The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	感染性角膜炎由来アカントアメーバシストに対する局所治療薬の有用性評価に関する研究
Author(s)	砂田, 淳子
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50485
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

〔 題　　名 〕

感染性角膜炎由来アカントアメーバシストに対する局所治療薬の有用性評価に関する研究

学位申請者　砂田　淳子

【目的】アカントアメーバ角膜炎（AK）は発症するとアメーバのシストが各種治療薬に耐性を示すことにより極めて難治性となる。このため、AKの予防及び治療薬が大きな問題となっている。

AKの治療は、細菌感染症治療とは異なり個々の症例毎に薬剤感受性検査が行われることは極めて稀であり、一般的には検査を実施せずに経験的な治療が行われている。これは、検査上の問題点として、アメーバの培養検査が検査室に普及していないこと、栄養型とシスト型の二つの形態を有しているアメーバの薬剤感受性検査法が確立していないことが挙げられる。さらに、薬剤感受性検査を実施するためのアメーバ量を増やすまでに長時間を要するため実際のAK治療開始に結果が間に合わないこと、その検査手技が煩雑であることなどの理由が挙げられる。一方、臨床的な問題点としては、AK治療に用いられる局所治療薬（点眼薬）が点眼直後から涙液で継続的に希釈されるため結膜嚢内での点眼薬の有効濃度保持時間が極めて短いことが挙げられる。このためAK治療では、頻回に点眼が実施されているが、適正な点眼回数、単剤治療または併用治療の是非など治療法も定まっていない。

本研究は、アカントアメーバ角膜炎（AK）に対する有効局所治療薬を見出すために、アカントアメーバシストに対し薬剤感受性検査、電子顕微鏡観察、遺伝子型別を実施し、その関連性よりAK治療薬の有用性評価を試みた。

【方法】アカントアメーバは患者由来の保存株56株を用いた。比較治療薬は1%ポビドンヨード、0.05%塩化ベンザルコニウム、0.02%グルコン酸クロルヘキシジン、0.1%プロパミジン、0.02%ポリヘキサメチレンビグアナイド、5%ナタマイシン、1%ボリコナゾールの7薬剤及び各々薬剤の10倍希釈液を用いた。薬剤感受性測定はアカントアメーバシストと各薬剤を35℃で1時間及び24時間接触後、薬剤を洗浄除去し25℃にて7日間観察した。また、アメーバシストの内部構造変化はアカントアメーバ標準株に治療薬剤を接触させた後に透過型電子顕微鏡を用いて観察した。アカントアメーバの遺伝子型は18S ribosomal DNA部位のシークエンスにて確認した。

【結果】アカントアメーバシストに最も良好な感受性を示した薬剤はナタマイシンで、以下ポビドンヨード、塩化ベンザルコニウム、ポリヘキサメチレンビグアナイド（PHMB）、グルコン酸クロルヘキシジン、プロパミジンの順であり、全てのシストはボリコナゾールに対して耐性であった。また、感受性を示した薬剤においても低濃度及び短時間接触では感受性率が低下する傾向が確認された。透過型電子顕微鏡による観察では、ナタマイシンとポビドンヨードを作用させたアメーバシストにおいて顕著な内部構造の変化が確認された。アカントアメーバシストの遺伝子型は、52株（92.9%）がT4であった。また、同一T4遺伝子型の株間における薬剤感受性パターン解析では、株ごとに感受性が大きく異なり遺伝子型と薬剤感受性との関連性は認められなかった。

【結論】AK治療薬としてほとんど使用されていないナタマイシンおよびポビドンヨードにおいて、アカントアメーバシストに対し優れた殺アメーバ効果が認められたことよりAK治療薬として有用と評価された。一方、AK治療薬として汎用されているPHMBおよびプロパミジンでは多数の耐性株が認められた。難治性のAK症例では、できるだけアメーバを分離培養し薬剤感受性を実施することが望ましいと考える。しかし、アカントアメーバの薬剤感受性測定は煩雑であり時間を要するため、本研究の結果はAKの初期治療時の薬剤選択に重要な指標となると考えられる。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　砂田　淳子　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	岩谷　良則
	副 査　教授	戸邉　亨
	副 査　教授	稲垣　忍

論文審査の結果の要旨

本研究は、難治性アカントアメーバ角膜炎（AK）の新たな有効局所治療薬を見出すためにアカントアメーバシストに対し薬剤感受性検査、遺伝子型別、電子顕微鏡観察を実施し、その関連性よりAK治療薬の有用性を評価したものである。

評価対象株はAK患者由来の56株を用い、評価薬剤はポビドンヨード、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、ポリヘキサメチレンビグアナイドの消毒薬4剤とプロパミジン、ボリコナゾール、ナタマイシン治療薬3剤の計7薬剤が用いられ、薬剤感受性測定は、光学顕微鏡での発育抑制と電子顕微鏡を用いたアメーバシスト内構造の変化の２つの方法を用いて薬剤の有効性を評価している。

アメーバシストに対し最も良好な効果を示した薬剤は治療にほとんど使用されていないナタマイシンであり、ポビドンヨード、塩化ベンザルコニウムであり、治療に汎用されているポリヘキサメチレンビグアナイド、グルコン酸クロルヘキシジン、プロパミジンは上記3薬剤よりは効果が低く、ボリコナゾールは全てのシストに対して無効であった。また、薬剤感受性を示した薬剤においても低濃度及び短接触では感受性率が低下する傾向が確認された。透過型電子顕微鏡による観察においても、ナタマイシンとポビドンヨードを作用させたアメーバシストにおいて顕著な内部構造の変化が確認されこれらの薬剤の有効性が示された。対象株の遺伝子型は、56株中52株がT4であり、これら同一T4遺伝子型の株間における薬剤感受性パターン解析では、株ごとに感受性が大きく異なり遺伝子型と薬剤感受性との関連性は認められなかった。

AK治療薬としてほとんど使用されていないナタマイシンおよびポビドンヨードにおいて、アカントアメーバシストに対し優れた殺アメーバ効果が認められたことよりAK治療薬として有用である評価された。一方、AK治療薬として汎用されているPHMBおよびプロパミジンでは多数の耐性株が認められた。難治性のAK症例では、できるだけアメーバを分離培養し薬剤感受性を実施することが望ましいと考える。しかし、アカントアメーバの薬剤感受性測定は煩雑であり時間を要するため、本研究の結果はAKの初期治療時の薬剤選択に重要な指標となると考えられる。

以上のことにより、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる。