

主論文の要旨

Molecular Epidemiological Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* Associated with Bacteremia among Patients with Pneumonia

〔肺炎患者における菌血症と関連を認めた肺炎桿菌の分子疫学的特性〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：長谷川 好規 教授)

伊藤 亮太

【緒言】

Klebsiella pneumoniae は腸内細菌科に属し、肺炎、膿瘍、菌血症や尿路感染症の代表的な起炎菌の一つである。*K. pneumoniae* 感染症においては以前より K1 や K2 という莢膜型や *rmpA* 遺伝子などの病原遺伝子の存在が致死率に影響を与えるとされている。また臨床的にも重症な市中肺炎患者を対象にしたコホート研究において *K. pneumoniae* の検出が死亡のリスク因子とされ、病原性の高い菌種として認識されている。しかし、細菌学的な因子がどのように臨床的なアウトカムに影響しているかを検討した論文は限られており、その研究も腹腔内感染を対象としているものが主であり、呼吸器感染症を対象にした研究は少ない。そのため、本研究では *K. pneumoniae* 肺炎患者から分離された菌株について MLST (Multilocus sequencing typing) を行い、分離株の分子疫学的背景を解析するとともに各種の病原遺伝子との関連性を解析し、*K. pneumoniae* 肺炎患者における菌血症のリスク因子を明らかにすることを試みた。

【対象及び方法】

2010 年 3 月 15 日から 12 月 22 日にかけて多施設で行われたコホート研究で *K. pneumoniae* 肺炎と診断された患者 102 例、および 2004 年 4 月 11 日から 2012 年 4 月 18 日にかけて名古屋大学附属病院で菌血症を伴う *K. pneumoniae* 肺炎と診断された患者 18 例の合計 120 例を対象とした。さらに病原遺伝子解析のため、30 年以上前に分離され、血清型が K2 であった臨床株 10 株の追加解析を行った。標準的な生化学的性状試験による菌の再同定、オクタロニー法による血清型の莢膜型判別、PCR 法による病原遺伝子検索、String test による過粘稠性 (hypermucoviscosity) の有無の判別を行った。MLST 解析においては eBURST を用いて系統解析を行った。

【結果】

臨床的背景：

K. pneumoniae による肺炎患者 120 例中 23 例 (19.2%) が菌血症を伴う肺炎患者 (菌血症患者) であり、97 例 (80.8%) が菌血症を伴わない肺炎患者 (非菌血症患者) であった。非菌血症患者と比べ、菌血症患者では院内肺炎、悪性疾患、免疫不全、ショック、頻呼吸、低アルブミン血症の割合が有意に高かった (Table 1)。また臨床アウトカムの比較においても、菌血症患者において 30 日死亡、院内死亡、人工呼吸器使用、カテコラミン使用の割合が有意に高い傾向を認めた (Table 2)。

細菌学的背景：

MLST 解析により 4 つの遺伝学的に近似したグループが明らかとなり、それぞれ Genetic Lineage (GL)23, GL65, GL347, GL268 と定義した (Figure 1, Table 3)。その中でも、GL65 は非菌血症患者 (7.2%) に比べ菌血症患者 (21.7%) の割合が高い傾向を認めた (Table 4)。

病原因子解析：

K2 株は分子疫学的に GL65 と GL14 の 2 系統群に大別され、前者は全株 (12/12) で

rmpA 遺伝子と Aerobactin 遺伝子が陽性であったのに対して、後者では全株 (7/7) 陰性であった (Table 5)。

菌血症のリスク因子：

多変量解析において菌血症のリスク因子として悪性腫瘍、免疫不全、低アルブミン血症に加え、GL65 が独立した因子として示された (Table 6)。また本研究では菌血症患者が主に名古屋大学附属病院から集積されており、その交絡を除外するために施設因子を変数に組み込んだ多変量解析を行ったが、GL65 は同様に菌血症のリスク因子として示された。

GL65 の有無に関する比較：

GL65 株による肺炎患者は GL65 株以外による肺炎患者と比較して 30 日死亡では有意差を認めなかったが、ICU への入室、人工呼吸使用の割合が高い傾向にあった。

【考察】

本研究によって、K2 株 GL65 系統群は *rmpA* 遺伝子と Aerobactin 遺伝子を保有する頻度が高いことが示された。以前より K2 株は *K. pneumoniae* 感染症において病原性の高い株として知られていたが、一方で K2 株の中にも病原性が弱い株が若干存在することが報告されていた。本研究で K2 株は分子疫学的に GL65 と GL14 に分類され、病原遺伝子の保有に差異を認め、上記の内容を支持する結果となった。また多変量解析では臨床的な背景因子を考慮した上で GL65 の存在は菌血症のリスク因子として示された。我々が調べた限りでは *K. pneumoniae* による呼吸器感染症において、特定の遺伝学的に近似した系統群が菌血症に関わるという報告はなく、重要な知見であると考えられた。GL65 株以外による肺炎患者と比較して、GL65 株による肺炎患者は、おそらくは症例数がやや不足している関係で 30 日死亡では有意差を認めなかったが、ICU への入室や人工呼吸使用の割合は有意に高く、GL65 という細菌学的な因子が臨床的なアウトカムに影響する可能性が示唆された。そのため、菌株の病原性を評価する上で血清型のみならず、遺伝学的な背景も考慮する必要があると考えられた。また KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) 産生菌による感染症において、ST258 株のアウトブレイクが多数報告されている。本研究では感受性良好な菌株が主であり、ST258 と GL65 に遺伝学的な近縁性は認められなかったが、KPC 産生 *K. pneumoniae* などの多剤耐性菌による感染症は致死率が高く、今後 GL65 と多剤耐性菌株の関連性にも注視していく必要がある。

【結論】

以上の結果より *K. pneumoniae* 肺炎患者において GL65 の存在が分子疫学的により強い病原性をもつことが示唆され、菌血症を引き起こしやすい菌株として臨床的にも注意を要すべき系統群であることが明らかとなった。