

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2009

課題番号：18590539

研究課題名 (和文) 院内感染防御のための臨床分離細菌の分子疫学解析

研究課題名 (英文) Molecular epidemiological analysis of the clinically isolated bacteria for the measurement of nosocomial infections

研究代表者

五味邦英 (GOMI KUNIHIDE)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：60053980

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：臨床検査医学、院内感染

1. 研究計画の概要

医療の高度化にともない、医療行為関連感染症の増加が問題となっている。原因には、MRSA、緑膿菌、セラチア、エンテロバクター、クレブシエラ、大腸菌が挙げられ、それぞれの薬剤耐性化が顕著である。これら耐性菌の院内定着と拡大を防止する目的で、菌のゲノム型と抗菌薬耐性遺伝子の解析による分子疫学を行う。対象は、定点観測としては、一定期間に連続して検出された株のすべて、また、アウトブレイク時には、関連株を収集して解析を行う。

2. 研究の進捗状況

薬剤耐性菌の耐性機構とそれらの分子疫学解析を順次行った。

平成 18 年度は、腸内細菌のメタロβラクタマーゼ保有の検討を行った。

平成 19 年度は、ヘモフィルスインフルエンザのペニシリン耐性機構の解析と拡張基質方βラクタマーゼ (ESBL) 産生株の保存中に耐性を失う現象の解析を行った。

平成 20 年度は、多剤耐性エンテロバクターの耐性機構の解析を行った。

また、MRSA についても、期間中にリネゾリド耐性株が臨床分離され、その臨床背景と耐性の分子機構の解析を行った。

3. 現在までの達成度

それぞれの年度において、解析結果をまとめて論文発表あるいは学会発表を行った。

平成 18 年度：2005 年 1 月～12 月に昭和大学病院で臨床検体から分離された腸内細菌

1950 株を対象としたメタロβラクタマーゼの検索では、エンテロバクターやセラチアなど 10 株に保有が証明された。メタロβラクタマーゼ遺伝子は IMP-1 と IMP-11 の 2 種が検出され、侵淫経路が複数であることが示された。また、異なる時期に検出されたメタロβラクタマーゼ保有セラチアのゲノム型解析により、同一のゲノム型を有す株が検出され、これらが院内に定着していることが示唆された。

平成 19 年度：昨今急速に抗菌薬耐性が進行しているヘモフィルスインフルエンザの耐性機構を解析した。薬剤感受性については、2004 年 6 月から 2005 年 3 月に分離された 481 株を解析した。481 株のうち 208 株 (43%) がβラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性ヘモフィルスインフルエンザ (BLNAR) 株であった。ヘモフィルスインフルエンザは 6 歳以下および 60 歳以上の高齢者で検出され、このうち、BLNAR は 6 歳以下の小児で高頻度に検出された。臨床分離の BLNAR の耐性機構の解析では、これまでに報告されている複数箇所のペニシリン結合蛋白遺伝子 (ftsI) 変異が、種々のパターンで検出され、また新規の変異も複数箇所に検出された。さらにアンピシリン感受性株の一部にも ftsI 遺伝子変異が検出されたことから、βラクタム薬における MIC が少しでも上昇した際には ftsI 遺伝子変異を解析する必要があると考えられた。

平成 19 年には、ESBL 産生株を後の解析目的で保存を行うことで、その形質が変化してしまうことがあることを報告した。臨床検査における薬剤耐性菌の判定は、初代培養で行

い、分子疫学解析は保存株で行われるため、混乱が生じる。保存後の解析に問題提起を行った。

平成 20 年度：2008 年 4 月～6 月の間に分離された 35 株の多剤耐性エンテロバクターの抗菌薬耐性機構を解析した。エンテロバクターは菌が本来保有する AmpC 型 βラクタマーゼの過剰発現により βラクタム剤に対し高度耐性を示すことがあるが、これに加え、ESBL 遺伝子やメタロ βラクタマーゼ遺伝子を保有している可能性がある。解析の結果、イミペネム耐性株のすべてがメタロ βラクタマーゼを保有すること、また、感受性株の一部にもメタロ βラクタマーゼが存在し、これらが、高度耐性株になりうることが示唆された。検出されたメタロ βラクタマーゼ遺伝子は IMP-1 と IMP-11 の 2 種が検出された。ESBL 遺伝子については、CTX-M3 と CTX-M14 の 2 種が検出された。CTX-M3 と IMP-1 の 2 つを保有する株も 1 株存在した。高度耐性の原因となる ESBL とメタロ βラクタマーゼが広範に侵淫している現象が明らかとなった。

4. 今後の研究の推進方策

抗菌薬耐性は、新規の遺伝子あるいは遺伝子変異の関与が加わり、複雑化していく。今後も、耐性遺伝子の解析を「定期的」および、「アウトブレイク時」に、上記菌種に加え、現状で抗菌薬耐性化が顕著であり且つ多剤耐性化が進行している緑膿菌、大腸菌、クレブシエラ、MRSA について遂行する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. 黒田高明、福地邦彦：昭和大学病院におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出率と耐性遺伝子の分析．昭和医学会雑誌 68(1):55-60.2008

2. Md. Shafiqur Rahman, Katsumi Mizuno, Kunihiko Fukuchi, Kazuo Itabashi
Investigation of the origin of MRSA Infection with Pulsed Field Gel Electrophoresis in the NICU
Showa University Journal of Medical Sciences 20(1):41-47. 2008

3. 山口史博、黒田高明、安原努、和久田梨香、福地邦彦、五味邦英
昭和大学病院における b-lactamase 非産生 ampicillin 耐性 Haemophilus influenzae の検出状況および PBP3 遺伝子解析
臨床病理 56(8)662-670. 2008

[学会発表] (計 5 件)

1. 伊藤里歩、和久田梨香、陳 戈林、福地邦彦、高木康：保存中に ESBL 表現型を失った CTX-M 保有 E. coli について

第 19 回日本臨床微生物学会総会 2008 東京
日本臨床微生物学会総会 プログラム・抄録集 Vol.17 No.4 2007 p.142

2. 二木芳人、小司久志、吉田耕一郎、黒川真嗣、足立満、福地邦彦、中根香織、和久田梨香

リネゾリド耐性 MRSA の臨床分離とその背景因子．第 56 回日本化学療法学会総会 2008,6 岡山 第 56 回日本化学療法学会総会特集号 vol.56 supplement-A 2008 p.192

3. 松平真悟、仲間恵美子、原田裕子、峰村純子、福地邦彦、木村聡

2 つの基幹病院における緑膿菌の薬剤感受性
第 55 回日本臨床検査医学会総会 名古屋 2008,11 臨床病理 vol.56 補冊 p.284

4. 松尾奈々子、安原努、陳 戈林、和久田梨香、福地邦彦、五味邦英

耐性 Enterobacter Cloacae が保有するメタロ βラクタマーゼの解析
第 55 回日本臨床検査医学会総会 名古屋 2008,11 臨床病理 vol.56 補冊 p.285

5. 杉本太路、陳 戈林、仲間恵美子、福地邦彦、木村聡

当院におけるメタロ βラクタマーゼ産生菌検出症例の臨床的背景
第 55 回日本臨床検査医学会総会 名古屋 2008,11 臨床病理 vol.56 補冊 p.286

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]