The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	日本における基質拡張型β-lactamase産生菌の発生動向調査と抗菌化学療法に関する研究
Author(s)	中村, 竜也
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/54701
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【11】

氏　　名	中　村　竜　也（なか むら たつ や）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学 位 記 番 号	第　２５７４３　号
学位授与年月日	平成25年１月22日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 名	**日本における基質拡張型β-lactamase産生菌の発生動向調査と抗菌化学療法に関する研究**
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　松浦　成昭 （副査） 教　授　三善　英知　　教　授　戸邉　　亨

論 文 内 容 の 要 旨

〔　目　　的　〕

1999年3月、日本で初めてのSHV型Extended-spectrum β-lactamases（ESBLs）産生*Escherichia coli*による感染症例を報告した。当時、欧米ではすでに問題となりつつあり、Outbreakなどが相次いで報告されていた。ESBL産生遺伝子の特徴は広域β-ラクタム系薬を加水分解し，その遺伝子がプラスミド上に存在することである。そのため、菌種を越えて拡散する可能性があるため，ESBL産生菌の疫学的研究をすることは、臨床治療上ならびに院内感染制御上重要である。

日本におけるESBL産生菌の動向調査の報告は各施設における検出率などは散見されるが、地域における検出動向や長期間における推移の疫学調査を実施したものはない。

また、耐性菌の多くは血流感染症なども重症疾患で問題となるため、その検出背景調査や有効な抗菌薬の抗菌力を検討しておくことが重要である。

本研究は，日本におけるESBL産生菌感染症の検出、血液からの腸内細菌における各種β-ラクタマーゼ産生菌の検出動向、ESBL産生*E.coli*に対する抗菌力の検討およびESBL産生菌の疫学調査を行い、臨床治療および院内感染対策に貢献することである。

〔　方法ならびに成績　〕

SHV-型ESBL産生菌による感染症例を検出し、日本における本型の感染症例の報告としては、国内で最初のものであった。国内ではCTX-M型のβ-ラクタマーゼを産生する *E.coli* や *Klebsiella pneumoniae* が各地から分離されているが、今回の症例により関西地区にもSHV型ESBLを産生するCAZ耐性 *E.coli* が存在することが確認された。また、隣国の韓国でも、同

時期にSHV-12が分離されている。これらの事実は、今後、日本においても欧米と同様にESBL産生菌の動向に注意を払って行く必要があることを示している。感染症例としては最も腸内細菌が関与するであろう腹腔内感染症より分離された。このことは今後の動向によっては術後感染などで治療が難渋化する症例が増加することが予想される。したがって、ESBL産生菌による感染症であることの早期発見が、適切な治療に結びつくと考えられる。

1991 年から2000 年の10 年間に血液培養から検出された腸内細菌科329 株について，β−ラクタム薬耐性機序に関する解析を行った。薬剤感受性試験の結果は*E. coli*，*K. pneumoniae*では第3 世代以降のセフェム系薬剤やカルバペネム系薬剤のMIC90 が0.5μg／mL 以下と良好な感受性を示した。一方で、*Enterobacter cloacae*，*Citrobacter freundii*，*Serratia marcescens*では第3 世代セフェムはやや劣るものの，第4 世代薬やカルバペネム系薬は比較的良好であった。菌種別の耐性率ではceftazidimeで比較するとE. cloacae がもっとも高く50.5% であった。Double−disk synergy test（DDST）試験陽性は19 株，2−mercapto propionic acid test（2−MP）陽性は5 株存在し，耐性遺伝子はExtended spectrumβ−lactamase（ESBL）産生遺伝子CTX−M 1／3 型が19 株中18 株検出され，metallo−β−lactamase（MBL）産生菌は5 株すべてIMP−1 型であった。また，1991 年に検出された*K.pneumoniae*ではSHV 型ESBL 産生菌の存在が確認された。臨床背景調査では基礎疾患として悪性腫瘍や脳血管障害などの比較的重症例が多く，全例でIVH カテーテルが挿入されていた。ESBL 産生菌検出患者ではカルバペネム系やアミノ配糖体薬の投与で，MBL 産生菌検出患者ではaztreonam の投与で臨床症状が改善され，治療効果が期待される結果であった。本検討では、敗血症患者からもESBL産生菌が検出され、重要感染症における関与も確認された。また、1991年にはESBL産生株が存在したことも明らかとなった。

ESBL産生菌はその基質特異性からペニシリン系、セファロスポリン系、モノバクタム系には耐性を示すことが知られている。そのため、有効薬剤が限られたものに限定される。本検討ではESBL産生*E.coli*に対するカルベペネム系およびニューキノロン系薬の有効性についてPK/PD理論に基づくモンテカルロシミュレーションを使用して評価した。PK/PDパラメータは、カルバペネム系はTAM%を使用しそのターゲット値を40%とした。ニューキノロン系はAUC/MICを使用し、そのターゲット値を>125とした。薬剤感受性はカルベペネム系ではIPM以外はMIC50で0.03μg/mlと低い値を示した。 一方、ニューキノロン系薬ではMIC50が1〜2μg/mlとカルバペネム系に比べて高値を示した。モンテカルロシュミレーションによるカルバペネム系薬剤のPK/PDターゲットに対する達成率は、通常投与量×2回でBIPM 99.09%, MEPM 99.60%, DRPM 95.03%とIPM以外は良好な達成率であった。ニューキノロン系薬では、最も達成率が高いものでもPZFX 41.05%であった。今回、ESBL産生*E.coli*についてモンテカルロシュミレーション法用いてカルバペネム系およびニューキノロン系薬剤のPK/PDターゲット値に対する達成率を求めた。ESBL産生*E.coli*に対する感染症治療はカルバペネム系薬剤がより有効である結果であった。

本調査は、日本の近畿地区におけるESBL産生*E.coli*、*Klebsiella* spp.、*Proteus mirabilis*の分子疫学とその背景調査を行った。 2000年から2009年の10年間で、*E.coli* 669株（2.80%）検出された。検出率は、*E.coli*で2000年0.24%であったのに対して、2009年7.25%と大幅に増加した。また、*K.pneumoniae*で0%から2.44%、*K.oxytoca*で0%から1.18%の増加であった。*P.mirabilis*は2004年からの調査で、6.97%から12.85%と増加した。最も多く検出された遺伝子型は*E.coli*でCTX-M9型374株（1.57%）、*K.pneumoniae*でCTX-M2型38株（0.34%）、*P.mirabilis*はCTX-M2型で79株（0.7%）であった。世界的な拡散が問題となっている*E.coli* CTX-M15 O25:H4 ST131 株は2007年に初めて検出され、以後3年間で16株（1.0%）検出された。レプリコンタイプは、*E.coli*ではIncF groupが多くを占め、特にFIBが466株（69.7%）で検出された。平均のプラスミド取得数は1〜1.84%であり、複数のタイプを保有していた。*K.pneumoniae*では47株（55.3%）がNタイプ、*P.mirabilis*では77株（96.3%）がInc Tであった。経口抗菌薬に対する感受性ではLevofloxacinの感受性率が*E.coli*で 32.2%, *K.pneumoniae*で86.9%、*P.mirabilis*で15.2%と菌種により差があった。本調査において、日本におけるESBL産生*E.coli*、*Klebsiella* spp.、*P.mirabilis*の疫学的な背景を示すことができたと考える。腸内細菌におけるβラクタム系薬耐性は様々な遺伝子が知られており、世界的にも重要な耐性菌の報告が相次いでいる。今後も、ESBL産生菌を中心に各種耐性菌に対するサーベイランスの強化を行い、その拡散を予防する必要がある。

本研究により，ESBL産生菌に対する感染症例の臨床背景、経口薬および注射薬の各種抗菌薬の抗菌力、日本におけるESBL産生菌の検出動向と遺伝子型が明らかとなった。日本においてESBL産生菌の最初の検出からおよそ10年後には10%にもおよぶ検出率となることが明らかとなり、耐性菌の拡散の動向を把握することができた。また、近年様々な耐性菌による感染症例や病院内感染例が報告される中で、新しい遺伝子型の耐性菌も問題となっている。本研究はそれらの新しい遺伝子型の耐性菌の動向予測の参考になると思われる。加えて、ESBL産生菌は病院内感染だけでなく、市中においても広がりを見せており、抗菌薬の選択に難渋することとなっている。本研究では、経口抗菌薬および注射薬の抗菌力を把握することができ、今後の抗菌薬適正使用に貢献できるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

ESBL産生遺伝子の特徴は広域β-ラクタム系薬を加水分解し，その遺伝子がプラスミド上に存在することである。そのため、菌種を越えて拡散する可能性があるため，ESBL産生菌の疫学的研究をすることは、臨床治療上ならびに院内感染制御上重要である。本研究の目的は，日本におけるESBL産生菌感染症の検出、血液からの腸内細菌における各種β-ラクタマーゼ産生菌の検出動向、ESBL産生*E.coli*に対する抗菌力の検討およびESBL産生菌の疫学調査を行い、臨床治療および院内感染対策に貢献することである

本研究では近畿地区におけるESBL産生*E.coli*、*Klebsiella* spp.、*Proteus mirabilis*の分子疫学とその背景調査を行った。 2000年から2009年の10年間で、*E.coli* 669株（2.80%）検出され、検出率は2000年0.24%から2009年7.25%と大幅に増加した。また、*K.pneumoniae*で0%から2.44%、*K.oxytoca*で0%から1.18%、*P.mirabilis*は6.97%から12.85%と増加した。最も多く検出された遺伝子型は*E.coli*でCTX-M9型374株（1.57%）、*K.pneumoniae*でCTX-M2型38株（0.34%）、*P.mirabilis*はCTX-M2型で79株（0.7%）であった。世界的な拡散が問題となっている*E.coli* CTX-M15 O25:H4 ST131 株は2007年に初めて検出され、以後3年間で16株（1.0%）検出された。レプリコンタイプは、*E.coli*ではIncF groupが多くを占め、特にFIBが466株（69.7%）で検出された。平均のプラスミド取得数は1〜1.84%であり、複数のタイプを保有していた。*K.pneumoniae*では47株（55.3%）がNタイプ、*P.mirabilis*では77株（96.3%）がInc Tであった。経口抗菌薬に対する感受性ではLevofloxacinの感受性率が*E.coli*で 32.2%, *K.pneumoniae*で86.9%、*P.mirabilis*で15.2%と菌種により差があった。本調査において、日本におけるESBL産生*E.coli*、*Klebsiella* spp.、*P.mirabilis*の疫学的な背景を示すことができたと考える。腸内細菌におけるβラクタム系薬耐性は様々な遺伝子が知られており、世界的にも重要な耐性菌の報告が相次いでいる。今後も、ESBL産生菌を中心に各種耐性菌に対するサーベイランスの強化を行い、その拡散を予防する必要がある。本研究により，ESBL産生菌に対する感染症例の臨床背景、経口薬および注射薬の各種抗菌薬の抗菌力、日本におけるESBL産生菌の検出動向と遺伝子型が明らかとなった。日本においてESBL産生菌の最初の検出からおよそ10年後には10%にもおよぶ検出率となることが明らかとなり、耐性菌の拡散の動向を把握することができた。また、近年様々な耐性菌による感染症例や病院内感染例が報告される中で、新しい遺伝子型の耐性菌も問題となっている。本研究はそれらの新しい遺伝子型の耐性菌の動向予測の参考になると思われる。加えて、ESBL産生菌は病院内感染だけでなく、市中においても広がりを見せており、抗菌薬の選択に難渋することとなっている。本研究では、経口抗菌薬および注射薬の抗菌力を把握することができ、今後の抗菌薬適正使用に貢献できるものと考えられる。

以上のことにより、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる