

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 伊藤 亮太

論 文 題 目

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)


論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員 木 村 宏 

名古屋大学教授

委 員 松 田 遠 之 

名古屋大学教授

委 員 長 尾 能 幸 規 

名古屋大学教授

指 導 教 授 長 谷 川 好 規 

論文審査の結果の要旨

今回、菌血症を伴う肺炎患者より検出された *Klebsiella pneumoniae* に対して MLST (Multilocus sequence typing) を用いて、分子疫学的解析を行った。以前より病原性の高い株と知られる血清型が K2 の株は、分子疫学的に Genetic Lineage 65 (GL65) と GL14 に分類され、GL65-K2 株では *rmpA* 遺伝子と Aerobactin 遺伝子が全株陽性であったのに対し、GL14-K2 株では全株陰性であった。また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。以上の結果より、*K. pneumoniae* 肺炎患者において GL65 という遺伝学的に近似した系統群がより強い病原性をもち、菌血症を引き起こしやすい菌株であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *rmpA* 遺伝子は菌株の高い粘稠性 (hypermucoviscosity) に関連し、それがマクロファージや好中球に対して抗貪食作用を示す。Aerobactin 遺伝子はシデロフォアの一つである aerobactin 産生に関わり、細菌の増殖に必要な鉄獲得に寄与する。両者で異なる病原性の機序を示すが、今までの報告でも aerobactin 産生株とムコイド株の強い関連性が指摘されており、遺伝学的に何らかの関連がある可能性が指摘されている。しかし、詳細なメカニズムは解明されていないため、さらなる研究が望まれている。

2. 名古屋大学附属病院より菌血症患者を追加することで、施設間における菌血症症例数の偏りが生まれた。しかし、GL65 は名古屋大学附属病院以外の医療機関からも検出されている。またどの医療機関で発症した症例なのかという施設因子を説明変数に加えた多変量解析においても GL65 は菌血症のリスク因子として示されたため、重要な知見と考えられた。





3. *K. pneumoniae* 感染症において問題となっている多剤耐性菌として KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 産生菌が知られているが、ST258 株のアウトブレイクが多数報告されている。ST258 と GL65 に遺伝学的な近縁性は認められなかったが、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。

4. 本研究において最も高頻度で認めた血清型は K2 であり、その次に多い血清型が K1 であった。今までは肝膿瘍などの腹腔内感染と K1 株との関連を示した報告が多く、それらの報告とは異なる結果となった。この結果より、血清型により臓器特異性がある可能性も示唆され、肺炎以外の臓器感染症においても本研究と同様の研究を行う必要があると考えられた。

5. MLST は国際的に流行している株の分子疫学的情報を得るために、耐性菌が問題となっている黄色ブドウ球菌やアシネトバクター属菌をはじめ様々な菌種で用いられている。

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	伊藤 亮太
試験担当者	主査	木村 宏  松田 直人  長谷川 好規 		
	指導教授	長谷川 好規 		
(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. 病原遺伝子解析において解析されている<i>rmpA</i>遺伝子と<i>Aerobactin</i>遺伝子はそれぞれ異なる機序で病原性を示す遺伝子と思われる。GL65-K2株において両者が全株陽性であったが、両遺伝子の関連性について 2. 前向きのコホート研究に名古屋大学附属病院より得られた菌血症を伴う肺炎患者を追加しているが、研究デザインとして問題はないのか 3. 多剤耐性菌株と本研究で示されたGL65株の関連について 4. <i>Klebsiella pneumoniae</i>感染症において血清型がK1である株も病原性が高い株として知られているが、本研究におけるK1株の結果について 5. MLST (Multilocus sequence typing)という手法はどのような菌種に使用され、どのような目的で使用されることが多いか <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、呼吸器内科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>				