

- bacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 129: 102 - 109, 2006.
- 10) Davis KA, Moran KA, McAllister CK and Gray PJ: Multidrug - resistant *Acinetobacter* extremity in - fections in soldiers. *Emerg Infect Dis* 11: 1218 - 1224, 2006.
- 11) Diancourt L, Passet V, Nemeč A, Dijkshoorn L and Brisse S: The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS One* 5: e10034, 2010.
- 12) Doi Y, Wachino J, Yamane K, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, Kato H and Arakawa Y: Spread of novel aminoglycoside resistance gene *aac* (6') - Iad among *Acinetobacter* clinical isolates in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 2075 - 2080, 2004.
- 13) Park YK, Jung SI, Park KH, Cheong HS, Peck KR, Song JH and Ko KS: Independent emergence of colistin - resistant *Acinetobacter* spp. isolates from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 64: 43 - 51, 2009.

5 新興多剤耐性グラム陰性菌の周辺情報 NDM-1 産生大腸菌の細菌学的特徴 (感染メカニズム)

山本 達男・高野 智洋・岩尾 泰久
樋口 渉・西山 晃史

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座
細菌学分野 (細菌学教室)

Additional Information on Emerging Multiple Drug - resistant Gram - negative rods: Bacterial Characteristics of NDM - 1 - producing *Escherichia coli* (Infectious Mechanisms)

Tatsuo YAMAMOTO, Tomomi TAKANO, Yasuhisa IAWO,
Wataru HIGUCHI and Akihito NISHIYAMA

*Division of Bacteriology, Department of Infectious Disease Control and International Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

はじめに

インド亜大陸を発生源とする新型の多剤耐性菌「New Delhi メタロ-β-ラクタマーゼ (NDM-1) 産生グラム陰性桿菌」の蔓延を、2009年に英国

Walshらのグループ¹⁾が、2010年にKumarasamyとWalshらのインド・英国を含んだ国際グループ²⁾が報告した。NDM-1遺伝子 (*bla*_{NDM-1}) はプラスミド性で、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) や大腸菌 (*Escherichia coli*) の他に、

Reprint requests to: Tatsuo YAMAMOTO
Division of Bacteriology Department of
Infectious Disease Control and International
Medicine Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座
細菌学分野 山本 達男

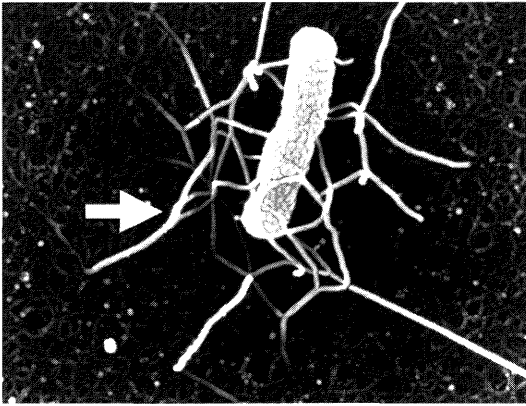


図1 血液平板で培養した NDM-1 産生大腸菌 NDM-1 Dok01 (M1) の走査型電子顕微鏡像 矢印は鞭毛を示す。菌体表面にカプセルに関連した特徴を認める。

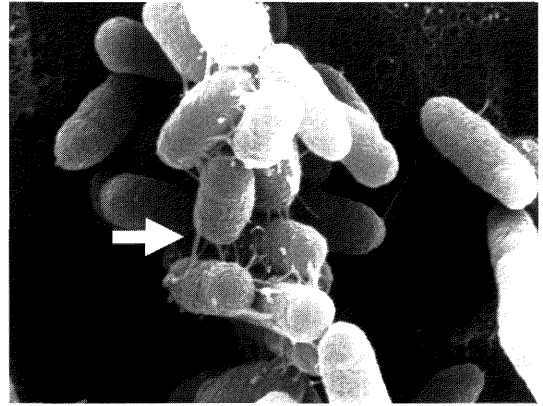


図2 血液平板で培養した NDM-1 産生大腸菌 NDM-1 Dok01 変異株 (B2) の走査型電子顕微鏡像 矢印は線毛を示す。菌体の凝集が顕著である。

Citrobacter freundii, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Enterobacter cloacae* などの腸内細菌科に分布する²⁾。また、体内で腸管内の大腸菌に移る可能性が指摘されている¹⁾。

わが国では菱沼らのグループがインドへの渡航歴のある有熱患者の血液から bla_{NDM-1} 陽性の大腸菌 (NDM-1 Dok01) を分離し、2010年 (平成22年) に報告した。

細菌学教室では、大腸菌 NDM-1 Dok01 の分与を受け、電子顕微鏡を用いて表層構造を解析、血流感染との関連を検討した。また、病原性大腸菌としての位置づけを試みた。

大腸菌の種類³⁾

大腸菌は腸管内で正常な細菌叢を形成する。その一方で、特異な病原性遺伝子をもちヒトに特定の疾患を惹起する病原性大腸菌群が存在する。それらは臨床的な観点から下痢症大腸菌、尿路病原性大腸菌、新生児髄膜炎起因菌に区別されている。

下痢症大腸菌は、下痢病原性大腸菌とも言われ、食中毒の原因菌である。病原性因子の種類と患者が示す臨床症状の違いによって次の5種類に分類されている。

- ①腸管出血性大腸菌
Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC)
- ②腸管病原性大腸菌
Enteropathogenic *E. coli* (EPEC)
- ③腸管毒素原性大腸菌
Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC)
- ④凝集粘着性大腸菌
Enteroggregative *E. coli* (EAEC, EAggEC)
- ⑤腸管侵入性大腸菌
Enteroinvasive *E. coli* (EIEC)

走査型電子顕微鏡解析

大腸菌 NDM-1 Dok01 を5%ヒツジ血液平板で培養し、固定・臨界点乾燥・金属コーティング後に走査型電子顕微鏡を用いて解析した。

大腸菌 NDM-1 Dok01 には、血液寒天平板で小さくて透明な集落を作る substrain と大きくて半透明な集落をつくる substrain の2種類の sub-strain が存在した。前者を M1、後者を B2 とした。M1 から B2 への変異も観察された。M1 は鞭毛の産生が顕著であった (図1)。線毛産生も認めた。菌体表面にカプセルと考えられる構造が存在した。一方、B2 では鞭毛産生は少なく、線毛

産生がより顕著であった(図2)。線毛産生が多い菌では凝集を認めた(図2)。

血清抵抗性

ヒト血清と混和した場合、M1では生菌数の減少を認めなかったが、B2では生菌数の顕著な減少を認めた。

大腸菌 NDM-1 Dok01 の病原性について

鞭毛による運動性があり、菌体表面にカプセルをもち、血清(補体)に抵抗性を示すことが確認された。本菌が有熱患者の血液から分離されたことを考慮すると、血流感染を起こす能力(侵襲性、侵入性)を備えた病原性大腸菌であると結論される。容易に変異し、rough型集落菌(B2)を作るが、B2型菌は線毛産生が顕著で、凝集傾向が強い。線毛は、感染局所での定着・病巣形成段階で機能する可能性が高い。

英国のWalshらのグループ¹⁾は、NDM-1産生肺炎桿菌から腸管内大腸菌へのNDM-1遺伝子(プラスミド)伝達の可能性を指摘している。今回わが国で患者から分離されたNDM-1産生大腸菌の場合には、腸管常在細菌叢を形成するいわゆる“常在性大腸菌”ではなく、血流感染能力をもった病原性大腸菌であると結論される。病原

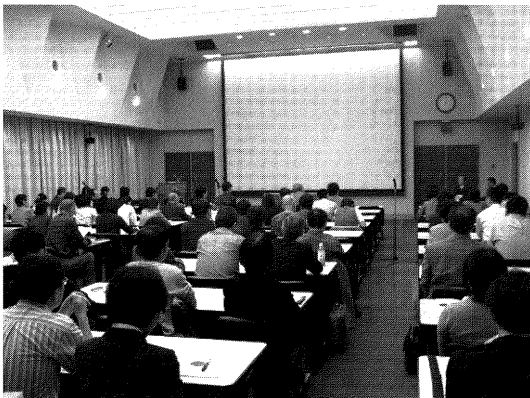
特性についてはさらに研究が必要である。

文 献

- 1) Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K and Walsh TR: Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla* (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 5046-5054, 2009.
- 2) Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske CG, Irfan S, Krishnan P, Kumar AV, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T, Paterson DL, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma JB, Sharma M, Sheridan E, Thirunarayan MA, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore DM and Woodford N: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 10: 597-602, 2010.
- 3) 山本達男: 大腸菌. 細菌学(竹田美文, 林英生編), 297-316, 朝倉書店.

おわりに

カルバペネム耐性、フルオロキノロン耐性、アミノグリコシド耐性を三徴とする多剤耐性グラム陰性桿菌の脅威は、例えば新潟大学医歯学総合病院での多剤耐性緑膿菌による死亡例などが示すように、従来から存在した。しかし、そのような多剤耐性菌が“盲点であった”インドと言う新興国で蔓延し、そこから急激にグローバル化し始めたという緊急事態を受け、感染症分野の多くの基礎研究者は現在の化学療法の破綻を危惧し、一方で新型の耐性（遺伝）機構解明や新薬開発を含む新しい対策の必要性を使命感のように感じとった。



今回の緊急シンポジウムはそのような状況のなかで企画しました。

お忙しい中時間を割いて参加して頂きました先生方には、再度心より御礼を申し上げます。盛況だったシンポジウムの後でも、専門家間で熱い討論が続きました。そして何より、新潟の医療、検査、研究を担う若い世代から、そして学生から、目を輝かせた質問が相次ぎました。

最後になりましたが、共同企画として参加した第47回日本細菌学会中部支部総会（会長：私と葛城啓彰）と緊急シンポジウムにご支援賜りました新潟医学会、協和会、協賛団体に心から御礼を申し上げます。

（編集担当：山本達男、高野智洋）