

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 中 根 邦 彦

論 文 題 目

Long-term Colonization of *bla*<sub>CTX-M</sub>-Harboring  
*Escherichia coli* Found in Ordinary Japanese People  
Engaged in Food Handling in Community


(日本人の食品取扱従事者における*bla*<sub>CTX-M</sub>遺伝子を  
保有する大腸菌の腸管内長期保菌)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

八木 哲也 

委員

名古屋大学教授

長谷川 好規 

委員

名古屋大学教授

木村 宏 

指導教授

名古屋大学教授

荒川 宜義 

## 論文審査の結果の要旨

今回、2010年1月から2011年12月までに2,563名の食品取り扱い従事者を対象とし、腸管内へのESBL産生株の定着の実態について調査、および分離株の分子疫学的解析を行った。その結果、単回検査者2,230名中70名(3.1%)及び複数回検査者333名中52名(15.6%)から、ESBLを産生する*Escherichia coli*が145株、*Klebsiella pneumoniae*が3株、*Aeromonas hydrophila*が1株分離された。さらに、複数回検査者のESBL産生菌陽性者52名中13名において、同一タイプのESBL産生大腸菌の継続検出が確認された。このことから、市中で普通の生活を送っている日本人腸管内において、一定の割合でESBL産生大腸菌が長期に保菌されていることがはじめて明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ESBLはclassA  $\beta$ -ラクタマーゼに属し、ESBL産生菌はペニシリン系薬のみならず、第三世代セファロsporin系薬やモノバクタム系薬に耐性を示す。食品取り扱い従事者は、各自治体の条例等で定期的な検便が義務付けられており、調査期間中に複数回検査を実施し、血清型別、PFGEタイプおよびESBL遺伝子型が同一のESBL産生大腸菌を3カ月以上継続して検出した者を長期保菌者と定義し、最長2年以上の保菌を確認した。また海外における長期保菌報告の多くは患者か旅行者を対象としたものであるが、今回の研究は世界的にも不足している健常人のデータであり、ESBL産生菌保菌者における長期保菌の割合も25%と他の報告と同程度であることを確認した。
2. ESBL産生大腸菌O25-ST131株はPFGE解析においてクラスターを形成し、さらにフルオロキノロン系薬耐性傾向であり、一方で関西地方の臨床分離株でも同様の傾向がみられることから、O25-ST131株は他の血清型に比較し蔓延し易く、全国的にもクローナルな株が拡散していると考えられる。また、CTX-M-27産生大腸菌O25:H4-ST131株は全てフルオロキノロン系薬耐性であり、アジアにおけるCTX-M-Gp.9流行の中でも日本では特にCTX-M-27が優位であることが確認され、今後の拡がりに注意を要する。
3. フルオロキノロン耐性機構は、DNA gyraseをコードする*gyrA*およびTopoisomerase IVをコードする*parC*に存在するキノロン耐性決定領域(QRDR)の一方または両方にアミノ酸置換が生じる事が主な要因であり、これらは染色体性の変異であるため菌種間を超えて耐性が広まる事は無いとされているが、一方で近年、plasmid伝達性キノロン耐性(PMQR)遺伝子が出現しており、これには*qnr*、*aac(6)-Ib-cr*、*qepA*というメカニズムの異なる3種類が存在する。今回の長期保菌株はフルオロキノロン系薬耐性割合が高かったが、ESBL遺伝子伝搬を担うプラスミドの接合伝達と同時にキノロン耐性が付与されておらず、またPMQR遺伝子も陰性であったことから、ヨーロッパで流行するPMQR遺伝子保有のCTX-M-15産生大腸菌O25:H4-ST131株とはその耐性機構が異なることが推察される。

本研究は、市中の日本人腸管内におけるESBL産生菌の保有実態を知る上で、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	中根邦彦
試験担当者		主査	八木哲也	長岡好規
		指導教授	荒川宜毅	木村 宏

## (試験の結果の要旨)

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。

1. ESBL産生菌長期保菌者について
2. ESBL産生大腸菌株の分子疫学的特徴について
3. 長期保菌株のフルオロキノロン系薬耐性について

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。