





# 審査結果報告書

2022年 1月 17日

主査 氏名 清 和成 

副査 氏名 林 俊治 

副査 氏名 内山 勝文 

副査 氏名 高山 陽子 

1. 申請者氏名 : 中山 亮

2. 論文テーマ : 日本で分離されたカルバペネム耐性緑膿菌におけるメタロ型カルバペネマーゼの保有率およびその特性に関する研究

3. 論文審査結果 :

薬剤耐性菌の拡散が世界中で問題となっている。2014年には、イギリスの Jim O'Neill によって、薬剤耐性菌 (ARB) に対して今後有効な対策が採られない場合、2050年には ARB に起因する感染症によって年間死者数が 1,000 万人にも達するとの報告がなされるなど、その対策が喫緊の課題となっている。

本研究では、2017年に WHO が公表した新規抗菌薬の開発を要する 12 種類の ARB のリストのうち、最も緊急性の高い「Priority 1: Critical」に分類されたカルバペネム耐性緑膿菌 (CRPA) に焦点を当て、特に高度耐性の CRPA に主要な耐性機構であると考えられているカルバペネマーゼ産生緑膿菌に着目して、日本における臨床分離緑膿菌 1716 株を対象としたメタロ型カルバペネマーゼ (MCPase) の保有率調査、MCPase 遺伝子型の同定、各種抗菌薬への感受性試験、国内における MCPase 遺伝子型の地域分布特性評価の一連の研究を実施した。

臨床分離緑膿菌 1716 株のうち 275 株が CRPA であり、そのうちの 23 株 (8.4%) がメタロ型カルバペネマーゼ産生緑膿菌 (MCPPA) であったこと、この 23 株中 21 株が IMP 型であり、2 株が VIM-2 であったこと、IMP 型の内訳は、IMP-1 が最多で 16 株、その他 IMP-7 が 2 株、IMP-10、34、41 が 1 株ずつであったことを明らかにした。また、メロペネム感受性試験の結果からその耐性には MCPase の寄与が大きいこと、MCPPA では非産生株に比してカルバペネム以外の多様な抗菌薬にも高度耐性を示したことを明らかにした。さらに、臨床分離緑膿菌 1716 株に対して、MCPase 保有率が 1.3% (23/1716) であり、過去 30 年間の報告と大差がないこと、国内での地域差も認められないことを指摘した。これらの成果は、現在セリン型カルバペネマーゼ産生カルバペネム耐性菌に対して上市されているβ-ラクタマーゼ阻害薬配合β-ラクタム薬と同様の治療戦略を、MCPase 産生 CRPA へと展開する上で重要な情報を与えるものであると評価された。

公開審査会では適切な発表が行われ、討議も活発に行われた。また、質疑に対する回答も適切であったことから、本研究は博士の学位に値するものであると判断された。