



Title	日本で臨床分離された迅速発育抗酸菌株における疫学的特徴、および薬剤感受性に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	鎌田, 啓佑
Description	配架番号 : 2518
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14054号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78012
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Keisuke_Kamada_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 鎌田 啓佑

	主査	教授 渥美 達也
審査担当者	副査	教授 小林 弘一
	副査	教授 西浦 博
	副査	准教授 矢部 一郎

学 位 論 文 題 名

日本で臨床分離された迅速発育抗酸菌株における
疫学的特徴、および薬剤感受性に関する研究

(Studies on epidemiological characteristics and drug susceptibility profile
of Rapidly Growing Mycobacteria clinically isolated in Japan)

本研究は臨床検体より分離された迅速発育抗酸菌を対象とした研究であり、第一章では検体種別間や地域間で分離される迅速発育抗酸菌種に違いがあることや、沖縄で分離される *M. abscessus* subsp. *abscessus* は国内の他地域と比較して治療予後がよいとされる *erm*(41)C28 sequevar を有する割合が高いことを示した。また、第二章では日本で分離された迅速発育抗酸菌 15 菌種の薬剤感受性プロファイルを示し、arbekacin, sitafloxacin が新規標準治療薬の選択肢となる可能性を秘めていることや rifabutin が *M. abscessus* subsp. *abscessus* に対する内服可能な治療薬の候補となりうることを示した。

審査は日程の都合上、二日に分けて行われた。初日の審査ではまず、副査の小林弘一教授から下気道検体の採取方法について質問があり、申請者は喀痰が中心であり一部に上気道検体が混雑している可能性があるかと回答した。また *erm*(41) 遺伝子によるマクロライド系抗菌薬に対する誘導耐性の機序に関する質問があり、申請者は *erm*(41) 遺伝子産物により 23S rRNA におけるマクロライド系抗菌薬結合部位がメチル化されることであると回答した。また、なぜ *M. abscessus* group はここまで多剤耐性であるのかという質問があり、申請者は細胞壁構造の厚さや efflux pump などの様々な耐性機序の関与が指摘されているが解明されていない点が未だ多いと回答した。続いて主査の渥美達也教授より下気道検体と非下気道検体で菌種の分布が異なる原因についての質問があり、申請者は最も大きな要因は皮膚と肺内の温度差と菌種ごとの臓器感受性が関わっていると思われるかと回答した。また気候条件について幅広い気候条件を示す北海道内のデータをどのように分けて考えたかとの質問があり申請者はデータ収集の問題上、北海道で分離された菌株は県庁所在地である札幌の気候条件を一律で使ったと回答した。また沖縄で分離される *M. abscessus* subsp. *abscessus* の *erm*(41)C28 sequevar を有する割合が高い理由について質問があり、申請者は沖縄の *M. abscessus* subsp. *abscessus* は台湾のものと遺伝子学的に近縁である可能性があり、国内のその他の地域とはフェノタイプが違う可能性について今後検証してみたいと回答した。また薬剤感受性検査の結果を受けて臨床現場で応用できる部分について質問があり、申請者は特に *M. abscessus* group に対する内服治療薬として sitafloxacin や rifabutin を含んだ治療レジメンによる臨床試験につなげていきたい

と回答した。

二日目の審査ではまず副査の西浦博教授より *M. abscessus* group による感染はどのような患者におきるのかという質問があり、申請者は下気道感染については気管支拡張症を始めとするベースの肺および気道構造に問題があるケースがほとんどである反面、非下気道感染については特に免疫学的異常を持たない患者も多く含まれると回答した。また、*M. abscessus* group はヒト-ヒト感染する病原体かとの質問があり、申請者は原則としてヒト-ヒト感染はしないが過去の報告からは嚢胞性肺線維症患者間ではあり得るかもしれないと回答した。また、主要菌種の分離される気候条件の統計解析において、年間平均気温については離散的グループ分けを行って再度解析することで統計学的有意差が得られる可能性が高いという助言を頂いた。続いて副査の矢部一郎教授より検体採取バイアスについての質問があり、申請者は今回の研究では国内主要臨床検査センターの1つである BML から多くの菌株提供を受けたが各地域における他の臨床検査センターとのシェアの割合が不明であることや、東京女子医大が東京に所在することから関東の医療機関からの菌株解析依頼が多かったこともあり検体採取バイアスはあると回答した。またハウスキーピング遺伝子と *erm*(41) 遺伝子解析の意義について質問があり、申請者は菌種同定についてはハウスキーピング遺伝子解析のみで可能だが *M. abscessus* group の亜種間ではシーケンス相同性が高く、*erm*(41) 遺伝子解析などの追加検査が必要であると回答した。

この論文はわが国において未だ不明な点の多かった迅速発育抗酸菌の疫学的特徴と薬剤感受性プロファイルを示したものであり、今後、より有効な新規治療レジメンの発見への寄与が期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位等も併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。

