された遺伝子型および検出数					
				HAstV 1	HAstV 4	HAstV 8	MLB 1	MLB 2	VA 2
2018	135	14	10.4	7	1	3	3	-	-
2019	112	5	4.5	2	-	-	2	-	1
2020	48	3	6.3	3	-	-	-	-	-
2021	37	4	10.8	2	-	-	1	1	-
2022	49	1	2.0	1	-	-	-	-	-
	381	27	7.1	15	1	3	6	1	1

体と最も多く、検出率は10.4%であった。検出数や検出率にばらつきがあるものの、ヒトアストロウイルスは感染性胃腸炎の原因ウイルスとして毎年流行に関与していると考えられた。2018~2022年にかけて、classic HAstVの検出数が最も多く、その中でもHAstV 1は毎年検出され、検出されたヒトアストロウイルス全体においても検出数が最も多かった。次に多く検出されたのはMLB HAstVで、中でもMLB 1が2018年、2019年、2021年にそれぞれ3、2、1の計6検体検出された。5年間の調査によって、福岡県内ではMLB 1がHAstV 1に次いで流行している遺伝子型であることが示された。また、

HAstV 4, HAstV 8, MLB 2, VA 2も検出された(表2)。このように、本研究で行った5年間の調査において、多様な遺伝子型が毎年のように検出されたことから、ヒトアストロウイルスの遺伝子型の動向について、症状や感染性の違いも含め、今後も注視する必要がある。

まとめ

SF0073/SF0076プライマーを用いた検出系の導入により福岡県内の臨床検体からのヒトアストロウイルス探索向上への有用性が示された。これまでの県内における流入水の調査結果²⁾や、国内で2012~2013年に下痢症状で小児科外来を受診した患者からclassic HAstV

1とHAstV 4, MLB 1とMLB 2, VA 2 HAstVが検出されたという報告⁵⁾とも合致する。本研究により、2018～2022年の5年間における福岡県内のヒトアストロウイルスの遺伝子型ごとの検出状況が明らかとなり、福岡県でもclassic HAstVに加えて、MLB HAstVやVA HAstVが感染性胃腸炎に関与していることが明らかとなった。今後も、ヒトアストロウイルス遺伝子型の流行状況を包括的に把握することが重要である。

謝辞：福岡県感染症発生動向調査事業にご協力いただいている医療機関、保健所職員の皆様に感謝申し上げます。

本研究の一部は、大同生命厚生事業団の2019年度地域保健福祉研究助成を受けて実施した。

参考文献

- 1) Vu DL, *et al.*, Viruses 9: 33, 2017
- 2) 吉富秀亮ら, 流入水中アストロウイルスのMLB-AstVs及びVA-AstVsを含めた検出, 第66回日本ウイルス学会学術集会
- 3) Noel JS, *et al.*, J Clin Microbiol 33: 797-801, 1995
- 4) Finkbeiner SR, *et al.*, Virol J 6: 161, 2009
- 5) Khamrin P, *et al.*, J Med Virol 88: 356-360, 2016
福岡県保健環境研究所
上田紗織 小林孝行 中村麻子
金藤有里 芦塚由紀

<国内情報>

ヒトパレコウイルス3型が検出された複数の急性脳炎症例, 2023年 — 北海道

はじめに

ヒトパレコウイルス(パレコウイルスA: PeV-A)はピコルナウイルス科に分類され、エンテロウイルスと近縁のウイルスである。その中でもヒトパレコウイルス3型(パレコウイルスA3: PeV-A3)は新生児や生後4か月未満の乳児において髄膜炎や脳炎、敗血症を引き起こし、腹部膨満や網状チアノーゼ、発疹、手足の紅潮を呈し、敗血症においては自発呼吸喪失といった症状をとまうことがある。また生後4か月以降の小児や成人では、軽症の胃腸炎や呼吸器感染症、流行性

筋痛症や筋炎が特徴的な臨床像である¹⁾。

感染症サーベイランスシステム・病原体検出情報システムに登録された地方衛生研究所(地衛研)からの報告によると、2023年の全国におけるPeV-A3の分離・検出報告数は199件(2024年1月15日時点)であり、過去に流行がみられた年と同様に7月頃を中心に報告数が増加した²⁾。都道府県別では北海道、山形県、福島県、千葉県、神奈川県、兵庫県で報告数が多く、千葉県では急性脳炎、神戸市では無菌性髄膜炎と診断された乳児からの検出が報告された^{3,4)}。

今回、北海道立衛生研究所(以下、当所)において検査を実施した複数の急性脳炎症例からPeV-A3が検出されたので報告する。

病原体検出状況と患者情報

2023年6～9月に急性脳炎として当所に行政検査依頼があった17症例について(RT-)PCR法とダイレクトシーケンス法により遺伝子の検出および型別を実施した。なお、PeV-AのRT-PCR法とダイレクトシーケンス法についてはVP1領域を標的とした⁵⁾。17例のうちPeV-A3が11例(65%)で検出され、うち1例はライノウイルスA型が同時に検出された(図1)。2018～2022年度においては、急性脳炎の検査依頼42例のうちPeV-A3検出数は0例であり、2023年のPeV-A3の検出数は有意に多かった($p < 0.01$)。その他4例はコクサッキーウイルスA2型とB5型が各1例、ヒトヘルペスウイルス7型が1例、コクサッキーウイルスA2型とヒトヘルペスウイルス7型の同時検出が1例、不明が2例であった。PeV-A3は7月4日発病の症例において初めて検出されて以降、9月17日発病の症例まで断続的に検出された。また、全道広域にわたる複数の保健所管内の症例から検出されており、北海道全域でPeV-A3が流行していた可能性がある。

PeV-A3陽性症例の検査実施検体(髄液、血清、咽頭ぬぐい液、便、尿)ごとの陽性率および検体採取日を次ページ図2に示す。陽性となった検体採取日の多くは発症から第2～3病日であり、その陽性率は髄液で9検体中5検体(56%)、血清で11検体中8検体(73%)となった。また便検体は陽性率が最も高く、最長で第9病日から検出された。髄液検体だけでは第1～4病

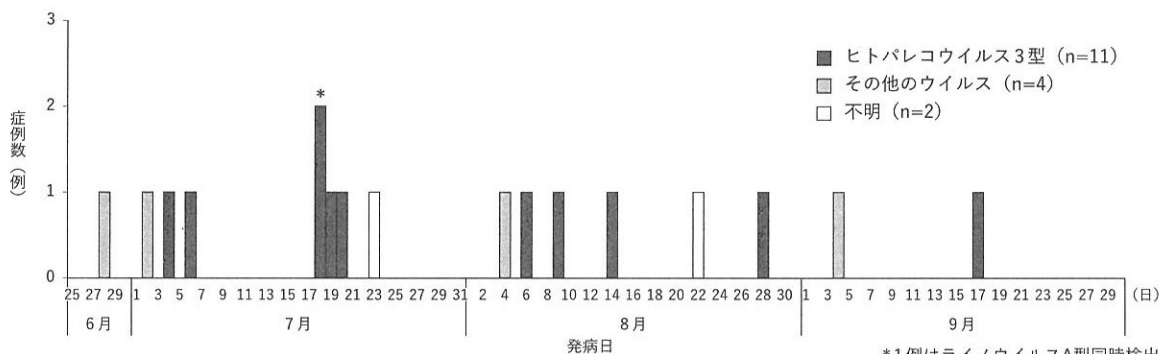
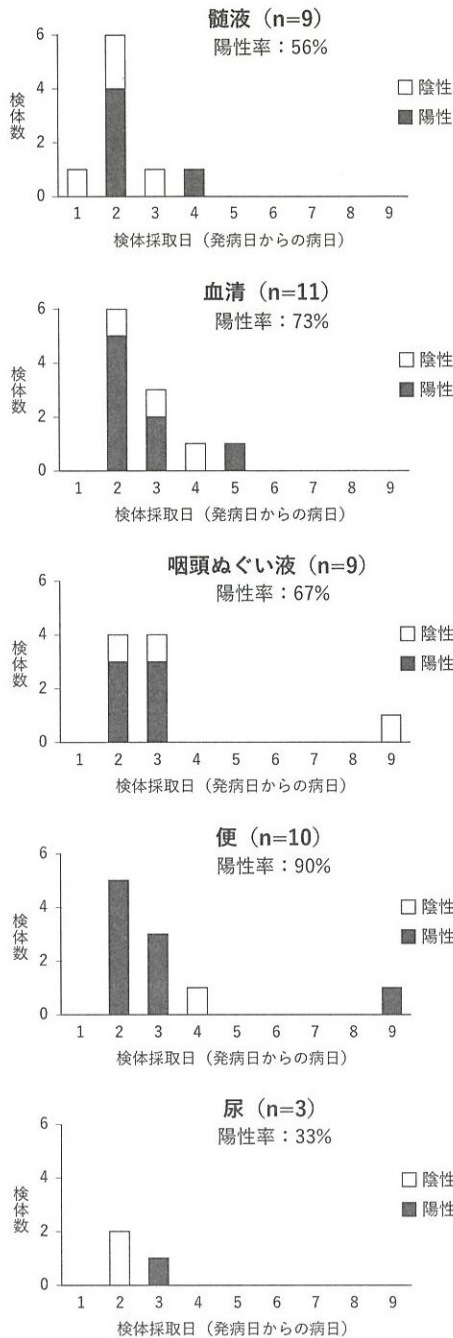


図1. 当所において検査を実施した急性脳炎症例のウイルス検出状況, 2023年6～9月

*1例はライノウイルスA型同時検出



当所では急性脳炎が疑われた際、髄液、血清、咽頭ぬぐい液、便、尿を用いた検査を推奨している

図2. PeV-A3陽性症例の検査実施検体ごとの陽性率および検体採取日

日に採取された検体でも陰性の場合があることから、当所では小児急性脳炎の起因ウイルス同定には可能な限り前記5種類の検体を提出いただくよう保健所を通じて医療機関へ伝えている。

PeV-A3陽性症例の年齢は0歳が10例、2歳が1例、性別は男性が5例、女性が6例であった。0歳の患者はいずれも生後3か月未満であり、PeV-A3により急性脳炎を起こすとされる月齢と合致した。症状は発熱11例(100%)、意識障害4例(36%)、胃腸炎3例(27%)に加えて、腹部膨満(臍部突出含む)3例(27%)、発疹

3例(27%)、チアノーゼ1例(9%)、紅斑1例(9%)など、PeV-A3感染症に特徴的な所見を呈する症例があった。発熱について記載があった11例中8例では、最低37.8°C、最高40.5°Cであった。なお、これらは検体送付時点の情報である。

まとめ

道内の一部医療機関ではFilmArray®髄膜炎・脳炎パネル検査を導入しており、PeV-Aを含む病原体の検出が可能となっている。FilmArray®髄膜炎・脳炎パネル検査は髄液のみが対象であるため、PeV-Aを検出できない可能性があることから、地衛研での複数の検体種を用いた検査が有用であると考えられた。

当所では、道内の複数の地域においてPeV-A3検出症例があったことを受けて、2023年8月3日時点で急性脳炎の発生動向およびPeV-Aの分離・検出状況をまとめた資料を作成し、保健所へ情報提供した。新生児および乳児では、同居家族や保育所を介したと考えられる感染例が少なくない。地衛研においては検査受け入れ体制を整え、急性脳炎の起因病原体や発生状況などの疫学情報を積極的に発信して、感染予防や患児の早期発見につなげることが重要と考えられた。

謝辞：感染症発生動向調査にご協力いただいている道内保健所および医療機関の皆様に深謝いたします。

参考文献

- 1) 相澤悠太ら, 臨床と微生物 46: 697-702, 2019
- 2) 国立感染症研究所, IASR Topics グラフ (RSウイルス/ムンプスウイルス/EV68/パレコウイルス/A型肝炎ウイルス)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/510-graphs/4563-iasrgtopics.html> (2024年1月15日閲覧)
- 3) 千葉県感染症情報センター, 千葉県結核・感染症週報 2023年第26週
<https://www.pref.chiba.lg.jp/eiken/c-idsc/documents/wr2326.pdf>
- 4) 神戸市感染症情報センター, 神戸市感染症発生動向調査週報 2023年第34週
https://www.city.kobe.lg.jp/documents/59564/sh_34.pdf
- 5) Benschop KSM, et al., Clin Infect Dis 42: 204-210, 2006

北海道立衛生研究所

感染症疫学部

川代愛梨 田宮和真 高津祐太
山口宏樹 越湖允也 三好正浩
森本 洋

感染症部

渡 慧 長野秀樹 櫻井敦子
三津橋和也 大久保和洋 駒込理佳