

## 検疫期間中の輸入豚における メチシリン耐性黄色ブドウ球菌保有状況調査

福原久江・古野美南子

(農林水産省動物検疫所精密検査部微生物検査課)

Fukuhara, H. and Furuno, M. (2019): Monitoring of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in imported swine during the quarantine period

All about SWINE 54, 8-12

### 1. 背景

世界的に薬剤耐性が大きな問題となる中で、2015年5月の世界保健機関（WHO）総会において、「薬剤耐性に関する国際行動計画（グローバル・アクション・プラン）」が採択され、日本においても向こう5年間の計画として「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020」が決定されました。この計画には、ヒト、動物の垣根を超えた分野横断的、いわゆる“ワンヘルス・アプローチ”の観点から、内閣官房を中心とし、関連機関が協力・連携して集中的に取り組むべき対策が書かれています。目標として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国際協力を掲げ、目標ごとに「戦略」と「具体的な取組」が盛り込まれています。

この計画の成果指標のひとつに、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）について「ヒトに関しては2020年の黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を20%以下に低下させる。」ことが設定されています。MRSAは2000年代前半より、従前からあるヒトのMRSAに加え、家畜のMRSAが

ヒトに感染する事例が欧米で報告され始めました。欧米各国の調査で、家畜では豚における保菌率が高いことが知られており<sup>1)</sup>、我が国では豚のMRSAが検出されている欧米諸国から継続的に繁殖用豚が輸入されています。

家畜や畜産物を輸入・輸出する場合には、動物検疫を受ける必要があります。動物検疫は、輸入動物や畜産物を介して家畜の伝染性疾病が日本に侵入することを防止する仕組みです。また、海外へ伝染病をひろげるおそれの無い動物や畜産物を輸出することは、日本の畜産物の国際的な信用を高めるための重要な役割を担っています。

海外から到着した家畜生体は動物検疫所施設等で一定期間係留して検査され、畜産物も空海港で検査を受けています。対象とする伝染性疾病は、家畜伝染病予防法に定める監視伝染病99疾病であり、これらをひろげるおそれの有無について検査を受け、合格した生体及び畜産物だけが輸入されます。また、本稿で御報告する家畜のMRSAの感染のように、監視伝染病には含まれず、動物検疫の対象疾病では無い感染症についても、国内の畜産や公衆衛生への影響を考慮し、輸入者の協

力を得て調査を実施することがあります。

このような背景を踏まえ、動物検疫所では2016年から輸入繁殖用豚のMRSA保有実態を把握し、日本におけるAMR対策に役立つデータを集積するための調査を実施しています。

## 2. 家畜関連型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: LA-MRSA)

MRSAは、入院患者から分離される院内感染型 (hospital-associated MRSA: HA-MRSA)、市中の健康人から分離される市中感染型 (community-associated MRSA: CA-MRSA)、家畜から分離される家畜関連型 (LA-MRSA) に分類され、各型は遺伝子型及び表現型に特徴があることが知られています。

MRSAは1960年代にHA-MRSAが院内感染の原因として報告された後、1990年代に健康人からのCA-MRSAが、そして2000年代には家畜に親和性が高くヒトにも感染するLA-MRSAが問題となってきました。LA-MRSAは2004年のオランダ養豚農家の少女への感染<sup>2)</sup>を皮切りに、ヒトへの感染事例が報告され始めます。多くの株がメチシリン (ペニシリン耐性菌にも有効な抗菌薬) だけでなく、βラクタム系、テトラサイクリン系、マクロライド系薬剤等にも耐性を示す多剤耐性菌です。また、ゲノムタイピング法の一つであるMulti Locus Sequence Typing (MLST) により、多くはST398に分類されます<sup>1)</sup>。

## 3. 国内家畜のMRSA保有状況

MRSAを含む薬剤耐性菌の日本への侵入は、生体動物の他、ヒト、畜産物、環境等、複数の経

路が想定されます。農林水産省では、全国の家畜保健衛生所とネットワークを構築し、家畜分野での薬剤耐性菌の全国的なモニタリングとして1999年からJapanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM) を実施しています。JVARMの一環として動物医薬品検査所が実施した病性鑑定由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査では、2016年度に分離された豚由来黄色ブドウ球菌の45株中1株がMRSAであり、ST398であったことが報告されています<sup>3)</sup>。その他に、これまで国内豚ではMRSA ST5, 97, 221の分離報告がありますが、国内豚へのMRSA浸潤率は未だ低い状況と考えられます<sup>4,5)</sup>。

## 4. 輸入豚のMRSA保有状況調査<sup>6,7)</sup>

2016年から当所において国内へのLA-MRSAの侵入経路のひとつとして考えられる輸入豚について、実施したMRSA保有状況調査の概要は以下のとおりです。

2016年7月～2017年11月に6か国 (A～F) から輸入した豚32群 (A: 9群, B: 2群, C: 10群, D: 8群, E: 1群, F: 2群)、1群当たり3～15頭、計261頭の鼻腔スワブ材料について検査し、11群からMRSA73株を分離しました (表1)。輸出国別ではA国は8群、D国は3群が陽性で、その他の国は陰性でした。分離株73株中17株 (1～2株/群) について実施したMLST解析では全ての株がST398でした。

ST398 17株中12株についてSCC<sub>mec</sub>タイピング、微量液体希釈法 (薬剤感受性試験) 及び*czrC* 遺伝子 (亜鉛耐性に関する遺伝子) 検出PCRを実施しました (動物医薬品検査所に依頼)。12株中9株のSCC<sub>mec</sub>タイプはV型でしたが、3株は*ccr* 遺

伝子複合体クラスがPCRで確定できず型別できませんでした。微量液体希釈法では、全12株がABPC、TC耐性で一部の株はEM、SMにも耐性を示しましたが、CPFX、GM、CPの耐性株はありませんでした(表2)。また、*czrC* 遺伝子は12株全てで検出されました。

豚から分離される多くのMRSA ST398はTCに耐性で、*czrC* 遺伝子を高率に保有し、*czrC* 遺伝子はSCC*mec* V型とⅧ型に存在しているとの報

告があります<sup>8-11)</sup>。今回の分離株は、これらの欧米で報告されている豚由来MRSAの典型的な性状を示していました。

## 5. 最後に

本調査により、日本の輸入検疫期間中の豚におけるMRSA保有実態が初めて明らかとなりました。調査した6か国ではいずれも豚生体や豚肉からMRSA ST398の分離報告がありますが、A、D

表1 輸入豚のMRSA調査実施状況

| 輸出国             | A     | B    | C    | D     | E    | F    | 計      |
|-----------------|-------|------|------|-------|------|------|--------|
| MRSA陽性群 / 検査群数  | 8/9   | 0/2  | 0/10 | 3/8   | 0/1  | 0/2  | 11/32  |
| MRSA陽性頭数 / 検査頭数 | 53/70 | 0/16 | 0/79 | 17/75 | 0/10 | 0/11 | 70/261 |
| MRSA分離株数        | 56    | 0    | 0    | 17    | 0    | 0    | 73     |
| MLST実施株数        | 13    | ***  | ***  | 4     | ***  | ***  | 17     |
| 微量液体希釈法実施株数     | 10    | ***  | ***  | 2     | ***  | ***  | 12     |

\*\*\*: MRSAの分離無し

表2 分離株の薬剤耐性状況

| 株番号      | 国 | MIC値(μg/mL) <sup>注1)</sup> |     |      |      |      |    |      |
|----------|---|----------------------------|-----|------|------|------|----|------|
|          |   | ABPC <sup>注2)</sup>        | TC  | SM   | GM   | EM   | CP | CPFX |
| 1        | A | 32                         | 64  | >128 | 0.5  | 0.5  | 8  | 0.5  |
| 7        |   | 32                         | 32  | >128 | 0.25 | 0.5  | 8  | 0.25 |
| 8        | D | 32                         | 64  | 16   | 0.25 | 0.5  | 8  | 0.5  |
| 14       |   | 32                         | 64  | 16   | 0.5  | 1    | 16 | 0.12 |
| 15       | A | 32                         | 32  | 8    | 0.5  | >128 | 16 | 0.5  |
| 21       |   | 64                         | 128 | 16   | 0.5  | 0.5  | 8  | 0.25 |
| 22       |   | 32                         | 64  | >128 | 0.5  | 0.5  | 8  | 0.5  |
| 29       |   | 64                         | 64  | 8    | 0.5  | >128 | 8  | 0.5  |
| 30       |   | 64                         | 64  | >128 | 1    | 0.5  | 8  | 0.5  |
| 37       |   | 64                         | 128 | >128 | 0.5  | 0.5  | 8  | 0.5  |
| 38       |   | 32                         | 64  | 8    | 0.5  | 0.25 | 8  | 0.5  |
| 44       |   | 32                         | 32  | 16   | 0.5  | 0.5  | 8  | 0.5  |
| ブレイクポイント |   | 0.5                        | 16  | 64   | 16   | 8    | 32 | 4    |

注1) 検査はCLSI基準に準拠した微量液体希釈法により実施した。

注2) ABPC: アンピシリン, TC: テトラサイクリン, SM: ストレプトマイシン, GM: ゲンタマイシン, EM: エリスロマイシン, CP: クロラムフェニコール, CPFX: シプロフロキサシン

注3) ■は耐性を示す。

以外の4か国の輸入豚ではMRSAは分離されませんでした。このことから、今回の調査結果は輸出国ではなく、生産農場の状況を反映しているのではないかと考えています。また、一部の株で認められたEM, SM耐性も、生産農場の投薬状況を反映していたと推測しています。

輸入者には調査結果を提供し、同時に、輸入検疫期間中の労働安全衛生向上のため、家畜を扱う際には手洗いやマスクの着用などの一般的な感染予防対策により、他の多くの伝染性疾病と同様にMRSAの感染が予防できることや、薬剤耐性を減少させるためには、薬剤をより慎重に使用し、消毒や清掃などの飼養衛生管理を徹底することが重要であることを再認識していただきました。

また、今回の調査結果はAMR対策アクションプランに携わる関係機関（畜水産安全管理課、動物医薬品検査所他）とも情報共有し、AMR対策における基礎データとして提供しています。

畜産物の生産現場において上流にある輸入繁殖用豚は、日本へのMRSAの侵入経路のひとつと考えられます。このため、輸入繁殖用豚のMRSAの保有状況を把握することは重要であると考えており、我が国のAMR対策アクションプランの成果達成に向けて、微力ながら貢献できるように今後も国内調査と連動しながら、本調査を継続して行きたいと考えています。

#### <参考文献>

- 1) Sieber R. N. et al.: Drivers and Dynamics of Methicillin-Resistant Livestock-Associated *Staphylococcus aureus* CC398 in Pigs and Humans in Denmark. *Mbio* 9(6): e02142-18, 2018.
- 2) Voss A et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Pig Farming. *Emerg Infect Dis* 11(12): 1965-1966, 2005.
- 3) 平成28年度に収集した病性鑑定由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査結果 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課, 農林水産省動物医薬品検査所 (2018)
- 4) Sato T. et al.: Characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST97 and ST5 isolated from pigs in Japan. *J Glob Antimicrob Resist* 3(4): 283-285, 2015.
- 5) Baba K. et al.: Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swine in Japan. *Int J Antimicrob Agents*. 36(4): 352-4, 2010.
- 6) Furuno M. et al.: A Japanese trial to monitor methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in imported swine during the quarantine period. *J Glob Antimicrob Resist* 14: 182-184, 2018.
- 7) 農林水産省 動物検疫所: 平成29年度 動物検疫所業績集 27-28, 2017.
- 8) Cavaco LM. et al.: Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates., *Antimicrob Agents Chemother* 54: 3605-3608, 2010.
- 9) Kristina K. et al.: Identification of a Plasmid-Borne Resistance Gene Cluster Comprising the Resistance Genes *erm(T)*, *dfrK*, and *tet(L)* in a Porcine Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 Strain. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 915-918, 2009.
- 10) Cavaco LM. et al.: Zinc resistance of *Staphy-*

*lococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. Vet. Microbiol. 150: 344–348, 2011.

11) Hau SJ. et al.: Zinc Resistance within Swine-As-

sociated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in the United States Is Associated with Multilocus Sequence Type Lineage. Appl Environ Microbiol 83: e00756-17, 2017.