

第 13 回日本化学療法学会東日本支部奨励賞受賞論文概要

タイトル： *Mycobacterium abscessus* complex の亜種に対する DBO 系 β ラクタマーゼ阻害剤レレバクタムまたはナキュバクタムと β ラクタム系抗菌薬の *in vitro* 併用効果

著者名：三澤可奈^{1,2)}、西村知泰^{2,3)}、柏村祥子²⁾、榎木裕紀¹⁾、田口和明¹⁾、宇野俊介²⁾、上菟義典^{2,4)}、松元一明¹⁾、長谷川直樹²⁾

著者所属：¹⁾慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

²⁾慶應義塾大学医学部感染症学

³⁾慶應義塾大学保健管理センター

⁴⁾慶應義塾大学医学部臨床検査医学

発表年月日：2021 年 10 月 27-29 日（第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会：オンデマンド配信）

掲載雑誌名・巻号：International Journal of Antimicrobial Agents 60 巻 5-6 号（2022 年 11-12 月）

【背景・目的】 *Mycobacterium abscessus* complex (MABC) を含む非結核性抗酸菌による呼吸器感染症の罹患率と有病率は全世界で増加している。肺 MABC 症の治療には 3 剤以上の多剤併用療法が推奨されているが、MABC は抗結核薬を含む様々な薬剤に高度耐性を示すため治療失敗率が高く、肺 MABC 症の治療の選択肢は限られている。MABC はクラス A の β ラクタマーゼを産生し、クラブラン酸、タゾバクタム、スルバクタムは効果を示さない。しかし、近年開発された diazabicyclooctane (DBO) 系 β ラクタマーゼ阻害剤の有効性が示唆されている。MABC には、*M. abscessus*、*M. massiliense*、*M. bolletii* の 3 種類の亜種が存在しマクロライド誘導耐性は亜種により異なるが、 β ラクタム系抗菌薬に対する亜種間の薬剤感受性の違いは検討されていない。また、MABC には Smooth (Sm) 型と Rough (Rg) 型の 2 種類のコロニー形態が存在するが、薬剤感受性との関連は検討されていない。そこで本研究では MABC に対する DBO 系 β ラクタマーゼ阻害剤レレバクタムまたはナキュバクタムと β ラクタム系抗菌薬の併用効果を評価し、その効果が亜種やコロニー形態に関連しているかを検討した。

【方法】 CLSI M24-A2 に準拠した微量液体希釈法によるチェッカーボード法において、MABC の 3 種類の亜種基準株と臨床分離株 20 株に対する 7 種類の β ラクタム系抗菌薬（イミペネム、メロペネム、テビペネム、ファロペネム、セフトリアキソン、セフメタゾール、アモキシシリン）と DBO 系 β ラクタマーゼ阻害剤（レレバクタム、ナキュバクタム）併用による最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。また、これらの菌株についてリアルタイム PCR で β ラクタマーゼ遺伝子 (*bla_{Mab}*) の発現量を評価し、VNTR (variable-number tandem-repeat) 解析によって遺伝子型を評価した。

【結果・考察】メロペネム、テビペネム、ファロペネム、セフトリアキソン、アモキシシリンではレレバクタムまたはナキュバクタムの濃度が高くなるにつれて MIC が低下し、特にイミペネム、メロペネム、テビペネムとの併用では他の β ラクタム系抗菌薬よりも MIC が低かった。亜種の違いについては基準株において MIC の低下に差は見られず、臨床分離株においても *M. abscessus* と *M. massiliense* で同等の MIC を示した。したがって、亜種の区別なく MABC に対してレレバクタムやナキュバクタムの併用は有効であることが示唆された。また、コロニー形態については Sm 型の方が Rg 型よりも有意に MIC が低かった。コロニー形態によって薬剤感受性に差が生じた要因として *bla_{Mab}* の発現量について検討したが、Sm 型と Rg 型で *bla_{Mab}* の発現量に有意差はなかった。さらに、Sm 型と Rg 型で遺伝子の異同により薬剤感受性に影響があるのではないかと考え VNTR 解析を行ったが、コロニー形態によって MABC の遺伝子に異同はなく、同一の遺伝子型を示した。これらの結果から Rg 型で薬剤感受性が低い要因として、Sm 型と Rg 型の最も大きな違いである細胞壁の glycopeptidolipid の含有量が Sm 型に比べ Rg 型では減少しており、疎水性が高く凝集しやすい性質によるものではないかと推察した。

本研究により、MABC に対する DBO 系 β ラクタマーゼ阻害剤レレバクタムまたはナキュバクタムと β ラクタム系抗菌薬の併用は亜種の区別なく有効であるが、コロニー形態が Rg 型の治療には Sm 型よりも高濃度の抗菌薬が必要であることが示唆された。