

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	柚 木 知 之
論文題目	Genetic identification and antimicrobial susceptibility of clinically isolated anaerobic bacteria: A prospective multicenter surveillance study in Japan (臨床分離された嫌気性菌の遺伝子的同定と抗菌薬感受性:日本における多施設前向きサーベイランス研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>嫌気性菌はしばしば重症感染症・敗血症の起炎菌となる。一方で、嫌気性菌の菌種同定や感受性検査は時間やコストがかかり、また専門的な技術を要することから、多くの施設ではルーチンでは行われていない。また、生化学的性状による菌種同定・質量分析法といった自動菌種同定システムは、嫌気性菌に関してはその正確性に限界がある。そのため、菌種の正確な分離頻度は不明であり、また経験的治療の参考となる感受性の情報が少ない。</p> <p>本研究は、臨床検体から検出された全嫌気性菌株を前向きに収集し、遺伝子解析による菌種同定と感受性検査を行うことによって、各菌種の検出頻度および感受性を明らかにした。</p> <p>2014年6月から12月に京都・滋賀地域の11急性期病院において検出された全嫌気性菌526株を収集した。遺伝子検査による菌種同定は、16S rRNA 遺伝子をPCR法で増幅しシーケンスした。感受性検査はCLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 法に基づき20種の抗菌薬に対してMIC値を導き、CLSI およびEUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) の基準を用いて感受性を判定した。</p> <p>全526株のうち、496株が種レベル(83菌種・40菌属)まで、21株が属レベル(13菌属)まで同定された。最も多く検出された菌属は <i>Bacteroides</i> 属 (n=207) で、以下 <i>Prevotella</i> 属 (n=43)、<i>Clostridium</i> 属 (n=40)、<i>Peptoniphilus</i> 属 (n=40) の順であった。最も多く検出された菌種は <i>B. fragilis</i> (n=107) で、以下 <i>B. thetaiotaomicron</i> (n=37)、<i>Peptoniphilus asaccharolyticus/hareii</i> (n=35) の順であった。</p> <p><i>B. fragilis</i> はβラクタム/βラクタマーゼ阻害薬配合薬(以下、BLBLIs)とカルバペネムに91.6-97.2%、メトロニダゾールに100%の感受性を示した。<i>B. fragilis</i> を除く <i>Bacteroides</i> 属・<i>Parabacteroides</i> 属菌はBLBLIsに86.4-98.2%、カルバペネムに98.2-99.1%、メトロニダゾールに99.1%感受性であった。</p> <p>その他のグラム陰性菌はBLBLIs・カルバペネム・メトロニダゾールに良好な感受性を示した。<i>C. difficile</i> はメトロニダゾールに100%感受性であった。<i>C. difficile</i> を除くグラム陽性菌はBLBLIsとカルバペネムのいずれにも99.5-100%が感受性であった。</p> <p>対象の全菌株において、グラム陰性菌の99.0%がメトロニダゾールに、90.3-96.9%がBLBLIsに、95.8-96.9%がカルバペネムに感受性であった。メトロニダゾールにBLBLIsまたはカルバペネムを組み合わせると、全菌株が感受性であった。</p> <p>BLBLIsとカルバペネムは臨床的に重要な好気性菌に有効であり、好気性菌・嫌気性菌の複合感染に対する経験的治療としてしばしば使用される。本研究結果においても、これらの抗菌薬は嫌気性菌感染症の経験的治療として良い選択肢となることが示された。またメトロニダゾールは非芽胞形成性グラム陽性菌を除き嫌気性菌全般に幅広い抗菌活性を示すことから、重症嫌気性菌感染症に対してはメトロニダゾールをBLBLIsまたはカルバペネムに組み合わせることが最良の治療となる可能性が示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、地域の11急性期病院で臨床検体から分離された全嫌気性菌株の遺伝子解析による菌種同定と感受性検査を行い、各菌種の検出頻度と感受性を明らかにした。対象526株中、496株が種レベル、21株が属レベルまで同定され、最も多く検出された菌属は *Bacteroides* 属 (n=207) であった。

B. fragilis はβラクタム/βラクタマーゼ阻害薬配合薬 (BLBLIs) とカルバペネムに91.6-97.2%、メトロニダゾール (MNZ) に100%感受性であった。*B. fragilis* 以外の *Bacteroides*・*Parabacteroides* 属菌はBLBLIsに86.4-98.2%、カルバペネム・MNZに98.2-99.1%感受性であった。他のグラム陰性菌はBLBLIs・カルバペネム・MNZに感受性良好であった。*C. difficile* はMNZに100%感受性、*C. difficile* を除くグラム陽性菌はBLBLIsとカルバペネムに99.5-100%感受性であった。MNZにBLBLIsまたはカルバペネムを組み合わせると、対象全菌株が感受性であった。

本結果から、BLBLIsとカルバペネムは嫌気性菌感染症の経験的治療として良い選択肢となることが示された。またMNZは嫌気性菌全般に抗菌活性を示すことから、重症嫌気性菌感染症に対してはMNZをBLBLIsまたはカルバペネムと併用することが有用と考えられた。

以上の研究は臨床検体から分離される嫌気性菌の正確な菌種と感受性の解明に貢献し、嫌気性菌が関与する感染症の診療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成30年5月7日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降