

## 第 11 回日本化学療法学会西日本支部活性化委員会特別賞受賞論文概要

タイトル：インドネシアにおける尿路感染症由来 Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) 産生 *Klebsiella pneumoniae* の遺伝子解析

著者名：山崎さや, 重村克巳, 大澤佳代, 北川孝一, 石井 彩, K. Kuntaman, 白川利朗, 宮良高維, 藤澤正人  
筆頭著者所属：神戸大学保健学研究科

発表年月日：2019年11月8日（第67回日本化学療法学会西日本支部総会）

掲載雑誌名・巻号：Journal of infection and chemotherapy. 2021; 27(1): 55-61. doi: 10.1016/j.jiac.2020.08.007

## 概要：

【背景】 *Klebsiella pneumoniae* は尿路感染症や呼吸器感染症などを引き起こし、院内感染の観点からも重要な細菌である。基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended spectrum beta-lactamase : ESBL) 産生株が世界中で問題視されており、先進国と比較しインドネシアでは検出率が高いことが報告されている。ESBL の遺伝子型は1990年代までは SHV 型, TEM 型が主流であったが、それ以降は CTX-M-1 型に属する CTX-M-15 型が急速に蔓延している。ESBL 遺伝子はプラスミドを介して伝播拡散しうするため、プラスミドレプリコンタイピングを行い Inc グループに型別分類することは疫学的に重要である。また、過粘稠性の *K. pneumoniae* は莢膜多糖や LPS, 鉄輸送などに関連する病原性遺伝子を複数保有していることが多く、髄膜炎や肝膿瘍など重篤な病態を引き起こすことから臨床的に問題となっている。

今回の研究では、2015年にインドネシアで尿路感染症患者から分離された ESBL 産生 *K. pneumoniae* の薬剤耐性や病原性に関連する遺伝子の解析を行うことを目的とした。

【対象と方法】 2015年にインドネシア、スラバヤにあるストモ病院で尿路感染症患者から分離されたセフトラジムまたはセフトキシムに耐性をもつ *K. pneumoniae* を収集した。クラブラン酸を用いたダブルディスクシナジー試験で ESBL 産生株と確認された 94 株を本研究の対象とし、20種類の薬剤に対する薬剤感受性試験と ESBL 遺伝子型の特定を行った。粘稠性をストリングテストにより判定し、過粘稠性株については莢膜血清型 (K1, K2, K5) と病原性遺伝子 (*rmpA*, *magA*, *kfu*, *fimH*, *uge*, *wabG*) の特定を行った。また、CTX-M-15 型 ESBL 産生株に対してはプラスミドレプリコンタイピングを行った。

ESBL 遺伝子の保有数および Inc グループの保有数と薬剤感受性の相関についてはカイ二乗検定、過粘稠性株と非過粘稠性株における結果の差異についてはフィッシャーの正確確立検定により検討した。

【結果】 今回の研究における対象株はセフメタゾール (1/94, 1.1%), イミペネム (8/94, 8.5%), アミカシン (9/94, 9.6%), メロペネム (10/94, 10.6%) への耐性率は低水準であった。一方でシプロフロキサシン (81/94, 86.2%), テトラサイクリン (76/94, 80.9%), ナリジクス酸 (74/94, 78.7%) など複数の薬剤に対して高い耐性を示した。ESBL 遺伝子型では CTX-M-15 型が最も多く検出され、84 株 (89.4%) でみられた。遺伝子を 1 つ保有する株は 35 株 (37.2%), 2 つの株は 37 株 (39.4%), 3 つの株は 20 株 (21.3%) であったが、ESBL 遺伝子の保有数と薬剤感受性の結果に相関はみられなかった ( $p > 0.05$ )。ストリングテストにより 16 株 (17.0%) が過粘稠性株と判定され、すべての株が莢膜粘稠性に関する *rmpA* を保有していた。LPS に関連する *wabG* や *uge*, 接着因子である *fimH* はそれぞれ 13 株 (81.3%), 12 株 (75.0%), 9 株 (56.3%) で確認された。CTX-M-15 型 ESBL 産生株においてプラスミドレプリコンタイピングの結果, IncF (40/84, 47.6%), IncY (27/84, 32.1%), IncL/M (9/84, 10.7%), IncN (8/84, 9.5%) が複数株で確認された。プラスミド型が検出されなかった株は 24 株 (28.6%), 1 つ検出された株は 31 株 (36.9%), 2 つの株は 17 株 (20.2%), 3 つ以上の株は 12 株 (14.3%) であったが、プラスミド型の検出数と薬剤感受性の結果に相関はみられなかった ( $p > 0.05$ )。過粘稠性株と非過粘稠性株について薬剤感受性率, ESBL 遺伝子型の保有率に有意な差はみられなかったが、プラスミド型である IncL/M の保有率が過粘稠性株で有意に高いという統計結果が得られた ( $p = 0.0024$ )。

【考察】 本研究の対象株である尿路感染症由来 ESBL 産生株は複数の薬剤に高い耐性を示したが、2005年に同病院で採取された株 ( $n = 69$ ) の耐性率と比較するとシプロフロキサシンで 54.2% から 86.2%, テトラサイクリンで 68.1% から 80.9% と上昇傾向にあった<sup>1)</sup>。ESBL 遺伝子型についてはインドネシアでも世界の傾向と同じく

CTX-M-15 型が最も多く検出され、2005 年に同病院で採取された株の保有率と比較すると 55.6%から 89.4%と上昇傾向にあった<sup>1)</sup>。インドネシアで分離された菌株についてプラスミドレプリコンタイピングを行ったのは本研究が初めてであり、IncF がほぼ半数の株で確認されたが、このプラスミドの拡散がインドネシアにおける CTX-M-15 型 ESBL 産生株の増加に関連していると考えられた。また莢膜粘稠性に関連する *rmpA* はプラスミドにより伝播することが報告されており、統計の結果から IncL/M が関連している可能性が考えられる<sup>2)</sup>。

今回の研究により、対象株での薬剤耐性率の上昇や複数の病原性遺伝子の検出が確認された。インドネシアにおいて ESBL 産生 *K. pneumoniae* は脅威となりうることが推察されるため、臨床における認識を高めていくことが重要であると考ええる。

利益相反申告：申告すべきものなし。

#### 【参考文献】

- 1) Severin J A, Mertaniasih N M, Kuntaman K, Lestari E S, Purwanta M, Lemmens-Den Toom N, et al: Molecular characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Surabaya, Indonesia. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 465-9
- 2) Struve C, Roe C C, Stegger M, Stahlhut S G, Hansen D S, Engelthaler D M, et al: Mapping the evolution of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. mBio 2015; 6: e00630-15