

課題番号 : 27指3
研究課題名 : ミャンマーの医療施設で分離される多剤耐性菌の分子疫学解析
主任研究者名 : 切替照雄
分担研究者名 : 秋山徹
仲佐保

キーワード : 薬剤耐性グラム陰性菌、カルバペネム耐性腸内細菌、カルバペネマーゼ、16S rRNA
メチラーゼ

研究成果 :

本研究の目的は、ミャンマーの医療施設における薬剤耐性因子を同定し、多剤耐性グラム陰性菌の実態を明らかにし、さらに全ゲノム解析による分子疫学の有効性を実証することである。ミャンマーの医療施設で分離されたグラム陰性細菌の分離・収集を目的として、ヤンゴン総合病院、新ヤンゴン総合病院およびヤンゴン小児病院、マンダレー総合病院、ヤンキン小児病院、バゴ総合病院、ピヤ総合病院、マグウェイ総合病院から合計 107 株の薬剤耐性菌を分離した。薬剤耐性菌の薬剤感受性試験および薬剤耐性因子の同定を行った。

その結果、大腸菌 33 株、肺炎桿菌 9 株、*Achromobacter* spp. 1 株、*Acinetobacter* spp. 19 株、*Enterobacter* spp. 8 株、*Proteus mirabilis* 2 株、*Pseudomonas* spp. 34 株および *Serratia marcescens* 1 株が同定された。この内、カルバペネム耐性腸内細菌群 (CRE) は 46 株 (大腸菌 28 株、肺炎桿菌 9 株、*Enterobacter* spp. 8 株、および *Proteus mirabilis* 1 株) であり、カルバペネマーゼをコードする遺伝子 bla_{NDM-1} 、 bla_{NDM-4} 、 bla_{NDM-7} および $bla_{OXA-232}$ ($bla_{OXA-48-like}$) が同定された。また、これらの CRE はアミノグリコシド高度耐性に関与する 16S rRNA メチラーゼをコードする遺伝子 *armA*、*rmtB* および *rmtC* を保有していた。

以上の結果から、ミャンマーの医療現場では様々な菌種の薬剤耐性菌が分離され、院内感染の実態が明らかになりつつある。

Subject No. : 27-A-3

Title : Molecular epidemiology of multidrug-resistant pathogens isolates in medical settings in Myanmar.

Researchers : Teruo Kirkae, Tohru Miyoshi-Akiyama, Tamotsu Nakasa

Key word : multidrug-resistant Gram-negative pathogens, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, carbapenemase, 16S rRNA methylase

Abstract :

Purposes of this study are to determine drug-resistant factors of multidrug-resistant pathogens and clarify the actual situation of nosocomial infections in medical setting in Myanmar. We started a study project of drug resistant pathogens isolated from inpatients in Yangon General Hospital, New Yangon General Hospital, Yangon Children Hospital, Mandalay General Hospital, Yankin Children Hospital, Bago General Hospital, Pyay General Hospital and Magway General Hospital. We performed drug susceptibility tests and determined drug-resistance genes.

We obtained a total of 107 isolates, *Achromobacter* spp. (1 isolate), *Acinetobacter* spp. (19), *Enterobacter* spp. (8), *Escherichia coli* (33), *Klebsiella pneumoniae* (9), *Proteus mirabilis* (2), *Pseudomonas* spp. (34) and *Serratia marcescens* (1). Of them, 46 isolates were carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) (*Enterobacter* spp.: 8 isolates, *Escherichia coli*: 28, *Klebsiella pneumoniae*: 9, and *Proteus mirabilis*: 1). The all CRE isolates, except an isolate, harbored carbapenemase encoding genes, including *bla*_{NDM-1}, *bla*_{NDM-4}, *bla*_{NDM-7} or *bla*_{OXA-232} (*bla*_{OXA-48-like}). Of the all CRE isolates, 35 isolates (76.1%) harbored 16S rRNA methylase encoding genes, including *armA*, *rmtB* and *rmtC*.

These data indicates that carbapenemases and 16S rRNA methylases producing Gram-negative nosocomial pathogens are prevalent in medical settings in Myanmar.

2015年12月以降、ミャンマーの医療施設で分離された グラム陰性菌

ミャンマーの医療施設で院内感染起因菌として分離された グラム陰性菌株107株

- ・ 大腸菌 33株
- ・ 肺炎桿菌 9株
- ・ *Achromobacter* spp. 1株
- ・ *Acinetobacter* spp. 19株
- ・ *Enterobacter* spp. 8株
- ・ *Proteus mirabilis* 2株
- ・ *Pseudomonas* spp. 34株
- ・ *Serratia marcescens* 1株

菌株収集を行った医療施設

ヤンゴン総合病院、新ヤンゴン総合病院およびヤンゴン小児病院、マンダレー総合病院、ヤンキン小児病院、バゴー総合病院、ピヤ総合病院、マグウェイ総合病院

カルバペネマーゼをコードする遺伝子 *bla*NDM-1, *bla*NDM-4, *bla*NDM-7 および *bla*OXA-232 (*bla*OXA-48-like) が同定された。また、これらのCREはアミノグリコシド高度耐性に関与する16S rRNAメチラーゼをコードする遺伝子 *armA*, *rmtB* および *rmtC* を保有していた。

基質拡張型-β-ラクタマーゼ (ESBL) PER-9の同定

PER-9 producing *Acinetobacter baumannii* MyNCGM123 in a medical setting in Myanmar

PER-1	1	MNVIIKAVVTASTLLMVSFSSFETSAQSPLLKEQIESIVIGKKATVGVAVWGPDDLEPLL	60
PER-9	1	MNVIIKAVVTASTLLMVSFSSFETSAQSPLLKEQIESIVIGKKATVGVAVWGPDDLEPLL	60
PER-1	61	INPF EK FPMQSVFKLHLAMLVLHQVDQGKLDLNQTVIVNRAKVLQNTWAPIMKAYQGDEF	120
PER-9	61	INPF EK FPMQSVFKLHLAMLVLHQVDQGKLDLNQTVIVNRAKVLQNTWAPIMKAYQGDEF	120
PER-1	121	SVPVQQLLQY SVSHSDNVACDLLFELVGGPAALHDYIQSMGIKETAVVANE AQMHADDQV	180
PER-9	121	SVPVQQLLLYSVSHSDNVACDLLFELVGGPAALHDYIQSMGIKETAVVANE AQMHADDQV	180
PER-1	181	QYQNWTSMKGAAEILKKFEQKTQLSETSQALLWKWMVETTTGPERLKGLLPAGTVVAHKT	240
PER-9	181	QYQNWTSMKGAAEILKKFEQKTQLSETSQALLWKWMVETTTGPERLKGLLPAGTVVAHKT	240
PER-1	241	GTSGIKAGKTAATNDLGIILLPDGRPLLAVFVKDSAESSRTNEAIIAQVAQTAYQFELK	300
PER-9	241	GTSGIKAGKTAATNDLGIILLPDGRPLLAVFVKDSAESSRTNEAIIAQVAQTAYQFELK	300
PER-1	301	KLSALSPN*	309
PER-9	301	KLSALSPN*	309



ミャンマーの医療施設から分離されたアシネトバクターバウマニーMyNCGM123から新規PER型ESBL PER-9を同定した。PER-9はPER-1と比較すると129番目アミノ酸がグルタミンからロイシンに変異していた

メタロ-β-ラクタマーゼNDM-8の同定 (accession no. AB744718).

NDM-1	1	MELPNIMHPVAKLSTALAAALMLSGCMPGEIRPTIGQQMETGDQRFGLVFRQLAPNVWQ	60
NDM-new	1	MELPNIMHPVAKLSTALAAALMLSGCMPGEIRPTIGQQMETGDQRFGLVFRQLAPNVWQ	60
NDM-1	61	HTSYLDMPGFGAVASNGLIVRDGGRVLVVDTAWTDDQTAQILNWIKEINLPVALAVVTH	120
NDM-new	61	HTSYLDMPGFGAVASNGLIVRDGGRVLVVDTAWTDDQTAQILNWIKEINLPVALAVVTH	120
NDM-1	121	AHQDKMGGMDALHAAGIATYANALSNQLAPQEGMVAAQHSLSLTFANGWVEPATAPNFGPL	180
NDM-new	121	AHQDKMGGMGALHAAGIATYANALSNQLAPQEGIVAAQHSLSLTFANGWVEPATAPNFGPL	180
NDM-1	181	KVFYFPGPGHSTSDNITVGI DGT DIAFGGCLIKDSKAKSLGNLGDADTEHYAASARAFGAAP	240
NDM-new	181	KVFYFPGPGHSTSDNITVGI DGT DIAFGGCLIKDSKAKSLGNLGDADTEHYAASARAFGAAP	240
NDM-1	241	PKASMIVMSHSAPDSRAAITHTARMADKLR*	271
NDM-new	241	PKASMIVMSHSAPDSRAAITHTARMADKLR*	271

The amino acid sequence of NDM-8 has 2 substitutions at position 130 (Asp to Gly) and 154 (Met to Leu) compared with NDM-1.



NDM-8 Metallo-β-Lactamase in a Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Strain Isolated in Nepal

Tatsuya Tada,^a Tohru Miyoshi-Akiyama,^a Rajan K. Dahal,^c Manoj K. Sah,^c Hiroshi Ohara,^b Teruo Kirikae,^a Bharat M. Pokhrel^c

Department of Infectious Diseases, Research Institute,^a and Department of International Medical Cooperation,^b National Center for Global Health and Medicine, Toyama, Shinjuku, Tokyo, Japan; Department of Microbiology, Institute of Medicine, Tribhuvan University, Maharajgunj, Kathmandu, Nepal^c

A novel metallo-β-lactamase, NDM-8, was identified in a multidrug-resistant *Escherichia coli* isolate, IOMTU11 (NCGM37), obtained from the respiratory tract of a patient in Nepal. The amino acid sequence of NDM-8 has substitutions at positions 130 (Asp to Gly) and 154 (Met to Leu) compared with NDM-1. NDM-8 showed enzymatic activities against β-lactams similar to those of NDM-1.

• **NDM-1 metallo-β-lactamase and ArmA 16S rRNA methylase producing *Providencia rettgeri* clinical isolates in Nepal**
Tatsuya Tada, Tohru Miyoshi-Akiyama, Rajan K. Dahal, Manoj K. Sah, Hiroshi Ohara, Kayo Shimada, Teruo Kirikae *BMC Infectious Diseases* (投稿中)

• **Dissemination of Multidrug-Resistance *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates with Various Combinations of Carbapenemases (NDM-1 and OXA-72) and 16S rRNA Methylases (ArmA, RmtC and RmtF) in Nepal**
Tatsuya Tada, Tohru Miyoshi-Akiyama, Rajan K. Dahal, Manoj K. Sah, Hiroshi Ohara, Kayo Shimada, Teruo Kirikae *International Journal of Antimicrobial Agents* (投稿中)

課題番号 : 27指3

研究課題名 : ミャンマーの医療施設で分離される多剤耐性菌の分子疫学解析

分担研究者名 : 切替照雄

キーワード : 薬剤耐性グラム陰性菌、カルバペネム耐性腸内細菌、カルバペネマーゼ、16S rRNA
メチラーゼ

研究成果 :

本研究の目的は、ミャンマーの医療施設における薬剤耐性因子を同定し、多剤耐性グラム陰性菌の実態を明らかにし、さらに全ゲノム解析による分子疫学の有効性を実証することである。ミャンマーの8つの医療施設で分離されたグラム陰性細菌107株において、薬剤耐性試験および薬剤耐性因子の解析を行った。その結果、大腸菌33株、肺炎桿菌9株、*Achromobacter* spp. 1株、*Acinetobacter* spp. 19株、*Enterobacter* spp. 8株、*Proteus mirabilis* 2株、*Pseudomonas* spp. 34株および *Serratia marcescens* 1株が同定された。この内、カルバペネム耐性腸内細菌群 (CRE) は46株 (大腸菌28株、肺炎桿菌9株、*Enterobacter* spp. 8株、および *Proteus mirabilis* 1株) であり、カルバペネマーゼをコードする遺伝子 bla_{NDM-1} , bla_{NDM-4} , bla_{NDM-7} および $bla_{OXA-232}$ ($bla_{OXA-48-like}$) が同定された。また、これらのCREはアミノグリコシド高度耐性に関与する16S rRNAメチラーゼをコードする遺伝子 *armA*, *rmtB* および *rmtC* を保有していた。

課題番号 : 27指3

研究課題名 : ミャンマーの医療施設で分離される多剤耐性菌の分子疫学解析

主任研究者名 : 切替照雄

分担研究者名 : 秋山徹

キーワード : 薬剤耐性グラム陰性菌、カルバペネム耐性腸内細菌、カルバペネマーゼ、16S rRNA
メチラーゼ

研究成果 :

本研究の目的は、ミャンマーの医療施設における薬剤耐性因子を同定し、多剤耐性グラム陰性菌の実態を明らかにし、さらに全ゲノム解析による分子疫学の有効性を実証することである。ミャンマーの医療施設で分離されたグラム陰性細菌の分離・収集を目的として、ヤンゴン総合病院および新ヤンゴン総合病院に加えて、新たに6病院（ヤンゴン小児病院、マンダレー総合病院、ヤンキン小児病院、バゴ総合病院、ピヤ総合病院およびマグウェイ総合病院）の細菌検査室から薬剤耐性菌を分離することができた。分離された薬剤耐性菌は合計107株となった。これらの菌株をヤンゴンにある国立衛生研究所（National Health Laboratories）で解析した結果、大腸菌33株、肺炎桿菌9株、*Achromobacter* spp. 1株、*Acinetobacter* spp. 19株、*Enterobacter* spp. 8株、*Proteus mirabilis* 2株、*Pseudomonas* spp. 34株および *Serratia marcescens* 1株が同定された。

課題番号 : 27指3
研究課題名 : ミャンマーの医療施設で分離される多剤耐性菌の分子疫学解析
主任研究者名 : 切替照雄
分担研究者名 : 秋山徹

キーワード : 薬剤耐性グラム陰性菌、カルバペネム耐性腸内細菌、カルバペネマーゼ、16S rRNA
メチラーゼ

研究成果 :

本研究の目的は、ミャンマーの医療施設における薬剤耐性因子を同定し、多剤耐性グラム陰性菌の実態を明らかにし、さらに全ゲノム解析による分子疫学の有効性を実証することである。ミャンマーの医療施設で分離されたグラム陰性細菌の分離・収集を目的として、ヤンゴン総合病院、新ヤンゴン総合病院およびヤンゴン小児病院、マンダレー総合病院、ヤンキン小児病院、バゴ総合病院、ピヤ総合病院、マグウェイ総合病院から合計 107 株の薬剤耐性菌を分離した。薬剤耐性菌の薬剤感受性試験および薬剤耐性因子の同定を行った。

その結果、大腸菌 33 株、肺炎桿菌 9 株、*Achromobacter* spp. 1 株、*Acinetobacter* spp. 19 株、*Enterobacter* spp. 8 株、*Proteus mirabilis* 2 株、*Pseudomonas* spp. 34 株および *Serratia marcescens* 1 株が同定された。ミャンマーの医療施設から分離された多剤耐性アシネトバクターバウマニー MyNCGM123 株から新規基質拡張型 β -ラクタマーゼ PER-9 を同定した。PER-9 は PER-1 と比較すると、129 番アミノ酸がグルタミンからロイシンに変異していた。今後はこの変異が β -ラクタム剤の分解活性にどのように影響を与えるかをリコンビナント酵素を作製して、その酵素的性状を明らかにする。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 27指3

研究課題名： ミャンマーの医療施設で分離される多剤耐性菌の分子疫学解析

主任研究者名： 切替照雄

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
該当なし				

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
該当なし				

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。