

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 Emiachchi Kankanamalage Sarangi Jayathilake

論文題目

Molecular epidemiology of *Enterobacter cloacae* complex isolates with reduced carbapenem susceptibility recovered by blood culture

(血液培養により分離したカルバペネム感受性が低下した

Enterobacter cloacae complex分離株の分子疫学)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査 委員

八木哲也 

名古屋大学教授

委員

木村 宏 

名古屋大学教授

委員

西川 尚嘉 

名古屋大学教授

指導教授

柴山 恵吾 

論文審査の結果の要旨

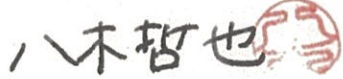
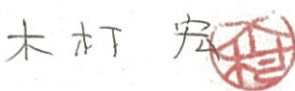

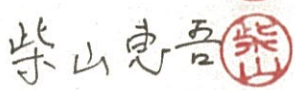
別紙 1 - 2

多施設分離株を用いた研究を実施し、寒天平板希釈法による薬剤感受性試験、全ゲノム配列決定、および定量的ポリメラーゼ連鎖反応によって、血液から分離されたカルバペネム低感受性 (RCS) *Enterobacter cloacae* complex (ECC) 株の遺伝的背景と抗菌薬感受性プロファイルを明らかにした。RCS ECC 血液分離株は、異なる種、シークエンスタイプに属し、さまざまなクラス C β -ラクタマーゼを産生することを明らかにした。このことから RCS ECC 血液分離株は、多様な遺伝的背景を表す ECC のカルバペネム感性株から独立して進化した可能性を示唆した。本研究では、RCS ECC 血液分離株の分子疫学に関する重要な知見を見出した。

1. カルバペネム耐性は、2 つの主要なメカニズムによって引き起こされます。最初のメカニズムはカルバペネマーゼの産生です。2 番目のメカニズムは AmpC β -ラクタマーゼの過剰生産です。本研究では、2 番目のメカニズムに注目しました。CLSI ブレークポイントは臨床診断の目的で使用されますが、本研究では、AmpC 過剰生産株の比較特性評価と識別の目的で IMP MIC $\geq 0.5 \mu\text{g} / \text{ml}$ カットオフを適用しました。
2. カルバペネマーゼ遺伝子は主にプラスミドを介したものです。したがって、カルバペネマーゼによって引き起こされるカルバペネム耐性は、そのようなプラスミドの獲得と持続性に依存します。*E. hormaechei* は、カルバペネマーゼ遺伝子を含むプラスミドの獲得と持続性に優れている可能性があります。
ECC には、主に染色体上に固有の *ampC* 遺伝子があります。ECC 血液分離株の中からのカルバペネム低感受性株の選択は、種に依存しません。カルバペネム低感受性株は、多様な遺伝的背景を持つ ECC のカルバペネム感性株から独立して進化する可能性があります。
3. 血液感染症は、他の感染部位と比較して致死的です。カルバペネムは、血液感染症などの重篤な感染症の最後の切り札と見なされています。したがって、カルバペネムに対する耐性の獲得は深刻な問題です。さらに、カルバペネム耐性菌による侵襲性感染症を引き起こす特定の遺伝子系統が、大腸菌と肺炎桿菌で確認されています。しかし、侵襲性感染症を引き起こす ECC の特定の遺伝子系統に関する情報は限られています。
4. カルバペネム感受性パターンと日本の地域との間に統計学的に有意な関係は観察されませんでした。したがって、日本のさまざまな地域での、カルバペネム耐性の出現と抗菌薬使用状況の影響については、コメントすることは困難です。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	Emiachchi Kankanamalage Sarangi Jayathilake
試験担当者	主査  副査 ₁  副査 ₂  指導教授 		
(試験の結果の要旨)			
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> カルバペネム低感受性グループにIMP MIC ≥ 0.5 $\mu\text{g/mL}$、カルバペネム感受性グループにIMP MIC ≤ 0.125 $\mu\text{g/mL}$のカットオフレベルを使用したのはなぜですか？通常、CREの診断基準では、IMP MIC ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$を使用します。 今回の研究では、<i>Enterobacter cloacae</i> complex (ECC)の中で、カルバペネム感受性グループは主に<i>E. hormaechei</i>で構成されており、カルバペネム低感受性グループは種レベルでより多様性を示しました。なぜこのような現象が起こったのですか？何か推測はありますか？CPE分離株の中では、<i>E. hormaechei</i>が大多数を占めることが観察されています。 なぜECC血液感染について研究したのですか？ カルバペネム感受性と日本の地域との間に何らかの関係はありますか？ <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子病原細菌学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>			