

財団法人 日中医学協会

2012 年度共同研究等助成金報告書－調査・共同研究－

2013 年 3 月 15 日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った調査・共同研究について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名：秦 亮

所属機関名：久留米大学医学部

所属部署名：感染医学講座

職名：助教

臨床感染医学部門

所在地：福岡県久留米市旭町 6 7

電話：0942-31-7549

内線：



1. 助成金額： 800,000 円

2. 研究テーマ

中国上海市中病院における *Acinetobacter baumannii* の水平伝播及び薬剤耐性状況についての研究

3. 研究組織：

日本側研究者氏名：秦 亮

職名：助教

所属機関名：久留米大学医学部

部署名：感染医学講座

臨床感染医学部門

中国側研究者氏名：胡必杰

職名：教授

所属機関名：复旦大学附属中山医院

部署名：感染性疾病科

4. 当該研究における発表論文等

研究データはまだ解析中であり、現在発表論文等はない。

中国上海市中病院における*Acinetobacter baumannii*の水平伝播及び薬剤耐性状況についての研究

研究者氏名	助教 秦 亮
日本所属機関	久留米大学医学部 感染医学講座 臨床感染医学部門
中国研究者氏名	教授 胡 必杰
中国所属機関	复旦大学附属中山医院 感染性疾病科

要 旨

近年、わが国でも多剤耐性アシネトバクター・バウマニ(MDRAB: Multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*)が病院感染として問題視されるようになった。一方、中国において院内環境由来*A. baumannii*が高頻度で分離され、本菌による院内感染も報告されているが、情報はまだ不十分である。本研究において、*A. baumannii*の薬剤感受性や水平伝播の特徴などについての解析を行った。データの集計や解析などはまだ進行中であるが、現時点において、計41名の院内感染患者（男：31名, 女：10名）から、50株の*A. baumannii* 臨床株が分離された。また、院内環境調査も行い、計21株の*A. baumannii*環境由来株も分離された。患者の平均年齢は61歳(30-86歳)であり、うち21名の患者は基礎疾患を有し、5名が死亡した。死亡原因として、本菌との関連性は不明である。患者分離株のうち、35 (70%) 株は血液由来であり、5 (10%) 株は胸水または腹水由来であり、脳脊髄液及び肺組織からもそれぞれ1株が分離され、残りの8 (16%) 株は深部カテーテルから分離された。薬剤感受性試験の結果により、殆どの臨床株は多数の抗生剤へ耐性を示し、その内、16 (32%) 株は多剤耐性株 (MDRAB) であることが示唆された。今までの結果により、中国の市中病院において、*A. baumannii*は院内感染を引き起す重要な病原菌の一種であることが明らかにとされた。また耐性株の割合は非常に高く、MDRABも高頻度で分離された。次のステップとして、薬剤感受性遺伝子の解析を行い、パルスフィールドゲル電気泳動法により、すべての分離株の水平伝播を調べる予定である。最後に我々は本研究を遂行する上で、多くの交流機会を設け、日中両国の相互理解を更に深めていくことを期待している。

Key Words *Acinetobacter baumannii*, 院内感染, 薬剤耐性, MDRAB, 水平伝播

緒 言：

*Acinetobacter baumannii*は好気性のグラム陰性短桿菌であり、鞭毛を持たず不動性である。大きさは1.0~1.5 X 1.5~2.5 μm であり、カタラーゼ陽性、オキシダーゼ陰性、ブドウ糖を醗酵しない。2010年時点では、アシネトバクター属には少なくとも22の種名と11の遺伝型が確認されている。本菌名は1968年に微生物学者のPaul and Linda Baumann夫妻に由来する。1980年代に病原性を示す種として、*A. baumannii* が認知されるようになった。乾燥には比較的強く土壌など湿潤環境を好み、自然環境中に広く分布する。健康な人の皮膚や腸管にも存在することがあり、動物の排泄物からも分離されることがある。

近年、カルバペネムや第3世代セファロスポリン等の広域 β -ラクタム薬、アミノ配糖体およびフルオロキノロンに広範囲の耐性を獲得したMDRABが報告され、日本感染症学会では、

ニューキノロン系のシプロフロキサシン (CPFX) ($>4 \mu\text{g/ml}$)、カルバペネム系のイミペネム (IP M/CS) ($>16 \mu\text{g/ml}$)、アミノグリコシド系のアミカシン (AMK) ($>32 \mu\text{g/ml}$)の全てに耐性を示す菌株を、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) と定義し、5 類感染症の届け出の基準とされている。

癌末期や糖尿病など感染防御能力の低下した患者において、尿路感染症、肺炎や敗血症、手術部位感染症などの起因菌になっている。日本でも多数の病院や医療施設において、集団感染で本菌が注目を浴びつつあり、院内感染の重要な原因となることが認識されている。一方、中国において、院内環境由来 *A. baumannii* が高頻度で分離され、本菌による院内感染も報告されている。しかし、病原菌である本菌の薬剤感受性や水平伝播の特徴及び重要な病原因子などについて、データはまだ不十分である。

対象と方法：

中国・上海における市中病院（3施設程度）を訪問し、共同研究の合意を得た上で、共同研究プロトコールを作成した。2012年4月から、2013年3月までに、中国・上海における市中病院において、病院内感染患者及び病院内環境調査より、分離された *A. baumannii* を対象とし、計100株を目標数とした。

協力病院において、診療記録により *A. baumannii* が病原菌と考えられる感染症の患者を対象とし、ケースカードを作成し、分離された *A. baumannii* を保存する。また、前述の病院において、病院内環境調査も行い、同定された *A. baumannii* を保存し、すべての分離株は中山病院で保管する。環境及び患者由来の *A. baumannii* に対し、臨床上よく用いられる抗生剤への薬剤感受性試験を行う。薬剤耐性株に対し、薬剤耐性の特徴を分子生物学手法で確認し、日本で分離された耐性株と比較する予定である。パルスフィールド電気泳動法を用いて、特に耐性 *A. baumannii* の水平伝播を明らかにする。基礎研究のデータを加え、患者ケースカードのまとめを行い、臨床経過および予後についての検討を行う。

結 果：

- 1) 現地での見学を行い、共同研究についての打合せをし、共同研究プロトコールを作成した。（図1）
- 2) 本研究において、一部の分離株の薬剤感受性についての解析を行った。データの集計や解析はまだ進行中であるが、現時点において計41名院内感染患者（男：31名、女：10名）から、50株の *A. baumannii* が分離された。患者の平均年齢は61歳 (30-86歳)であり、うち21名患者は基礎疾患を有し、5人が亡くなった。死亡原因として、本菌との関連性は不明である。患者分離株のうち、35（70%）株は血液由来であり、5（10%）株は胸水または腹水由来であり、脳脊髄液及び肺組織からもそれぞれ1株が分離され、残りの8（16%）株は深部カテーテルから分離された（図2）。また、院内環境調査も行い、計21株の *A. baumannii* 環境由来株も分離された。薬剤感受性試験の結果により、殆どの臨床株は多数の抗生剤へ耐性を示し（表1）、その内、16 (32%) 株は多剤耐性株 (MDRAB) であることが示唆された。

考 察：

今までの結果により、中国の市中病院において、*A. baumannii* は院内感染を引き起す重要な病原菌の一種であることが明らかにとされた。また、耐性株の割合は非常に高く、MDRA Bも高頻度で分離された。次のステップとして、薬剤感受性遺伝子の解析を行い、パルスフ

ィールドゲル電気泳動法により、すべての分離株の水平伝播を調べる予定である。また、今回の調査結果に基づいて、中国における院内感染制御上有効な予防策についても検討する。研究結果は国内外での学会において発表し、かつ国際的雑誌に投稿し、フィードバックする。最後に我々は本研究を遂行する上で、多くの交流機会を設け、日中両国の相互理解を更に深めていくことを期待している。

参考文献：

1. *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53 (45): 1063-6. 2004
2. Rahal J. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 43 Suppl 2: S95-9. 2006
3. Visca P, Seifert H, Towner KJ. *Acinetobacter* infection--an emerging threat to human health. IUBM B Life 63 (12): 1048-54. 2011

図1 現地での見学及び共同研究の打合せ



図 2 臨床分離株の内訳について

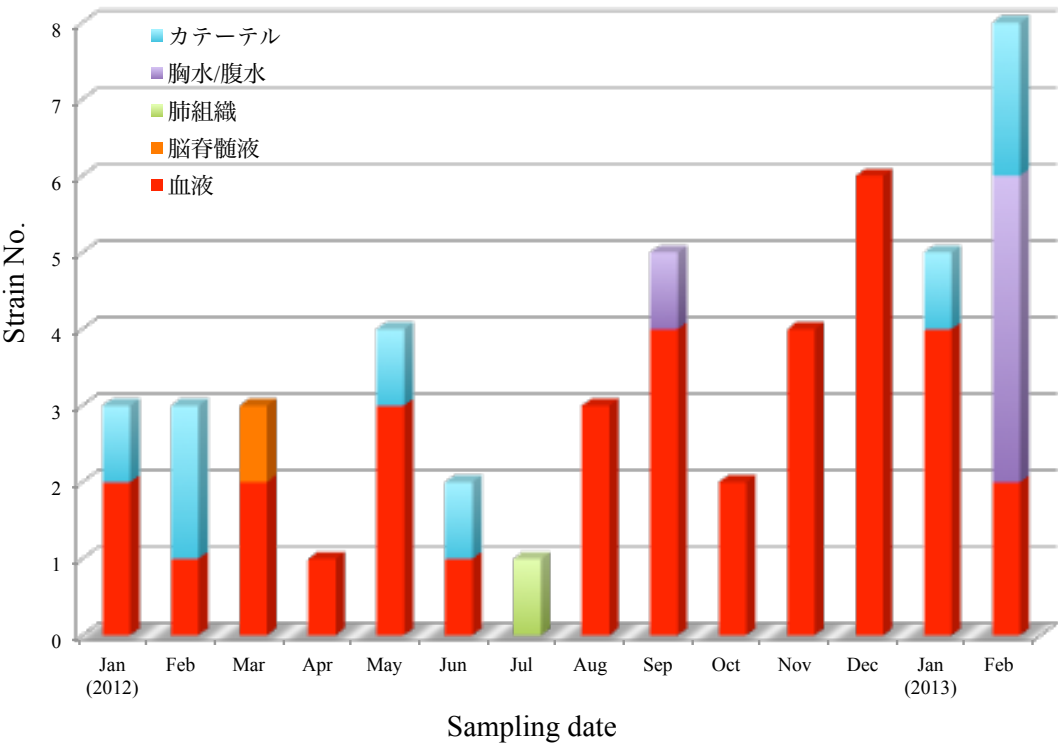


表 1 一部臨床分離株の薬剤感受性試験の結果

	Antibiotics MIC _{50 (90)}											(μg/ml)	
	AMK	GM	IPM	MEPM	CAZ	CTX	CFPM	PIPC	PL-B	ST	CPFX	LVFX	TC
All strains	>32(>32)	>8(>8)	>8(>8)	>8(>8)	>16(>16)	>32(>32)	>16(>16)	>64(>64)	<0.5(<0.5)	>2(>2)	>2(>2)	>8(>8)	>8(>8)

作成日：2013 年 3 月 15 日