




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 号	氏 名	宮島 佳子
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	西園 晃	
	副査氏名	大橋 京一	
	副査氏名	皇崎 英士	
論文題目 <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> potency of polymyxin B against IMP-type metallo-β-lactamase-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (IMP 型メタローβ-ラクタマーゼ産生緑膿菌に対するポリミキシン B の <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> における有効性)			
論文掲載雑誌 International Journal of Antimicrobial Agents			
<p>近年、増加が懸念されるメタローβ-ラクタマーゼ (MBL) 産生緑膿菌は、カルバペネム系薬を含むほぼすべてのβ-ラクタム系薬に加えフルオロキノロン系薬、アミノグリコシド系薬に対しても耐性を獲得していることが多く、抗菌薬治療を行う上で重要な問題である。殺菌性抗菌薬であるポリペプチド系薬 polymyxin B (PL-B) 及び colistin (CL) はグラム陰性桿菌に有効だが、副作用やより効果的な薬剤の開発により使用されなくなった。しかし近年の MBL 産生緑膿菌の増加に伴いその有効性が再び注目を集めている。</p> <p>大分大学医学部附属病院にて分離された IMP 型 MBL 産生緑膿菌 75 株を対象に、piperacillin (PIPC), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ), imipenem (IPM), aztreonam (AZT), tobramycin (TOB), ciprofloxacin (CPFX), PL-B, CL の計 9 薬剤について <i>in vitro</i> での薬剤感受性試験を施行した。これら臨床分離株の中から選別した OU-98039 及び OU-01062 株による敗血症マウスモデルを作成し、菌接種 1 時間後に PL-B 5~20mg/kg、CL (Colistin methane sulphonate: CMS として投与) 14~56mg/kg、IMP/cilastain 80~320mg/kg、AZT 145~580mg/kg を単回皮下投与し、感染 7 日後の生存率を指標に <i>in vivo</i> での治療効果を評価した。さらに OU-98039 株接種時における各薬剤投与群の血中生菌数を経時的に検討した。</p> <p><i>in vitro</i> ではβ-ラクタム系薬 (PIPC、CPZ、CAZ、IPM)、アミノグリコシド系薬 (TOB、CPFX)、ニューキノロン系薬においても、MIC₉₀ は 128mg/L 以上の高度耐性であり、94.6% の菌株が IPM、CPFX 及び TOB に全て耐性を示していた。一方、AZT、CL の MIC₉₀ は 32mg/L であり、PL-B の MIC₅₀/MIC₉₀ は 4/4mg/L で、他剤と比べ優れた抗菌力を示した。<i>in vivo</i> における生存率の検討では、IPM/CS、AZT、CL 投与群では各群とも有意な生存率の改善を認めなかった。PL-B 投与群では 20mg/kg 投与群において 77~83% と有意な生存率の改善がみられ、さらに投与量依存的に改善を認めた。生存期間は PL-B 各投与群に加え、生存率では有意な改善の見られなかった IPM/CS、AZT 群においても有意に延長したが、CL 投与群では有意な延長を認めなかった。対照群、IPM/CS、AZT、CL 投与群のいずれにおいても経過とともに血中生菌数は増加していたが、PL-B 投与群では投与量依存的に菌数が減少する傾向を認め、20mg/kg 投与群では 18 時間後には検出限界以下となっていた。</p> <p>今回の検討では、94.6% の菌株がカルバペネム系、フルオロキノロン系、アミノグリコシド系薬の全てに耐性を示しており、MBL 産生緑膿菌が示す多剤耐性の性質を裏付けており、本菌に対する抗菌薬治療の困難さを示唆していた。MBL 産生菌に対する代替療法として注目されているポリペプチド系薬のうち、欧米でここ数年有効性が多く報告されているのは主に CL であるが、今回の検討では PL-B の方が CL に比べより強い抗菌力を示していた。また <i>in vivo</i> の実験において使用した 2 菌株に対する PL-B、CL の MIC 値にほとんど差を認めなかったものの、生存率、生存期間、血中菌数のいずれの検討においても PL-B が優れていたことから、本菌による感染症に対して PL-B がより有効であることが示された。</p> <p>今回検討された <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> での PL-B の効果は、現在臨床使用されている他の系統の薬剤または CL と比較しても、IMP 型 MBL 産生緑膿菌に対し優れた抗菌活性を示し、今後の臨床への適応と有用性を示唆していると考えられた。よって審査員の合議により、本論文は学位 (博士) に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 宮島 佳子

論 文 題 目

In vitro and *in vivo* potency of polymyxin B against IMP-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*

(IMP型メタロ- β -ラクタマーゼ産生緑膿菌に対するポリミキシンBの*in vitro* および *in vivo* における有効性)

要 旨

1. 緒言：近年、メタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) 産生緑膿菌の増加が懸念されている。本菌はカルバペネム系薬を含むほぼすべての β -ラクタム系薬を分解し、さらにフルオロキノロン系薬、アミノグリコシド系薬に対しても遺伝子変異や不活化酵素産生などの機序により耐性を獲得していることが多く、抗菌薬治療を行う上で重要な問題となっている。ポリペプチド系薬である polymyxin B (PL-B) 及び colistin (CL) はグラム陰性桿菌に殺菌的に作用すること知られているが、強い副作用やグラム陰性桿菌に対するより安全な抗菌薬の開発などにより使用されなくなった。しかしながら、近年の MBL 産生緑膿菌の増加に伴いその有効性が再度注目を集めている。そこで今回われわれは、*in vitro* および *in vivo* において IMP 型 MBL 産生緑膿菌に対する PL-B、CL の抗菌活性を検討した。

2. 材料及び方法： *in vitro* の実験として、大分大学医学部附属病院検査部にて分離された IMP 型 MBL 産生緑膿菌 75 株を対象に、piperacillin (PIPC)、cefoperazone (CPZ)、ceftazidime (CAZ)、imipenem (IPM)、aztreonam (AZT)、tobramycin (TOB)、ciprofloxacin (CPFX)、PL-B、CL の計 9 薬剤について薬剤感受性試験を施行した。*in vivo* では、上述した臨床分離株のうち OU-98039 及び OU-01062 に

よる敗血症マウスモデルを作成し、菌接種 1 時間後に PL-B 5~20mg/kg、CL 14~56mg/kg、
imipenem/cilastatin (IPM/CS) 80~320mg/kg、AZT 145~580mg/kg、コントロールとして生理食塩水
を単回皮下投与し、感染 7 日後の生存率を指標に治療効果を評価した。さらに OU-98039 による敗
血症マウスモデルにおける各薬剤投与群の血中菌数を経時的に検討した。

3. 結果： *in vitro* においてβ-ラクタム系薬である PIPC、CPZ、CAZ、IPM に加え、TOB、CPFEX な
どのアミノグリコシド系薬、ニューキノロン系薬においても、MIC₉₀ は 128mg/L 以上であり、いずれも
高度耐性を示す菌株がほとんどであった。94.6%の菌株が IPM、CPFEX 及び TOB に全て耐性を示してい
た。一方、AZT、CL の MIC₉₀ は 32mg/L であり、PL-B の MIC₅₀/ MIC₉₀ は 4/4mg/L で、他剤と比べ、
優れた抗菌力を示した。*in vivo* における生存率の検討では、コントロール群が 0~10%であったの
に対し、IPM/CS、AZT、CL 投与群では各群とも有意な生存率の改善を認めなかった。PL-B 投与群
では 20mg/kg 投与群において 77~83%と有意な生存率の改善がみられ、さらに投与量依存的に生存
率の改善を認めた。生存期間は PL-B 各投与群に加え、生存率では有意な改善を認めなかった
IPM/CS、AZT 群にてもそれぞれ有意に延長したが、CL 投与群では有意な延長を認めなかった。コ
ントロール群、IPM/CS、AZT、CL 投与群のいずれにおいても時間経過とともに血中菌数は増加し
ていたのに対し、PL-B 投与群では投与量依存的に血中菌数が減少する傾向を認め、20mg/kg 投与群
では 18 時間後には検出限界以下となっていた。

4. 考察及び結語： 今回の検討では、94.6%の菌株がカルバペネム系、フルオロキノロン系、アミ
ノグリコシド系薬の全てに耐性を示しており、MBL 産生緑膿菌はしばしば多剤耐性を示すという
従来の報告と一致しており、本菌に対する抗菌薬治療の困難さを示唆していた。MBL 産生菌に対
する代替療法として注目されているポリペプチド系薬のうち、欧米でここ数年有効性が多く報告さ
れているのは主に CL である。今回 *in vitro* における検討で PL-B の方が CL に比べより強い抗菌力を
示していた。また *in vivo* の実験において使用した 2 菌株に対する PL-B、CL の MIC 値にほとんど差
を認めなかったものの、生存率、生存期間、血中菌数のいずれの検討においても PL-B が優れてい
たことから、本菌による感染症に対して PL-B がより有効であることが示された。今回の *in vitro* 及
び *in vivo* の検討結果は、PL-B が他の系統の薬剤または CL と比較し、IMP 型 MBL 産生緑膿菌に
対し最も優れた抗菌活性を示し、その有用性を示唆していると考えられた。

