

主論文の要旨

**Molecular epidemiology and antimicrobial  
susceptibility profiles of *Campylobacter jejuni* isolated  
from bloodstream infections and enteritis in Japan**

（ 日本における菌血症と腸炎より分離された  
*Campylobacter jejuni* 株の分子疫学解析及び薬剤感受性 ）

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
生体管理医学講座 臨床感染統御学分野

（指導：八木 哲也 教授）

小林 洋平

## 【緒言】

カンピロバクターは微好気性のグラム陰性、らせん状桿菌であり、主に *Campylobacter jejuni* によって消化器系疾患を引き起こす。カンピロバクター感染症ではより重篤な症状として血流感染症、反応性関節炎、ギラン・バレー症候群 (GBS) などを引き起こすことが報告されている。欧州の報告によれば、カンピロバクターによる菌血症の発生率は約 1% と推定されている。近年では、米国において羊に流産を引き起こす ST-8 株や、フィンランドにおける血清耐性 ST-677 株といった固有の遺伝子型を示す高病原性株が報告されている。日本では *C. jejuni* の分子疫学として固有の遺伝子型のキノロン耐性 ST-4526 株や GBS との関連性が示唆される ST-22 株 (HS19) の報告がされている。一方でこれまでに菌血症を引き起こした *C. jejuni* 株での分子疫学解析は実施されていない。本研究では菌血症を引き起こした *C. jejuni* 株と腸炎分離株を用いて分子疫学解析と薬剤感受性試験を行い、菌血症分離株の特徴を明らかにした。

## 【方法】

日本の 8 つの病院より菌血症を引き起こした菌株 (菌血症株) を 40 株収集し、対照として名古屋市内と富山県内で食中毒を引き起こした菌株 (腸炎株) を 67 株収集し研究に供した。収集した菌株は PCR 法にて *C. jejuni* と同定した。分子疫学解析として Multilocus sequence typing (MLST 解析) と莢膜多糖型別 (CPS 型別) を実施した。薬剤感受性試験は Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) のガイドラインに従い、ナリジクス酸、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、テトラサイクリン、エリスロマイシンについてディスク法にて実施した。キノロン系抗菌薬に耐性を示した株ではキノロン耐性の機序を明らかにするため、*gyrA* 領域のアミノ酸配列をシーケンズ解析した。菌血症株では菌血症への治療に使用が想定されるセフェピム、イミペネム、メロペネム、ゲンタマイシン、アジスロマイシンに対して最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。統計処理は RStudio を用いて Fisher の正確確率検定を行い、 $p < 0.05$  で統計的に有意とした。

## 【結果】

MLST 解析の結果、本研究に供した 107 株は 17 の clonal complex (CC) と 51 の sequence type (ST) に分類され、うち 11 が新規の ST として登録された (Table 1)。菌血症を引き起こした 40 株のうち、ST-4526 が 7 株 (17.5%) と最も多く、次いで ST-22 (12.5%)、ST-440 (7.5%) の順に多かった。菌血症株と腸炎株における ST の分布に有意差はなかった。17 の CC のうち菌血症で最も多く確認されたのは ST-21CC (40.0%) であり、ついで ST-22CC (12.5%)、ST-443CC (10.0%) となった。未登録の CC が腸炎株で有意に多く確認されたが ( $p=0.022$ )、最小全域木 (Minimum spanning tree) で視覚化したところ散在しており、関連性は確認されなかった (Fig. 1)。CPS 型別の結果、107 株は 16 の血清型に分類され、1 株が型別不能となった (Fig. 2)。菌血症株のうち最も多く確認されたのは HS2 型であり、次いで HS4 複合型、HS19 型、HS37 型が確認された。腸炎株では HS8

複合型が最も多く、次いで HS2 型、HS19 型が確認された。統計処理の結果 HS4 複合型は菌血症株で有意に多く ( $p=0.013$ )、HS8 複合型は腸炎株で有意に多く確認された ( $p=0.027$ )。

薬剤感受性試験の結果、107 株のうち 63 株 (58.9%) がキノロン耐性を示し、うち 95.2% で *gyrA* 領域における Thr-86-Ile 変異が確認された。菌血症株 40 株のうち、24 株 (60.0%) がキノロン耐性、18 株 (45.0%) がテトラサイクリン耐性を示し、うち 17 株 (42.5%) がキノロンとテトラサイクリンに耐性を示した (Fig. 3)。菌血症株におけるイミペネム、メロペネム、ゲンタマイシン、アジスロマイシンの MIC 値はそれぞれ低値に分布した (Table 2)。

1 人の菌血症患者から 2 種類の菌株が分離され、一つの菌株はキノロンにのみ耐性を示し、もう一つの菌株はキノロンとテトラサイクリンに耐性を示した。これらの菌株は MLST 型や CPS 型も異なる性状を示した (Table 3)。

### 【考察】

MLST 解析では菌血症株と腸炎株で遺伝子型の分布に明らかな差異は確認されなかったことから、菌血症は食品由来のカンピロバクターによって 2 次的に発生することが示唆された。また、菌血症においても我が国の固有の遺伝子型である ST-4526 が多く確認されることが明らかになった。CPS 型別より、HS4 複合型が菌血症で有意に多く確認され、菌血症に関連することが示唆された。一方で HS8 複合型は菌血症株で有意に少なかった。HS8 複合体の CPS 領域には菌血症への関与が考えられる O-メチルホスホルアミデート合成領域が欠損しており、これが菌血症株に HS8 複合型が少ない一因と考えられた。

本研究では供した菌株の 58.9% でキノロン耐性を示し、これは過去の報告より高かった。*gyrA* 領域のシーケンスの結果から、Thr-86-Ile の変異が主たるキノロン耐性機序であることが示唆された。菌血症株においてキノロンとテトラサイクリンの両方に耐性を持った株が多い傾向がみられたが、統計的有意差は確認されなかった ( $p=0.053$ )。菌血症株におけるイミペネム、メロペネム、ゲンタマイシン、アジスロマイシンに対する MIC 値はいずれも低値に分布したことから、菌血症の治療の選択肢となり得る可能性が示されたが、これらの薬剤にはブレイクポイントが設定されていないことから、今後さらなる臨床的な知見が必要と考えられた。

本研究より一人の菌血症患者より遺伝子的特徴、薬剤感受性が異なる菌株が確認された。カンピロバクター腸炎では複数の血清型による混合感染の報告があったが、菌血症での混合感染の報告は今までされておらず、本研究が初めての報告であった。

### 【結語】

本研究では日本において菌血症を引き起こした *C. jejuni* 株の分子疫学解析と薬剤感受性試験を実施した。MLST 解析の結果、菌血症株と腸炎株は同様の分布を示し、また菌血症株においても日本に固有の ST-4526 が多く確認された。CPS 型別の結果、菌

血症株では HS2 型、HS4 複合型、HS19 型が大部分を占めており、HS8 複合型は菌血症との関連性が低いことが示唆された。薬剤感受性試験の結果、日本の *C. jejuni* 株ではキノロン耐性株が優勢となっており、菌血症株においてはキノロンとテトラサイクリンの両方に耐性を示す株が多い傾向にあった。*C. jejuni* による菌血症において、異なる性状を示す株による混合感染が確認された。*C. jejuni* 株の菌血症の機序や臨床的な知見に関しては今後さらなる研究が必要である。