

学位論文審査の結果の要旨

| | | | |
|-------------|-------|-------|---|
| 審査区分 課・論 | 第397号 | 氏名 | 山谷 いづみ |
| 審査委員会委員 | 主査氏名 | 花田 俊勝 |  |
| | 副査氏名 | 河平 貴士 |  |
| | 副査氏名 | 伊波 英克 |  |

論文題目

*In vitro effects of the new oral β -lactamase inhibitor xeruborbactam in combination with oral β -lactams against clinical *Mycobacterium abscessus* isolates*

(*Mycobacterium abscessus* 臨床分離株に対する新規経口 β ラクタマーゼ阻害薬 Xeruborbactam と 経口 β ラクタム薬の *in vitro* での併用効果)

論文掲載雑誌名

Microbiology Spectrum

論文要旨

【目的】非結核性抗酸菌、中でも *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*)による肺疾患は近年世界的に増加しているが、 β ラクタム薬をはじめ、複数の抗菌薬に自然耐性であることから、治療に難渋する場合が多い。治療としては、静注抗菌薬を中心とした導入治療を入院下で行った後、内服抗菌薬を中心とした維持治療を外来で長期間行うが、後者の選択肢となる抗菌薬は非常に限られている。維持期の外来治療において有効で安全に使用できる全経口レジメンの探索が急務となつておらず、本研究では、これを目的に据えた。近年開発が進む環状ボロン酸系 β ラクタマーゼ阻害薬は *M. abscessus* が産生するクラスA β ラクタマーゼを阻害し、 β ラクタム薬の効果を復活させるとされている。同阻害薬のうち経口投与が可能な Xeruborbactam と、5 種の β ラクタム薬 (amoxicillin, tebipenem, cefdinir, cefuroxime, cefoxitin) を併用した場合の *M. abscessus* に対する効果を *in vitro* で検討した。

【研究対象及び方法】2006 年 8 月から 2014 年 5 月に複十字病院にて 43 名の患者から分離された 43 株の *M. abscessus* 臨床分離株を対象とした。CLSI M24 3rd ed に準拠した微量液体希釈法で抗菌薬の感受性試験を行った。各 β ラクタム薬単剤、あるいは xeruborbactam 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ との併用で、minimum inhibitory concentration (MIC) がどう変化するのかを比較した。

【結果】xeruborbactam は tebipenem, amoxicillin, cefuroxime, cefdinir の MIC₉₀ を 3 管から 5 管低下させ、いずれも有意な変化であった。Cefoxitin の MIC₉₀ は xeruborbactam 併用の有無で変化しなかつた。最も MIC₉₀ が低かったのは xeruborbactam と tebipenem の組み合わせであり、MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 1 株、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 42 株だった。

【考察】今回用いた薬剤のうち CLSI で *M. abscessus* に対するブレイクポイントが示されているのは Cefoxitin のみである。同系統の薬剤に対するブレイクポイントを参考にすると、tebipenem に xeruborbactam を併用することで、感受性株が 1/43 株 (2%) から 43/43 株 (100%) に増加した。

【結語】tebipenem と xeruborbactam の併用は、*M. abscessus* 肺疾患の外来治療における経口レジメンとして有効であると考えられた。

本研究は、本研究は、非結核性抗酸菌 *M. abscessus* 肺疾患に対し、新規環状ボロン酸系 β ラクタマーゼ阻害薬 xeruborbactam と β ラクタム薬 5 種の併用効果を検討した結果、特に tebipenem との併用で全株が感受性を示すことを明らかにした。この併用療法は、従来治療が困難だった外来での経口維持治療において、有効な治療選択肢となる可能性を示す。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。

~~最終試験~~
 の結果の要旨
 学力の確認

| | | | |
|-------------|-------|------|---|
| 審査区分 課・論 | 第397号 | 氏名 | 山谷 いづみ |
| | | 主査氏名 | 花田 俊勝  |
| 審査委員会委員 | | 副査氏名 | 洋平 脇志  |
| | | 副査氏名 | 伊波 英丸  |

学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。

1. *M. abscessus*の~~erm~~に生じるT28C遺伝子バリアントは、どのような機能異常につながるのか。また、23S rRNA遺伝子~~rrl~~の変異によりマクロライド耐性が生じるのはなぜか。
2. *M. abscessus*を宿主免疫が完全排除できない理由は何か。
3. 治療で排菌陰性化する人としない人がいる理由は何か。
4. ヒトからヒトへの感染はあるのか。
5. 全てのマイコバクテリウム族は細胞内増殖をするか。
6. インターフェロンγの誘導性はあるのか。
7. MABCの肺以外での増殖はどのように生じるか。
8. *M. abscessus*のサンプルは2005年から2014年の長期間にわたって採取されたものであるが、年代間の薬剤耐性等の違いはあるか。
9. 培養条件として、海外で一般的なLöwenstein-Jensen培地と本研究で用いたOgawa培地とで実験結果の違いが生じる可能性はないか。
10. 今回の実験では、*xeruborbactam*のみの対照実験を行わず、また、投与量が1点のみであるが、問題はないか。
11. 実験に用いた*M. abscessus*の臨床分離株43株について系統樹解析などはしてあるのか。
12. DMSOを用いてストック液を調製しているがそれで培地への可溶化は十分か。
13. *M. abscessus*のコロニーの形態を肉眼的に判断しているが、Image Jなどのイメージ分析システムを用いて客観的に解析できないか。
14. 肺*abscessus*症に動物は関与するのか。
15. 併用療法を評価する上で次ステップとなるin vivo実験系はあるのか。
16. セファロスポリン系では無くペニシリン系の抗菌薬での併用が効果的に見えるが、作用機序をどう考えるか。
17. ペニシリン系薬剤を特異的に保護・増強することはあるのか。
18. ジアゾバイシクロオクタン系Bラクタマーゼ阻害薬もセファロスポリン系と同様の基本構造が見られるが*xeruborbactam*との機序の違いはどうか。

これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学位論文要旨

氏名 山谷 いずみ

論文題目

*In vitro effects of the new oral β -lactamase inhibitor xeruborbactam in combination with oral β -lactams against clinical *Mycobacterium abscessus* isolates*

*(*Mycobacterium abscessus* 臨床分離株に対する新規経口 β ラクタマーゼ阻害薬 Xeruborbactam と経口 β ラクタム薬の *in vitro* での併用効果)*

要旨

【目的】非結核性抗酸菌、中でも *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*)による肺疾患は近年世界的に増加しているが、 β ラクタム薬をはじめ、複数の抗菌薬に自然耐性であることから、治療に難渋する場合が多い。治療としては、静注抗菌薬を中心とした導入治療を入院下で行った後、内服抗菌薬を中心とした維持治療を外来で長期間行うが、後者の選択肢となる抗菌薬は非常に限られている。維持期の外来治療において有効で安全に使用できる全経口レジメンの探索が急務となっており、本研究では、これを目的に据えた。近年開発が進む環状ボロン酸系 β ラクタマーゼ阻害薬は *M. abscessus* が産生するクラス A β ラクタマーゼを阻害し、 β ラクタム薬の効果を復活させるとされている。同阻害薬のうち経口投与が可能な xeruborbactam と、5 種の β ラクタム薬 (amoxicillin, tebipenem, cefdinir, cefuroxime, cefoxitin) を併用した場合の *M. abscessus* に対する効果を *in vitro* で検討した。

【研究対象及び方法】2005 年 8 月から 2014 年 5 月に複十字病院にて 43 名の患者から分離された 43 株の *M. abscessus* 臨床分離株を対象とした。CLSI M24 3rd ed に準拠した微量液体希釀法で抗菌薬の

感受性試験を行った。各 β ラクタム薬単剤、あるいはxeruborbactam 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ との併用で、minimum inhibitory concentration (MIC)がどう変化するのかを比較した。

【結果】Xeruborbactam は tebipenem, amoxicillin, cefuroxime, cefdinir の MIC₉₀を 3 管から 5 管低下させ、いずれも有意な変化であった。Cefoxitin の MIC₉₀は xeruborbactam 併用の有無で変化しなかった。最も MIC₉₀が低かったのは xeruborbactam と tebipenem の組み合わせであり、MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 1 株、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 42 株だった。

【考察】今回用いた薬剤のうち CLSI で *M. abscessus*に対するブレイクポイントが示されているのは Cefoxitin のみである。同系統の薬剤に対するブレイクポイントを参考にすると、tebipenem に xeruborbactam を併用することで、感受性株が 1/43 株 (2%)から 43/43 株 (100%)に増加した。

【結語】tebipenem と xeruborbactam の併用は、*M. abscessus*肺疾患の外来治療における経口レジメンとして有効であると考えられた。