

氏 名	い そ ずみ り え 五十棲 理 恵
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3246 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Genotypes and related factors reflecting macrolide resistance in pneumococcal pneumonia infections in Japan (日本での肺炎球菌性肺炎感染におけるマクロライド薬耐性をもたらず遺伝子型と関連因子についての検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 松 岡 雅 雄 教 授 光 山 正 雄 教 授 松 田 文 彦

論 文 内 容 の 要 旨

肺炎球菌は市中肺炎の主要な起因菌である。American Thoracic Society および Infectious Disease Society of America の市中肺炎診療ガイドラインでは合併症を伴わない外来診療の市中肺炎の治療薬としてマクロライドが推奨されているが、日本を含む東アジアでは *ermB* または *mefA* 遺伝子を保有するマクロライド薬耐性肺炎球菌が広く蔓延している。そして、*ermB* 遺伝子はエリスロマイシン高度耐性株に、*mefA* 遺伝子は中等度耐性株に関与する。しかし、こうした異なるマクロライド薬耐性遺伝子型肺炎球菌による市中肺炎に関与する臨床背景や微生物学的背景についての検討をした報告はこれまでに認めない。そこで今回、2003-2005 年の期間、多施設で市中肺炎の起因菌を集め検討を行った。156 株の肺炎球菌が収集され、それぞれについて抗生剤の感受性、*ermB*、*mefA* の保有を polymerase chain reaction 法で同定し、背景因子との相関を検討した。156 株のうち 127 株 (81.4%) がエリスロマイシン耐性であり、*ermB* のみを保有している株が全体の 50%、*mefA* のみが 23.7%、*ermB* 及び *mefA* 共に保有している株は 7.1%認められた。全ての株はテリスロマイシンに感受性を示した。また、莢膜膨化試験を行い血清型の同定を行ったところ、3 型が 42 株 (26.9%)、19F 型が 21 株 (13.5%)、23F 型が 14 株 (9.0%)、6B 型が 11 株 (7.1%) 認められた。次いで、42 株認められた 3 型の株を対象に pulse field gel electrophoresis を行い、菌株同一性を検討したところ 37 株が同一のパターンを示し、2 株が類似のパターンであった。この 39 株のうち 38 株はペニシリンに感受性を示し、*ermB* を保有していた。この菌株は対象としたすべての施設で検出された。

患者背景因子とマクロライド耐性遺伝子型の間で多変量解析を行ったところ、受診時 SpO₂<90%であった症例の起因菌は有意に *ermB* のみを保有していた (オッズ比=11.1、95%信頼区間 1.30-95.0、p 値=0.03)。この相関は *mefA* や *ermB* 且つ *mefA* を保有する株を起因菌とする症例では認められなかった。一方、ペニシリン非感受性の株は有意に *mefA* 保有 (オッズ比=14.2、95%信頼区間=4.27-26.9、p<0.0001) または *ermB* 且つ *mefA* を保有 (p<0.0001) していた。今回の検討での致死率は全体の 5.1%であった。マクロライド耐性の遺伝子型と致死率、入院期間、解熱までの日数、WBC 正常化までの日数、CRP 陰性化までの日数に統計学的な有意差は認めなかった。

まとめると、日本において市中肺炎の起因菌となっている肺炎球菌では *ermB*、*mefA*、*ermB* 且つ *mefA* いずれのマクロライド耐性遺伝子型も広く分布していることが今回の検討で明らかになった。また、これらの遺伝子型による肺炎患者の背景因子は異なっているものの、臨床転帰には差がないことが示された。更に、血清型 3 型で *ermB* 陽性、ペニシリン感受性の菌株が日本で広く分布していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

日本ではマクロライド耐性肺炎球菌が広く蔓延している。マクロライド耐性遺伝子には *ermB* と *mefA* があるが、薬耐性遺伝子型別に臨床像を検討した報告はこれまでに認めない。今回、2003-2005 年の期間に多施設で観察された肺炎球菌性市中肺炎由来の 156 株の肺炎球菌につき、それぞれの抗菌薬に対する感受性および *ermB*、*mefA* の保有の有無と臨床像と

の相関を検討した。エリスロマイシン耐性は 81.4%と高頻度で、*ermB* のみを保有している株が全体の 50%、*mefA* のみが 23.7%といずれも高頻度であった。

臨床像とマクロライド耐性遺伝子型の間では、受診時 SpO₂<90%と *ermB* のみ陽性との間に関連を認めた。一方、ペニシリン非感受性の株は有意に *mefA* のみ陽性または *ermB*、*mefA* 共に陽性に関連を認めた。

血清型の検討では、3 型が 42 株と高頻度に認められ、このうち 39 株が PFGE にて同一株、更にこのうち 38 株はペニシリン感受性、*ermB* 陽性で、このクローンの日本における蔓延が認められた。

この論文は、マクロライド耐性遺伝子型と市中肺炎の臨床像の関連を検討した報告である。また、日本における血清型 3 型 *ermB* 陽性クローンの広がりを示し、マクロライド耐性肺炎球菌の分子疫学的理解に貢献した。

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 20 年 2 月 27 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。