

論文審査の結果の要旨

氏名：高野 智 圭

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Frequent isolation of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria from fecal samples of individuals with severe motor and intellectual disabilities

（重症心身障害児者の糞便では ESBL 産生菌の頻度が高い）

審査委員：（主査） 教授 森 山 光 彦

（副査） 教授 根 東 義 明 教授 越 永 從 道

教授 岩 崎 賢 一

重症児者は易感染性から抗菌薬、特に広域抗菌薬を投与されることが多く、多剤耐性菌の出現が危惧される。そのひとつである基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ（extended-spectrum beta-lactamase: ESBL）産生菌の検出は近年増加傾向にある。しかし重症児者における多剤耐性菌の研究はない。申請者は、単一施設における重症児者の糞便における ESBL 産生菌の検出状況や臨床的および分子生物学的背景を解析した。対象は、単一の重症心身障害者施設に入所する患者 146 名である。倫理委員会承認と書面の同意を得て無症候時の糞便を採取した。ESBL 産生菌は CLSI の基準に基づき、スクリーニング試験および確認試験で同定した。遺伝子型を PCR 法により同定し Direct DNA sequence で確認した。臨床的背景は年齢、性別、入院期間、大島分類のスコア、経管栄養の有無、3 か月以内の抗菌薬使用歴、気管切開の有無、整腸剤使用歴について後方視的に調査した。また経口摂取群および経管栄養群からそれぞれ無作為に患者を選び糞便より腸内常在細菌叢を解析した。この結果、ESBL 産生菌は全糞便検体の 31% から検出された。83% の菌種は *Escherichia coli* であった。これらのほとんどの菌株は PIPC/TAZ および CMZ に感受性があり、カルバペネム耐性株は検出されなかった。しかし LVFX 耐性株は 82% に達した。遺伝子型は CTX-M-9 group が 80% を占めた。ESBL 保菌のリスク因子は、低年齢、短期入院、重症例であった（Mann-Whitney 検定）。また ESBL 保菌は 3 か月以内の抗菌薬使用歴、気管切開のある患者に多く、特に経管栄養と強い関連が認められた（ $p < 0.001$ 、 χ^2 検定）。腸内細菌叢解析では、経管栄養群および ESBL 産生菌陽性群において、有意に菌叢の多様性が低く認められた。本研究より、当該施設における重症児者における ESBL 産生菌の検出頻度は高く認められた。さらに ESBL 産生菌は PIPC/TAZ や CMZ に感受性であった。遺伝子型は CTX-M-9 group が最も多く本邦の他施設と一致した。重症例や抗菌薬使用歴のある患者、特に経管栄養の患者は ESBL 保菌の可能性が高いため、急性期の治療における抗菌薬選択が重要である。また経管栄養は腸内細菌叢の多様性低下と耐性菌保菌に関与することが示唆された。

本研究は、重症児者において ESBL 産生菌の検出頻度が高いことを示した初めての報告である。また ESBL の感染例は経管栄養児に多く、感染予防としては抗菌薬の適正使用と肺炎などに対する感染予防対策が重要であることが確認された。以上より本論文は、科学的な視点に立った優れた研究結果の報告であると評価され、学位を授与するに値する論文である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 31 年 2 月 27 日