

|         |                               |        |       |
|---------|-------------------------------|--------|-------|
| 氏名      | 喜安 嘉彦                         |        |       |
| 学位の種類   | 博士（医学）                        |        |       |
| 学位記番号   | 博甲第 9552 号                    |        |       |
| 学位授与年月  | 令和2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  | 茨城県南地域における侵襲性アシネトバクター感染症の疫学調査 |        |       |
| 主査      | 筑波大学教授                        | 医学博士   | 川上 康  |
| 副査      | 筑波大学准教授                       | 博士（農学） | 宮腰 昌利 |
| 副査      | 筑波大学講師                        | 博士（医学） | 前野 貴美 |
| 副査      | 筑波大学講師                        | 博士（医学） | 下條 信威 |

## 論文の内容の要旨

喜安嘉彦氏の博士学位論文は、正確な菌株同定に基づいた *Acinetobacter* 感染症の疫学調査を行ったものであり、その要旨は以下のとおりである。

目的：

*Acinetobacter* 属は土壌・淡水中に存在するグラム陰性球桿菌で一部の菌種はヒトに病原性を示す。特に *Acinetobacter baumannii* は、院内感染症の原因菌として重要であり、多剤耐性化した株が世界的に拡散している。*Acinetobacter* 属は、近年分子生物学的手法による同定法が確立されるまで正確に同定できなかつたため、過去の疫学調査は、不正確な菌株同定に基づいている可能性がある。著者は、*A. baumannii* の薬剤耐性率の低いわが国において、*Acinetobacter* 属感染症の特徴を明らかにするため、血液・髄液から検出した同属の分子生物学的な同定を行い、それに基づいて侵襲性 *Acinetobacter* 感染症の臨床像を解析した。さらに著者は、*Acinetobacter* 感染症の特徴をより正確に調べるため、血液・髄液から検出した *Acinetobacter* 属の菌種を分子生物学的手法で同定し、それに基づいた侵襲性 *Acinetobacter* 感染症の臨床像を解析している。

対象と方法：

著者は、2001年7月1日から2014年12月31日までに茨城県南地域の4基幹病院で血液・髄液から検出したブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌940株を対象として、各施設での同定検査の結果に加え、*bla*<sub>OXA-51-like</sub> 遺伝子の有無、16S rRNA および *rpoB* 遺伝子の塩基配列解析から、*Acinetobacter* 属の判定、および菌種を同定している。また、各種抗菌薬の最小発育阻止濃度を微量液体希釈法で測定し、薬剤感受性を検査している。*Acinetobacter* 属を分離した症例については、患者情報を調べ、菌種・患者背景・臨床情報に関連があるかどうかを解析している。

結果：

著者が *Acinetobacter* 属を分離し、かつ患者情報を入手できた 154 症例における分離菌の内訳は、*Acinetobacter pittii* 42 株 (27.9%)、*A. baumannii* 40 株 (26.0%)、*Acinetobacter ursingii* 20 株 (13.0%)、*Acinetobacter nosocomialis* 14 株 (9.1%) などの計 15 種 (3 株は菌種未命名) であった。これらの菌株の薬剤感受性は概ね良好だったが、*A. baumannii* は他の菌株と比較して ampicillin-sulbactam, cefepime, tetracycline, ciprofloxacin に感性の株が有意に少なかった多剤耐性株はなかったことを明らかにしている。一次感染臓器は、原発性血流感染が 134 件 (86.5%，うち 128 件が静脈内留置カテーテル使用中) と最も多く、次いで肺炎が 10 件 (6.5%) であり、28 病日の死亡率は 13.6%としている。28 病日死亡と関連する独立したリスク因子は、脳血管障害、腎機能障害、Pitt bacteremia score、原発性血流感染の 4 つであるとしている。分離菌が *A. baumannii* かどうか、分離菌が発症時に投与された抗菌薬に感性的だったかどうかは、28 病日死亡と有意な関連を認めなかったとしている。

#### 考 察：

著者が茨城県南地区の複数施設で約 14 年間に起こった *Acinetobacter* 菌血症・髄膜炎の起因菌を分子生物学的手法で同定したところ、既報で分離頻度が高い *A. baumannii* より、*A. pittii* の方が多かったことは、本研究が通常と同定検査では *Acinetobacter* 属かどうか判定できなかった株を含めて菌名を再同定し直したためと考えられる。また、多くの症例が原発性血流感染で、既報で多かった肺炎の症例は少ないことを明らかにしている。著者の研究では一般病棟での症例が多く、人工呼吸器を装着していた患者が少なかったことが原因であると考察している。さらに、原因菌が *A. baumannii* であること、および適切な抗菌薬が発症時に投与されたことは、28 病日死亡と有意な関連がなく、Pitt bacteremia score が有意に関連していたことから、*A. baumannii* と他の *Acinetobacter* 属とは患者の死亡に関わるような病原性の違いはなく、また全身状態が安定している患者では初期治療に薬剤耐性 *Acinetobacter* を考慮して広域抗菌薬を使用する必要性は低いとの考察をしている。

### 審査の結果の要旨

#### (批評)

著者は本研究で侵襲性 *Acinetobacter* 感染症の原因菌を精度が高いとされる分子生物学的手法を用いて同定し、*A. baumannii* より *A. pittii* が多い事を新たに示した。さらに一次感染臓器は多くが原発性血流感染であり 28 病日死亡につながる独立したリスク因子として、脳血管障害、腎機能障害、Pitt bacteremia score、原発性血流感染でないこと等を明確に示した。*Acinetobacter* 感染症に関して極めて新規性の高い知見であり、今後の本感染症の診療に重要な指標になると期待される。

令和 2 年 1 月 7 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。