

福岡医発第358号(地)
令和3年4月28日

各医師会長 殿

福岡県医師会
会長 松田 峻一良
(公印省略)

「病原微生物検出情報(2021年3月号)」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

URL : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 橋本朋也
会長 島田昇二郎

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.42 No. 3 (No.493)

2021年 3 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

アシネトバクター属菌の薬剤耐性機構と検査 3, 海外における MDRA の現状—特にアジアでの状況について 4, 輸入型薬剤耐性菌に対する伝播防止の取り組みについて 5, 解説: *Acinetobacter bereziniae* 7, TMB-1 メタロ-β-ラクタマーゼ産生 *Acinetobacter pittii* を検出した 1 例 8, JANIS データからの知見 10, 薬剤耐性アシネトバクター感染症の治療 11, 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 ゲノム情報による分子疫学調査 (2021 年 1 月 14 日現在) 13, 保育所における亜テルル酸塩感受性腸管出血性大腸菌 O103 の集団感染事例—大阪市 16, 小児慢性的インフルエンザ菌感染症患者より分離された本邦初の a 型インフルエンザ菌—東京都 17

本誌に掲載された統計資料は、1) 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所、地方衛生研究所、厚生労働省医薬・生活衛生局、検疫所。

〈特集〉 薬剤耐性アシネトバクター感染症

アシネトバクター属菌は、ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌であり、日和見感染症の起因菌となる。感染防御機能が低下した患者などに、肺炎などの呼吸器感染症、尿路感染症、手術部位や外傷部位の感染症、カテーテル関連血流感染症、敗血症など、多彩な感染症を起こす。

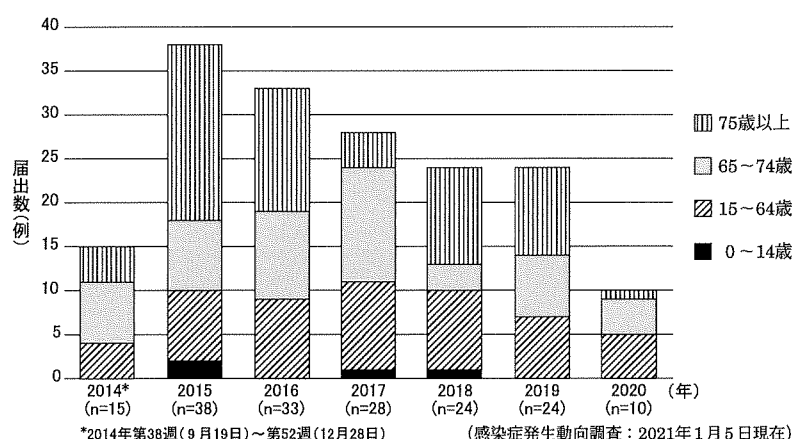
薬剤耐性アシネトバクター感染症は、2011 (平成 23) 年 2 月から感染症法に基づく 5 類定点把握疾患となり、2014 (平成 26) 年 9 月より 5 類全数把握対象疾患となった。感染症法上の定義は、広域β-ラクタム剤、アミノ配糖体、フルオロキノロンの 3 系統の薬剤に対して耐性を示すアシネトバクター属菌による感染症の総称である。届出のために必要な検査所見には、この 3 系統の薬剤としてイミペネムなど (カルバペネム系)、アミカシン (アミノグリコシド系)、シプロフロキサシンなど (フルオロキノロン系) に対する耐性の判定条件が定められている。届出対象は発症者のみであり、保菌者は対象ではない (届出基準は <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou1/01-05-140912-4.html> 参照)。届出のために必要な検査所見の条件を満たす株を、日本では多剤耐性アシネトバクター (multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: MDRA) と定義することが多い。

多剤耐性アシネトバクターの分子疫学

アシネトバクター属のうち *Acinetobacter baumannii* が臨床的に重要な菌種とされており、中でも *A. baumannii* 国際流行株 (international clone) は、特に多剤耐性傾向を示し、アウトブレイクを引き起こしやすいとされている。international clone のうち、multilocus sequence typing (MLST) で ST2 (Pasteur 法) あるいは ST208 など (Oxford 法) に属する *A. baumannii* international clone II 系統が世界的に最も広く蔓延しており、国内でも複数の院内感染事例を引き起こしている。しかしながら日本は、諸外国に比べ MDRA の分離が圧倒的に少なく (本号 4 ページ)、国外からの持ち込みが警戒される耐性菌である (本号 5 ページ)。

アシネトバクター属のカルバペネム耐性には、OXA 型カルバペネマーゼやメタロ-β-ラクタマーゼといったカルバペネマーゼ産生が寄与する (本号 3 & 8 ページ)。前述の *A. baumannii* international clone II 系統株は OXA 型カルバペネマーゼ産生のことが多いため、世界的にも OXA 型カルバペネマーゼ産生株の報告が多いが、国内ではメタロ-β-ラクタマーゼ産生の MDRA の検出事例も確認されている (本号 7 ページ)。

図 1. 薬剤耐性アシネトバクター感染症年別・年齢群別届出数, 2014~2020 年



(特集つづき)

感染症発生動向調査 (NESID)

薬剤耐性アシネトバクター感染症が5類全数把握対象疾患となった2014年9月以降の累積届出数は、172例(2021年1月5日現在)であった。男性が122例(71%)で、診断時の年齢中央値は71歳(範囲0~97歳)であり、65歳以上が116例で全体の67%を占めた。症状の種類(重複あり)は、肺炎92例(53%)、菌血症・敗血症31例(18%)、尿路感染症21例(12%)の順に多く、検出検体(重複あり)は、喀痰106例(62%)、血液21例(12%)、尿20例(12%)、膿10例(6%)の順に多く報告された。年別の届出数は2015年の38例を最大に減少傾向がみられ、いずれの年も半数以上が65歳以上の患者であった(前ページ図1)。都道府県別の届出数は、東京都(n=29)、埼玉県(n=27)、千葉県(n=14)、神奈川県(n=14)、北海道(n=9)の順に多かった。届出数上位の4都県では断続的に5年以上の届出があり(図2)、これら累積報告年数の多い地域ではMDRA定着の可能性も懸念される。

また、172例のうち25例(15%)は推定感染地域が国外であると報告され、その地域は中国(n=8)、ベトナム(n=4)、韓国(n=3)、インドネシア、タイ(各n=2)、インド、クロアチア、ペルー、マレーシア、ロシア、台湾(各n=1)とアジアの国々が多くを占めた。同じ5類全数把握対象疾患の薬剤耐性菌感染症であるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症やバンコマイシン耐性腸球菌感染症では、推定感染地域が国外と報告された症例の割合はそれぞれ0.4%、1.7%(2015~2018年届出症例、感染症発生動向調査事業年報)であり、これらに比べると薬剤耐性アシネトバクター感染症は国外での感染例の割合が多いことが特徴である。

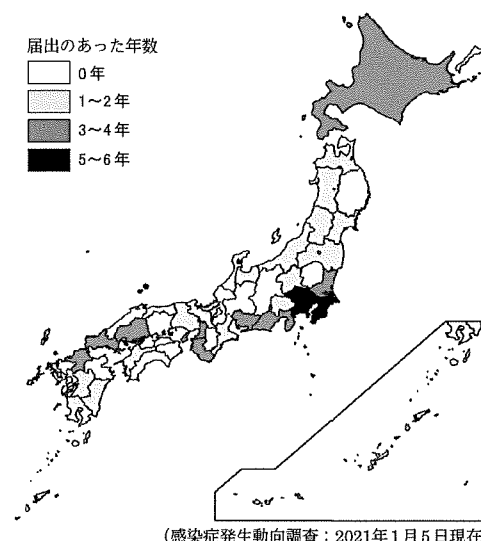
厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS)

JANIS検査部門では、薬剤耐性アシネトバクターの判定に必要な検査所見を満たす株の分離状況を、MDRAとして集計公開している。NESIDと異なる点は、保菌者と発症者を区別せずに集計すること、分離報告対象はJANIS参加医療機関のみであること、である。2019年集計対象の2,075施設のうちMDRAが分離された医療機関は29施設(1.4%)、MDRA分離患者数は98名であり、2017年以降の年別推移ではMDRA分離患者数の増加はみられていない(本号10ページ)。

多剤耐性アシネトバクターの治療と薬剤感受性試験における注意

アシネトバクター属は、もともと多くの抗菌薬に感受性を示すが、1990年代頃よりヨーロッパや米国などで種々の抗菌薬に耐性を示す株が分離されるようになり、2000年頃からはアジアを含む多くの国で多剤耐性化が進んできた。多剤耐性株はグラム陰性菌の治療に使用可能なほとんどの抗菌薬に耐性を示す。治療の選択肢として挙げられるコリスチンやチゲサイクリンも

図2. 薬剤耐性アシネトバクター感染症都道府県別届出年数



(感染症発生動向調査：2021年1月5日現在)

有効性や安全性にやや懸念があるとされ、耐性株の出現も報告されている。シデロフォアセファロスポリン抗菌薬であるセフィデロコールなど、新規抗菌薬の開発が期待されている(本号11ページ)。

なお、臨床現場に普及している自動薬剤感受性測定装置のうち、Vitek2(バイオメリュース社)では、アシネトバクター属のアミカシン耐性を正確に判定できないことがあるため、必要に応じて別の薬剤感受性試験方法で追加確認することが望ましい(本号3ページ)。

おわりに

2017(平成29)年の通知(健感発0328第4号)では、薬剤耐性アシネトバクター感染症の届出があった際には地方衛生研究所等での試験検査の実施等に努めること、とされており、病原体サーベイランス体制整備が進められている。NESIDにおいて薬剤耐性アシネトバクター感染症発症者を対象としたサーベイランスが実施されているが、感染対策は発症者のみならず保菌者も含めた対応が必要となる。2014(平成26)年の通知「医療機関における院内感染対策について」(医政地発1219第1号)では、保菌者も含めたMDRA検出の1例目の発見をもって、アウトブレイクに準じて厳重な感染対策を実施すること、とされており、院内感染が疑われる際には保健所に報告するとともに、地域の医療機関等のネットワークの支援を得るなどして速やかに適切な対策を実施することが求められる。対策の一環として、地方衛生研究所等では必要に応じた検査支援が求められており、検査体制の充実強化が進められている(本号8ページ)。2018(平成30)年には院内感染疑い事例の報告を受け、改めて医療機関における薬剤耐性アシネトバクター感染症等の院内感染対策の徹底を求める事務連絡(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000343986.pdf>)が発出されており、引き続きの対応が求められている。

<特集関連情報>

アシネトバクター属菌の薬剤耐性機構と検査

アシネトバクター属菌は、ブドウ糖非発酵、非運動性の偏性好気性グラム陰性桿菌である。土壌や河川などの自然環境中に広く分布し、現在報告されている60以上の菌種の多くが自然環境菌とされる。ヒトの臨床検体からの分離は *Acinetobacter baumannii* が最も多く、次いで *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter nosocomialis* などが報告される¹⁾。临床上 *A. baumannii* が特に重要な菌種とされており、中でも *A. baumannii* 国際流行株 (international clone) とよばれる系統株は、多剤耐性傾向を示し、アウトブレイクを引き起こしやすいとされ²⁾、国内でも複数の院内感染事例がある。

菌種同定³⁾

生化学性状に基づく同定方法ではアシネトバクター属の種レベルの分類は困難であり、*A. baumannii*, *A. lwoffii* などの菌種名が報告された場合でも、必ずしもその菌種とは限らない。正確な種レベルの同定には塩基配列解析が必要である。16S rRNA 配列は菌種間の多様性が低いため適さず、*rpoB* 遺伝子配列解析が最もよく用いられる。*A. baumannii* の簡易鑑別法として、本菌種が染色体に保有する OXA-51-like カルバペネマーゼ遺伝子を PCR 法で検出する手法が有用である。MALDI-TOF MS による微生物同定では、菌種レベルの同定が可能とされているが、一方で必ずしも塩基配列解析に基づく同定菌種名とは一致しなかった

との報告もあり、データベース拡充等によるさらなる精度向上が期待されている。なお、感染症法の届出には必ずしも種レベルの同定を求められておらず、アシネトバクター属の確認ができていればよい。

アシネトバクター属の薬剤耐性機構

フルオロキノロン耐性には、染色体上に存在する DNA ジャイレースやトポイソメラーゼ IV のキノロン耐性決定領域 (QRDR) のアミノ酸置換を引き起こす遺伝子変異が主に関与する。アミノグリコシド耐性には、16S rRNA メチラーゼである ArmA のほか、アミノグリコシド修飾酵素 (APH, AAC, AAD など) の産生が関与する。カルバペネム耐性には、主にカルバペネマーゼ産生が関与する。表1にアシネトバクター属で報告のある主なカルバペネマーゼ遺伝子を示す。OXA-51-like カルバペネマーゼ遺伝子は、前述のとおり *A. baumannii* の染色体上に存在し、プロモーター配列を有する挿入配列 (ISAbal など) が上流に挿入されることで発現量が上昇し、カルバペネム耐性に寄与する。その他は、外来性に獲得する遺伝子である。報告頻度は、OXA-23-like をはじめとする OXA 型カルバペネマーゼが世界的に最も多い。OXA 型に比べるとメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) の報告は少ないが、IMP 型や TMB 型は主に日本⁴⁾、NDM 型は主に海外で報告がある。ただし、MBL 産生株はフルオロキノロン系やアミノグリコシド系に感性の株も多く、多剤耐性株に限定すると、日本国内分離株であっても OXA 型が主流である⁵⁾。腸内細菌科細菌で実施されるカ

表1. アシネトバクター属で報告のある主なカルバペネマーゼ遺伝子

Ambler分類	遺伝子型 (PCR法で型別可能)	主なバリエーション (確認にはシーケンス解析が必要)	報告のある主な菌種
class B (メタロ-β- ラクタマーゼ :MBL)	IMP型	IMP-1, IMP-2, IMP-11, IMP-19 など	<i>A. baumannii</i> <i>A. pittii</i> <i>A. nosocomialis</i> など
	NDM型	NDM-1 など	<i>A. baumannii</i> <i>A. lwoffii</i> など
	TMB型	TMB-1, TMB-2	<i>A. baumannii</i> <i>A. pittii</i> など
class D	OXA型	OXA-51-like	<i>A. baumannii</i> (元来染色体に保有)
		OXA-23-like	<i>A. baumannii</i>
		OXA-24-like	<i>A. baumannii</i>
		OXA-58-like	<i>A. baumannii</i> <i>A. pittii</i> など

表2. *armA* 保有 *A. baumannii* のアミカシンに対する薬剤感受性試験の例*

試験法	最小発育阻止濃度 (MIC)					阻止円直径
	Vitek2	微量液体希釈法 (Microscan)	微量液体希釈法 (ドライプレート)	寒天平板希釈法	Etest*	ディスク拡散法*
測定値	4 µg/mL	≥ 64 µg/mL	≥ 256 µg/mL	≥ 1024 µg/mL	≥ 512 µg/mL	6 mm

*感染症法に基づく届出のために必要な検査所見は、アミカシンの MIC 値が 32 µg/mL 以上または、アミカシンの感受性ディスクの阻止円の直径が 14 mm 以下

**armA* 保有株は Etest の阻止帯、ディスク拡散法の阻止円が 2 重となることが多い。発育が完全に阻害される値を読み取る

ルバペネマーゼ産生性試験であるmodified carbapenem inactivation method (mCIM) は、アシネトバクター属では感度が低く推奨されないため、CIMTris[®]などのアシネトバクター属に適する変法が考案されている。

薬剤感受性試験における注意点

感染症法に基づく薬剤耐性アシネトバクターの検査所見として、アミノグリコシド系抗菌薬であるアミカシンの薬剤感受性の基準が定められている。ただし、臨床現場に普及している複数の自動薬剤感受性測定装置のうち、Vitek2 (バイオメリュー社) はアシネトバクター属のアミカシン耐性株を正しく判定できない場合があり、添付文書や結果報告書にも注意事項として記載されている。これはアシネトバクター属における主要なアミカシン耐性機構の1つである16S rRNAメチラーゼをコードする*armA* 遺伝子を有する菌株で主にみられる現象である⁷⁾。*armA* 保有株は、微量液体希釈法、寒天平板希釈法、Etest、ディスク拡散法など、Vitek2とは異なる手法で測定した場合は、アミカシンに耐性を示す (前ページ表2)。国内分離株においても*armA* 遺伝子はしばしば検出されるため⁸⁾、Vitek2を用いて薬剤感受性試験を実施した場合は、必要に応じてEtestやディスク拡散法等による試験を追加実施することが望ましい。

参考文献

- 1) Matsui M, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 62 (2): e02190-17, 2018
- 2) Diancourt L, *et al.*, PLoS One 5: e10034, 2010
- 3) Vijayakumar S, *et al.*, Future Sci OA 5 (6): FS395, 2019
- 4) 上地幸平ら, 日本臨床微生物学会雑誌 28 (2): 83-97, 2018
- 5) Matsui M, *et al.*, J Med Microbiol 63 (6): 870-877, 2014
- 6) Uechi K, *et al.*, J Clin Microbiol 55 (12): 3405-3410, 2017
- 7) Jung S, *et al.*, Ann Clin Lab Sci 40 (2): 167-171, 2010
- 8) Tada T, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 58 (5): 2916-2920, 2014

国立感染症研究所

薬剤耐性研究センター

松井真理 鈴木里和 菅井基行

<特集関連情報>

海外におけるMDRAの現状—特にアジアでの状況について—

1970年代に初めてヒト感染症起因菌として報告されたアシネトバクター属菌であるが、当初臨床的意義はほとんど見出されなかった。しかしながら現在はその高度薬剤耐性化にともない、最も重要な院内感染原因菌の1つとして認識されるようになっていく。アシネトバクター属菌は60菌種を超えるが、その中でも特に*Acinetobacter baumannii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. calcoaceticus*が、臨床的に問題となる代表的なアシネトバクター属菌として*A. calcoaceticus*-*A. baumannii* (ACB) complexとして呼称されている。多剤耐性アシネトバクター (multidrug-resistant *Acinetobacter*: MDRA) は広域β-ラクタム薬 (カルバペネム系薬)、アミノグリコシド系薬、ニューキノロンに対して耐性を示すアシネトバクター属菌を指し、特にカルバペネム耐性が臨床的に問題視されている。また本菌感染症は感染症法上、5類感染症全数対象把握疾患と指定されているが、わが国における2019年の届出数は24例であり、全数把握が開始された2014年以降、2015年の38例を最大報告数としてMDRA感染症の増加が認められる状況には至っていない。また2019年度、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) によると、アシネトバクター属菌の薬剤耐性率はメロペネム 1.4%、イミペネム 1.8%、アミカシン 2.1%、レボフロキサシン 7.5%、分離された医療機関も全体の1.4%と、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や他の薬剤耐性菌と比較して日本国内におけるMDRAはコントロールされた状況であるといえる。一方で、わが国と比較して海外におけるMDRAの耐性度は大きく異なる。SENTRY Antimicrobial Surveillance Programに示された2013~2019年における世界のアシネトバクター属菌の薬剤耐性率は、メロペネム 60.9%、イミペネム 59.3%、アミカシン 50.5%、レボフロキサシン 61.6%と報告されているが、世界の地域、年度ごとによっても耐性

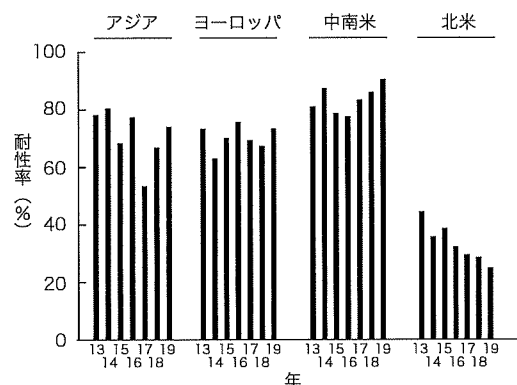


図1. 世界各地域におけるアシネトバクター属菌のメロペネム耐性率の経年変化 (2013~2019年)

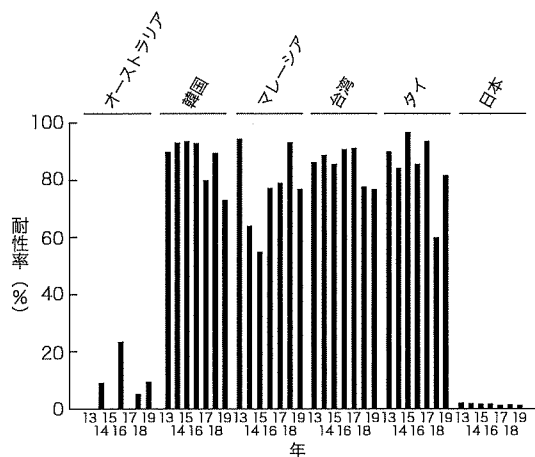


図2. アジアおよびオセアニアにおけるアシネトバクター属菌のメロペネム耐性率の経年変化 (国別) (2013～2019年)

(メロペネム)の程度が異なっている(前ページ図1)¹⁾。日本の現状と比較した場合、その違いは歴然としており、日本におけるMDRA検出の少なさが際立っている。このことは日本におけるMDRA症例の多くが海外からのMDRA持ち込みによると推定される。そのため、諸外国のMDRA蔓延状況を把握し、また院内感染対策を考えた場合、MDRA蔓延国からの帰国入院患者に対する薬剤耐性菌スクリーニングが重要であることは明らかである。このような観点から、日本からの旅行者が多い近隣諸外国におけるアシネトバクター属菌の耐性率をみてみると、オーストラリアを除いては軒並み50-90%超がメロペネムに対して耐性を示しており、経年的な変化もあまりみられない(図2)。このデータや、2014年に報告された三重県における東南アジアからの帰国者を介して発生した院内アウトブレイク事例等からも、海外からのMDRA持ち込みリスクが非常に高いことが理解できる。

世界的に蔓延がみられるMDRAであるが、頻繁に検出される*A. baumannii*においては、2つのglobal clone (GC1, GC2)がデータベースに登録されたゲノムの6割程度までに集約される²⁾。GC1にはパスツールmultilocus sequence typing (MLST)におけるST1, GC2にはST2が含まれるが、特にOXA-23型カルバペネマーゼを保有するGC2がグローバルな広がりをみせている。特にアジア地域では、OXA-23型以外のOXA-24型やOXA-58型カルバペネマーゼを保持する*A. baumannii*の報告は非常に少なく、国境を越えたclonalな拡散伝播が生じていると考えられる。一方で、ST79やST25のように新たに出現したクローンや、日本や南米、アフリカ等のようにGC1, GC2が主要なクローンとして検出されていない国や地域もあることから、感染対策や分離菌株の疫学調査を実施する上で重要な情報となりうる。

以上のように、MDRAはAntimicrobial Resistance (AMR) グローバルアクションプランが採択された2015年以降も大きな減少をみせずに広がっている。一

方で、MDRAに対して使用されるコリスチンやチゲサイクリンに対する耐性株の出現も報告されており^{3,4)}、今後も継続した警戒が必要である。

参考文献

- 1) SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (<https://www.jmilabs.com/sentry-surveillance-program/>)
- 2) Hamidian M, *et al.*, Microb Genom 5: e000306, 2019
- 3) Salehi B, *et al.*, J Infect Chemother 24: 515-523, 2018
- 4) Javed H, *et al.*, Gut Pathog 12: 54

大阪大学医学部附属病院

感染制御部 明田幸宏

<特集関連情報>

輸入型薬剤耐性菌に対する伝播防止の取り組みについて

はじめに

院内において国外で治療歴のある患者から薬剤耐性菌の検出を認め、環境調査をはじめとする感染対策の強化と医療スタッフによる接触予防策の徹底を実施した。その結果、当該患者からは定期的検査により薬剤耐性菌の検出は継続したが、環境と他患者への伝播の防止が可能であった。伝播防止に取り組んだ経過と対策を報告する。

症 例

50代日本人男性、中国四川省滞在中に心肺停止となり、心肺蘇生が施行されるも、蘇生後脳症発症、維持透析が必要な状態となり東京都内の病院に搬送され、その後当院に転院となった。

当院入院43日目に喀痰よりカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) (菌種 *Klebsiella pneumoniae*) が検出され、その後、尿から多剤耐性アシネトバクター (MDRA) (菌種 *Acinetobacter baumannii*) が検出された。CREの遺伝子型は*blaKPC*と*blaNDM*であった(次ページ表1)。MDRAの耐性遺伝子型は*blaOXA-23*, *blaOXA-66*であった。

実施された感染防止対策

環境汚染の拡がりを早期に押し止めるために、1例目の発生から広島大学病院感染症科、広島大学院内感染症プロジェクト研究センターと国立感染症研究所薬剤耐性研究センターのサポートを受けた。院内感染を確認するために、1) 接触者の保菌調査を行い、院内伝播を防止するために、2) 入院後患者が使用した病室・検査室等の環境調査、3) 接触予防策の徹底と病院環境清掃・消毒、の3点を実践した。

1) 接触者の保菌調査

接触患者は、ICUでは11名中入院継続患者が2名。透析室では24名中入院継続患者は1名。臨時の会議で協議し、保菌調査は入院継続中の3名と決定し、担

表1. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) と薬剤耐性アシネトバクター (MDRA) の検出

入院後 日数	検体材料	同定菌名	菌量	菌コメント	遺伝子型
43日目	気管内挿痰	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1+	CRE	NDM KPC
		<i>Staphylococcus aureus</i>	1+	MSSA	
		<i>Proteus mirabilis</i>	1+		
56日目	留置カテーテル尿	<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 ⁶	MDRA	OXA-23 OXA-66
		<i>Enterococcus faecalis</i> (Group D)	10 ⁵		
		<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁵		

表2. MDRAが検出された箇所

	検出された場所No.	対応
病室内	No.1 患者専用マンシェット 	使用ごとにマンシェット全体をアルコール含有ワイプで清拭
	No.2 尿収集カップ 	尿収集カップと陰部洗浄ボトルは紙コップを使用し、使い捨てとする
	No.3 尿を破棄していた室内トイレの便室内側 	尿破棄ごとに、便座裏表を次亜塩素酸Na含有ワイプで清拭

84カ所(当該患者病棟・ICU・透析室・内視鏡検査室)のうち、3カ所からMDRAが検出された

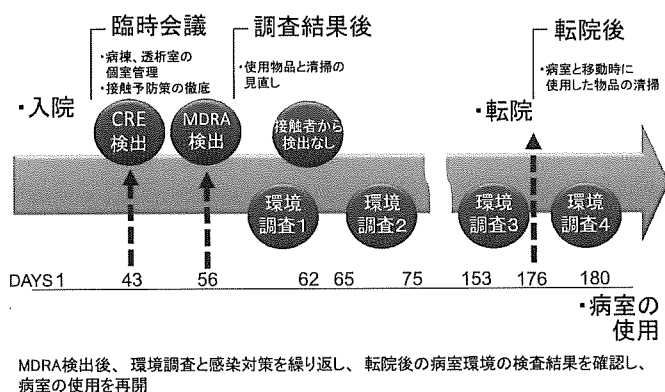


図. 時系列

当医の協力のもと、同意を得て保菌検査を実施した。

結果: 3名のうち2名から、*Klebsiella pneumoniae* が検出され、1名は耐性菌なし、1名はイミペネムのみ耐性で遺伝子検査でカルバペネマーゼ遺伝子は検出されなかった。CRE, MDRAの検出はなく、当該患者からの伝播はなしと判断した。

2) 入院後患者が使用した病室・検査室等の環境調査
入院当初治療していたICUと、転棟先の一般病室、一般病棟の注射準備室等と、透析室、胃ろう造設のために訪れた内視鏡室を含む84カ所を調査した。

結果: 84カ所のうち、病室内の3カ所からMDRAが検出された(表2)。

対応: マンシェットは使用後アルコール含有ワイプで清拭。尿収集カップは紙コップを使用し、使い捨て。

便座については、尿破棄ごとに次亜塩素酸ナトリウム含有ワイプで表裏を清拭。再調査の結果、MDRAの検出はなかった。

入院して約半年後に転院が決定し、転院後の病室清掃は、業者に特別清掃を依頼。搬送に使用した救急車は、使用物品を確認し、アルコール含有ワイプで清拭。病室の環境調査の結果を確認し、使用開始とした。

3) 接触予防策の徹底と病院環境清掃・消毒

当該患者の対策: 個室管理、接触予防策の徹底、6床ある透析室を当該患者のみが使用できるように関係診療科科長と看護部関係所属長が話し合い、他の透析患者と交わらないように透析時間を調整した。

接触予防策の徹底: 個人防護具の着脱のタイミングを指導・確認し、環境清掃の徹底は、チェック表を用いて、統一した清掃を実施した。手指衛生は5つのタイミングを意識して行えるようにご家族にも説明し、アルコール手指消毒薬を使用していただいた。

4) その他

環境調査は国立感染症研究所薬剤耐性研究センター第三室で2回、当院で2回の計4回実施した。最初の84カ所の調査場所から、多剤耐性緑膿菌(MDRP)の検出もあり、検出場所の清掃見直しや、単回使用のブラシを導入し、再調査の結果、MDRPの検出はなかった(図)。

また、病棟内、病室と透析室を箕面市立病院感染管理認定看護師: 四宮 聡先生にラウンドをしていただき、指導を受け、看護師、臨床工学技士とともに一丸となって取り組むことができた。

最後に

定期的な当該患者からの喀痰・尿検査では、CREとMDRAは検出が継続したが、取り組んだ接触予防策と環境清掃の徹底により、環境と他患者への伝播を防止することができた。

謝辞: 国内での検出が稀な遺伝子型を持つCREおよびMDRAが同時に検出されたが、広島大学病院感染症科、広島大学院内感染症プロジェクト研究センターおよび国立感染症研究所薬剤耐性研究センターの先生方と、四宮 聡先生に多大なるご支援を賜り、迅速な感染対策を実践することができました。皆様に深甚なる謝意を申し上げます。

独立行政法人国立病院機構
呉医療センター感染対策室
新開美香

<特集関連情報>

解説: *Acinetobacter bereziniae*

はじめに

多剤耐性アシネトバクター (MDRA) 感染症や、アウトブレイク事例は、そのほとんどが *Acinetobacter baumannii* によるものであり、それ以外の non-*baumannii* *Acinetobacter* のヒトへの病原性やアウトブレイク報告の頻度は少ない。本稿では non-*baumannii* *Acinetobacter* である *Acinetobacter bereziniae* の病院における検出事例を提示し、本菌について解説する。

経緯

1 例目は胸部術後の男性。難治性細菌性肺炎を合併し、各種抗菌薬の投与が続いていた。4 カ月後に喀痰から 3 剤耐性の *Acinetobacter* spp. (MDRA) が分離された。その 4 カ月後に別病棟の術後患者の創部ガーゼより、7 カ月後に別病棟の肺炎患者の喀痰より MDRA が検出されたが、いずれも保菌と考えられた。本菌は 16S rRNA, *rpoB* 遺伝子解析から *A. bereziniae* と同定された。メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 陽性であった。環境、他の入院患者からは同菌の検出はなかった。4 年後、肺炎患者の喀痰からの同菌検出があり、以後、複数の患者気道検体より同菌を検出した。環境調査では患者が入床していた病棟のシンク排水溝から同菌を検出した。標準予防策徹底、環境整備等の対策を行い、同菌の検出は終息した。pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) による解析では、すべてが同一ではないものの、近縁性が認められる株が存在した。

解説

Acinetobacter 属は 50 以上の種から構成されているブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である¹⁾。本事例の *A. bereziniae* は、1986 年に *A. genomospecies* 10 として新種として認識され、2009 年に *A. bereziniae* へと改名されたものである。

本菌の *Acinetobacter* 属の中での分離頻度は、極め

て低い。本邦の Kishii らの東京都の 2 病院の血液培養陽性 *Acinetobacter* 属の分析で 2 株/123 株 (1.6%) が *A. bereziniae* であったことを報告している²⁾ が、アジア・欧米においても同様の傾向がみられ、臨床分離 *Acinetobacter* 属の数%を占めると考えられる。一方、MBL 陽性 *Acinetobacter* の中では、本邦では Yamamoto らが、2001 年 2 月～2006 年 12 月まで、京都府、滋賀県の 5 病院において収集した 48 株の MBL 陽性株 (全アシネトバクターの 2.8%) のうち 9 株 (19%) が *A. bereziniae* であったことを報告している³⁾。また韓国でもカルバペネム耐性 non-*baumannii* *Acinetobacter* 17 株のうち 2 株 (11.8%) が *A. bereziniae* であったとの報告がある⁴⁾。カルバペネム耐性や MBL 陽性株の中では一定程度を占めると考えられる。

環境からは、井戸、牛乳、野菜、下水汚物、環境表面、肉、動物、ヒトの皮膚などからの検出報告がある^{5,6)}。

本菌による感染症事例については、これまでに、基礎疾患がある患者の敗血症、肺炎、尿路感染症などの報告がみられる^{7,8)} 程度で、その病原性は弱いと考えられる。

Acinetobacter 属のアウトブレイク報告は *A. baumannii* によるものが大部分を占め、non-*baumannii* *Acinetobacter* としては *A. junii*^{9,10)}、*A. pittii*¹¹⁾、*A. nasocomialis*¹²⁾ 等がみられるが、*A. bereziniae* によるアウトブレイクは非常に稀である。

環境中の non-*baumannii* *Acinetobacter* は MBL、基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) などの多くの耐性メカニズムをもち⁶⁾、本菌属が自然環境における耐性遺伝子の蓄積場所となっている可能性がある。ことに MBL の存在は重要で、*A. bereziniae* についても世界各地から様々な MBL の検出が報告されている (図)。

A. bereziniae は環境、人体表面から検出され、その検出頻度、病原性ともに *A. baumannii* ほどは高くないが、他の non-*baumannii* *Acinetobacter* と同様

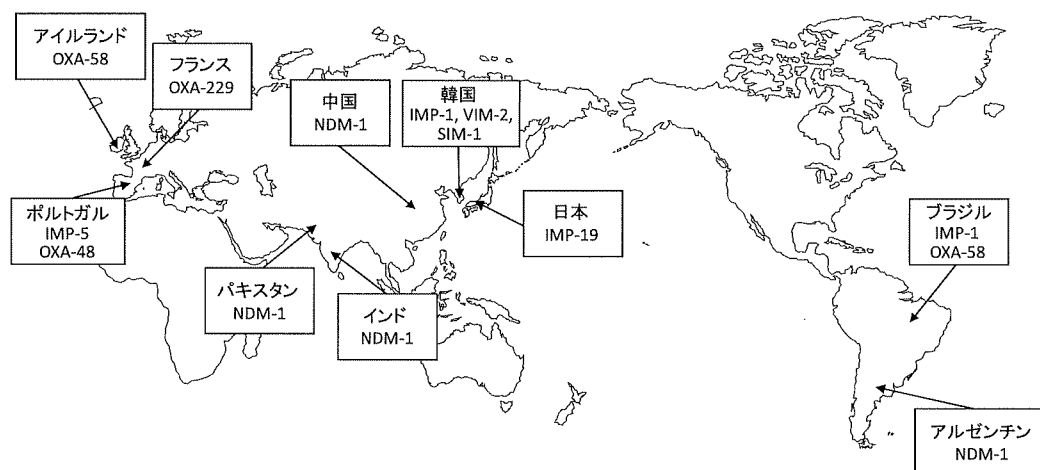


図. 各国で *Acinetobacter bereziniae* から検出された MBL

に、基礎疾患のある患者における感染病原体になり得る。最近まで自動分析装置やMALDI-TOF MSのデータベースに本菌がなく、同定には*rpoB*遺伝子配列決定などが必要であったが、現在はMALDI-TOF MSによる同定も可能となっており、今後その実態がより明らかになる可能性がある。また、耐性遺伝子の保有株の存在にも注意が必要である。

文 献

- 1) Vijayakumar S, *et al.*, Future Sci OA 5: Fso395, 2019
- 2) Kishii K, *et al.*, Clin Microbiol Infect 20: 424-430, 2014
- 3) Yamamoto M, *et al.*, Clin Microbiol Infect 19: 729-736, 2013
- 4) Park YK, *et al.*, Int J Antimicrob Agents 39: 81-85, 2012
- 5) Al Atrouni A, *et al.*, Future Microbiol 11: 1147-1156, 2016
- 6) Al Atrouni A, *et al.*, Front Microbiol 7: 49, 2016
- 7) Kuo SC, *et al.*, J Clin Microbiol 48: 586-590, 2010
- 8) Lee K, *et al.* Int J Antimicrob Agents 36: 259-263, 2010
- 9) Vaneechoutte M, *et al.*, Res Microbiol 146: 457-465, 1995
- 10) Bernards AT, *et al.*, J Hosp Infect 35: 129-140, 1997
- 11) Horrevorts A, *et al.*, J Clin Microbiol 33: 1567-1572, 1995
- 12) van Dessel H, *et al.*, J Hosp Infect 51: 89-95, 2002

鳥取大学医学部附属病院感染制御部

千酌浩樹 上灘紳子 森下奨太

藤原弘光 高根 浩

<特集関連情報>

TMB-1メタロ-β-ラクタマーゼ産生 *Acinetobacter pittii*を検出した1例

今回、本市においてメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) の産生が示唆されるアシネトバクター属菌が分離されたが、当所で通常実施している遺伝子検査ではカルバペネマーゼ遺伝子の検出に至らなかったため、国立感染症研究所 (感染研) において詳細解析を実施したところ、世界的にも報告例が少ないTMB-1 MBL産生 *Acinetobacter pittii*であることが判明したので報告する。

背 景

症例は市内病院において入院治療を受けていた90歳・女性、海外渡航歴なし。発熱が認められたため、培養検査を行ったところ、喀痰よりカルバペネム系薬剤に耐性を示すアシネトバクター属菌が分離された。アミカシン (AMK) およびレボフロキサシン (LVFX)

には感性であったが (次ページ表)、腸内細菌科細菌での方法に準じ参考として実施された modified Carbapenem inactivation method (mCIM) で陽性を示し、カルバペネマーゼ産生が示唆された。喀痰から菌が検出されたが肺炎は認められず、発熱の起原因菌ではないと判断されたが、院内での感染伝播防止の観点から保健所の判断により行政検査を実施するに至った。

当所における試験結果

当所において菌種同定、薬剤感受性試験を実施し、医療機関と同様の結果であることを確認した (次ページ表)。メルカプト酢酸ナトリウム (SMA) ディスク (栄研化学) を用いたMBL産生性試験では、SMAによるメロペネムおよびセフトジジム阻止円の明瞭な拡大が認められ、MBL産生が示唆された。

次にMBL遺伝子4種 (IMP型、NDM型、VIM型、KHM型)、その他のカルバペネマーゼ遺伝子4種 (KPC型、OXA-48型、GES型、IMI型)、OXA型カルバペネマーゼ遺伝子4種 (OXA-51-like, OXA-23-like, OXA-40/24-like, OXA-58-like)、およびOXA-51-like β-ラクタマーゼの発現量を上昇させるプロモーター配列を含むISAba1についてPCRを実施したが、いずれも陰性であった。

アシネトバクター属菌のうち、*A. baumannii*は通常、染色体上にOXA-51-like β-ラクタマーゼをコードする遺伝子を持つ。ここまでの検査結果から、当該菌株は*A. baumannii*以外のアシネトバクター属菌であり、本菌株のカルバペネム耐性はMBL産生によることが示唆されるものの、当所で検出可能なMBL遺伝子ではないことが考えられたため、感染研薬剤耐性研究センター第一室に菌種の同定および遺伝子解析を依頼した。

感染研における菌種同定および遺伝子解析結果

*rpoB*塩基配列に基づく菌種同定法¹⁾により*A. pittii*と確認され、PCR法によりTMB型MBL遺伝子が検出された。TMB型MBL遺伝子を含むと予想されるインテグロン構造配列を5'末端と3'末端よりPCR法で増幅し、得られた約1,200bpの塩基配列をサンガーシーケンスにて決定したところ、TMB型MBL遺伝子の塩基配列は*bla*TMB-1 (Accession No. FR771847) と一致した。以上の結果から、TMB-1 MBL産生 *A. pittii*であることが判明した。

その後の全ゲノム配列解読の結果、菌種は*A. pittii*, *bla*TMB-1は推定総塩基長241,383bpのプラスミドに存在し、その他の獲得型β-ラクタマーゼ遺伝子は検出されなかった。multilocus sequence typing (MLST) (Pasteur法) はsequence type 119 (ST119) であった。*A. pittii* ST119の過去の国内検出例として、*bla*IMP-19保有株の京都・滋賀地域での地域的流行が報告されている²⁾。

表. 対象菌株の薬剤感受性試験結果

届出病院におけるMIC値					
	カルバペネム系		アミノグリコシド系	フルオロキノロン系	
抗菌薬	イミペネム (IPM)	メロペネム (MEPM)	アミカシン (AMK)	シプロフロキサシン (CPFX)	レボフロキサシン (LVFX)
判定基準*	$R \geq 8 \mu\text{g/mL}$	$R \geq 8 \mu\text{g/mL}$	$R \geq 64 \mu\text{g/mL}$	$R \geq 4 \mu\text{g/mL}$	$R \geq 8 \mu\text{g/mL}$
対象菌株の測定値	$8 \mu\text{g/mL}$	$> 8 \mu\text{g/mL}$	$< 2 \mu\text{g/mL}$		$< 0.5 \mu\text{g/mL}$
当所におけるディスク拡散法による阻止円直径					
	カルバペネム系		アミノグリコシド系	フルオロキノロン系	
抗菌薬	イミペネム (IPM)	メロペネム (MEPM)	アミカシン (AMK)	シプロフロキサシン (CPFX)	レボフロキサシン (LVFX)
判定基準*	$R \leq 18\text{mm}$	$R \leq 14\text{mm}$	$R \leq 14\text{mm}$	$R \leq 15\text{mm}$	$R \leq 13\text{mm}$
対象菌株の測定値	12mm	7mm	25mm	25mm	

*CLSI 2019による判定基準

考 察

薬剤耐性アシネトバクター感染症が全数把握対象疾患になってからの年別報告数は、2014年15例、2015年37例、2016年33例、2017年28例であり³⁾、同じく全数報告対象のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症に比べるとその報告数自体は少ないものの、近年、複数の大規模な院内感染事例が報告されており、注意が必要な感染症の1つである。アシネトバクター属の産生するカルバペネマーゼはOXA型の報告が多く、MBLとしては国内ではIMP型がしばしば報告されるが⁴⁾、今回筆者らは世界的にも報告例の少ないTMB型MBL産生 *A. pittii* 検出の機会に遭遇した。TMB-1 MBLは、2012年にリビアのトリポリで分離された *Achromobacter xylosoxidans* で最初に報告された⁵⁾。日本国内におけるTMB型MBL産生アシネトバクター属菌の報告は6株確認できたが、その菌種は単一ではなく、TMB-1産生株として *A. baumannii* および *A. calcoaceticus*^{6,7)}、TMB-2産生株として *A. pittii*、*A. genomic species 14BJ* および *A. soli* が報告されている^{8,9)}。

アシネトバクター属菌の集団発生の報告例は、その多くが *A. baumannii* によるものであり¹⁰⁻¹²⁾、今回検出された *A. pittii* による報告は非常に少なく、本症例も散発事例であった。その後、同一病院および市内の他病院からのTMB-1 MBL産生アシネトバクターの分離報告はない。通常、薬剤耐性アシネトバクター感染症届出のための検査所見を満たさない場合には、当該検体が当所へ搬入されることはほとんどなく、行政検査とならないことが多いが、今回は届出のない患者検体からTMB-1 MBL産生 *A. pittii* を検出するに至った。これは市内医療機関への協力依頼を積み重ね、良好な関係と連携体制を構築してきたことによるところが大きいと思われる。

今回のように国内での報告例が非常に少ない耐性遺伝子を持つ株が搬入された際、当所では実施可能なカ

ルバペネマーゼ遺伝子についてすべての検査を試みても検出することができなかった。地方衛生研究所として、より広く迅速に耐性遺伝子の検出ができるよう、今後も国や県などの関係機関との連携・協力をより密にし、市民の健康のために検査体制の整備や手技の向上等に一層努めていきたい。

参考文献

- 1) La Scola, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 827-832, 2006
- 2) Yamamoto, *et al.*, Clin Microbiol Infect 19: 729-736, 2013
- 3) IDWR 感染症法に基づく薬剤耐性アシネトバクター感染症の届出状況, 2018年
- 4) 上地幸平ら, 日本臨床微生物学雑誌 28 (2): 7-21, 2018
- 5) El Salabi A, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 56 (5): 2241-2245, 2012
- 6) Kayama S, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 58 (4): 2477-2478, 2014
- 7) Oinuma K, *et al.*, Genome announce 4 (6): e01290-16, 2016
- 8) Suzuki S, *et al.*, J Antimicrob Chemother 68 (6): 1441-1442, 2013
- 9) Kitanaka H, *et al.*, Emerg Infect Dis 20 (9): 1574-1576
- 10) Ushizawa H, *et al.*, Jpn J Infect Dis 69 (2): 143-148
- 11) 高田 徹, Animus No.69: 31-40, 2011
- 12) 吉田真由美ら, 環境感染誌 Vol.29 no.2, 2

北九州市保健環境研究所
有川衣美 村瀬浩太郎
大羽広宣 二宮正巳
国立感染症研究所
薬剤耐性研究センター
松井真理 鈴木里和
菅井基行
北九州市保健所

<特集関連情報>

JANIS データからの知見

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) の検査部門では、参加医療機関で実施されたすべての細菌検査データを継続的に収集・集計し、日本国内の主要な薬剤耐性菌の分離状況を明らかにしている。多剤耐性アシネトバクター (MDRA) について、感染症法の判定基準を満たす株の分離された患者数 (MDRA 分離患者数) の 2008～2019 年までの推移を、図 1 に棒グラフで示した。2017 年からの 3 年間、MDRA 分離患者数はそれぞれ 80 名、99 名、98 名であり、同程度だと言える。図 1 の折れ線グラフは、MDRA 分離患者数が *Acinetobacter* spp. 分離患者数に占める割合であり、2017 年からの 3 年間は 0.3% のままである。

2018 年と 2019 年の MDRA 分離患者数の都道府県分布を、図 2 の棒グラフに示した。どちらの年でも MDRA の分離された都道府県数は 20 弱であり、約 10 の都道府県で両年ともに MDRA が分離された。図 2 の棒グラフには、MDRA の分離された医療機関が 200 床以

上であるか未満であるかの内訳も示しており、大半が 200 床以上の医療機関で分離されていることも分かる。JANIS ではこのように、集計対象医療機関すべてのデータを集計して作成した公開情報に加え、都道府県別および病床数別で公開情報を作成しており、特定の耐性菌の分布を監視するのに有用である。なお、図 2 の (●) は、MDRA 分離患者数を検体提出患者数で割った分離率であるが、MDRA 分離患者数は僅少の場合が多く、分離率の値は非常に小さな値になる場合が多い。

MDRA が分離される医療機関の特徴を明らかにするために、MDRA 分離医療機関数あるいは MDRA 分離患者数と病床数との関係について調べた。次ページ図 3 には、医療機関の病床数を 100 床単位に区分して、2019 年の MDRA 分離医療機関数 (次ページ図 3 上) と MDRA 分離患者数を (次ページ図 3 下) を示した。MDRA 分離医療機関数は、特に病床数と関連を示している訳ではなく、例えば 200 床未満の小規模医療機関 (次ページ図 3 上右) で MDRA が分離されやすい訳ではないことがわかる。一方、MDRA 分離患者数は、

201～300 床で 28 名、601～700 床で 22 名と多くなっているが (次ページ図 3 下)、それぞれ図 2 で突出している山口県と長崎県での分離が大半を占めている。

前述の感染症法の MDRA の判定基準とは、具体的には、カルバペネム系 [IPM (Imipenem), MEPM (Meropenem) のいずれか] が耐性、かつアミノグリコシド系の AMK (Amikacin) が微量液体希釈法で耐性、かつフルオロキノロン系 [LVFX (Levofloxacin), CPMX (Ciprofloxacin) のいずれか] が耐性、である。

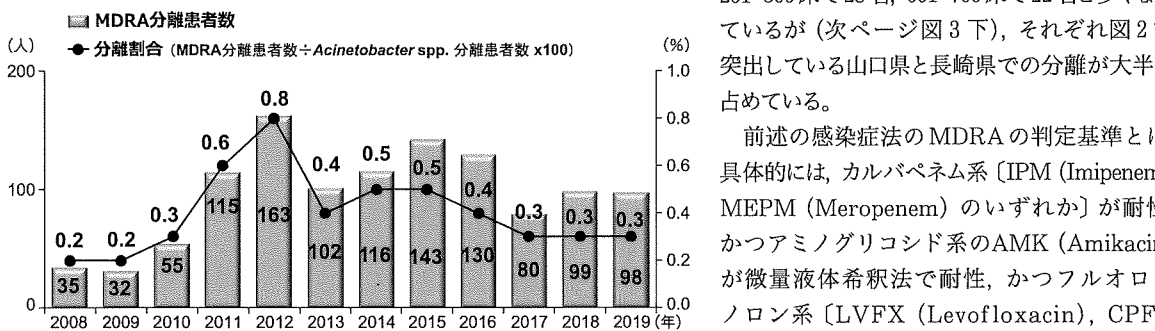


図 1. MDRA 分離患者数と分離割合の年次推移

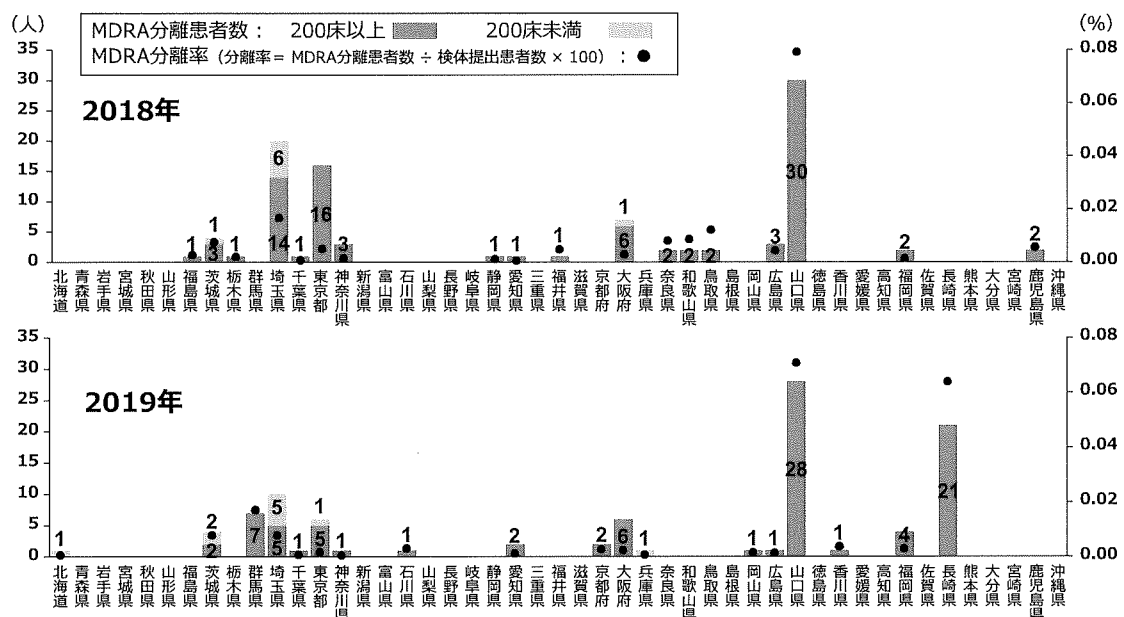


図 2. 都道府県別 MDRA 分離患者数と分離率

カルバペネム系 (IPM, MEPM) の耐性の判定基準は、MIC 値 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ である。これは、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2012 M100-S-22 までの判定基準に準拠したものであるが、2013 年以降の CLSI では MIC 値 $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ を耐性とする判定基準が採用されている。前者と後者の判定基準でそれぞれ集計した場合の IPM 耐性株数、MEPM 耐性株数を図 4 に示した。新しい MIC 値 $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ の判定基準で集計すると、耐性株数が 20-30% 多くなることが分かる。現在の JANIS の公開情報・還元情報ではこれを見逃してしまうため、2021 年からは還元情報に、新しい CLSI 判定基準での集計結果の併記を行う。この変更を踏まえ、参加医療機関が還元情報を院内での耐性株の分離状況の把握・監視に役立てていただければ幸甚である。

国立感染症研究所

薬剤耐性研究センター

矢原耕史 川上小夜子

平林亜希 梶原俊毅

安齋栄子 藤村詠美

大木留美 瀧 世志江

若井智世 青木貞男

柴山恵吾 (併任)

菅井基行

<特集関連情報>

薬剤耐性アシネトバクター感染症の治療

アシネトバクター感染症の一般的特徴

アシネトバクター感染症は、カテーテル関連血流感染症や人工呼吸器関連肺炎などの院内感染症として発症することが一般的である¹⁾。一方、市中発症の重症肺炎が東南アジアの一部やオーストラリア北部において致命率の高い感染症として注目されているが、日本を含めた他の地域ではこれらの発症は稀である²⁾。なお、感染症の原因となるアシネトバクター属菌の中で最も臨床的情報が蓄積しているのは *Acinetobacter baumannii* であり、本稿で紹介する情報も主にはこれを対象とした研究で得られたものである。

アシネトバクター感染症の治療薬

アシネトバクター属菌は他のブドウ糖非発酵菌と同

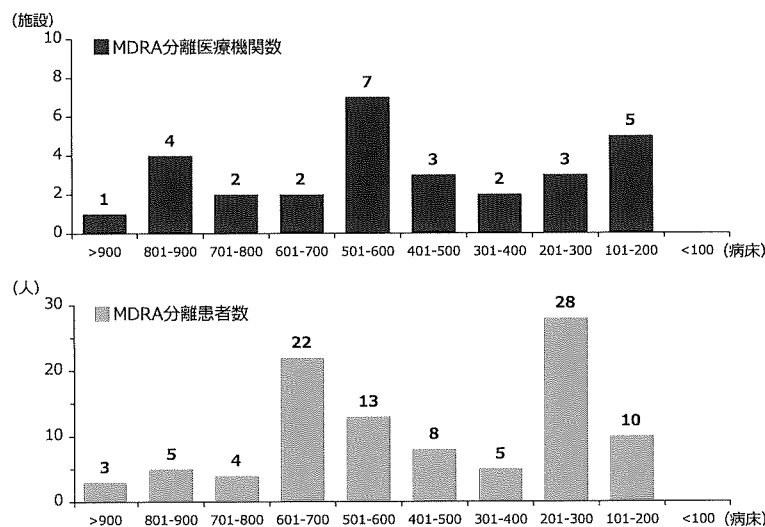


図3. 医療機関の病床数区分とMDRAの分離医療機関数、分離患者数の関係 (2019年)

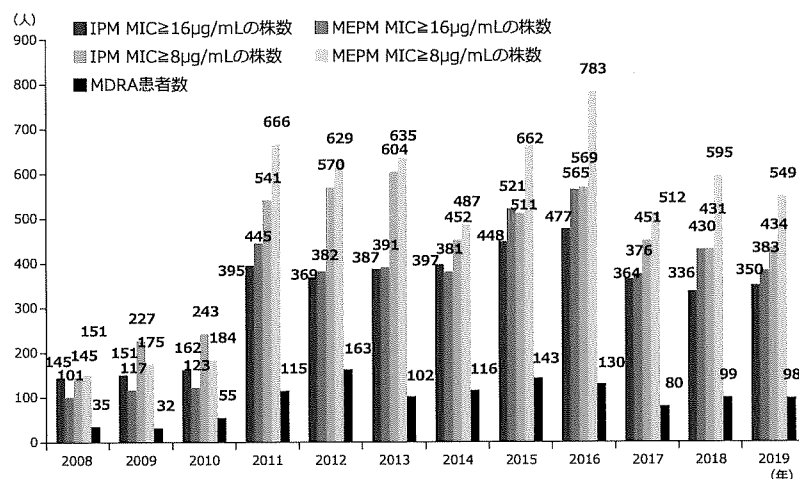


図4. 新旧判定基準で集計したカルバペネム系抗菌薬 (IPM, MEPM) 耐性株数

様に抗菌薬への耐性傾向が強い。カルバペネム系薬は古典的にはアシネトバクター属菌に良好な活性を有し、特に重症感染症においては標準治療薬と考えられている¹⁾。しかしながら、カルバペネム系薬の適正使用の観点からは、他の選択肢の存在が望まれる。

スルバクタムは日本では他抗菌薬との合剤としてのみ利用可能な β -ラクタマーゼ阻害剤であるが、アシネトバクター属菌に対してはそれ自体が抗菌活性を有する。耐性機序が異なることから、カルバペネム耐性株においてもスルバクタムが感性を示す場合もある³⁾。2019年の厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) 検査部門の報告によると、全国のアシネトバクター属菌の93.6%がアンピシリン・スルバクタムに感性を示しており、特に非重症例においては治療薬の選択肢となると思われる。ただし、最適な投与量・投与法は不確かな部分がある⁴⁾。

また、アシネトバクター属菌は第3世代セフェム、第4世代セフェムにもしばしば感性を示し、後方視的

研究ながらアシネトバクターによる菌血症において、第4世代セフェムとカルバペネムが同等の治療効果を有していたことを示した臨床研究もあることから、症例を選択したうえで治療薬の選択肢としてもよいだろう⁵⁾。

カルバペネム耐性株を含めたアシネトバクター属菌は、ミノサイクリンに感性を示すことが多い⁶⁾。しかしながら、実際の臨床効果に関する報告は肺炎治療を中心としたケースシリーズが主であり、今後の知見の蓄積が待たれる⁷⁾。

これらの他に、アミノグリコシド系薬は菌が感性を示す場合に併用薬として使用される場合がある¹⁾。

カルバペネム耐性アシネトバクター感染症の治療

治療薬の選択に悩むのは、第一選択薬であるカルバペネムに耐性の場合が主であるため、その治療について以下に述べる。コリスチンとチゲサイクリンはカルバペネム耐性アシネトバクターにも活性を有することが多く、治療の中心となる薬剤である。

コリスチンは副作用の懸念から使用されなくなっていたポリペプチド系抗菌薬であるが、2000年代以降に拡散した多剤耐性グラム陰性桿菌の多くに活性を有していたことから再度使用されるようになり、日本でも2015年に承認された。しかしながら、プロドラッグであることから、活性型の薬剤の血中濃度が目標に達するまで数日を有することや、そもそも承認を受けている投与方法では(特に腎機能正常者においては)目標血中濃度の達成が困難である、などの懸念がある。また、特にローディングドーズを含む高用量投与を行った患者においては腎障害の発現頻度が高い⁸⁾。

合成テトラサイクリン(グリシルサイクリン系)であるチゲサイクリンは、多剤耐性グラム陰性桿菌感染症治療薬として2012年に日本でも承認された。しかしながら、本薬剤は血清や肺胞上皮被覆液中の濃度がグラム陰性桿菌の最小発育阻止濃度と比して十分に上昇しないという薬物動態学的特徴を有すること、多剤耐性アシネトバクター治療レジメンを検証したネットワークメタ解析においても他の薬剤を用いた治療レジメンと比較して微生物学的治癒率が低いことが示されたこと、などの懸念がある⁹⁾。前述の薬物動態学的問題点を克服するために高用量投与(200mg/日)も提案されているが、その有効性と安全性については今後の臨床研究による検証を要する⁸⁾。

コリスチン、チゲサイクリンによる単剤治療の効果に懸念がある状況から、併用治療がしばしば選択される。しかしながら、単剤治療と比較しての併用治療の優位性を明確に示した臨床研究は存在せず、また、使用される併用薬(カルバペネム、スルバクタム、リファンピシン、ホスホマイシンなど)の中で何を選択するのが最善であるのかも不確かである⁸⁾。カルバペネム耐性グラム陰性桿菌の重症感染症(406例中312

例が*A. baumannii*)に対するコリスチン単剤治療とコリスチンとメロペネム(2g 8時間ごとを長時間投与)の併用治療の治療効果を比較したランダム化比較試験では、治療失敗率には両群で差が認められなかった(*A. baumannii*のみを抽出した解析でも同様の結果)¹⁰⁾。

海外では、近年、新規のβ-ラクタマーゼ阻害剤を配合したβ-ラクタム薬(Ceftazidime-avibactam, Meropenem-vaborbactamなど)の承認があり、カルバペネム耐性腸内細菌目感染症については、臨床研究結果の蓄積によりコリスチンやチゲサイクリンに変わる第一選択薬の位置を得つつある¹¹⁾。しかしながら、カルバペネム耐性アシネトバクターに対してはこれらの薬剤は活性を有しない。カテコール期を側鎖に持つシデロフォア・セファロsporinであるCefiderocolや新規合成テトラサイクリンであるEravacyclineはカルバペネム耐性アシネトバクターにも活性を有するため、新たな治療薬の選択肢として期待される¹²⁾。

引用文献

- 1) Munoz-Price LS, *et al.*, N Engl J Med 358: 1271-1281, 2008
- 2) Davis JS, *et al.*, Chest 146: 1038-1045, 2014
- 3) Penwell WF, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 59: 1680-1689, 2015
- 4) Jaruratanasirikul S, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 57: 3441-3444, 2013
- 5) Chang YY, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 64: e02392-19, 2020
- 6) Castanheira M, *et al.*, Clin Infect Dis 59: S367-373, 2014
- 7) Ritchie DJ, *et al.*, Clin Infect Dis 59: S374-380, 2014
- 8) Garnacho-Montero J, *et al.*, Curr Opin Infect Dis 32: 69-76, 2019
- 9) Kengkla K, *et al.*, J Antimicrob Chemother 73: 22-32, 2018
- 10) Paul M, *et al.*, Lancet Infect Dis 18: 391-400, 2018
- 11) Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections
<https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/> (2021年2月5日確認)
- 12) Doi Y, Clin Infect Dis 69: S565-S575, 2019

東京大学医学部附属病院

感染制御部

原田壮平

<速報>

新型コロナウイルスSARS-CoV-2ゲノム情報による分子疫学調査 (2021年1月14日現在)

新型コロナウイルス・ゲノム疫学解析によるクラスター対策

2019年末の中国・武漢市で初めて確認された新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は、2020年1月に国内で初めて感染者が確認された。その後、現在まで地域的な感染クラスター (集団) とその集合体による複数回の感染ピークを生じている。自治体の積極的疫学調査を支援すべく、SARS-CoV-2 (一本鎖プラス鎖RNAウイルス、全長29.9kb) のゲノム配列を確定し、感染クラスターに特有な遺伝子情報およびクラスター間の共通性を解析している。これまでに3回にわたってゲノム情報が示す国内伝播の状況を概説してきた (2020年4月27日¹⁾, 2020年8月6日²⁾, 2020年12月11日³⁾)。また、日本国内^{4,5)}, ダイヤモンド・プリセンス号の乗員乗客⁶⁾, 空港検疫所の陽性検体⁷⁾ より確定されたSARS-CoV-2ゲノム配列の解析については学術誌にて参照可能である。

国内主流2系統 (Pangolin系統B.1.1.284, B.1.1.214)

年末年始の第3波急拡大と英国で発生した新規変異株VOC 202012/01の懸念がより一層増しており、本報告においては2021年1月初旬までのゲノム情報から集約されるゲノム・クラスターの分子疫学的考察を示したい。世界各地の研究機関でSARS-CoV-2のゲノム配列が解読されており、2021年1月18日現在で360,375ゲノム配列 (分子疫学に適正な完全長配列) がGISAID*¹に登録されている⁸⁾。国内の陽性検体からも約1.6万のSARS-CoV-2のゲノム情報を確定し、ゲノム情報から得られた塩基変異を基にウイルス株間の関係を示すハプロタイプ・ネットワーク図を作成した (次ページ図1上, GISAIDに配列登録済み)。3～4月の欧州系統 (Pangolin*²系統B.1.1.114) から7～9月を中心にPangolin系統B.1.1.284とB.1.1.214へ波及し、10月以降の第3波ではB.1.1.214が主流になりつつあることが判明した (次ページ図1下, 図2: <https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2021/3/493p01f02.gif>参照)。現在の国内で検出される第3波SARS-CoV-2は元を辿れば2つのゲノム系統に由来すると推定される (次ページ図1)。それら2つのゲノム系統において起点となる欧州系統との明確なリンク役となるウイルス株はいまだ発見されておらず、空白リンクのままである (2020年8月6日そして12月11日公開時と見解は変わらず)。

2021年1月初旬時点の日本国内におけるPCR検査を主とする総陽性者数はおよそ30万人であることから、全体の5%の陽性者から検出されたウイルスについての分析ができたことになる。しかしながら、主に

大都市圏での調査が十分に実施できていないため、本調査は地域バイアスを伴った評価であることがぬぐえない。このため、できうる限り直近の陽性検体においてさらなる追加調査が必須であると考ええる。

新型コロナウイルス・ゲノムの微小変化 (変異) について

SARS-CoV-2は年間約24-25塩基変異/ゲノムの塩基変異速度を示すウイルスであり⁹⁾, その変異の多くは中立的に発生し、ウイルスの性状に大きな変化を来さないと想定される。実際、現在の国内主流2系統 (B.1.1.284, B.1.1.214) は614番目のアスパラギン酸DがグリシンGに変異したSpike (S: D614G¹⁰⁾) を基本にした3～4月・欧州系統が由来であり、D614Gを継承しながらも特筆すべき追加のアミノ酸変異は認められない。いまのところ、この主要2系統からワクチン・抗体医薬が保有すべきウイルス中和活性を損なうと推定されるアミノ酸変異は検出されていない。一方、英国変異株VOC 202012/01, 南アフリカ501Y.V2, ブラジル変異株501Y.V3ではSpikeタンパク質に多重変異 (N501Yを含む7カ所以上のアミノ酸変異) が検出されており、多様な変異株の世界的な発生動向が注視されている¹¹⁾。

海外からの流入疑いを示すゲノム・クラスター (Pangolin系統B.1.346 USA lineage)

主流2系統に加え、少数ながら特徴的なPangolin系統を示すゲノムクラスターが検出されている。その多くが散发事例として固有地域内で収束していることが確認されている一方、11月中旬の採取検体からPangolin系統B.1.346 (USA lineage) に分類される12検体がほぼ同時期に複数の自治体から検出された (次ページ図1・■背景; 15ページ図3)。B.1.346系統は、武漢系統 (1～2月) および欧州系統 (3～4月) から14塩基変異 (およそ7カ月間の経過) 以上も離れていること、現在の主要2系統から大きく系譜が離れていること (次ページ図1上), また、米国での検出頻度が高い (15ページ図3右) ことが判明した。これらを総合すると、B.1.346は国内系統の派生株ではなく、海外からの流入による株である蓋然性が高いと判断された。Spikeタンパク質はD614G変異のみ有し、英国・変異株等のようなSpike多重変異はない。11月中旬時の「水際対策」に比べて現時点での「水際対策」が米国を含めて厳格になっており、「水際で検出して封じ込めることが可能」なため、国内への新たな流入リスクは非常に低い。

おわりに

全ゲノム情報から検出される塩基変異を手がかりに、第1, 2, 3波の特徴を“ゲノム分子疫学”として分析し、現在の国内の主流系統は2つを起源にしていることを明らかにした。第2波から第3波への推移で分子系統の変遷 (B.1.1.284 → B.1.1.214) がみられる

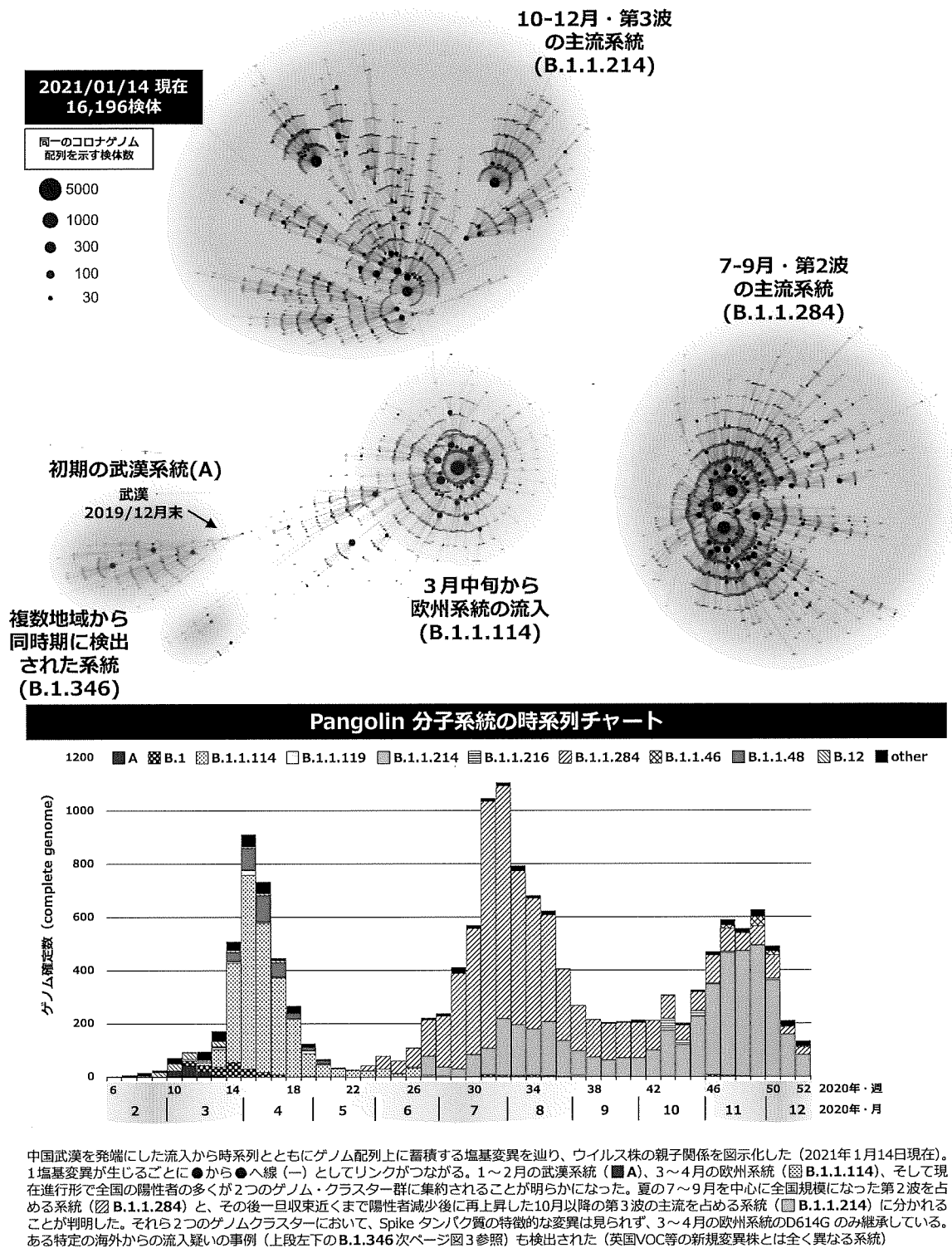


図1. 日本の新型コロナ SARS-CoV-2 ゲノム情報の塩基変異を用いたハプロタイプ・ネットワーク

が、この主流2系統に英国 VOC 202012/01 のような Spike タンパク質の多重変異は認められない。また、これまでに知られているウイルス学的性質を変化させるような特筆すべきアミノ酸変異が検出されていない。新型コロナウイルス感染症はクラスター解析によって、わが国の感染リンクの多くが小さな芽として途切

れることが示唆されており、多くの“流行の芽”は途中で消滅している可能性がある。むしろ、“特定の場で感染がつながる”ことが本感染症の特徴であるとクラスター解析から示唆されているため、ゲノム情報による分子疫学解析においても“特定のクローンが生き残る”という結果が導き出された可能性がある。ゲノ

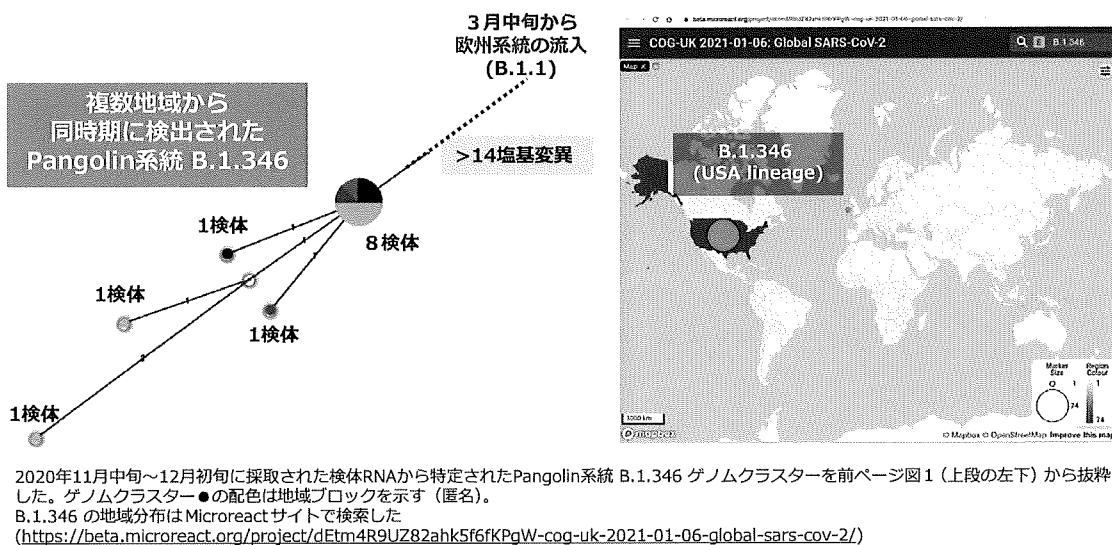


図3. Pangolin系統B.1.346 (USA lineage) の全国同時多発検出

ム情報を活用して実験室内で評価しうる“ウイルス学的性質”のみならず、実地疫学解析および理論疫学解析による統合的な解析が感染伝播の促進因子の推定に役立つと考える。今後、ワクチンや抗ウイルス薬等の使用を背景に、強い選択圧が感染時に生じると想定されるため、特有の系統が優勢になる可能性があり、継続的なゲノム・サーベイランスとその強化は必須である。また、効果的な感染症対策の提案のため、どのような社会構造が感染の起点となりうるのか、さらなる調査を続ける予定である。ゲノム情報を基にして、“分かりやすい形でウイルス同士の関連を可視化”し、感染伝播の特徴や感染症対策の重要性に、より理解が深まることを期待して本情報を公開するものである。

謝辞：検体採取等調査にご協力いただきました医療機関、保健所および行政機関の関係者に深謝致します。

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）（研究課題番号：JP19fk0108104, JP20fk0108103）と厚生労働行政推進調査事業費・「新型コロナウイルス感染症等の感染症サーベイランス体制の抜本的拡充に向けた人材育成と感染症疫学的手法の開発研究」（班長・鈴木 基，分担・黒田 誠）の研究支援を受け実施した。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

*2COVID-19 Lineage Assigner Phylogenetic Assignment
of Named Global Outbreak LINEages (Pangolin)
新型コロナウイルスのゲノム情報を元にした分子系統解
析ID (<https://cov-lineages.org/lineages.html>)

参考文献

- 1) 新型コロナウイルスSARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/467-genome/9586-genome-2020-1.html> (2020)
- 2) 新型コロナウイルスSARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査 2 (2020/7/16現在)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/467-genome/9787-genome-2020-2.html>
- 3) 新型コロナウイルスSARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査 (2020年10月26日現在)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10022-491p01.html>
- 4) Sekizuka T, *et al.*, Front Microbiol 11: 1316, 2020, doi:10.3389/fmicb.2020.01316
- 5) Sekizuka T, *et al.*, mSphere 5, 2020, doi:10.1128/mSphere.00786-20
- 6) Sekizuka T, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, 2020, doi:10.1073/pnas.2006824117
- 7) Sekizuka T, *et al.*, J Travel Med In press (2020)
- 8) <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/>
- 9) Nextstrain
<https://nextstrain.org/ncov/global?l=clock>
- 10) コロナウイルスの変異を理解する
<https://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/v17/n12/%E3%82%B3%E3%83%AD%E3%83%8A%E3%82%A6%E3%82%A4%E3%83%AB%E3%>

^{*1}Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) ⁸⁾

GISAID は、鳥インフルエンザが猛威をふるった 2006 年 8 月に医療分野の研究者たちによって設立されたインフルエンザウイルスの情報データベースである。SARS-CoV-2 ゲノム情報も GISAID が主体的に運用し、登録・収集されている。毎年一定数の検体から病原体遺伝子情報を取得して歴年の発生動向を調査し、伝播状況やワクチン株選定等に活用される。~1,000 株/年ほどの日本のインフルエンザウイルス (A/H1 および A/H3) のワクチン抗原 (ヘマグルチニン HA) および抗インフルエンザウイルス薬阻害ターゲット (ノイラミニダーゼ NA) の遺伝的特徴が登録されている。

82%B9%E3%81%AE%E5%A4%89%E7%95%B0%E3%82%92%E7%90%86%E8%A7%A3%E3%81%99%E3%82%8B/105638

- 11) 感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の新規変異株について (第5報)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/10144-covid19-34.html>

国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター

関塚剛史 糸川健太郎 谷津弘仁 田中里奈

衛藤 阜 染野里紗 橋野正紀 黒田 誠

COVID-19 ゲノムサーベイランスグループ

北海道立衛生研究所 札幌市衛生研究所 小樽市保健所 旭川市保健所 青森県環境保健センター 仙台市衛生研究所 山形県衛生研究所 福島県衛生研究所 福島市保健所 郡山市保健所 新潟県保健環境科学研究所 新潟市衛生環境研究所 茨城県衛生研究所 栃木県保健環境センター 宇都宮市衛生環境試験所 群馬県衛生環境研究所 埼玉県衛生研究所 さいたま市健康科学研究センター 川口市保健所衛生検査課 川越市保健所衛生検査課 越谷市衛生試験所 千葉県衛生研究所 千葉県環境保健研究所 船橋市保健所保健総務課 東京都健康安全研究センター 江戸川区保健衛生研究センター 新宿区保健所 千代田保健所 墨田区保健所 大田区保健所 神奈川県衛生研究所 横浜市衛生研究所 川崎市健康安全研究所 相模原市衛生研究所 長野県環境保全研究所 静岡市環境保健研究所 富山県衛生研究所 石川県保健環境センター 福井県衛生環境研究センター 愛知県衛生研究所 名古屋市衛生研究所 岐阜県保健環境研究所 岐阜市衛生試験所 三重県保健環境研究所 滋賀県衛生科学センター 京都市衛生環境研究所 奈良県感染症情報センター 奈良市保健所 地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所 堺市衛生研究所 兵庫県立健康科学研究所 神戸市環境保健研究所 姫路市環境衛生研究所 尼崎市立衛生研究所 和歌山県環境衛生研究センター 和歌山市衛生研究所 鳥取県衛生環境研究所 岡山県環境保健センター 広島市衛生研究所 山口県環境保健センター 徳島県立保健製薬環境センター 香川県環境保健研究センター 愛媛県立衛生環境研究所 高知県衛生環境研究所 福岡県保健環境研究所 福岡市保健環境研究所 北九州市保健環境研究所 佐賀県衛生薬業センター 長崎県環境保健研究センター 長崎市保健環境試験所 大分県衛生環境研究センター 熊本県保健環境科学研究所 熊本市環境総合センター 宮崎県衛生環境研究所 宮崎市保健所 鹿児島県環境保健センター 沖縄県衛生環境研究所 (77カ所におよぶ自治体・保健所・地方衛生研究所)

成田空港検疫所 東京空港検疫所支所 中部空港検疫所支所 関西空港検疫所 福岡空港検疫所支所

＜国内情報＞

保育所における亜テルル酸塩感受性腸管出血性大腸菌 O103 の集団感染事例 — 大阪市

3 類感染症の全数把握疾患として届出される腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症では、溶血性尿毒症症候群 (HUS) と診断された場合を除き、届出には志賀毒素 (Stx) 産生あるいは *stx* 遺伝子保有大腸菌菌株の分離が必須である。2019 年に地方衛生研究所から報告された EHEC 検出数 1,784 件のうち O 血清群としては O157 が最も多く 53.5%, 次に O26 が 15.9% であった。次いで O103 が 5.8%, O111 が 5.7%, となっている¹⁾。これらに O121 と O145 を加えた 6 血清群 (O26, O103, O111, O121, O145 および O157) が 1,784 件のうち 1,545 件 (86.6%) を占めており、公衆衛生対策上重要な O 血清群と考えられている。これら 6 血清群に含まれる EHEC の多くは、CT (セフィキシムおよび亜テルル酸塩) に耐性を示すことから、検出・分離するための選択分離平板培地には CT が添加されることが多い (通常、セフィキシム; 0.05 µg/mL, 亜テルル酸塩; 2.5 µg/mL)。EHEC の検出・分離に使用されるクロモアガー STEC 培地 (クロモアガー STEC), CT 添加ソルビットマッコンキー培地 (CT-SMAC) 上の EHEC の発育は亜テルル酸塩 (Ter) 濃度に依存するようである²⁾。クロモアガー STEC は、強い夾雑菌抑制効果と EHEC のコロニーが藤色に着色することから、EHEC 検出・分離に有用であり、CT-SMAC とともに検査に頻用されている。今回我々は、Ter 感受性の EHEC O103 による集団感染事例を経験したので報告する。

2019 年 11 月に大阪市内の保育施設に通う園児から Stx1 産生性の EHEC O103 が検出されたとの報告があった。園児、職員および園児家族 26 名を対象として当所で検便検査を実施した結果、26 名中 8 名から EHEC O103: H2 (*stx1* 保有) が検出された (届出のあった 1 名は医療機関で分離)。当該菌が検出された 8 名のうち有症者は届出された園児を含む 2 名であり、他の園児 4 名および園児の家族 2 名は無症状であった。医療機関から分与された患者由来菌株はクロモアガー STEC, CT-SMAC に非発育であったことから、以降の検査には CT 感受性大腸菌の発育を抑制しない DHL 培地 (DHL) を使用することとした。すなわち、糞便を DHL に塗抹して培養後、発育したコロニーの密集部から掻きとった菌塊から DNA を抽出して *stx1* を標的とした PCR 法を実施した。*stx1* 陽性となった DHL プレートからコロニーを釣菌し、EHEC O103 の分離を試みた。

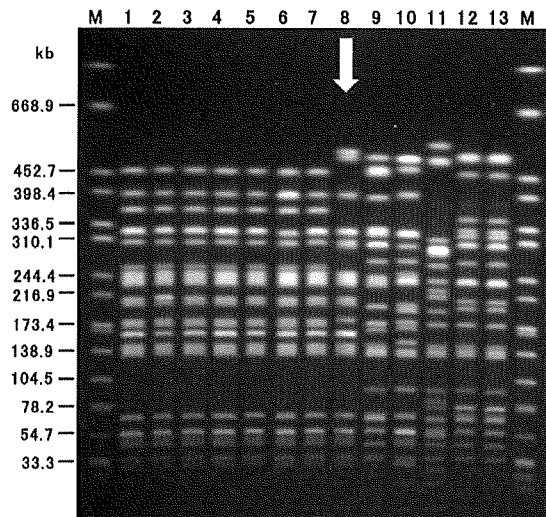
本事例から分離された 8 株、および対照として 2012 ~ 2017 年に分離された EHEC O103: H2 (*stx1* 保有) 5 株を使用し、Ter に対する最小発育阻止濃度 (MIC) をミューラーヒントン培地 (MHA), マッコンキー培

表. 腸管出血性大腸菌 O103 のテレル酸感受性と耐性遺伝子

分離年	菌株数	Ter MIC (μg/mL)		回収率*1 (選択培地/TSA)		Ter 耐性遺伝子	
		MHA	MAC	クロモアガー-STEC	Ter*2添加-MAC	terA	terC
2019	8	0.63	0.16	0%	0%	—	—
2017	2	≥320	40	47.9%	44.2%	+	+
2015	1	10	2.5	6.2%	0.0007%	+	+
2013	1	≥320	40	62.3%	49.4%	+	+
2012	1	≥320	160	29.3%	16.2%	+	+

*1 10⁸ CFU/mL の菌液を各選択培地およびトリプトイヌ寒天培地 (TSA) に希釈して塗抹後、発育したコロニー数をカウントし、TSA に発育したコロニー数を100%として算出した

*2 2.5 μg/mL



M: マーカー (*Salmonella* Braenderup H9812 株)、レーン1~8: 2019年12月事例由来EHEC O103株、レーン9~13: 2012~2017年にヒトから分離されたEHEC O103株 (レーン12および13は同時期に親子から分離された株) を示す

図. 腸管出血性大腸菌 O103 の制限酵素 *Xba*I による PFGE パターン

地 (MAC) を使用し測定した。その結果、MHA において本事例由来 8 株の Ter に対する MIC は 0.63 μg/mL であったのに対して、対照とした 5 株は 1 株が 10 μg/mL、4 株が 320 μg/mL 以上であった (表)。また、すべての菌株で MAC における Ter の MIC は、MHA に比べて 2 倍以上低かった。さらに、MAC での Ter の MIC が 2.5 μg/mL 以下であった 9 株 (2019 年 8 株、2015 年 1 株) は、クロモアガー-STEC、Ter 添加 MAC における菌の回収率が 10% 以下であった。制限酵素 *Xba*I による pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) の結果、1 株のみ PFGE パターンに違いが見られたが (図、レーン 8)、Ter に対する MIC は同じ値であり、8 株は同一感染事例由来株であることが確認された。2012~2017 年に分離された 5 株は同時期に親子から分離された 2 株 (図、レーン 12 および 13) を除いて、PFGE パターンはすべて異なっており、今回の事例株とも異なる PFGE パターンを示した (図)。Ter 耐性遺伝子は *terABCDEF* および *terZ* の 7 遺伝子から構成され^{3,4)}、*terA* 保有の有無はクロモアガー-STEC 上の EHEC の発育とリンクしている⁴⁾。これらのうち、*terA* および *terC*⁵⁾ の保有の有無について調べた。その結果、本事例由来 8 株はすべて *terA* および *terC* のいずれも保有していなかったのに対して、2012~2017 年に分離された EHEC

O103 は 5 株とも両遺伝子を保有していた (表)。*ter* の保有は、主要 O 群の EHEC が共通に保有する接着因子をコードするインチミン遺伝子 (*eae*) の保有と関連していることが報告されているが⁶⁾、今回の事例株は *eae* の保有が確認されたものの *terA* および *terC* は保有せず、Ter 感受性であった。EHEC O103 に関しては、*eae* 保有であっても Ter 耐性と感受性の両方の

可能性があるため、検査を実施する際には CT 加選択分離培地と非選択性培地との併用が必須である。

参考文献

- 1) 病原微生物検出情報 41 (5): 65-66, 2020
- 2) 青木日出美ら, 日臨微生物誌 25 (2): 117-124, 2015
- 3) Whelan, K.F., *et al.*, J Bacteriol 177 (17): 5016-5027, 1995
- 4) 秋吉充子ら, 日食微誌 32 (4): 192-198, 2015
- 5) Taylor, D.E., *et al.*, J Bacteriol 184 (17): 4690-4698, 2002
- 6) Orth D, *et al.*, Research Microbiol 158: 105-111, 2007

大阪健康安全基盤研究所

中村寛海 福田 昭 梅田 薫 山本香織

平井佑治 後藤 薫 秋吉充子 柴川紗恵子

小笠原 準

大阪市保健所感染症対策課

片山佳子 金井瑞恵 小向 潤 吉田英樹

<国内情報>

小児侵襲性インフルエンザ菌感染症患者より分離された本邦初の a 型インフルエンザ菌 — 東京都

はじめに

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) はカタラーゼおよびオキシダーゼ陽性のグラム陰性短桿菌で、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎などの呼吸器系感染症の原因菌であるが、菌血症や細菌性髄膜炎等の侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD) を引き起こすことでも知られている。本菌の中でも特に血清型 b 型 (Hib) は小児髄膜炎の重要な起因菌であるが、Hib ワクチンの定期接種化以降、Hib による IHD は劇的に減少し、無莢膜型 (NTHi) による IHD が増加している¹⁾。一方、国内における血清型 a 型 (Hia) による IHD の発生報告は大変稀で、2019 年に成人症例が 1 例報告されたのみである²⁾。今回、国内で初めて小児 IHD 症例から Hia が分離されたので、菌株の性状を含め報告する。

症 例

患者はメキシコ在住の 0 歳 10 か月の女児であり、メキシコにおいて 5 種混合ワクチン (Hib を含む) を 2 回接種されていた。2019 年 2 月に入国し、約 1 週間後に発熱のため都内医療機関を受診した。受診翌日に採取

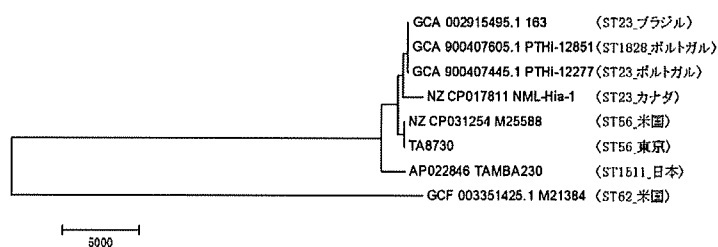


図. TA8730株およびHia参考株のcore gene SNPs系統樹 (スケールバーはSNP数)

された血液培養からインフルエンザ菌が分離され、積極的疫学調査の一環で当センターに菌株が搬入された。

同定試験および血清型別

菌株 (TA8730株) はグラム染色, XV因子要求性, Api NH (Biomérieux) によりインフルエンザ菌生物型 II と同定された。本株について、インフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清 (デンカ生研) を用いてスライド凝集試験を実施したところ、a型血清に特異的凝集反応を示した。また、血清型別用PCR³⁾によりa型に特異的な増幅が検出された。

薬剤感受性

ドライプレート (栄研化学) を用いてアンピシリン (ABPC), スルバクタム/アンピシリン (S/A), セフェピム (CFPM), セファクロル (CCL), メロペネム (MEPM), イミペネム (IPM), アジスロマイシン (AZM), クラリスロマイシン (CAM), レボフロキサシン (LVFX) について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) M100 ED30: 2020の基準でカテゴリを判定したところ、すべての薬剤において感性であった。また、セフィナーゼディスク (BD) を用いてβ-ラクタマーゼ産生を確認した結果、陰性であった。

遺伝子抽出および型別

チョコレート寒天培地で一晚培養したコロニーから、QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) を用いDNAを抽出した。既報⁴⁾に従い、抽出したDNAについてMiSeq (Illumina) および, MinION (Oxford Nanopore Technologies) を用いたHybrid Assemblyを行い、全ゲノム完全長配列を取得した (1,852,308bp; Accession No. AP024414)。得られた配列からST型を検索した結果、TA8730株は、PubMLST⁵⁾において登録されているHiaの主要なSTであるST56 (*adh*: 13, *atpG*: 16, *frdB*: 5, *fucK*: 18, *mdh*: 3, *pgi*: 11, *recA*: 7) であった。同データベースにおいては、Hia 201株中45株がST56であり、そのうち32株が米国分離株であった (2021年1月現在)。一方、2019年の国内分離株であるTAMBA230株 (ST1511) とは1 locus (*mdh*: 46) 異なっていた。National Center for Biotechnology Information (NCBI) からHiaの参照配列を取得し、ROARY⁶⁾を用いてNeighbor-joining法でcore gene SNPs系統樹を描画したところ、MLSTと同様の結果が確認された (図)。

考 察

今回、国内で発症した小児IHD由来では初となるインフルエンザ菌a型株を確認した。本症例は入国後1週間の発症であること、TA8730株が世界各地におけるHiaの主要なSTであるST56であったことから、海外からの輸入例であることが考えられた。

Hibワクチンの接種が広く実施された結果、世界的にHib以外の莢膜型菌や無莢膜型が増加している。HiaによるIHDの報告は、ワクチン導入前はパプアニューギニアやオーストラリア等で散発的に発生が認められる程度であったが⁷⁾、ワクチン導入後は米国やヨーロッパにおいて、Hiaが多く分離されており^{8,9)}、特にカナダやアラスカでは主要な血清型となっている¹⁰⁾。HiaはHib同様に重篤な症状を引き起こすことが知られており⁷⁾、国内においても今後注意が必要な血清型である。また、TA8730株はペニシリンをはじめ、セフェム系、マクロライド系、キノロン系のすべての薬剤に対し感性であったが、海外ではペニシリン耐性Hiaが報告されているので注意が必要である¹¹⁾。本菌は無症状で保菌されることがあるために、国際化が進む中、今後旅行者等によってHiaが国内に持ち込まれ、水面下で伝播し国内に定着する懸念がある。今後も継続的にIHDを含めたHia感染症の発生動向に注視していくことが重要である。

参考文献

- 1) IDWR速報, 感染症法に基づく侵襲性インフルエンザ菌感染症の届け出状況, 2013~2018年
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ihd-m/ihd-idwrs/8609-ihd-20190221.html>
- 2) Kubota M, *et al.*, Microbiol Resour Announc 9 (48): e01069-20, 2020
- 3) Falla TJ, *et al.*, J Clin Microbiol 32 (10): 2382-2386, 1994
- 4) Miyake H, *et al.*, Microbiol Resour Announc 9 (39): e00886-20, 2020
- 5) Pub MLST, <https://pubmlst.org/>
- 6) Page AJ, *et al.*, Bioinformatics 31 (22): 3691-3693, 2015
- 7) Ulanova M, *et al.*, Lancet Infect Dis 14 (1): 70-82, 2014
- 8) Soeters HM, *et al.*, Clin Infect Dis 67 (6): 881-889, 2018
- 9) Turnak MR, *et al.*, Clin Microbiol Infect 7 (12): 671-677, 2001
- 10) Michael G, *et al.*, Emerg Infect Dis 14 (1): 48-55, 2008
- 11) Shuel M, *et al.*, Lett Appl Microbiol 59 (2): 193-199, 2014

東京都健康安全研究センター微生物部

内谷友美 久保田寛顕 奥野ルミ 有吉 司
小林甲斐 横山敬子 貞升健志