

〔別紙 2〕

## 審査の結果の要旨

氏名 細坂 泰子

本研究は、 $\beta$ -lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR)の臨床における実態を明らかにすることで、今後の BIVR の出現抑制と耐性化の防止及び治療指標を考察し、BIVR 感染症の治療に寄与することを目的として BIVR 検出状況、抗菌薬感受性試験、および遺伝学的分類の調査・分析を試みたものであり、以下の知見を得ている。

### 研究 1 癌専門病院での BIVR 検出状況に関する研究

従来法による BIVR 検出率では、先行研究に比べやや高い結果であった。また BIVR 検出法を従来法とセフトゾキシムを前培養に添加した添加法とで比較・検討した結果、BIVR 検出率は添加法で 2 倍以上上昇したことから、添加法による BIVR スクリーニングが従来法に比べより優れていることが示された。

### 研究 2 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)と BIVR に対する単剤抗菌薬感受性の比較に関する研究

500 株の MRSA を対象に MRSA 感染症に多用される 8 種の抗菌薬を使用して、その感受性を比較・検討した。8 種の抗菌薬では MINO 以外に BIVR と non-BIVR MRSA に有意な差はなく、単剤の抗菌薬感受性試験のみで両株を明確に区別することは困難であった。また BIVR に対しても今回使用した抗菌薬の多くが感受性であり、適切な抗菌薬を投与することで BIVR を含む MRSA 感染症を治療することができることが示された。

### 研究 3 BIVR 検出培地の検討とイミペネム(IPM)添加によるバンコマイシン(VCM)およびテイコプラニン(TEIC)の抗筋力への影響に関する研究

現在の BIVR スクリーニングで使用される Mu3 培地に代わりうる、安価でかつ入手しやすい材料を用いた BIVR 検出培地を作成した。検討した 6 培地でもっとも BIVR の特性を反映したのは「Brain heart infusion agar(BHIA)+4%NaCl」で、既存の Mu3 培地と同じ組成である「BHIA+resting medium」よりも良好な反応を示したことから、「BHIA+4%NaCl」は Mu3 培地に代わりうる培地と示唆された。またこの培地を用いて VCM および TEIC と IPM の併用効果を判定した結果、BIVR では VCM との併用で強い拮抗作用が見られたが、TEIC との併用、および non-BIVR MRSA、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* に対する VCM および TEIC の併用では相加・相乗作用を示したことから、BIVR には VCM と  $\beta$ -ラクタム薬との併用は避ける必要があることが示唆された。

#### 研究4 VCM および TEIC と IPM 併用時の BIVR に対する殺菌曲線に関する研究

BIVR に対する殺菌曲線では VCM 単剤では 99.9%の殺菌効果を示したのに対し、併用では菌が増殖し、同様に試験した non-BIVR MRSA と相反する結果となった。一方、BIVR・non-BIVR MRSA に対する TEIC と IPM との併用では相加・相乗効果を示した。BIVR に対しては、単剤では効果のある濃度の VCM を投与していても併用ではその効果は消失し、一方、単剤では効果のない濃度の TEIC でも併用すれば効果的な治療法となることが示された。

#### 研究5 パルスフィールドゲル電気泳動法(PFGE)を用いた BIVR の年次的推移の解析および院内感染に関する遺伝学的分類に関する研究

102 株の BIVR では 85%の株が Type A に分類され、遺伝子型の同じ BIVR が長期にわたって病院内で生存していたことが示唆された。また 2000 年に検出された 49 株の BIVR と 51 株の non-BIVR MRSA の genotype が異なる分布を表したことから、BIVR は使用薬剤および免疫能による MRSA からの変異よりも、変異した BIVR が院内感染によって伝播する可能性が示された。また遺伝子型が同一な Type A において薬剤感受性が完全に一致したのはわずかに 8%で、PFGE では同一とみなされる株でも抗菌薬に対する感受性は異なることが示された。一般的に genotype は伝播経路の探索などの疫学調査に、phenotype は効果的な薬剤抽出の検討に優れていると言われ、genotype と phenotype を組み合わせた疫学調査を行えば、より詳細な耐性菌の伝播経路および臨床的な応用が明確になると考えられた。

以上、本論文では、これまで明らかにされていなかった BIVR の疫学調査を、MRSA 感染症を併発しやすい compromised host の多い癌専門病院で実施し、その検出率および各種抗菌薬感受性を評価した。先行研究では抗菌薬感受性を年次別および臨床で多用される抗菌薬 8 種で評価したものはなく、本研究が初の試みである。また BIVR 検出培地として、Mu3 培地に代わりうる培地を作成した。コストが高く一般に入手しにくい Mu3 培地に代わり、コストおよび技術的な問題の少ない培地で検討したことは、今後の BIVR 研究にとっても大きな意義があると考えられる。また BIVR は今まで遺伝子型による先行研究がまったくなく、その起源については論じられてこなかった。本論文では BIVR 研究における初の試みとして遺伝子型を探索することで、MRSA からの変異よりもむしろ院内感染によってその検出が増加することを明らかにした。

よって本研究は、今後の BIVR の出現抑制および治療指標に対する重要な示唆を与えており、臨床的有用性が高いことから、学位の授与に値するものと考えられる。