環境感染誌　Vol. 37 no. 5, 2022

〈総　説〉

本邦におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の流行型の変化

中南　秀将

Change in the Epidemic Types of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Japan

Hidemasa NAKAMINAMI

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

（2022 年 5 月 31 日受付・2022 年 7 月 6 日受理）

要　　旨

近年，院内と市中の双方において，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の流行型が大きく変化している．2010 年以前は，院内で分離される MRSA の約 8 割が staphylococcal cassette chromosome（SCC）*mec* type II の典型的な院内型 MRSA（healthcare-associated MRSA：HA-MRSA）であった．しかし，2014 年以降は SCC*mec* type IV の市中型 MRSA（community-associated MRSA：CA-MRSA）である USA400 clone 類似株が主流となった．市中においては，USA300 clone と呼ばれる強毒型 CA-MRSA による皮膚感染症が増加している．USA300 clone は，白血球溶解毒素である Panton-Valentine leukocidin（PVL）と皮膚への定着能を亢進する arginine catabolic mobile element 陽性であることから，難治性の皮膚感染症や壊死性肺炎を惹起する．これまで，本邦においては USA300 clone の流行は限定的であり，大きな問題となることはほとんどなかった．しかし，最近，USA300 clone が市中だけでなく院内にも伝播している．本稿では，これまでに我々が解析してきた HA-MRSA と CA-MRSA の流行型の変化と現在の流行状況について概説する．

Key words：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌，院内型 MRSA，市中型 MRSA，USA300 clone，アウトブレイク

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，院内感染対策において重要な病原体の一つである．臨床的に，入院患者から分離される MRSA を院内型 MRSA（healthcare-associated MRSA：HA-MRSA），市中の健康なヒトや外来患者から分離される MRSA を市中型 MRSA（community-associated MRSA：CA-MRSA）と称する（**表 1**）[1]．CA-MRSA は，「従来の HA-MRSA 感染のリスク因子が該当しない患者から分離された MRSA」と定義され，入院後 48 時間以内に分離された MRSA を対象とする場合が多い[2]．

MRSA は，β-lactam 系薬に対する親和性が低い penicillin-binding protein 2'（PBP2'）をコードする *mecA* を獲得することで出現する[3]．*mecA* は染色体上の遺伝子カセット staphylococcal cassette chromosome（SCC）上に存在し，この領域を SCC*mec* という．SCC*mec* は，*mecA* complex と *ccr* gene complex の組合わせによって分類され，type I〜III は主に HA-MRSA に多く，type IV，V は主に CA-MRSA に多い（**図 1**）[4]．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）および *lukS/F-PV* にコードされる白血球溶解毒素（Panton-Valentine leukocidin：PVL）などを有する菌株が存在し，HA-MRSA よりも高い病原性を示す[5]．病原性や皮膚への定着能を亢進する ACME は，arginine deiminase gene cluster（*arc*）と oligopeptide permease gene cluster（*opp3*）から構成されている[6]．このうち，*arc* と *opp3* の両方を有する菌株は ACME type I に分類される．PVL は多形核白血球およびマクロファージ

東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

表 1　院内型および市中型 MRSA の比較 [1)]

	院内型（HA-MRSA）	市中型（CA-MRSA）
臨床的定義	入院患者から分離される	市中の健康人から分離される
細菌学的定義（SCC*mec* type）	主に type II	主に type IV
主なクローン	New York/Japan	USA300（米国が中心）
毒素	種々の毒素	PVL が特徴的（国内では少ない）
流行の場所	院内	学校，幼稚園，家庭
感染（保菌）者の年齢	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
治療経過	難治性	反応良好（ただし肺炎は重症化）

SCC*mec*，staphylococcal cassette chromosome *mec*
PVL，Panton-Valentine leukocidin

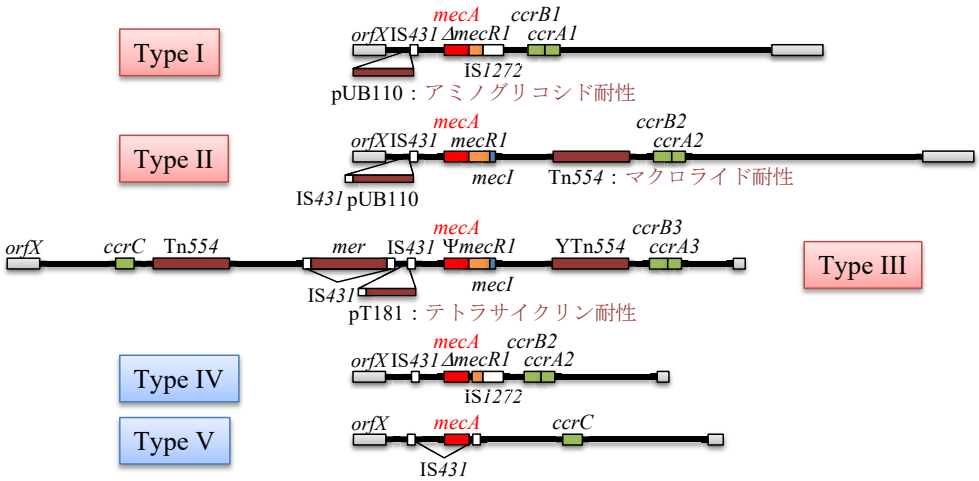

図 1　主な SCC*mec* の構造 [4)]

を標的とし，ネクローシス（壊死）やアポトーシスといった細胞死を誘導する[7)]．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，SCC*mec* type IV，PVL 陽性，ACME type I，sequence type（ST）8 の遺伝学的特徴を有する USA300 clone は，米国で出現した最も流行している CA-MRSA の遺伝子型である[8)]．

これまで，日本を含むアジア諸国において，PVL 陽性 MRSA はほとんど流行していないとされてきた[5)]．しかし，我々のサーベイランスによって，本邦の市中で分離された MRSA に占める PVL 陽性株の割合が年々上昇していることが分かってきた[9)]．さらに，PVL 陽性 MRSA の流行は病院にも拡大し，PVL 陽性株の割合も上昇しつつある[10)]．PVL 陽性 MRSA によるアウトブレイクを防ぐためには，病院と市中の双方で流行している MRSA の特徴を把握することが重要である．そこで本稿では，これまでに我々が解析してきた HA-MRSA と CA-MRSA の流行型の変化と現在の流行状況について概説する．

HA-MRSA の変化

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，SCC*mec* type の推移を調査した（**図 2**）[11,12)]．2010 年までは HA-MRSA に主流の SCC*mec* 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 SCC*mec* type IV 株が逆転した．2015 年以降も SCC*mec* type IV 株の割合は増加し，2019 年には 8 割を超えた（未発表データ）．そこで，multilocus sequence typing（MLST）を実施し，SCC*mec* type IV 株が主流となった前後に分離された菌株の遺伝子型を比較した（**表 2**）[11,12)]．SCC*mec* type II 株が主流であった 2011 年以前では，PVL 陰性/ST8 で構成される clonal complex（CC）8 の CA-MRSA/J clone の割合が最も高かった[13)]．一方，SCC*mec* type IV 株が主流となった 2014 年では，PVL 陰性/ST1 で構成される USA400 clone に類似した CC1 clone[14)] の割合が最も高くなった．国内の他のグループからも，院内で

分離されるMRSAの主要な遺伝子型がCC1-SCC*mec* type IV（CC1-IV）となっていることが報告されている[15, 16]．これらのデータは，わずか10年間で本邦の病院で分離されるMRSAの主要な遺伝子型が，これまで主流であったST5-SCC*mec* type II（ST5-II）のNew York/Japan clone[11]からCC1-IVに変化したことを示している．

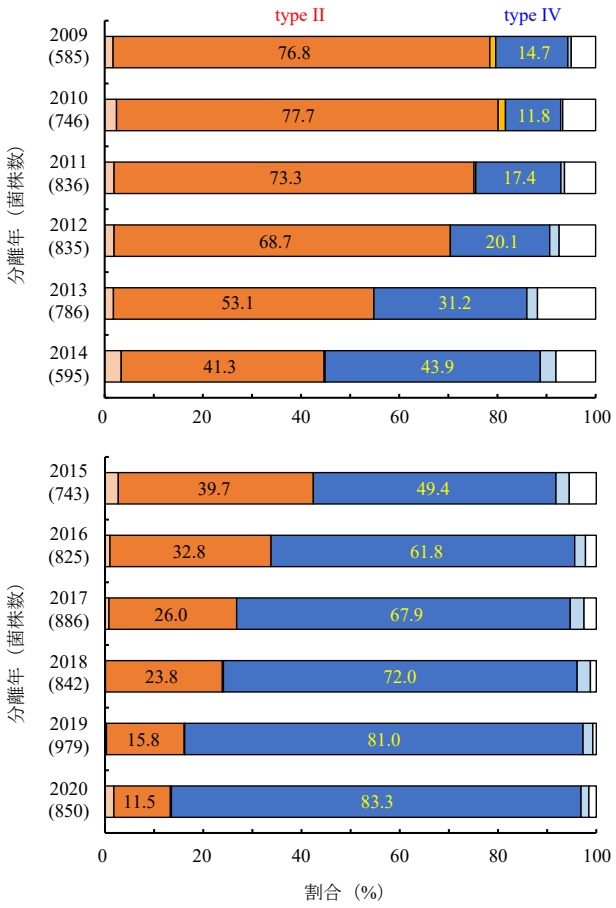

図2　東京都の病院で分離されたMRSAのSCC*mec* typeの推移[11,12]

2015年以降は未発表データ

院内でCC1-IV株が優位となった原因として，①市中のCA-MRSAが持ち込まれていること，②抗菌薬の使用状況（選択圧）が変化したことが考えられた．そこで①を検証するために，上述した病院と同一地域・同時期に分離されたCA-MRSAの遺伝子型を解析したが，CC1-IV株の流行は認められなかった（**図3**）[17]．次に，②を検証するため，入院患者から分離され，臨床的にHA-MRSAと判定された菌株の薬剤感受性の推移を調査した（**表3**）[18]．その結果，第三世代セファロスポリン系薬であるcefotaximeとリンコマイシン系薬であるclindamycinの耐性率が大きく減少していることが明らかになった．そこで，MRSAの薬剤感受性を遺伝子型で比較したところ，SCC*mec* type II株はtype IV株よりもcefotaximeおよびclindamycinの耐性率が有意に高かった（$P < 0.05$）（**表4**）[18]．USA300 cloneやUSA400 cloneなどのCA-MRSAにおいては，ペニシリン結合タンパク質の一つであるPBP4を欠損することによって，β-ラクタム系薬の感受性が上昇することが報告されている[19]．そのため，本邦の院内で優位となっているUSA400 clone類似株は，PBP4に何らかの変異や欠損を有している可能性が考えられる．さらに，院内の抗菌薬使用密度（AUD）の推移を調査したところ，狭域スペクトルのペニシリン系薬が増加し，セフェム系薬が減少していた（**図4**）[18]．一般的に，CA-MRSAの方がHA-MRSAよりも増殖速度が速い[20]．さらに，本邦では2016年から薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが実施され，広域スペクトルの抗菌薬のAUDが減少している[21]．したがって，この数年間で抗菌薬の選択圧が大きく変化したことによって，増殖速度の速いSCC*mec* type IV株が院内の優勢株として置き換わった可能性がある．今後，SCC*mec* type IV株の中でもCC1株が主流となった要因について，多方面から研究を進めて解明する必要がある．

表2　病院で分離されたSCC*mec* type IV MRSAの遺伝子型[12, 13]

Clonal complex（CC）	タイプ	分離菌株数（%）	
		2009年～2011年（n=94）	2014年（n=104）
1	市中感染型	8（8.5）	64（61.5）
5	院内感染型	26（27.7）	3（2.9）
8	市中感染型	32（34.0）	21（20.2）
30	市中感染型	4（4.3）	3（2.9）
81	不明	15（16.0）	11（10.6）
89	市中感染型	5（5.3）	0
その他		4（4.3）	2（1.9）

SCC*mec*，staphylococcal cassette chromosome *mec*

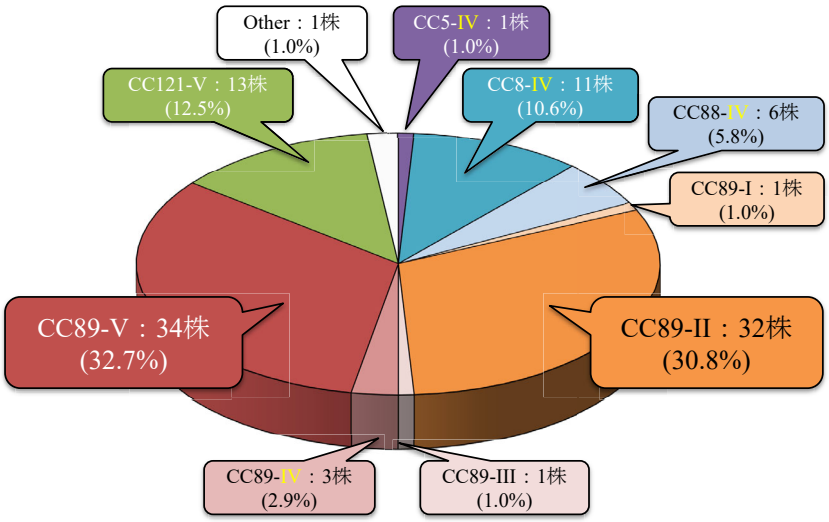

図 3　表 2 の菌株と同一地域で同時期に分離された CA-MRSA の遺伝子型 [17]

表 3　HA-MRSA の薬剤感受性の推移 [18]

抗菌薬	2010 年～ 2011 年 (n=207)		2012 年～ 2013 年 (n=211)		2014 年～ 2016 年 (n=182)	
	MIC_{50}/MIC_{90} (μg/mL)	R (%)	MIC_{50}/MIC_{90} (μg/mL)	R (%)	MIC_{50}/MIC_{90} (μg/mL)	R (%)
Ampicillin	32 / 32	100.0	32 / 64	100.0	32 / 64	100.0
Oxacillin	≥256 / ≥256	99.6	≥256 / ≥256	98.6	64 / ≥256	97.8
Cefotaxime	≥256 / ≥256	86.5	≥256 / ≥256	74.9	64 / ≥256	55.0
Levofloxacin	8 / ≥256	87.4	8 / ≥256	79.6	16 / ≥256	78.6
Clarithromycin	≥256 / ≥256	87.4	≥256 / ≥256	82.0	≥256 / ≥256	82.4
Clindamycin	≥256 / ≥256	75.4	≥256 / ≥256	69.2	0.13 / ≥256	46.2
Gentamicin	32 / 128	60.9	16 / 128	53.6	32 / 64	54.4
Minocycline	4 / 16	34.8	2 / 16	33.7	0.13 / 16	36.8
Arbekacin	0.5 / 1	0.0	0.25 / 1	0.0	0.5 / 1	0.0
Vancomycin	1 / 1	0.0	0.5 / 1	0.0	1 / 1	0.0
Linezolide	1 / 2	0.0	1 / 1	0.0	1 / 1	0.0

表 4　細菌学的に HA-MRSA と CA-MRSA に判定された菌株における薬剤感受性の比較 [18]

抗菌薬	HA-MRSA		CA-MRSA			
	CC5-II（n=43）		CC8-IV（n=20）		CC1-IV（n=6）	
	MIC_{50} / MIC_{90} (μg / mL)	R (%)	MIC_{50} / MIC_{90} (μg / mL)	R (%)	MIC_{50} / MIC_{90} (μg / mL)	R (%)
Ampicillin	32 / 64	100.0	16 / 32	100.0	32 / 32	100.0
Oxacillin	≥256 / ≥256	100.0	64 / 128	100.0	64 / 128	100.0
Cefotaxime	≥256 / ≥256	100.0	32 / 128	30.0	32 / 128	33.3
Levofloxacin	8 / ≥256	90.7	0.25 / 8	30.0	32 / ≥256	100.0
Clarithromycin	≥256 / ≥256	97.7	32 / ≥256	70.0	2 / ≥256	50.0
Clindamycin	≥256 / ≥256	97.7	≤0.06 / ≥256	25.0	≤0.06 / 0.13	0.0
Gentamicin	8 / 128	46.5	16 / 32	55.0	0.25 / 32	16.7
Minocycline	8 / 16	37.2	0.13 / 16	25.0	0.13 / 0.5	0.0

CA-MRSA の変化

2013 年から 2014 年に日本各地の皮膚感染症患者の検体を収集し，黄色ブドウ球菌を分離したところ，MRSA の割合は 25.6% であった（**図 5**）[22]．PVL の陽性率は，

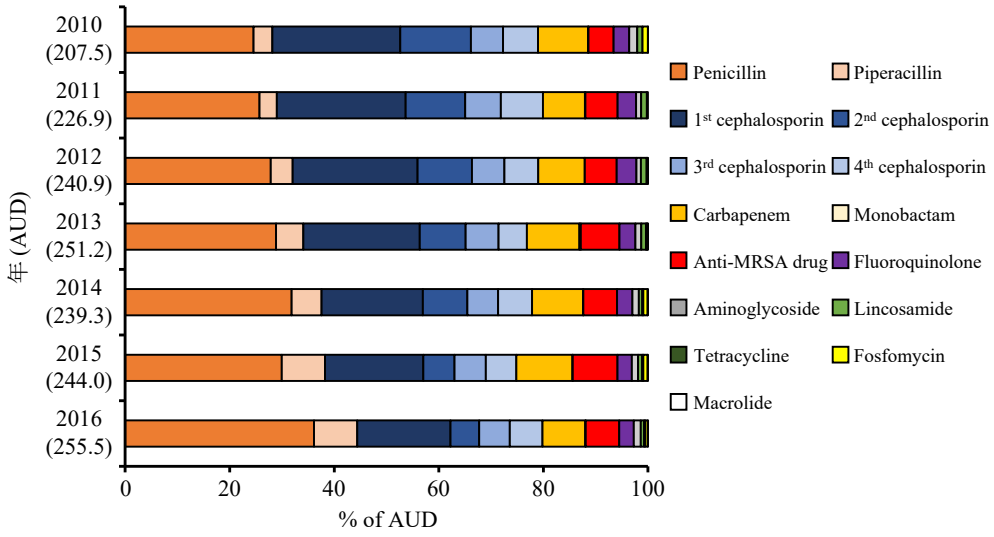

図 4　病院内の抗菌薬使用密度（AUD）の推移 [18]
AUD，antimicrobial use density

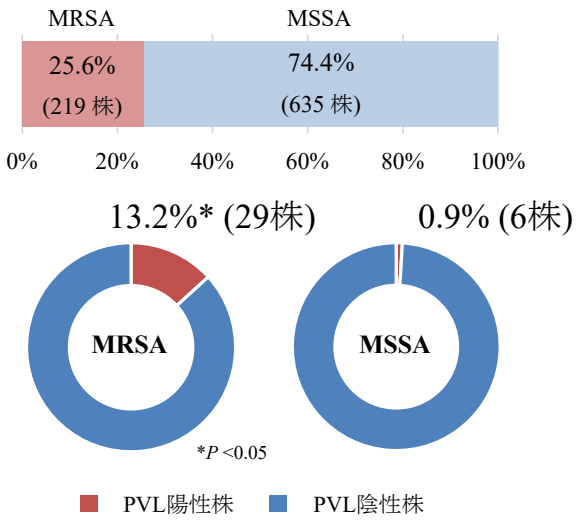

図 5　本邦の市中における MRSA の検出率と Panton-Valentine leukocidin（PVL）陽性率 [22]

MRSA が 13.2%，メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）が 0.9% であり，MRSA の方が有意に高かった（$P < 0.05$）．特に，沖縄の石垣島において，PVL 陽性 MRSA の検出率が高かった．また，PVL 陽性株は癤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 6**）[22]．PVL 陽性株の遺伝子型を解析したところ，約半数が USA300 clone であり，沖縄の石垣島で分離された菌株は日本で独自に進化した USA300-LV/J であることが分かった[22, 23]．これらのデータから，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 44.8% 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 7**）[9]．その約 9 割が USA300 clone およびその類似株であり，難治性の皮膚感染症と関連していた．これに伴い，PVL 陽性 MRSA による重症感染症例や難治性の皮膚感染症例が多発している[24~30]．このうち，大学のラグビー部で発生した USA300 clone の創傷感染に起因する敗血症性肺塞栓症は，同じ寮で生活する部員が鼻腔内に保菌していた USA300 clone が感染源となっていた[25, 26]．現在，市中の皮膚感染症患者から分離される MRSA の約半数が PVL 陽性株となっているため，市中の健康なヒトでも鼻腔内に USA300 clone を保菌している可能性がある．したがって，USA300 clone の集団感染を防止するために，寮などで集団生活をしているコンタクトスポーツ選手に対して，定期的な鼻腔内のスクリーニング検査を推奨する．また，家庭内で USA300 clone のピンポン感染が発生し，再発を繰り返す症例も少なくない[28, 30]．この場合，症状がない同居家族に対しても鼻腔内のスクリーニング検査を実施し，積極的に除菌する必要があると考える．

PVL 陽性 MRSA の院内への拡散

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 8**）[10]．結果は入院患者と外来患者を含んでいるが，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．特に，外

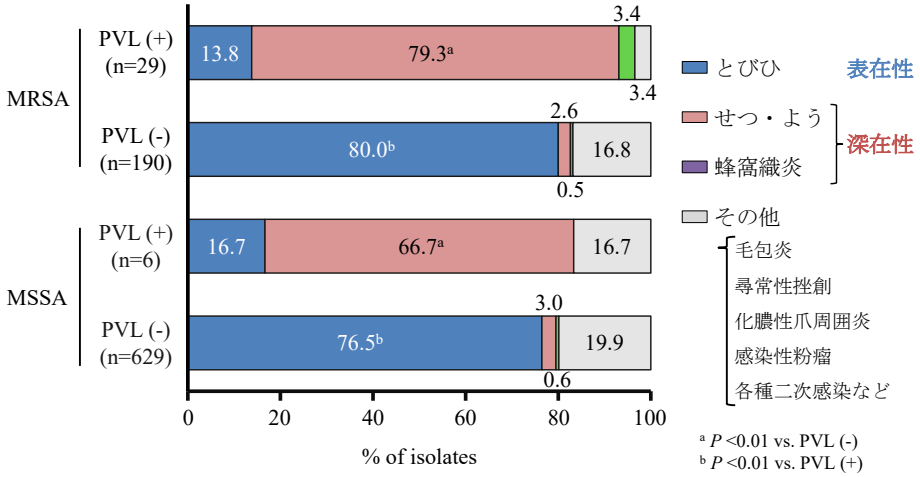

図 6　Panton-Valentine leukocidin（PVL）陽性株による皮膚感染症の重症度 [22]

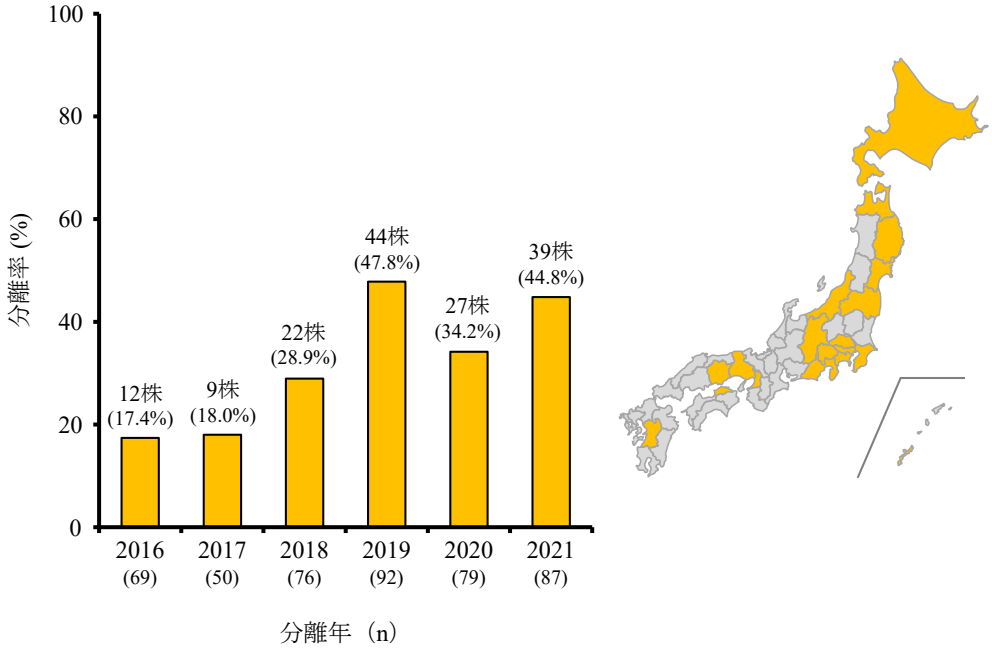

図 7　CA-MRSA に占める Panton-Valentine leukocidin（PVL）陽性株の割合 [9] **と検出された都道府県**
グレーの府県は調査対象外
2018 年以降は未発表データ

来患者において増加傾向を示し，皮膚科や小児科の皮膚検体から分離される割合が高い[31]．PVL 陽性 MRSA による皮膚感染症の場合，市中のクリニックでは対応できず病院を受診するケースが多いことが予想される．また，重症化することで，PVL 陽性 MRSA に感染した患者が入院するケースも考えられる．病院で分離された PVL 陽性 MRSA の遺伝子型を決定したところ，約 8 割が USA300 clone およびその類似株であった．さらに，市中では認められなかった CC1，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）．

PVL 陽性 MRSA の院内への拡散によって，基礎疾患のない健康な医療従事者（看護師）を巻き込んだアウトブレイクが発生した[32]．従来の HA-MRSA であれば，健康な医療従事者がアウトブレイクに巻き込まれる危険性は低いと考えられてきた．しかし，この報告によって，USA300 clone は健康な医療従事者にも容易に感染し，重症感染症を惹起する危険性が高いことが示された．このような USA300 clone の院内への持ち込みによるアウトブレイクを防ぐためには，入院時の保菌検査を強化す

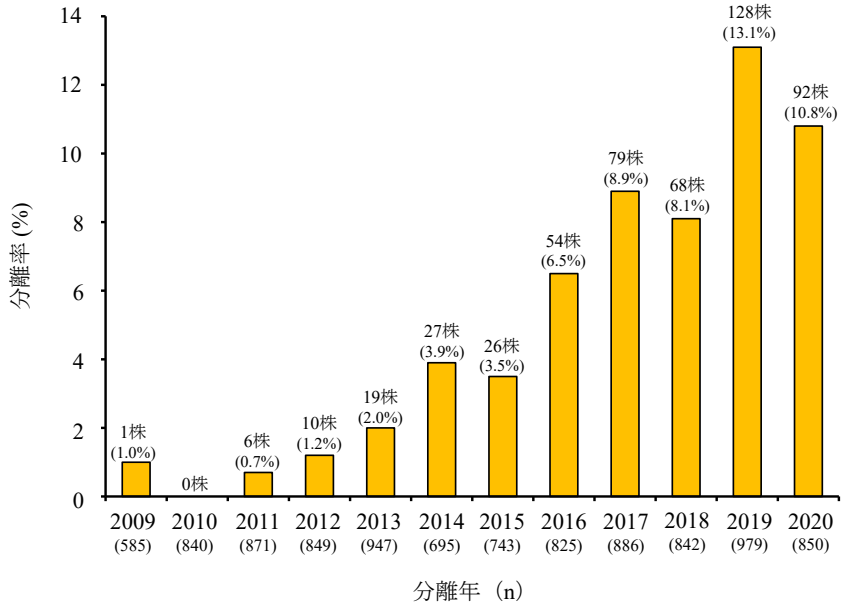

図 8　病院で分離された MRSA に占める Panton-Valentine leukocidin（PVL）陽性株の割合 [10]

2016 年以降は未発表データ

表 5　本邦で検出された多様な PVL 陽性 MRSA[10, 22, 23, 26, 31]

Clone	代表的な ST（CC）	SCC*mec* 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
EMRSA-15	22（22）	IV	欧州
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
LA-MRSA	1232（398）	V	欧州・アジア

SCC*mec*，staphylococcal cassette chromosome *mec*
*SCC*mec* の *ccrB2* に 12 塩基の欠損を有する

る必要があると考える．

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 5** に示す[10, 23, 24, 27, 33]．米国を中心に最も流行している USA300　clone だけでなく，SCC*mec* の *ccrB2* に 12 塩基の欠損を有する ψUSA300　clone[33] や南米で流行している USA300-LV　clone の類似株である USA300-LV/J clone[23] といった，本邦で独自に進化したと考えられる USA300　clone 類似株も検出されている．その他，多様な PVL 陽性 MRSA を検出したが，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 ST1232 の PVL 陽性 MRSA を邦人患者から初めて見出した[27]．この患者は，海外への渡航歴や家畜動物との直接的な接触がなかったことから，本邦の市中で感染したと考えられる．CC398 であっても PVL 陽性株である場合，動物よりもヒトの感染症に関与することが報告されている[34]．最近，病院の患者から ST1232 の PVL 陽性 MRSA の分離数が少しずつ増えてきているため，今後の動向を注視する必要がある．

PVL 陽性 MRSA は，その遺伝子型によって薬剤感受性が大きく異なる（**表 6**）[10, 23, 24, 27, 33]．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．EMRSA-15 clone は，ψUSA300　clone と類似した薬剤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．LA-MRSA は，全て levofloxacin に感受性を示したが，clindamycin に耐

表 6　本邦で検出された PVL 陽性 MRSA の薬剤感受性 [10, 22, 23, 26, 31]

Clone（菌株数）	耐性率（%）								
	ABPC	MPIPC	LVFX	CAM	CLDM	GM	MINO	VCM	LZD
USA300（238）	100	97.5	89.9	67.6	1.7	73.5	0.8	0	0
ψUSA300（62）	100	100	88.7	61.3	3.2	12.9	0	0	0
USA300-LV/J（39）	100	94.9	82.1	55.3	2.6	64.1	0	0	0
EMRSA-15（30）	100	100	86.7	50.0	3.3	26.7	0	0	0
South West Pacific（20）	100	95.0	25.0	25.0	0	15.0	0	0	0
Taiwan（11）	100	45.5	9.1	81.8	81.8	9.1	0	0	0
LA-MRSA（9）	100	100	0	88.9	100	33.3	0	0	0

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

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．

結　　論

わずか 10 年間で，本邦で分離される HA-MRSA の流行型は大きく変化した．その要因として，AMR 対策アクションプランによって抗菌薬の選択圧が低下したことが挙げられる．そのため，薬剤感受性が高く fitness cost が低い CA-MRSA が院内において定着できるようになったことが推察される．現在，臨床的定義（**表 1**）[1] によって HA-MRSA と CA-MRSA を区別することが難しくなってきている．SCC*mec* type I，II 株と SCC*mec* type IV，V 株の薬剤感受性は，それぞれ HA-MRSA と CA-MRSA の薬剤感受性と非常によく一致する[6]．したがって，SCC*mec* type と薬剤感受性から，HA-MRSA と CA-MRSA を区別することができると考える．

USA300 clone とその類似株を中心とした PVL 陽性 MRSA の流行が，市中だけでなく院内においても急速に拡大している．本邦では，2010 年から羽田空港の新国際線ターミナルの供用が開始されたことによって，2013 年には訪日外国人数が初めて 1,000 万人を超え，2016 年には 2,000 万人，2018 年には 3,000 万人を超えた[35]．PVL 陽性 MRSA による皮膚感染症患者と訪日外国人数が増加した時期は重なっている．したがって，本邦において PVL 陽性 MRSA が流行した要因として，海外からの渡航者数の増加によって様々な遺伝子型の MRSA が流入したことが挙げられる．また，沖縄の石垣島において PVL 陽性 MRSA の検出率が高かった．USA300 clone は米国で出現したことから，米軍基地が侵入門戸となった可能性も否定できない．

我々のサーベイランスによって，MRSA の流行型は短期間で大きく変化することが分かった．この変化は急激に起こるものではないため，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，薬剤感受性は流行型によって大きく異なる．そのため，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と考える．

謝　辞：本研究の一部は，日本学術振興会 科研費 基盤研究（C）18K06767 の助成を受けて実施した．

利益相反自己申告：申告すべきものなし．

文　　献

1）MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会：MRSA 感染症の治療ガイドライン，改訂版，公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会，2019.
2）Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A: Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. Clin Infect Dis 2007; 44: 777-84.
3）Ito T, Hiramatsu K: Acquisition of methicillin resistance and progression of multiantibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Yonsei Med J 1998; 39: 526-33.
4）Kondo Y, Ito T, Ma XX, Watanabe S, Kreiswirth BN, 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.
5）Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T, Yabe S, Higuchi W, Razvina O, *et al.*: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. J Infect Chemother 2010; 16: 225-54.
6）Ito A, Nakaminami H, Fujii T, Utsumi K, Noguchi N: Increase in SCC*mec* type IV strains affects trends in antibiograms of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary-care hospital. J Med Microbiol 2015; 64: 745-51.
7）Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, Bellot G, Chalabreysse L, Peyrol S, *et al.*: *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria

and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. J Clin Invest 2005; 115: 3117-27.
8) Diep BA, Gill SR, Chang RF, Phan TH, Chen JH, Davidson MG, *et al.*: Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2006; 367: 731-9.
9) Nakaminami H, Ozawa K, Sasai N, Ikeda M, Nemoto O, Baba N, *et al.*: Current status of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients with skin and soft tissue infections in Japan. J Dermatol 2020; 47: 1280-6.
10) Takadama S, Nakaminami H, Sato A, Shoshi M, Fujii T, Noguchi N: Dissemination of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone in multiple hospitals in Tokyo, Japan. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 1211 e1- e7.
11) Nakaminami H, Noguchi N, Ito A, Ikeda M, Utsumi K, Maruyama H, *et al.*: Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from tertiary care hospitals in Tokyo, Japan. J Infect Chemother 2014; 20: 512-5.
12) Nakaminami H, Takadama S, Ito A, Hasegawa M, Jono C, Noguchi M, *et al.*: Characterization of SCC*mec* type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones increased in Japanese hospitals. J Med Microbiol 2018; 67: 769-74.
13) Iwao Y, Ishii R, Tomita Y, Shibuya Y, Takano T, Hung WC, *et al.*: The emerging ST8 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone in the community in Japan: associated infections, genetic diversity, and comparative genomics. J Infect Chemother 2012; 18: 228-40.
14) Earls MR, Shore AC, Brennan GI, Simbeck A, Schneider-Brachert W, Vremera T, *et al.*: A novel multidrug-resistant PVL-negative CC1-MRSA-IV clone emerging in Ireland and Germany likely originated in South-Eastern Europe. Infect Genet Evol 2019; 69: 117-26.
15) Tsujiwaki A, Hisata K, Tohyama Y, Matsunaga N, Uehara Y, Sasaki T, *et al.*: Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Japanese neonatal intensive care unit. Pediatr Int 2020; 62: 911-9.
16) Ogura K, Kaji D, Sasaki M, Otsuka Y, Takemoto N, Miyoshi-Akiyama T, *et al.*: Predominance of ST8 and CC1/spa-t1784 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Japan and their genomic characteristics. J Glob Antimicrob Resist 2022; 28: 195-202.
17) Nakaminami H, Sugiyama T, Okamura Y, Hanawa M, Abou M, Sawada K, *et al.*: Comparative analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from outpatients of dermatology unit in hospitals and clinics. J Infect Chemother 2019; 25: 233-7.
18) Harada D, Nakaminami H, Miyajima E, Sugiyama T, Sasai N, Kitamura Y, *et al.*: Change in genotype of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) affects the antibiogram of hospital-acquired MRSA. J Infect Chemother 2018; 24: 563-9.
19) Memmi G, Filipe SR, Pinho MG, Fu Z, Cheung A: *Staphylococcus aureus* PBP4 is essential for beta-lactam resistance in community-acquired methicillin-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3955-66.
20) Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, *et al.*: Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. J Clin Microbiol 2002; 40: 4289-94.
21) Gu Y, Fujitomo Y, Ohmagari N: Outcomes and Future Prospect of Japan's National Action Plan on Antimicrobial Resistance (2016-2020). Antibiotics (Basel) 2021; 10.
22) Takadama S, Nakaminami H, Aoki S, Akashi M, Wajima T, Ikeda M, *et al.*: Prevalence of skin infections caused by Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan, particularly in Ishigaki, Okinawa. J Infect Chemother 2017; 23: 800-3.
23) 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: 3131-4.
24) Takadama S, Yamagishi Y, Nakaminami H, Morishima T, Deie M, Mikamo H, *et al.*: A case of acute septic arthritis of the hip joint caused by Panton-Valentine leukocidin-positive ST772 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Chemother 2019; 25: 212-4.
25) Yokomori R, Tsurukiri J, Moriya M, Yamanaka H, Kobayashi T, Nakaminami H, *et al.*: First Report of Fatal Infection Caused by Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 Clone in a Collegiate Athlete. JMA J 2020; 3: 78-82.
26) Moriya M, Tsurukiri J, Nakaminami H, Yamanaka H, Kobayashi T, Tsubouchi N, *et al.*: A risk as an infection route: Nasal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone among contact sport athletes in Japan. J Infect Chemother 2020; 26: 862-4.
27) 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: 795-7.
28) Sugawara-Mikami M, Kaneko H, Nakaminami H: A family case of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection with USA300 clone. J Dermatol 2021; In press.
29) Iwabuchi C, Hino H, Shimada K, Kaneko H, Nakaminami H: Recurrent furunculosis by Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone in Tokyo: A report of two cases. J Dermatol 2021; 48: E522-3.
30) Ota S, Oka F, Kaneko H, Nakaminami H, Kawahara Y: Familial infections caused by nasal colonization of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone. J Dermatol 2022; 49: e71-2.
31) 福田夏稀，中南秀将，赤須友美，尾﨑昌大，坂本春生，野口雅久：病院の外来患者における Panton-Valentine leukocidine（PVL）陽性メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の流行状況．医療薬学　2021; 47: 293-300.
32) Kobayashi T, Nakaminami H, Ohtani H, Yamada K, Nasu Y, Takadama S, *et al.*: An outbreak of severe infectious diseases caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone among hospitalized patients and nursing staff in a tertiary care university hospital. J Infect Chemother 2020; 26: 76-81.
33) 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 SCC*mec* element. Diagn Microbiol Infect Dis 2019; 94: 86-7.
34) Moller JK, Larsen AR, Ostergaard C, Moller CH, Kristensen MA, Larsen J: International travel as source of a hospital outbreak with an unusual meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 398, Denmark, 2016. Euro Surveill 2019; 24: 1800680.
35) JTB 総合研究所：インバウンド訪日外国人動向：https://www.tourism.jp/tourism-database/stats/inbound/：2022 年 5 月 27 日現在.

〔**連絡先**：〒192-0392　東京都八王子市堀之内 1432-1
東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室　中南秀将
E-mail: nakami@toyaku.ac.jp〕

Change in the Epidemic Types of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Japan

Hidemasa NAKAMINAMI

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

Abstract

Recently, epidemic types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) have significantly changed in both hospital and community setting in Japan. Before 2010, about 80% of MRSA strains isolated from hospitals were the typical healthcare-associated MRSA (HA-MRSA) with staphylococcal cassette chromosome (SCC) *mec* type II. However, USA400-like community-associated MRSA (CA-MRSA) with SCC*mec* type IV have become dominant since 2014 in hospitals. Meanwhile, skin infections caused by the highly virulent CA-MRSA USA300-clone have been increasing. The USA300-clone is associated with intractable skin infections and necrotizing pneumonia as it carries a cytolytic pore-forming toxin, Panton-Valentine leukocidin (PVL), and arginine catabolic mobile element, which promotes colonization on the skin. For the past decade, the USA300-clone had limited prevalence and was not considered a serious problem in Japan. However, the USA300-clone has been recently spreading both in clinics and hospitals. In this review, the transition and current status of molecular epidemiological features of HA-MRSA and CA-MRSA in Japan are described using our data.

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