

氏名(本籍) 赤池 洋人 (静岡県)

学位の種類 博士(医学)

学位授与番号 乙第75号

学位授与日付 平成27年3月12日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 In Vitro Activities of 11 Antimicrobial Agents against Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Isolates from Pediatric Patients: Results from a Multicenter Surveillance Study

審査委員 教授 齊藤 峰輝 教授 高尾 俊弘 教授 岡 三喜男

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

マイコプラズマ肺炎は、「肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*, 以下 *M. pneumoniae*)」の感染により起こる呼吸器感染症であり、小児や若年者の肺炎の原因として比較的多いものの1つである。マイコプラズマは細胞壁をもたないため、ペニシリン、セフェム系などに代表される細胞壁合成阻害を作用機序とする抗菌薬の多くは無効であり、蛋白合成阻害剤であるマクロライド系抗菌薬が治療の第一選択である。しかしながら、近年流行しているマイコプラズマはマクロライド系抗菌薬に高度に耐性化して、臨床症状が遷延化する症例、入院を要する症例が増えているとされているものの、これまで本邦において、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* に関する大規模な疫学研究の報告は存在しなかった。本研究は、2009年11月から2011年8月までに、国内の5地域にある62の医療機関を受診した急性呼吸器感染症を持つすべての小児患者を対象とした、本邦初のマクロライド耐性 *M. pneumoniae* の多施設前向き疫学調査報告である。合計1032例の小児呼吸器感染症患者から190(18.4%)の *M. pneumoniae* 株(耐性124株、感受性66株:耐性化率65.2%)が分離され、分離した全てのマクロライド耐性 *M. pneumoniae* 株について遺伝子解析と *in vitro* 薬剤感受性試験が実施された。その結果、全ての株が23S rRNA 遺伝子のドメインV中の点突然変異A2063Gを持つこと、小児への保険適応があるトスフロキサシンを含む、多くのキノロン系抗菌薬に感受性があることがはじめて明らかになった。本論文は、本邦のマクロライド耐性 *M. pneumoniae* の実態をはじめて解明するとともに、有効な治療法のエビデンスも提示しており、学位論文に値する非常に貴重な臨床研究報告である。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査は平成 26 年 12 月 18 日 15 時より 30 分間にわたり公開形式で行われた。申請者により、上記学位論文の内容について、研究に至った背景、実験の意義、結果の解釈と考察、結論と今後の課題についてプレゼンテーションがなされた。その後、3 名の審査委員との質疑応答が行われた。対象施設、症例の選定基準、前投薬の有無、耐性菌検出率の地域差、耐性菌と感受性菌による臨床経過の差異についての質問がなされ、いずれの質問にも適切な答えが得られた。本論文により、本邦の各地域における *M. pneumoniae* の耐性化率と変異部位がはじめて明らかにされ、さらに *in vitro* 薬剤感受性試験により、小児肺炎患者に保険適応がある唯一のキノロン薬であるトスフロキサシンの有効性が証明されたことは、臨床的に非常に大きな意義があり、重要な知見であると審査委員から高く評価された。最終的に、論文の内容と審査会での発表、質疑応答内容から総合的に検討した結果、審査委員は申請者が専攻科目と関連領域についての十分な知識と研究遂行能力を持つと判断し、合格とした。