

論文内容の要旨

| | | | |
|--|--|----|-------|
| 報告番号 | | 氏名 | 角田 尚紀 |
| <p>Molecular characteristics of extended-spectrum β-lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Japan : Predominance of CTX-M-15 and emergence of hypervirulent clones</p> <p>(日本における基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ産生肺炎桿菌の分子遺伝学的特徴: CTX-M-15の優位性と高病原性クローンの出現)</p> | | | |

論文内容の要旨

β -ラクタム系薬は、腸内細菌科細菌による重篤な感染症の治療に使用される主要な抗菌薬である。しかし、その使用の増加に伴い、ほぼすべての β -ラクタム系薬(カルバペネム系薬並びにセファマイシン系薬を除く)を加水分解できる基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(Extended spectrum β -lactamases: ESBL)を産生する株が出現してきた。近年、肺炎桿菌において CTX-M 型の ESBL、特に CTX-M-15 を産生する株が増加し、世界中の診療現場で大きな脅威となっている。ESBL 産生肺炎桿菌の特徴は海外では明らかになっているが、本邦で分離される株についてはその特徴が明らかになっていない。本研究では、本邦医療機関で分離される ESBL 産生肺炎桿菌の特徴について分子遺伝学的解析により明らかにした。

2018年6月から7月に全国医療機関100施設より1株ずつ収集した計100株のESBL産生肺炎桿菌を対象として解析を行った。薬剤感受性について、CLSIに準拠した寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。ESBL遺伝子の型別をPCRとDNAシーケンシングにより行った。ESBL遺伝子の伝達能について、大腸菌J53を受容株とした接合伝達実験で評価した。プラスミドの型別(Inc)並びに莢膜の型別をPCRにより行った。病原遺伝子(*rmpA*, *rmpA2*, *iucA*, *iroB*, および *peg-344*)の検出をPCRで行い、本研究ではこれらが2つ以上検出された株を高病原性肺炎桿菌と定義した。ゲノム型別をMultilocus sequence typing (MLST)により行った。

第3世代セファロsporin系薬であるセフォタキシムに対するMICは4 - >256 μ g/mLの範囲で、阻害剤クラブラン酸存在下でいずれも著しく低下した。この特徴によりESBLと判定されその型別を行ったところ、全ての株がCTX-M型ESBLを保有し、CTX-M-15保有株が55株と最も多く、次いでCTX-M-14(23株)保有株の順であった。MLST解析の結果、CTX-M-15保有株55株は24のsequence type(ST)に分類され、ST25が8株と最も多かった。接合伝達実験を行ったところ、CTX-M型ESBLを保有する100株のうち63株で接合伝達能が確認された。CTX-M-15保有株55株については、34株で接合伝達能が確認されそのほとんどがIncFIIk(25株)のプラスミドに分類された。高病原性肺炎桿菌と同定されたものは31株で、莢膜の型別並びにMLST解析の結果、K20-ST268とK57-ST412が各9株、K1-ST23が6株、K2-ST86が3株、その他4タイプが各1株であった。

本研究の結果から、本邦においても海外と同様にCTX-M-15が、肺炎桿菌の主要なESBLであることが明らかとなった。本邦におけるCTX-M-15を保有する肺炎桿菌の拡散は、特定クローンの拡散ではなく、CTX-M-15をコードしたIncFIIkプラスミドとの関連が考えられた。また、薬剤耐性(ESBL産生)と病原性の両面が問題となる肺炎桿菌が本邦で出現していることも明らかとなった。