様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ３０ 年　 ６ 月 １８ 日現在

機関番号：２４６０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2015～2017
課題番号：１５Ｋ０９５７７

研究課題名（和文）黄色ブドウ球菌菌血症の疫学の変遷と最適な治療法の解明

研究課題名（英文）Epidemiology and appropriate management of Staphylococcus aureus bacteremia

研究代表者
笠原　敬（Kei, Kasahara）

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：５０４０５４０３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：2008年1月から2016年12月までに当院に通院または入院中の患者で血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された菌血症症例383例を対象とした．黄色ブドウ球菌の薬剤感受性はメチシリン耐性（MRSA）が219人，56.2%で，メチシリン感受性（MSSA）が164件，42.8%であった．MRSAのPOT法による解析で最も多かったのは106-137-80で，MSSAのMLST解析ではST188が最も多く，ついでST14が多かった．
30日死亡率はMRSAが23.4%，MSSAが16.1%であった．死亡率と関連した因子はPBSおよびSOFAの高値であった．

研究成果の概要（英文）：383 cases of Staphylococcus aureus bacteremia between 2008 and 2016 were evaluated. Cases of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) were 219 (56.2%) and methicillin susceptible Staphylococcus aureus (MSSA) were 164 (42.8%). The most common POT (PCR-based open reading frame typing) among MRSA was 106-137-80 and the most common ST (sequence typing) among MSSA was ST188, followed by ST14.
The 30-day mortality of MRSA bacteremia was 23.4% and that of MSSA bacteremia was 16.1%. High pitt bacteremia score (PBS) and sequential organ failure assessment (SOFA) score was associated with higher mortality.

研究分野：臨床感染症学

キーワード：黄色ブドウ球菌　菌血症　薬剤耐性

１．研究開始当初の背景

黄色ブドウ球菌は皮膚の常在菌の一種であり，様々な感染症の原因菌として重要である．特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）は血管内留置カテーテル関連感染症や手術部位感染症，人工呼吸器関連肺炎などの医療関連感染症の原因菌として最も分離頻度が高い．MRSA 感染症に有効な抗菌薬はバンコマイシンやダプトマイシンなど抗 MRSA 薬と呼ばれる一部の抗菌薬に限られることや，患者が免疫不全状態にあることが多いことなどから，その治療は難渋することが多く，患者の予後も不良である．

近年，医療関連感染対策が進み，黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合が低下してきていることが報告されている．このことは逆にメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA）が相対的に増加していることを示すが，従来の研究はほとんどが MRSA 感染症に関するものであったため，MSSA 感染症に関する知見の集積が乏しい．MRSA の分離率の低下は世界的な傾向であり，諸外国では相対的に増加している MSSA 感染症に関する研究が行われ，MRSA 感染症と比べると予後が良いものの，必ずしも良好とはいえないことや，使用する抗菌薬によって予後が異なることが報告されている．

そこで我々は我々の病院において黄色ブドウ球菌菌血症の患者を対象としてその発生頻度や MRSA/MSSA の分離率，細菌学的特徴や臨床的特徴を明らかにするため研究を行った．

２．研究の目的

(1) MRSA と MSSA に分けて黄色ブドウ球菌菌血症の発生数を経年的に評価すること

(2) 菌血症患者から分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性，POT（PCR-based open reading frame typing）型，MLST（multi-locus sequence typing）を明らかにすること

(3) 黄色ブドウ球菌菌血症患者の患者背景，予後を明らかにすること

(4) 黄色ブドウ球菌菌血症患者の細菌学的特徴と臨床的特徴の関連の有無について検討すること

３．研究の方法

(1) 対象

2008 年 1 月から 2016 年 12 月までに当院に通院または入院中の患者で血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された患者およびその菌株

(2) 細菌学的検討

薬剤感受性は微量液体希釈法で検討した．POT 法はシカジーニアス®分子疫学解析 POT キットを用いて行った．MLST は *arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi*, *yqiL* の 7 つのハウスキーピング遺伝子の遺伝子配列を調べ，*S. aureus* MLST データベースで照合を行い ST 型を決定した．

(3) 臨床的検討

電子カルテを用い，患者の年齢，性別，基礎疾患，使用した抗菌薬，予後について後ろ向きに照合し，検討を行った．

４．研究成果

(1) 基礎的検討

2008 年 1 月から 2016 年 12 月までに当院に通院または入院中の患者で血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された菌血症症例 383 件を対象とした検討では，MRSA が 219 人，56.2%で，MSSA が 164 件，42.8%であった．

経年的な評価では黄色ブドウ球菌菌血症の症例数は変化がなかったが，MRSA の占める割合は 63.6%から 53%へ経年的に低下傾向にあった（図 1）．

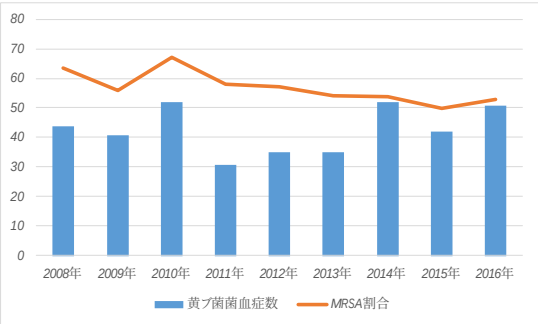

図 1　黄色ブドウ球菌菌血症症例数と，黄色ブドウ球菌菌血症中の MRSA の占める割合の経年的推移

2008 年から 2011 年に分離された MSSA44 例の検討では，ペニシリン G の耐性率が 47.6%，エリスロマイシン，クリンダマイシンの耐性率が 11.9%，レボフロキサシンの耐性率が 7.1%であった．MLST 解析では ST188 が 22.7%と最も高く，ついで ST14 が 13.6%，ST508 が 11.3%，ST8 および ST20 が 6.8%であった．

MRSA の POT 法解析では市中型（106-）が 57.6%，院内型（93-）が 28.8%で，最も多かった POT 型は 106-137-80（13.6%）であった．

(2) 臨床的検討

2015年12月から2017年2月に当院で黄色ブドウ球菌菌血症を発症した成人患者 73 名（男性 45 名，女性 28 名）について MRSA 群（34 例）と MSSA 群（39 例）に分けて臨床的検討を行ったところ，平均年齢と性別は MRSA 群が 70.2±14.4 歳で男性 23 例，女性 11 例，MSSA 群が 67.9 歳±22.2 歳で男性 22 例，女性 17 例であった．基礎疾患の指標である Charlson comorbidity index および菌血症の予後予測指標である Pitt bacteremic score（PBS）は両群で有意差がなかった．入院から菌検出までの日数は MRSA 群が 29.2±33.7 日，MSSA 群が 6.2±12.7 日と，MSSA 群で有意に短く，MSSA 群が主に市中で発症していることを反映していると考えられた．28 日死亡率は MRSA 群が 22%，MSSA 群が 11%と MRSA 群が高率であったが両群に有意差は認められなかった．菌血症発症後 24 時間以内に適切な抗菌薬が投与された割合は MRSA 群が 38%，MSSA 群が 72%と MRSA 群が有意に低率であった．14 日以内で死亡した群（9 例）と生存した群（62 例）に分けて比較検討を行ったところ，14 日以内死亡群では有意に PBS が高値であり，また敗血症の予後予測スコアである sequential organ failure assessment（SOFA）スコアも高値であった．

2008年1月から2016年12月までの黄色ブドウ球菌菌血症を対象とした検討では，30 日死亡率は MRSA では低下傾向が見られたが，MSSA では横ばいであった（図 2）．

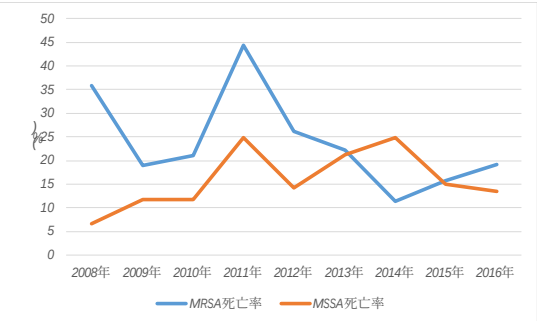

図 2　MRSA 菌血症の 30 日死亡率と MSSA 菌血症の 30 日死亡率の推移

5．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　7　件）

(1) Inomata S, Yano H, Tokuda K, Kanamori H, Endo S, Ishizawa C, Ogawa M, Ichimura S, Shimojima M, Kakuta R, Ozawa D, Aoyagi T, Gu Y, Hatta M, Oshima K, Nakashima K, Kaku M. Microbiological and molecular epidemiological analyses of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital in Japan. J Infect Chemother 2015;21(10):729-736. 査読あり.

(2) 笠原　敬. 臨床における耐性菌感染症の病態・診断・治療　メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）. 感染と抗菌薬. 2015;18:134-139.

(3) 笠原　敬, 小川吉彦, 小川　拓. 黄色ブドウ球菌（MSSA, MRSA）による敗血症性中枢神経系播種に対する抗菌薬選択は？救急・集中治療. 2017;29:502-506.

(4) 笠原　敬. 抗菌薬の選択　その常識は正しいか？黄色ブドウ球菌（MSSA, MRSA）による敗血症性中枢神経系播種に対する抗菌薬選択は？救急・集中治療. 2017;29:502-506.

(5) 笠原　敬, 三笠桂一. 不明熱と血流感染症. 日本内科学会雑誌. 2018;106:2349-2355.

(6) Hirata K, Ogawa T, Fujikura H, Ogawa Y, Hirai N, Nakagawa-Onishi T, Uno K, Takeyama M, Kasahara K, Nakamura(Uchiyama) F, Konishi M, Mikasa K. Characteristics of health problems in returned overseas travelers at a tertiary teaching hospital in a suburban area in Japan. Journal of Infection and Chemotherapy. 10.1016/j.jiac.2018.02.00. 査読あり.

(7) Morioka H, Nagao M, Yoshihara S, Ohge H, Kasahara K, Shigemoto N, Kajihara T, Mori M, Iguchi M, Tomita Y, Ichiyama S, Yagi T. The first multi-centre point-prevalence survey in four Japanese university hospitals. Journal of Hospital Infection. 10.1016/j.jhin.2018.03.005. 査読あり.

〔学会発表〕（計　7　件）

(1) 小泉　章、李　相太、宇井考爾、清松佐知子、笠原　敬、三笠桂一、矢野寿一. 各種 MRSA スクリーニング培地における発育指示能の比較検討. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2016 年 1 月 29 日. 仙台国際センター・新展示施設.

(2) 笠原　敬、小松　方、小松祐子、米川真輔、梶田明裕、今北菜津子、今井雄一郎、宇野健司、前田光一、中村ふくみ、古西満、矢野寿一、三笠桂一.「血液培養か

ら分離されたメチシリン感受性黄色ブドウ球菌の検討」第 89 回日本感染症学会総会･学術講演会. 2015 年 4 月 15 日. 仙台国際センター・新展示施設.

(3) Kasahara K, Komatsu M, Komatsu Y, Kuruno N, Imakita N, Yonekawa S, Uno K, Yano H, Mikasa K. Clinical and microbiological characteristics of methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. 2015 年 6 月 27 日. APIC2015, Nashville, TN, USA.

(4) 中村（内山） ふくみ, 今井 雄一郎, 平位 暢康, 平田 一記, 小川 吉彦, 小川 拓, 米川 真輔, 宇野 健司, 笠原 敬, 吉川 正英, 三笠 桂一, 中辻直之, 白石 直敬, 中野 竜一, 矢野 寿一. 市中感染型 MRSA（USA300 株）による皮膚軟部組織感染症の家族内発生事例. 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会. 2016 年 4 月 15 日. 仙台国際センター. 仙台市.

(5) 山本 剛, 松元加奈, 森田邦彦, 井手口周平. ダプトマイシン（DAP）の TDM と組織中濃度を指標に用量調節したメチシリン感受性黄色ブドウ球菌多発膿瘍の一症例. 第 64 回日本化学療法学会. 2016 年 6 月 9 日. 神戸国際会議場・神戸ポートピアホテル. 神戸市.

(6) 内藤結花, 詫間隆博, 前田真之, 吉川雅之, 宇賀神和久, 田中道子, 松元加奈, 森田邦彦, 石野敬子, 二木芳人, 加藤大貴, 相馬裕太, 工藤理史, 佐々木忠徳. 維持透析中に細菌性髄膜炎を合併した MSSA 咽後膿瘍・化膿性脊椎炎の一例. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会. 2016 年 10 月 26 日. 朱鷺メッセ. 新潟市.

(7) 平位 暢康, 笠原 敬, 吉原 真吾, 藤倉 裕之, 西村 知子, 大森 慶太郎, 小川 吉彦, 小川 拓, 米川 真輔, 矢野 寿一, 吉川正英, 三笠 桂一. フィリピンから帰国後に発症した PVL 陽性の CA-MRSA による皮膚軟部組織感染症および敗血症性肺塞栓症の一例. 第 87 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、第 60 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第 65 回日本化学療法学会西日本支部総会. 2017 年 10 月 26 日. 長崎ブリックホール. 長崎市.

６．研究組織

(1)研究代表者

笠原 敬（KASAHARA Kei）
奈良県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：50405403

(2)研究分担者

矢野 寿一（YANO Hisakazu）
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：20374944

松元 加奈（MATSUMOTO Kana）
同志社女子大学・薬学部・講師
研究者番号：20469084