



Title	Pseudomonas aeruginosa (緑膿菌) のペニシリン系薬剤に対する耐性機序
Author(s)	市川, 晃
Citation	大阪大学, 1975, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31154
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

[2]

氏名・(本籍)	市川晃
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 3312 号
学位授与の日付	昭和50年3月25日
学位授与の要件	歯学研究科歯学臨床系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (緑膿菌)のペニシリン系薬剤に対する耐性機序
論文審査委員	(主査) 教授 川勝 賢作 (副査) 教授 小谷 尚三 講師 岩壺 克哉 助教授 作田 正義

論文内容の要旨

Pseudomonas aeruginosa は、さまざまな原因によって細菌感染に対する全身的あるいは局所的な抵抗性が減弱した宿主を侵襲する病原菌である。特にこの菌の示す高度の多薬剤耐性は、この菌による感染症の治療あるいは予防を極めて困難なものとし、かつこの菌が菌交代症あるいは院内感染の原因菌として演じる役割を軽視できないものとしている。

大阪大学歯学部付属病院口腔外科受診患者5名から分離された9株も、薬剤感受性テストでやはり高度の多薬剤耐性を示すことがわかった。そこでこの菌の示す高度薬剤耐性の機序解明の一端として、特に作用機作のよく知られているペニシリン系薬剤に対する耐性機序の究明を試み、以下の結果を得た。

1. ペニシリンGに高度耐性(ペニシリンGの最小発育阻止濃度が32mg/ml)を示す*P. aeruginosa* ATCC17653株においても、無細胞系では細胞壁ペプチドグリカン生合成系が存在し、その最終段階であるトランスペプチダーゼの反応が低濃度(10mcg/ml)のペニシリンGまたはカルベニシリンによって明確に阻害され、その結果生成したペプチドグリカンはその約半分が未架橋であることが明らかにされた。

2. ATCC17653株は、その β -ラクタマーゼ活性が対照とした β -ラクタマーゼ産生の他の3菌種5菌株と比べて極めて低く、しかもこれらの対照菌よりもペニシリンGに対してはるかに高い耐性を示すことから、この菌のペニシリンG耐性の主因が β -ラクタマーゼであるとは考えられないことが示された。

3. ATCC17653株の細胞質膜画分に ^{14}C -ペニシリンGを作用させた場合、*Staphylococcus aureus*などのペニシリンG感受性菌と同様、この画分のペニシリンG結合部位が低濃度のペニシリンGで完全

に飽和されること、すなわち特異結合が認められることを知った。またこの結合にはペニシリンGの β -ラクタム環が関与していること、特異的結合部位には何らかの形で蛋白質が関与していること、カルベニシリンがこの特異的結合部位に対してペニシリンGと同程度の結合の親和性を有していることが認められた。一方全菌に¹⁴C-ペニシリンGを作用させてもペニシリンGの特異的結合は全く認められなかった。

4. カルベニシリン高度感受性株とその高度耐性変異株（カルベニシリンの最小発育阻止濃度がそれぞれ0.6ないし1,000mcg/ml）の全菌に25mccg/mlのカルベニシリンを作用させたところ、感受性株の細胞質膜画分のペニシリンG特異的結合部位はカルベニシリンによって飽和されるのに対して、耐性株ではカルベニシリンが細胞質膜のペニシリンG特異的結合部位にまで細胞表面から到達しないことを知った。

5. 細菌細胞表層に変化を与えることが知られているポリミキシンやEDTAでATCC17653株を前処理した場合、またはこれらの薬剤をペニシリンGと同時にこの菌に作用させた場合、全菌においてもペニシリンGの特異的結合がみられるようになり、またこの菌のペニシリンGに対する感受性が相乗的に高められた。

蛋白合成阻害剤であるゲンタマイシンについては、この抗生物質で前処理したATCC17653株全菌ではペニシリンGの特異的結合がみられなかったが、ゲンタマイシンをペニシリンGと同時に併用することにより全菌でのペニシリンGの特異的結合の出現および強力な相乗抗菌作用がみられるようになった。

6. カルベニシリンをポリミキシンBまたはゲンタマイシンと同時にATCC17653株に作用させることにより、これらの薬剤の抗菌性が相乗的に高められるのを観察した。

同様の相乗効果は、患者からの新鮮分離株3株のいずれについても明確に認められた。

カルベニシリンは*P. aeruginosa*に比較的有効なペニシリン系薬剤として開発されたが、単独投与では満足な抗菌効果が得られない場合が多い。このような場合、上記薬剤との併用が推奨される。

以上の結果から、供試したATCC17653株の細胞質膜にはペニシリンGによって強い阻害を受けるトランスペプチダーゼが存在し、この菌のペニシリンGに対する高度耐性がペニシリナーゼによるものではなく、細胞表層から細胞質膜へのペニシリンGの透過が何らかの理由で障害されることにその原因が求められることが明らかにされた。

なおATCC17653株のみならず新鮮分離株においても、カルベニシリンとポリミキシンB、またはカルベニシリンとゲンタマイシンとの間に強力な相乗作用が認められたことは、細胞表層の透過性を修飾する新しい薬剤の研究、開発により、*P. aeruginosa*の示す高度薬剤耐性の壁を打破し得る可能性を示唆するものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は、菌本来の特性として広範囲の化学療法剤に高度耐性を示し、院内感染の重要な原因菌として近年ますます問題視されている緑膿菌のペニシリン系薬剤に対する高度耐性のメカニズムを追究したものである。

研究内容は、放射性同位元素で標識したペニシリンを用いて緑膿菌に対するこの薬剤の結合性を調べるというユニークな方法を用いた点、およびこの菌にもペニシリン系薬剤で阻害される細胞壁ペプチドグリカン生合成系は存在するが、ペニシリン系薬剤が菌表面から細胞質膜の作用部位にきわめて到達しにくいことを明快に示した点で、その価値が大きい。また得られた結論の臨床への応用が期待される点でも、この研究の意義は少なくないといえよう。

したがって、本研究者は歯学博士の学位を得る資格があると認める。