

当院における *Escherichia coli* ESBL 産生菌の検出状況

—小児科および泌尿器科について—

◎隈元 亜依¹⁾、宮本 豊一¹⁾、江口 寿美枝²⁾、守谷 幹夫²⁾、岡野 優衣²⁾、鈴木 博幸²⁾、桜井 庸晴¹⁾
川崎市立多摩病院¹⁾、LSI メディエンス 川崎市立多摩病院ラボ²⁾

【目的】近年増加している多剤耐性菌の中でも ESBL 産生菌の報告は多く、持ち込み事例による伝播が院内感染対策の重要な位置を占めている。当院において検出率が増加傾向にあり、かつ年齢層の異なる小児科と泌尿器科について検討したので報告する。

【対象】2008年1月から2017年12月までに小児科、泌尿器科検体から分離された ESBL 産生菌 162 株 105 症例のうち、*E. coli* ESBL 計 134 株 91 症例を対象とした。

【方法】電子カルテや ICT 活動記録等により年次別検出動向、検体割合、年齢・性別、検体採取時期、薬剤感性率、継続検出例の患者背景等について検討を行った。菌種同定・薬剤感受性検査は、MicroScan WalkAway40Si（ベックマンコールター）、確認試験はシカベータテスト、AmpC/ESBL 鑑別ディスク（関東化学）を用いた。

【結果】検出件数は小児科で平均 3.2 件（全 *E. coli* に占める割合は平均 5%）、泌尿器科では平均 10.2 件（同 18%）で、両科とも 90%以上が尿検体で、血液培養からは泌尿器科の 6%のみであった。男女比は小児科 3:1、泌尿器科 1:2

であり、小児科の約 75%が 1 歳未満、泌尿器科の約 70%が 70 歳以上であった。また検体の採取時期は入院時検体が小児科の約 60%、泌尿器科は約 15%であった。薬剤感性率の平均は LVFX が小児科で約 60%、泌尿器科は約 3%となり、ST 合剤は両科とも 40~50%であった。継続検出患者は、小児科は単純性尿路感染症であるが、泌尿器では複雑性尿路感染症が多かった。

【まとめ】泌尿器科の検出件数および全 *E. coli* に占める割合は小児科の約 3 倍であり、基礎疾患の有無や社会環境への曝露機会の多さに起因すると推察される。経口抗菌薬の感性率は ST 合剤が小児科で低下傾向にあり、泌尿器科では LVFX が約 3%と低値であったが、Empiric な処方が多く適正な感受性検査が必須と考える。患者背景や診療科特性を把握し、持込事例による院内伝播を制御する検査体制の構築が重要である。今回は患者背景等に差を認めた 2 科を検討したが、他科や他 ESBL 産生菌についても検討を継続し院内感染対策に繋げたい。

連絡先 044-933-8111(内線 3244)

アモキシリン/クラバン酸耐性 *Moraxella catarrhalis* が有する耐性機構の解析

◎太田 彩花¹⁾、大塚 武²⁾、長谷川瑛美³⁾、笠井 彩子⁴⁾、山田 景土⁵⁾、齋藤 良一¹⁾
東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科¹⁾、千葉市立海浜病院²⁾、東京医科歯科大学医学部保健衛生学科³⁾、東京都立多摩総合医療センター⁴⁾、東邦大学医療センター大森病院⁵⁾

Moraxella catarrhalis は呼吸器感染症などの起因菌として知られ、臨床分離株の 90%以上はペニシリン系薬に耐性を示すことから、本菌が関与する感染症にはアモキシリン/クラバン酸 (AMPC/CVA) といった β -ラクタマーゼ阻害剤配合薬が使用される。我々のグループでは、極めて珍しい AMPC/CVA 耐性 *M. catarrhalis* (KH2337 株) を分離し、既に症例報告を行った。本研究では、KH2337 株の AMPC/CVA 耐性化に関与する分子機構を解析した。使用菌株は、AMPC/CVA 感性株の ATCC25238 (標準菌株)、ATCC49143 (標準菌株)、Mc19 株 (臨床分離株)、および AMPC/CVA 耐性株である KH2337 株を用いた。AMPC/CVA 感性株と KH2337 株について *M. catarrhalis* のペニシリン系薬標的部位と推定される細胞壁合成に関わる酵素 (FtsI、PBP1A および PBP1B) のアミノ酸配列の比較を行った結果、KH2337 株では AMPC/CVA 感性株と比較して、FtsI (652 残基) では 11 残基、PBP1A (786 残基) では 20 残基、PBP1B (814 残基) では 4 残基でのアミノ酸置換を認めた。さらに FtsI と PBP1A における置換のうち、数箇所

がペニシリン系薬の結合への関与が考えられている部位 (KTG、SXXK、SXN motif) の近傍に存在することが明らかとなった。KH2337 株に特異的に認められたアミノ酸変異が AMPC/CVA 耐性化に関与するか確認するため、KH2337 株の *ftsI*、*pbp1A*、*pbp1B* 遺伝子の各 PCR 断片を用いて形質転換実験を行った。得られた形質転換体の AMPC/CVA MIC は、親株と比較して 4 倍以上の上昇を認めた。以上より、*M. catarrhalis* KH2337 株において、FtsI、PBP1A または PBP1B のアミノ酸置換が AMPC/CVA 耐性化に関与することが示唆された。

会員外共同研究者：名古屋大学大学院医学系研究科 木村幸司、和知野純一；熊本大学安全センター 山口佳宏
発表者連絡先： mt170011@tmd.ac.jp, 03-5803-4515 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 分子病原体検査学分野 太田彩花)

Clostridium difficile の増殖、毒素産生および芽胞形成に対する胆汁酸の影響

◎白井雪乃¹⁾、上市 裕子²⁾、内田 のぞみ¹⁾、園部 一成³⁾、齋藤 良一¹⁾
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科¹⁾、東京大学医学部附属病院²⁾、東京医科歯科大学医学部附属病院³⁾

Clostridium difficile は芽胞を形成する偏性嫌気性グラム陰性桿菌で、健常成人の数%が保有する。ヒト腸管内の正常細菌叢は抗菌薬等により共生バランスが乱れた際、過剰に増殖した *C. difficile* から産生される大量の毒素 (Toxin A や Toxin B) により *C. difficile* 感染症を引き起こす。一方、胆汁酸は腸管内 *C. difficile* の生活環において重要な役割を果たすことが知られており、これまでに *C. difficile* 感染症を発症させたマウスにおいて腸管内の二次胆汁酸の割合が減少することや、二次胆汁酸のデオキシコール酸 (DCA) が栄養体の増殖を抑制することなどが報告されている。しかし、胆汁酸が本菌の病原性や芽胞形成などの代謝調整制御に及ぼす影響など依然として不明な点が多い。そのため本研究では DCA が *C. difficile* の増殖能、毒素産生能および芽胞形成能に与える影響を解析した。まず、異なる濃度の DCA を添加した BHIS 液体培地で 24 時間培養した結果、DCA は濃度依存的に栄養体の発育を抑制し、0.05%DCA 含有培地では発育が完全に抑制された。また、BHIS 液体培地の培養上清を用いて細胞傷害性試験を行った結果、DCA の添加により細胞生

存率が上昇傾向を示し、栄養体の毒素産生能が低下した。さらに、芽胞形成解析用の培地で 24 時間培養した菌体の形態を蛍光顕微鏡下で観察した結果、DCA の添加により芽胞形成率が減少した。加えて、主要な Toxin B をコードする遺伝子 *tcdB* と、芽胞形成のマスターレギュレーターである *Spo0A* をコードする遺伝子 *spo0A* の発現量を解析した結果、どちらの遺伝子も DCA の添加により菌体内転写レベルが減少し、表現型の結果と一致するものであった。以上の結果より、二次胆汁酸の DCA は本菌の増殖能だけでなく、毒素産生能や芽胞形成能も抑制することが明らかとなり、ヒト腸管内 DCA 量の減少が *C. difficile* 感染症の発症に関与する可能性が示唆された。(会員外共同研究者：東京医科歯科大学医学部附属病院検査部 東田修二、東京大学医学部附属病院感染症内科 奥川 周)
連絡先 03-5803-4515