The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	βーラクタマーゼ産生菌に対する抗菌力の検討とプラスミド性βーラクタマーゼ産生菌に関する疫学調査研究
Author(s)	山﨑, 勝利
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59019
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、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

【14】

氏　　名	山　崎　勝　利（やま　さき　かつ　とし）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学　位　記　番　号	第　２４８２７　号
学位授与年月日	平成23年５月26日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	**β－ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌力の検討とプラスミド性β－ラクタマーゼ産生菌に関する疫学調査研究**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　山本　容正 （副査） 教　授　松浦　成昭　　教　授　稲垣　　忍

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

Extended-spectrum β-lactamases（ESBLs），プラスミド性AmpC β-lactamases(PABLs)，およびプラスミド性metallo-β-lactamases（PMBLs）は，広域β-ラクタム系薬を加水分解し，そのプラスミド性遺伝子は菌種を越えて拡散する可能性があるので，これらの産生菌の検出は疫学研究上ならびに院内感染制御上重要である。

プラスミド性β-ラクタマーゼの検出基準と検出方法は限定されており，一般臨床検査室における検出が困難であるため，わが国におけるプラスミド性β-ラクタマーゼ産生菌の疫学データは不明であった。それ故，プラスミド性β-ラクタマーゼ産生菌の頻度と遺伝子型の分布を解明すべく疫学調査を実施した。

また，多くのグラム陰性桿菌がAmpC β-ラクタマーゼを産生するが，産生菌による感染症に対して有効な抗菌薬の基礎的検討は不十分であった。それ故，臨床分離株のAmpC β-ラクタマーゼ産生大腸菌を用い，各種抗菌薬の抗菌力について検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

ESBL産生菌とPMBL産生菌の疫学調査では，1998年と2000年に近畿圏の７施設で臨床材料から分離された腸内細菌科4菌種（*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Enterobacter cloacae*，および*Serratia marcescens*）と*Pseudomonas aeruginosa* 各200株，合計1,000株におけるESBL産生菌とPMBL産生菌を検索した。ESBL産生菌が，*E coli* 1株，*K. pneumoniae* 5株，*E. cloacae* 2株，および*S. marcescens* 14株から検出され，PMBL産生菌が，*S. marcescens* 5株と*P. aeruginosa* 2株から検出された。分離頻度は，ESBL産生菌が2.8%（800株中22株），PMBL産生菌が0.7%（1,000株中7株）であった。ESBLsではCTX-M-3型が優位（22株中18株）であり，他はSHV-12型（2株），CTX-M-2型（1株），およびCTX-M-3とSHV-12共同型（1株）であった。PMBLsは，IMP-1型（7株）のみが検出された。結果として，近畿地区でCTX-M-3型ESBLsとIMP-1型PMBLsがグラム陰性桿菌に拡散していることが明らかとなった。

AmpC β-ラクタマーゼ産生大腸菌に対する抗菌力の検討では，2002年から2003年にかけて近畿地区10医療機関で各種臨床材料から分離された*E. coli* 2,845株を対象として検討を行った。AmpC β-ラクタマーゼ産生株29株（1.0%）が，10施設中8施設から検出された。これらの株に対して，β-ラクタム系薬では，標準菌量（10^5CFU/ml）と高濃度菌量（10^7CFU/ml）接種ともに，第4世代セファロスポリン系薬のcefepimeとカルバペネム系薬が優れた抗菌力を示した。したがって，*E. coli*による感染症の治療に，cefepimeとカルバペネム系薬以外のβ-ラクタム系薬を使用する場合は留意する必要があることが示唆された。また，ニューキノロン系薬は，優れた抗菌力を示したが，感受性率はβ-ラクタム系薬より低く，耐性菌に対する注意が必要であった。

PABL産生菌の疫学調査では，2002年から2008年の期間に近畿圏の17施設から分離された腸内細菌科4菌種（*E. coli*，*K. pneumoniae*，*Klebsiella oxytoca*，および*Proteus mirabilis*），合計22,869株を対象にPABL産生菌を検索した。PABL産生菌の分離頻度は0.13%（22,869株中29株）で，*E. coli* 17株，*K. pneumoniae* 8株，*K. oxytoca* 3株，および*P. mirabilis* 1株から検出され，調査施設17施設中13施設から検出された。優位なPABL酵素は，CMY-2型（20株）であり，次いでDHA-1型（6株），CMY-8型（2株），MOX-1型（1株）であった。菌種別では，*E. coli*ではCMY-2型（17株中17株）が，*K. pneumoniae*ではDHA-1型（8株中6株）が優位であった。また，ほとんどのCMY-2型PABL産生株（*E coli* 12株，*K. oxytoca* 1株，および*P. mirabilis* 1株）が，*E. coli*に伝達可能であり，自己伝達性プラスミド上にも存在したことから，CMY-2型PABL酵素が拡散する可能性があると考えられた。

〔　総　　括　〕

AmpC β-ラクタマーゼ産生大腸菌に対するβ-ラクタム系薬とニューキノロン系薬の抗菌力の特徴ならびにプラスミド性β-ラクタマーゼ産生菌の遺伝子型の分布とその頻度が明らかとなった。本研究で得られた，β-ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌薬選択の指標とプラスミド性β-ラクタマーゼ産生菌の実態解明は，治療薬の適切なアセスメントと院内感染の抑止に活用できると考える。

論文審査の結果の要旨

β-ラクタム系抗菌薬は，作用機序が細菌の細胞壁の合成阻害であり，細胞壁をもたないヒトに対する毒性は低く，高い安全性と共に優れた有効性を有する。そのため，臨床で最も使用しやすい抗菌薬として位置づけられており，国内外の治療ガイドラインにおいても第一選択薬として推奨されていることが多い抗菌薬である。Extended-spectrum β-lactamases（ESBLs），プラスミド性metallo-β-lactamases（PMBLs），およびプラスミド性AmpC β-lactamases（PABLs）などのプラスミド性β-ラクタマーゼは，広域β-ラクタム系薬を加水分解し，遺伝子が菌種を越えて拡散する可能性がある。したがって，これらの産生菌の検出は，疫学研究上ならびに院内感染制御上重要である。

学位申請者は，ESBL産生菌，PMBL産生菌，およびPABL産生菌の遺伝子型の分布とその頻度の解明と，AmpC β-ラクタマーゼ産生大腸菌に対する各種抗菌薬の抗菌力を検討すべく研究を行った。

ESBLとPMBL産生菌の疫学調査研究では，近畿圏の７施設で分離された各種腸内細菌科菌800株を対象に分子微生物学的手法により解析して，ESBL産生菌が2.8%の割合で存在し，CTX-M-3型酵素が優位であることを明らかにした。さらに，対象に緑膿菌200株を加えて同様に解析して，PMBL産生菌が0.7%の割合で存在し，IMP-1型酵素が優位であることを明らかにした。

また，AmpC β-ラクタマーゼ産生菌大腸菌に対するβ-ラクタム系薬とニューキノロン系薬の抗菌力を検討して，β-ラクタム系薬では，標準菌量（10^5CFU/ml）接種に加えて100倍高濃度菌量（10^7CFU/ml）接種でも検討したところ，第4世代セファロスポリン系薬のcefepimeとカルバペネム系薬が優れた抗菌力を示すことを明らかにした。一方，ニューキノロン系薬は，優れた抗菌力を示したが，感受性率はβ-ラクタム系薬より低く，耐性菌に対する注意が必要であることを明らかにした。

PABL産生菌の疫学調査研究では，近畿圏の17施設から分離された腸内細菌科菌22,869株を対象に分子微生物学的手法により解析して，PABL産生菌が0.13%の割合で存在し，CMY-2型酵素が優位であるこ

とを明らかにした。さらに，CMY-2型PABL産生菌株のほとんどが大腸菌に伝達可能であり，プラスミドが自己伝達性であることを証明した。

本研究は，ESBL，PMBL，およびPABL産生菌の実態を解明し，CMY-2型PABL産生菌におけるプラスミドの伝播も実証した。また，大腸菌におけるAmpC β-ラクタマーゼ産生菌をモデルにして，治療薬の指標を明示した。

本研究成果は，今後増加する可能性があるESBL，PMBL，およびPABL産生菌感染症の抑止に貢献できる重要な研究である。

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と認めた。