

(論文博士) (様式 7)

工藤通明氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目

主論文：Nosocomial infection caused by vancomycin-susceptible multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* over a long period in a university hospital in Japan.

(バンコマイシン感受性多剤耐性腸球菌 (エンテロコッカス・フェカーリス) による長期間の病院感染—群馬大学医学部附属病院における検討)

Microbiology and Immunology 58: 607-624, 2014

Michiaki Kudo, Takahiro Nomura, Sachie Yomoda, Koichi Tanimoto,
Haruyoshi Tomita

副論文：Closed Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion Model in Mice with Peritoneal Dissemination of colon 26

(腹膜播種マウスを用いた閉鎖式腹膜灌流温熱療法)

International Journal of Hyperthermia 20: 441-450, 2004

Michiaki Kudo, Takayuki Asao, Shinji Hashimoto, Hiroyuku Kuwano

論文の要旨及び判定理由

主論文

国内では、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)による院内感染症は少ない。本研究では群馬大学医学部附属病院での腸球菌感染症、及び臨床分離腸球菌の薬剤耐性についてレトロスペクティブに検討した。

1998年から2003年までの6年間に附属病院で分離された腸球菌*Enterococcus faecalis* (Ef)1711株を用いて、抗菌薬8剤 (テトラサイクリン、エリスロマイシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、クロラムフェニコール、アンピシリン、バンコマイシン) に対する感受性試験、および細菌遺伝学的、分子疫学的解析を行った。

薬剤感受性試験の結果、881株 (51.5%) が2剤以上の抗菌薬に対する多剤耐性 (MDR: Multi-Drug Resistant) 株であった。アンピシリンまたはバンコマイシンに対する耐性菌、つまりVREは確認されなかった。附属病院は2002年1月の新病棟への改築移転に伴い、ベッド数増加と臓器別 (機能的) 病棟への診療体制の変更が行われた。また集中治療室 (ICU) も8床から30床へと拡充された。病棟移転前後の年度別比較では1ベッドあたりの腸球菌の分離頻度には著明な変化は認められなかったが、ICUで検出される多剤耐性腸球菌 (MDR-Ef) の頻度は移転後約1.5倍に増加した ($p < 0.05$)。MDR-Efのうち最多の耐性パターンは5剤耐性 (テトラサイクリン、エリスロマイシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン) で、209株 (12.2%) が検出された。これらの5剤耐性株のうち約半数の105株 (移転前59株、移転後46株) についてパルスフィールド電気泳動法による染色体DNAの比較、菌の類縁性の検討を行った。その結果、互いに同一あるいは極めて近縁の株が複数検出され、その多くは数種類のパターンのいずれかに分類できるクローン株であったことから、それぞれ同一由来の5剤耐性腸球菌株による長期の院内感染が強く示唆された。また病棟の改築移転前後でも同一株による院内感染が疑われる事例も確認され、ある株は解析を行った3年以上の期間にわたり、異なる11の病棟 (診療科)、16人

もの入院患者から分離され続けていた。主な長期院内感染12株についてMLST (multi-locus sequence typing) 解析による染色体型別を行うと、それらの多くはVREとして欧米で主に検出されるST16型 (CC58)、あるいは米国で主に検出されるST64型(CC8)の二つに分類された。代表株を用いた接合伝達実験によって、それら5剤耐性は、テトラサイクリン耐性遺伝子を持つ接合伝達性トランスポゾン (ICE) とその他の4剤 (エリスロマイシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン) 耐性遺伝子を持つ別のICEにそれぞれコードされており、他の腸球菌へ伝達することが確認された。PCR法によって *tet(M)*, *erm(B)*, *lin(B)*, *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*, *ant(6')-Ia*, *sat(4)*, *aph(3')-IIIa* の各種耐性遺伝子が検出された。

本研究結果は、バンコマイシンに対して感受性を示す多剤耐性腸球菌株による長期間にわたる院内感染事例の国内初の報告である。これまでVREによる院内感染流行が発生していない当院においても、各種耐性菌を含む未知の病原体を考慮した標準予防策の徹底が重要であること、また耐性菌制御と院内感染制御のために、耐性菌の院内伝播拡散のハブ拠点と成り得るICU(HCU, NICU)においては、時にはより高いレベルの接触予防策の必要性が本研究によって示された。

副論文

消化器癌の治療法として、腹膜播種に対する温熱化学療法の治療方法を評価するのに有用な方法を確立した。

本研究 (主論文) は、バンコマイシン感受性の多剤耐性腸球菌株による長期間にわたる院内感染事例の国内初の報告で、接合伝達性トランスポゾン (ICE) による耐性遺伝子の細胞間伝達の分子機構の検討を行ない、より高いレベルの接触予防策の必要性を示唆すると認められ、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

(平成27年1月13日)

審査委員

主査	群馬大学教授 (医学系研究科) 法医学学分野担任	小 湊 慶 彦	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科) 臨床検査学医分野担任	村 上 正 巳	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科) 生体構造学分野担任	松 崎 利 行	印

参考論文

1. Evidence of nosocomial infection in Japan caused by high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* and identification of the pheromone-responsive conjugative plasmid encoding gentamicin resistance.
(ゲンタマイシン耐性エンテロコッカス・フェカーリスによる日本の院内感染とゲンタマイシン耐性フェロモン反応性接合伝達プラスミドについて)
Journal of Clinical Microbiology 36: 2460-2464, 1998
X Ma , M Kudo, T Ayako, K Tanimoto, Y Ike
2. Prognostic significans of intragastric pressure for the occurrence of aspiration pneumonia in the patients with percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG).
(経皮経内視鏡的胃瘻造設術症例の誤嚥性肺炎に対する胃内圧の予後について)
Hepato-Gastroenterology 55; 1935-1938, 2008
M Kudo, N Kanai, T Hirasawa, T Asao, H Kuwano