

審査の結果の要旨

レ フィ ホアン
氏 名 LE HUY HOANG

薬剤耐性菌の出現は、ヒトの医療現場や獣医療分野で治療薬の選択制限が生じ、世界的に重要な問題となっている。ヒトや家畜、コンパニオンアニマルに抗菌剤が使用されることで出現した薬剤耐性菌が環境中へ拡散し薬剤耐性菌に感染した小型哺乳類（げっ歯類およびスナク）の報告が複数ある。これら小型哺乳類は環境中にある薬剤耐性菌の汚染状況を示す指標となり、さらに環境中の薬剤耐性菌がヒトを含む哺乳類へ感染するリスクの指標にも成り得る。ヒトや家畜から発生した薬剤耐性菌の市中における汚染状況を把握することは、今後の拡散防止策を考える上で重要である。そこで本研究では、抗菌剤の使用法および使用量が懸念されているベトナムおよびインドネシアにおいて、薬剤耐性菌の汚染度および蔓延状況を明らかにすることを目的として、市中に生息する小型哺乳類が保有する薬剤耐性菌の調査解析を行っていた。

第1章では、ベトナム、ハノイ市の病院、市場、集荷場において、ベトナム国立衛生疫学研究所の協力のもと144匹の小型哺乳類を捕獲し、薬剤耐性大腸菌の分離後、薬剤耐性解析および薬剤耐性遺伝子検出を行った結果、病院からは45.2% (14/31)、市場41.9% (36/86)、集荷場33.3% (9/27)、計59薬剤耐性大腸菌分離株を獲得していた。アンピシリン耐性菌が最も多く79.7% (47/59)、次いでテトラサイクリン耐性菌78% (46/59)であった。このうち、作用機序の異なる3種類以上の抗菌剤に対する耐性を有する多剤耐性菌は71.2% (42/59)と報告していた。薬剤耐性遺伝子検出でもアンピシリンを含むβラクタム耐性遺伝子の検出率が69.5% (41/59)、テトラサイクリン耐性遺伝子が74.6% (44/59)で高かった。加えて、基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌が4株、コリスチン耐性大腸菌も5株検出していた。小型哺乳類からコリスチン耐性大腸菌が報告されるのは本研究が初めてとなる。また、駆除を目的として病院で捕獲される小型哺乳類の数が多く、その多剤耐性菌保有率も高く、院内でのヒトへの感染拡大が懸念され、衛生面の改善を強く求める結果となっていた。

次に第2章では、ベトナムの調査と同様の調査をインドネシア、ボゴール市内の市場で実施し、87匹から20株の薬剤耐性大腸菌を獲得した。ベトナムの結果同様にアンピシリン耐性菌 (75%: 15/20) とテトラサイクリン耐性菌 (85%: 17/20) が多く、多剤耐性菌は40% (8/20)であった。薬剤耐性遺伝子検出もβラクタム耐性遺伝子の検出率が75% (15/20)、テトラサイクリン耐性遺伝子が85% (17/20)で高かった。一方、プラスミドを介した薬剤耐

性菌である ESBL 産生大腸菌とコリスチン耐性大腸菌の検出は見られなかった。インドネシアにおける小型哺乳類が保有する薬剤耐性菌の研究報告は 1988 年以来実施されておらず約 30 年ぶりの研究となり大変貴重なデータとなっていた。また、多剤耐性菌が増加しており、環境中の薬剤耐性菌の汚染が広がっている結果となっていた。

第 3 章では、これまでの検体を用いて病原性細菌の調査を行い、ベトナム検体から下痢病原性大腸菌 2 株、サルモネラ菌 0 株、黄色ブドウ球菌 8 株が分離され、インドネシア検体から下痢病原性大腸菌 0 株、サルモネラ菌 4 株、黄色ブドウ球菌 16 株が分離されていた。遺伝子検出の結果、下痢病原性大腸菌は腸管凝集接着性大腸菌と腸管侵入性大腸菌に分類された。性状解析では、サルモネラ菌は全て薬剤感受性株で、ベトナムから分離された 1 株がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌と分類された。

これまで小型哺乳類を対象とした調査では標的病原菌が絞られて報告されていたが、本研究では 3 章を通して大腸菌 (ESBL 産生菌、コリスチン耐性菌を含む)、サルモネラ属菌、黄色ブドウ球菌と複数の薬剤耐性菌の調査を実施したことで、薬剤耐性菌の由来 (ヒト、家畜、コンパニオンアニマルなど) を多角的に推察することができる点が重要であった。今後は、本研究と同様に同一調査地域から複数の薬剤耐性菌を調査し、多くのデータを回収する疫学手法が主軸となっていくと思われる。また、環境中に拡散している薬剤耐性大腸菌が小型哺乳類に感染することからヒトへ感染するリスクも十分に考えられるため、小型哺乳類を薬剤耐性菌汚染調査の指標にしたことはとても興味深く、今後も薬剤耐性菌の疫学調査に活用されることが期待される。最後に今後の課題として、小型哺乳類が保有する薬剤耐性菌分離による浸淫調査だけでなく、定量的に保菌量を調べ、小型哺乳類の薬剤耐性菌増幅動物としての役割を明らかにすることの必要性を提言していた。ヒトの死因が 2050 年には癌を超えて、薬剤耐性菌が原因となると予測されているデータもあり、これらの研究成果は学術上かつ地球規模での公衆衛生対策上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士 (農学) の学位論文として価値のあるものと認めた。