

氏名（本籍）	栗原 陽子（茨城県）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7025 号		
学位授与年月	平成26年 3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	基質拡張型βラクタマーゼ産生 <i>Proteus mirabilis</i> による菌血症の臨床的特徴および分離株の微生物学的解析		
主	査	筑波大学教授	医学博士 大河内 信弘
副	査	筑波大学准教授	博士（医学） 澁谷 和子
副	査	筑波大学講師	博士（医学） 小貫 麻美子
副	査	筑波大学教授	博士（医学） 竹越 一博

論文の内容の要旨

（目的）

Proteus mirabilis は、腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌で、複雑性尿路感染症などを引き起こす。元来多くの抗菌薬に感性を示す菌だが、近年、基質拡張型βラクタマーゼ（ESBL）を産生する株が出現している。本研究では、茨城県南地区で起こった *P. mirabilis* 菌血症を調査し、ESBL 産生株の微生物学的特徴と、それによる菌血症の臨床的特徴を調べた。

（対象と方法）

茨城県南地区の6病院で、2001年から2010年に起こった *P. mirabilis* 菌血症を調査した。分離した株は、Clinical and Laboratory Standards Institute の基準に従い、薬剤感受性の測定とESBL産生の有無の判定を行った。ESBL産生株については、βラクタマーゼ遺伝子の同定およびパルスフィールドゲル電気泳動によるジェノタイプングを行った。*P. mirabilis* 菌血症を起こした患者の臨床情報は、診療録を後ろ向きに調べて収集した。

（結果）

10年間の調査で、64例の *P. mirabilis* 菌血症を認めた。そのうち、13例でESBL産生株を分離した（入院100万件あたり9.5例）。これらの株は、全て *bla*_{CTX-M-2} グループのESBL遺伝子を保有していたが、ジェノタイプが完全に一致したものはなかった（類似するバンドパターンを示す株は2株あった）。また、ESBL非産生株に比べ、アンピシリン/スルバクタムおよびシプロフロキサシンに耐性を示す株が有意に多かった（それぞれ $p=0.0011$ および $p<0.001$ ）。ESBL産生株による菌血症は、ESBL非産生株

審査様式 2 - 1

によるものと比べ、院内発症 ($p=0.030$)、透析 ($p=0.030$)、1ヶ月以内の抗菌薬使用 ($p=0.036$ 、特にペニシリンあるいはセファロsporin [$p=0.010$]、フルオロキノロン [$p=0.0069$]) と有意に関連していた。ESBL 産生株の分離は、発症 1 日目および 4 日目に有効な抗菌薬を投与されていないことと関連していた (それぞれ $p=0.011$ および 0.032) が、30 日目の死亡率とは有意な関連がなかった。

(考察)

本研究で分離した ESBL 産生 *P. mirabilis* は、全て同じタイプの ESBL 産生遺伝子を保有していたが、ほとんどの株が異なるジェノタイプを示した。このことから、調査した ESBL 産生 *P. mirabilis* のほとんどは、特定の株が拡散しているのではなく、様々な株が他の菌から独自に ESBL 産生遺伝子を獲得し、ESBL 産生株になったと考えた。本研究では、*P. mirabilis* 菌血症のうち ESBL 産生株が原因となる危険因子を、3 つ明らかにした。これらの危険因子は、該当患者が ESBL 産生菌の伝播・保菌を起こしやすい状態・状況にあったことを示唆しており、その結果、菌血症の発症との関連が高くなったと考える。また、ESBL 産生株を分離した症例では、初期治療時に有効でない抗菌薬を投与された例が多かったものの、患者の死亡率には差がなかった。このことは、*P. mirabilis* 菌血症において、カルバペネムなどの ESBL 産生菌に有効な広域抗菌薬の投与は、分離菌の薬剤感受性が判明してから開始しても患者の転帰に影響を与えない可能性を示すと考えた。本研究での *P. mirabilis* 菌血症の発生頻度は、国外での先行研究よりかなり低かった。このため、10 年間症例を収集したが、多変量解析を行うには症例数が足りないと考えた。今後、該当する症例数を増やし、さらに詳細な解析を行う必要がある。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は茨城県南地区でおこった ESBL 産生 *P. mirabilis* 菌血症の臨床的特徴とその分離株の微生物学的特徴を調査したものである。本研究は対象症例数が 13 例と少ないものの、ESBL 産生株のジェノタイプ、薬剤耐性、院内発症、透析の有無、1ヶ月以内の抗菌薬使用、および死亡等との関連を詳細に調べており、菌血症に対する広域抗菌薬投与による治療成績の改善に寄与する貴重な研究である。

平成 25 年 12 月 25 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。