

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
新井康泰	主査 教授 佐野 浩一
	副査 教授 河野 公一
	副査 教授 樋口 和秀
	副査 教授 田窪 孝行
	副査 教授 清金 公裕
主論文題名 Epidemiological Evidence of Multidrug-Resistant <i>Shigella sonnei</i> Colonization in India by Sentinel Surveillance in a Japanese Quarantine Station (日本の検疫所における遠隔疫学調査による多剤耐性赤痢菌株のインド国内における定着の証明)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究の背景および目的》</p> <p>赤痢菌は細菌性赤痢の病原菌で海外渡航者が外国で感染し日本に持ち込まれることが多く、近年多剤耐性赤痢菌が増加していることが問題となっている。日本の海外渡航者は1国のみ滞留し帰国する例が大多数であることから Taniguchi らは空港に到着する海外渡航者から分離された赤痢菌株をモニタリングすることで赤痢菌の海外における分布状況を高い精度をもって推定することが可能であると報告している。一方、Hartman は <i>Shigella sonnei</i> (<i>S. sonnei</i>) の耐性遺伝子には clonal relationship がありその耐性菌は一定の地域に定着・拡大することがあるとしている。今回申請者は Taniguchi らの方法を用いて海外渡航者によって日本に持ち込まれた多剤耐性 <i>S. sonnei</i> がインドに定着しているか否かを明らかにしようと試みた。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>関西国際空港に入国した渡航者について法に準じて得た疫学的な情報と関西空港検疫所で公定法にて分離した赤痢菌を対象にした。</p> <p>抗菌薬感受性試験はディスク法で行い、アンピシリン、ピペラシリン、カナマイシン、ゲンタマイシン、テトラサイクリン、ミノサイクリン、クロラムフェニコール、ホスホマイシン、ST 合剤、ナリジクス酸、オフロキサシン、レボフロキサシンの 12 種類を用いた。</p> <p>分離菌の DNA は CHEF バクテリア用ゲノム抽出キットにて抽出し、制限酵素 <i>Xba</i> I および <i>Sfi</i> I にて消化した後、パルスフィールドゲル電気泳動を行い、SYBR Green にて蛍光染色し解析した。菌株のタイピングでは <i>Xba</i> I および <i>Sfi</i> I のいずれにおいても restriction fragment length polymorphism (RFLP) パターンが一致するものを同一の菌株とし、それ以外は異なるものと判断した。</p> <p>《結果》</p> <p>2001 年から 2005 年の 5 年間で便検査総数は 28,550 で年平均 5,710 検体であった。また赤痢菌分離総数は 412 株で年平均 82.4 株であった。分離した赤痢菌のうち <i>S. sonnei</i> は 327 株で年平均 65.4 株で全体の約 80% を占めていた。<i>S. sonnei</i> の由来国はいずれの年もインドが最も多かった。インド由来 <i>S. sonnei</i> の耐性パターンはテトラサイクリン、ST 合剤、ナリジクス酸の 3 剤耐性が最も多く 2001</p>	

年では 25 株中 23 株、2002 年では 13 株中 5 株、2005 年では 19 株中 16 株であった。

これらのうち、多剤耐性株についてパルスフィールドゲル電気泳動を行い RFLP パターンを比較したところ 2001 年分離株 13 株、2002 年分離株 2 株、2005 年分離株 12 株が互いに一致した。

《考 察》

インドから日本に輸入される赤痢菌は、すべてなんらかの耐性を示しており、その多くは多剤耐性であった。Taniguchi らが示したように今回の研究でも日本の海外渡航者は 1 国のみに滞在し帰国する例が大多数であった。このことからこれらの分離株の RFLP パターンを解析することによってインドに一定の多剤耐性菌株が定着しているか否かを明らかにできると考えた。RFLP パターンの判定には Tenover らの基準を準用し、2 つの制限酵素を用い完全に RFLP パターンが一致するものを同一菌株とする厳しい基準を用いた。その結果少なくとも 2001 年、2002 年、2005 年に完全に RFLP パターンが一致する菌株が存在したことが明らかになった。感染者は抗菌薬による治療をうけていないことからこれらの菌株はヒトへ感染する以前にすでに耐性をもっていたものと考えられ、この菌株は年を越えて長期にわたってインドに定着しているものと考えた。

このような研究は多施設共同研究で行われることが多いが、クオリティ・コントロールが難しい場合があり、一定の施設で行うことが望ましい。本研究ではインドにおける具体的な都市あるいは地域を特定することはできなかったものの申請者は同一の多剤耐性赤痢菌株が長期にわたってインドに定着していることを遠隔地日本において検討し明らかにした。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	新井康泰
論文審査担当者		主 査 教 授 佐 野 浩 一	
		副 査 教 授 河 野 公 一	
		副 査 教 授 樋 口 和 秀	
		副 査 教 授 田 窪 孝 行	
		副 査 教 授 清 金 公 裕	
<p>主論文題名</p> <p>Epidemiological Evidence of Multidrug-Resistant <i>Shigella sonnei</i> Colonization in India by Sentinel Surveillance in a Japanese Quarantine Station (日本の検疫所における遠隔疫学調査による多剤耐性赤痢菌株のインド国内における定着の証明)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>申請者は細菌性赤痢の原因である赤痢菌のうち、近年特に問題になっている多剤耐性赤痢菌の海外における定着状況を遠隔疫学法によって明らかにしようとした。関西空港検疫所において 2001 年から 2005 年の間に、法に基づいて得られた 28,550 検体の糞便から 412 株の赤痢菌を分離した。分離した赤痢菌は <i>Shigella sonnei</i> (<i>S. sonnei</i>) が全体の 80% を占め、その多くはインド由来であったことから、インド由来 <i>S. sonnei</i> を解析することによりインドにおける多剤耐性株の定着を明らかにしようとした。</p> <p>薬剤耐性試験の結果、インド由来 <i>S. sonnei</i> はすべてなんらかの薬剤耐性を示し、多くはテトラサイクリン、ST 合剤、ナリジクス酸 3 剤に耐性を示す多剤耐性であった。申請者はこれらの多剤耐性 <i>S. sonnei</i> について制限酵素 <i>Xba</i> I と <i>Sfi</i> I を用いたパルスフィールドゲル電気泳動法による restriction fragment length polymorphism (RFLP) パターンを解析し、2001 年、2002 年、2005 年に RFLP パターンが完全に一致する同一菌株がインドに存在したことを明らかにした。これらの結果はひとつの多剤耐性 <i>S. sonnei</i> 株が長期にわたってインドに定着していることを示しているとしている。本研究は一定の多剤耐性赤痢菌がインド国内に定着していることを遠隔疫学的手法によってはじめて明らかにしたもので、感染症疫学上重要な知見を提供するものである。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌)</p> <p>The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases 82 (4): -, 2008 In press</p>			