

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 山口 禎夫



論 文 題 目

「Characterization of  $\beta$ -lactam antibiotic-induced VCM-resistant MRSA (BIVR) in a patient with septicemia during long-term vancomycin administration」  
(バンコマイシンが長期にわたり投与された敗血症患者における $\beta$ -ラクタム薬によってバンコマイシン耐性が誘導される MRSA (BIVR) の特性について)

指 導 教 授 承 認 印

北里 英 郎



論文タイトル : Characterization of  $\beta$ -lactam antibiotic-induced VCM-resistant MRSA (BIVR) in a patient with septicemia during a long-term vancomycin administration

氏名 山口 禎夫

論文要旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の中には、 $\beta$ -ラクタム薬によってバンコマイシン (VCM) 耐性が誘導される株が存在する。このような性質を有す MRSA は  $\beta$ -lactam antibiotic-induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR)と呼ばれている。

BIVR の検出は、 $\beta$ -ラクタム薬による VCM 耐性の誘導を確認する必要があるため、一般の細菌検査室で実施する事は困難であった。しかし、我々は BIVR を簡単に検出できる方法を開発して疫学を実施し、そこから検出された BIVR を用いて耐性機序の解明を行った。

疫学として、同一施設の血液分離 MRSA から検出された BIVR は、1980 年初頭は 2% 程度だったが、2010 年以降は 15%と経年的な増加が確認されていた。最新のデータによれば 6%前後で安定しているようであるが、施設によって 0%~30%もの差が確認されている。

さらに、分離された BIVR を用いて誘導耐性機序の解明を行った。VCM は細胞壁合成阻害の結果として、peptidoglycan (PG) 前駆物質の murein monomer precursor が蓄積する。この蓄積が  $\beta$ -ラクタム薬の ceftizoxime によって減少し、かつ VCM によって止まっていた PG 合成系が再稼働することを  $^{14}\text{C}$ -N-acetyl Glucosamine の取り込みによって確認した。この研究によって、 $\beta$ -ラクタム薬が VCM の細胞壁合成阻害を妨害していることが判明した。

以上の基礎研究によって BIVR の概要が確立したため、臨床での危険性を考慮して症例を検索した。本症例は肺炎の診断を下されて  $\beta$ -ラクタム系の SBT/ABPC が投与されていた。しかし、血液から MRSA が継続的に分離 (菌株 No.1 と No.2) されたため VCM が投与されて一次的に改善したが、その後も血液から MRSA が検出され(菌株 No.3)、結果として再燃を繰り返した時点で、血液分離 MRSA は VCM 抵抗性を獲得した BIVR になっていた (菌株 No.4)。さらに、引き続いて分離された MRSA(菌株 No.5)は No.4 の BIVR 株よりも耐性度が強い MRSA に進化していた。上記結果から、抗菌薬を fosfomycin と arbekacin の併用に切り替え、速やかに解熱して臨床症状は改善した。

MRSA 感染者に  $\beta$ -ラクタム薬と VCM が併用され、その MRSA が BIVR となった症例は、すでに北里大学病院の高山らによって報告されている。本症例の No.1-4 は pulsed-field gel electrophoresis によって完全な同一性が確認されたが、No.5 は低分子の band が 1ヶ所のみ欠如していた。つまり、VCM 単剤投与中に VCM 感性 MRSA(菌株 No.1、2、3)から adaptation resistance を獲得した BIVR (菌株 No.4) に進化し、さらに耐性度が増した株に変異したと考えられた。BIVR は  $\beta$ -ラクタム薬によって VCM 耐性が誘導される特性のため、VCM 単剤で BIVR になる現象は *in vitro* では確認されていない。しかし現実的に、体内では VCM 単剤でも BIVR 化が導かれていた。この現象は本研究で初めて明らかとなった。同様に、BIVR が変異して耐性化する現象が同一患者内で確認された症例も世界初であった。

以上の結果から、VCM 感性 MRSA を VCM で治療している最中でも、adaptation

resistanceによってBIVRへと進化し、BIVRが変異してVCM抵抗性の強い株になることが実証された。これらの事実から、VCM感性MRSAであってもVCM治療に難渋する症例では、BIVRへの進化や、変異による耐性化の危険性を提示することが出来たと考える。