



Acinetobacter 属の薬剤耐性機序～世界初の報告

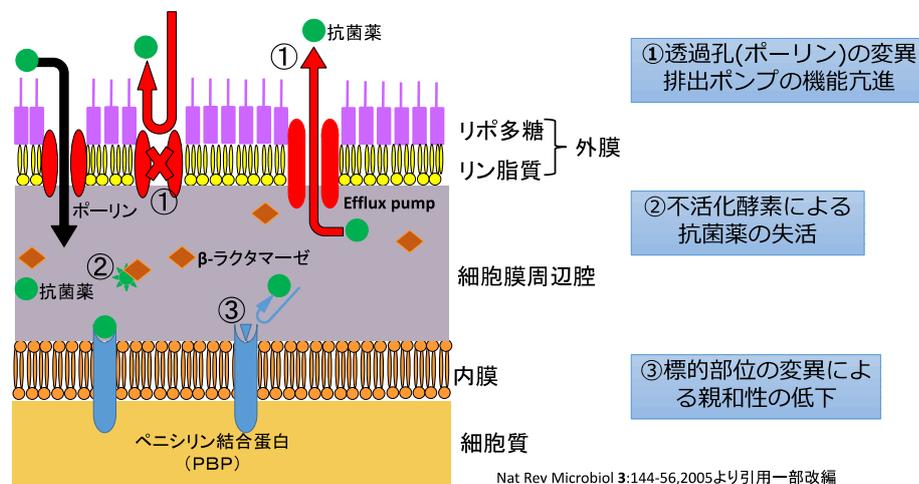
東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野
遠藤史郎(宮城県 21 期)

私は 1998 年に自治医大を卒業後、宮城県内で内科医として勤務した後、2007 年に東北大学大学院に入学し、*Acinetobacter* 属の研究を続けてまいりました。当時は国内でのアウトブレイクなどもなく、*Acinetobacter* 属はほとんど注目されておりました。しかしながら、私の所属している教室の賀来教授による指導下、*Acinetobacter* 属の薬剤耐性に関する分子疫学的研究が始まりました。ようやく研究結果が出てきた 2009 年に国内の大学病院における本菌のアウトブレイクがメディアなどを通じて報道され、*Acinetobacter* 属への注目度が高まりました。



Acinetobacter 属のカルバペネム系薬に対する主な薬剤耐性メカニズム (図 1) として、1. 菌体内の抗菌薬の減少 (透過孔の変異、排出ポンプの機能亢進)、2. 抗菌薬の不活化 (カルバペネマーゼによる加水分解)、3. 標的部位の変異 (ペニシリン結合蛋白の変異) などが挙げられますが、これらの中でもカルバペネマーゼ産生による耐性は最も重要な耐性機序であると言われています。カルバペネマーゼは、臨床的に切り札的な抗菌薬であるカルバペネム系薬を良好な基質として加水分解し、さらにはペニシリン系薬やセフェム系薬をも加水分解可能であるため、治療に与える臨床的影響は極めて大きいと考えられています。私の研究の 1 つが 2012 年 10 月に第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会にて、日本化学療法学会東日本支部会長賞 (受賞タイトル : IMP-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter ursingii* from Japan.) を頂くことができましたので、その概要に関して、報告させていただきます。

(図1) β-ラクタム系薬に対する3つの耐性機構



Acinetobacter 属に関する詳細は不明な点が多い。現在、*Acinetobacter* 属は分子疫学的手法により、およそ 33 の菌種が同定されている。一般的に *Acinetobacter* 属の中で臨床的に分離される頻度が高い菌種

は *A. baumannii* と言われている。しかしながら、*Acinetobacter* 属は菌種間での生化学的性状が酷似しているため、日常の微生物検査室でのルーチン業務では菌種レベルまで同定するのは困難であり、現実的には *Acinetobacter* 属または *A. baumannii* complex として報告しているのが実情である。近年、研究レベルでは遺伝子解析により正確な菌種レベルでの同定がなされるようになってきた。*Acinetobacter* 属のカルバペネム系薬への耐性機序としては *A. baumannii* に代表される OXA type- β -lactamase 産生によるものが知られている。一方、カルバペネム系薬へ耐性を示す *A. baumannii* 以外の *Acinetobacter* 属の報告は少なく、その詳細も不明な点が多い。今回我々は、血液培養からカルバペネム系薬に耐性を示す *Acinetobacter ursingii* を分離し、その耐性機序の解析を行ったので報告する。

菌種レベルの同定は、RNA polymerase β -subunit (*rpoB*) gene の Zone1, Zone2, および、フランクリングスパーサーである *rpIL-rpoB*, *rpoB-rpoC* をシークエンス解析し、BLAST:version2.2.26

(<http://blast.ddbj.nig.ac.jp/top-j.html>) を用いることで行った。MIC は CLSI に準拠した寒天平板希釈法で行った。耐性遺伝子の解析は OXA type- β -lactamase として OXA-51-like, OXA-23-like, OXA-24-like, OXA-58-like を PCR にて検索し、OXA 遺伝子保有株に関しては IS*Aba1*, IS*Aba2*, IS*Aba3*, IS*18* との関連について PCR を行った。さらに metallo- β -lactamase として IMP-1, -2, VIM, SIM, NDM-1 を、さらに porin の影響を検討するために *carO* に関して PCR を行った。加えて、DNA シークエンス解析による OXA type- β -lactamase, metallo- β -lactamase の型別も行った。

カルバペネム系薬へ耐性を示した *A. ursingii* が分離された症例は、大動脈解離のため緊急手術が施行された症例であった。基礎疾患として糖尿病、高血圧、慢性腎不全（血液透析）があり、担癌状態であった。術後 6 日目、ICU 入室中に血液培養からカルバペネム系薬耐性の *A. ursingii* が分離された。医療デバイスとして中心静脈カテーテル、末梢静脈カテーテル、尿道カテーテル、気管内挿管チューブが挿入されていた。

本菌のイミペネムの MIC は 32 μ g/ml、メロペネムの MIC は 32 μ g/ml であった。また、OXA-58-like, IMP-1 が陽性であった。DNA シークエンス解析の結果 OXA-58, IMP-1 であった。OXA-58 は IS との関連性はなかった。また、*carO* は陰性であった。*carO* 陰性は porin の発現減少の可能性を示唆する所見であることから、本菌のカルバペネム系薬への主な耐性機序は IMP-1 と *carO* 遺伝子発現の減少が関与している可能性が考えられた。カルバペネム系薬へ耐性を示した *A. ursingii* の分離報告は本報告が世界で初の報告である。*Acinetobacter* 属の菌種レベルにおける正確な同定は疫学上も非常に重要な知見と考えられた。

！！地域医療オープン・ラボNews Letter原稿募集！！

地域医療オープン・ラボでは、自治医大の教員や卒業生の研究活動を学内外へ発信するために、「自治医科大学地域医療オープン・ラボNews Letter」を定期的に発行しています。

<http://www.jichi.ac.jp/openlab/newsletter/newsletter.html>

- ☆ 自治医大の教員や卒業生の研究活動をご紹介ください
- ☆ 自薦・他薦を問いません
- ☆ 連絡先:地域医療オープン・ラボ openlabo@jichi.ac.jp

[発行]自治医科大学大学院医学研究科
地域医療オープン・ラボ運営委員会
事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
TEL 0285-58-7044/FAX 0285-44-3625/e-mail openlabo@jichi.ac.jp
<http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.htm>