

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 山口 由紀子


論 文 題 目

Genetic profiles of fluoroquinolone-non-susceptible  
*Klebsiella pneumoniae* among cephalosporin-resistant  
*K.pneumoniae*

(第3世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌におけるフルオ  
ロキノロン非感受性株の遺伝学的特性)


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

長谷川好規 

名古屋大学教授

委 員

磯部 隼一 

名古屋大学教授

指導教授

荒川 実 

## 論文審査の結果の要旨



フルオロキノロン(FQ)耐性大腸菌が 2000 年代はじめより増加してきたのに対して、FQ 耐性肺炎桿菌は日本においていまだ稀である。大腸菌では特定の遺伝学的特性を持つ株が ESBL などの耐性因子を持つことが明らかにされているが肺炎桿菌では解明されていない。今回、日本各地からセファロスポリン耐性 FQ 非感受性肺炎桿菌を集めその遺伝学的特性を解析した。その結果 FQ 耐性になるためのキノロン決定耐性領域(QRDR)にある GyrA、ParC のアミノ酸置換は 68.9%で見られ、置換が見られなかった株はすべてプラスミド媒介性キノロン耐性遺伝子(PMQR-gene)を獲得していた。また今回検出した PMQR の 83.3%は形質転換が可能であり医療現場での PMQR の広がりが危惧された。ST37,CC17(ST17 および ST20),ST11,CC528(ST528 および ST1130)が解析した株の 48.2%を占め、前者 3 つは世界的に耐性因子を獲得して流行している ST タイプであり、日本においても世界的に問題になってきている ST タイプが多剤耐性機構を獲得していることが明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 同一株と判定するためには PFGE を行わないと出来ないため世界各地で採取された株を比較することは難しい。しかしながら、ST タイプが同じことからまったく同じ株とはいえないものの同じ遺伝的背景を持つことは明らかであると考えられる。
2. 平均すると数管程度 MIC が上昇したが、中には 7 管上昇した形質転換体も存在した。PMQR のみではキノロン耐性度はそれほど上昇しないといわれているが、PMQR を保持していることによってキノロン耐性決定領域(QRDR)の変異を引き起こすこともあるのといわれているので、将来的に PMQR を保持している株が臨床的にキノロン耐性になりえることはおおいに考えられる。
3. プラスミド性の耐性遺伝子は抗菌薬の存在下で保持されうると考えられており、抗菌薬がなくなると必要のない耐性遺伝子は保持されなくなると考えられている。これ以外のプラスミド性の耐性遺伝子を保持しうる要因は現在のところ知られていない。
4. 健康な高齢者であれば感染することはまれであると考えられるが、なんらかの基礎疾患や免疫状態の低下した高齢者であれば感染する可能性は上昇すると考えられる。感染症に関する治療は抗菌薬投与となるが、それに加えて全身状態や免疫状態の改善、基礎疾患の治療など個々人への対応は若い方と比べて多様になってくることは考えられる。

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	山口 由紀子
試験担当者	主査	八木哲也 		
	指導教授	荒川宜毅 		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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"> <li>1. 今回日本でも世界的な流行株と同様の ST タイプ、CC タイプが検出されたがこれらは世界各地で流行している株と同じ株が日本でも流行しているということか。</li> <li>2. 形質転換によって大腸菌 J 5 3 や DH 1 0 B に導入された株ではどの程度フルオロキノロンに対して耐性となるのか。</li> <li>3. 抗菌薬の使用によって耐性遺伝子が保持される傾向にあることは知られているが、PMQR や ESBL などを保持し続けるような特殊な状況は存在するのか。</li> <li>4. フルオロキノロン非感受性肺炎桿菌がとくに高齢者に感染しやすいのか。また感染した場合の治療法は一般的なものと違いはあるのか。</li> </ol> <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>				

