

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 岡 圭輔

論 文 題 目

Genetic and epidemiological analysis of ESBL-producing

Klebsiella pneumoniae in three Japanese university hospitals

(日本の3大学病院における ESBL 産生 *K. pneumoniae* の遺伝的
および疫学的解析)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 柴山 恵吾
名古屋大学教授

委員 江畑 智希
名古屋大学教授

委員 小寺 泰弘
名古屋大学教授

指導教授 八木 哲也

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、地理的に離れた 3 つの日本の大学病院で検出された基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生 *K. pneumoniae* (EPKP) の分子疫学を解析し、多様性があることを明らかにした。enterobacterial repetitive intergenic consensus-polymerase chain reaction (ERIC-PCR) と multilocus sequence typing (MLST) の間にはある程度の相関関係があった。最も一般的な ESBL 遺伝子と sequence type (ST) は、CTX-M-15 と ST25 であった。プラスミド媒介キノロン耐性 (PMQR) 遺伝子とキノロン耐性決定領域 (QRDR) 遺伝子変異の蓄積は、EPKP 分離株におけるレボフロキサシンとシプロフロキサシン (CPFX) の最小発育阻止濃度 (MIC) の上昇に寄与していた。 β ラクタム系薬とフルオロキノロン系薬の両方に対する耐性の観点から、今後の展望として EPKP 分離株の流行状況を継続的に監視する必要があると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 日本と近隣諸国などの国家間、もしくは同じ国内でも地域ごとに EPKP の分子疫学が異なる可能性があることが以前から指摘されていたため今回検討した。本研究では国内の 3 施設で菌株の疫学が異なることを示した。このことは実際に感染症診療を行う際に、地域ごとに治療薬を適切に選択する必要があることと、プラスミドを媒介して感染が成立することが想定されるため、接触感染対策や水際での感染対策を強化することが重要であると考えられた。
2. ESBL 産生菌は一般に効果が期待できる抗菌薬が少ないため、特に重症例の点滴治療や、点滴治療後の内服治療にフルオロキノロン系抗菌薬が使用できるかが重要である。ESBL 産生 *K. pneumoniae* の一部の株はフルオロキノロンに耐性となることがあり、主に QRDR 遺伝子変異と PMQR 遺伝子の獲得が原因と報告されている。本研究では CPFX の MIC が上昇していた 65 株に対し QRDR 遺伝子変異の検索を行い、全株に対し PMQR 遺伝子を検索した点で、臨床的意義が高いと判断した。
3. 本研究では設定した期間内に各施設で EPKP と同定された全菌株を収集した。各施設の所在地の人口規模と対照菌株数の比がほぼ同等であり、対象菌株数の差は、3 地域の人口差の関与が大きいと考えられた。

本研究は、日本で距離的に離れた 3 大学病院における EPKP の分子疫学を示し、臨床診療を行う上で、重要な知見を提供した。

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	岡 圭輔
試験担当者	主査	柴山 恵吾	副査 ₁	江畑 智希
	副査 ₂	小寺 泰弘	指導教授	八木 哲也
(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">1. 本研究に参加した3施設を選択した理由について2. キノロン耐性決定領域 (QRDR) 遺伝子変異とプラスミド媒介キノロン耐性 (PMQR) 遺伝子検索を実施した理由について3. 各施設で収集菌株数に差がある理由について				
<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、臨床感染統御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>				