

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	森 英 毅
論文審査担当者 主 査 内科学 金 井 隆 典 感染症学 岩 田 敏 微生物学・免疫学 本 田 賢 也 外科学 北 川 雄 光 学力確認担当者： 審査委員長：岩田 敏 試問日：平成28年 1月28日				
(論文審査の要旨) 論文題名：Efficacy of 10-day sitafloxacin-containing third-line rescue therapies for <i>Helicobacter pylori</i> strains containing the <i>gyrA</i> mutation (10日間のsitafloxacin含有レジメンによる <i>gyrA</i> 遺伝子変異を有する <i>Helicobacter pylori</i> の三次除菌療法の有用性) 主論文ではシタフロキサシンを含む <i>Helicobacter pylori</i> の三次除菌治療、副論文ではリファブチンを含む <i>H. pylori</i> の三次、四次除菌治療における有効性の検討がなされた。 <i>gyrA</i> 遺伝子変異とシタフロキサシンの最小発育阻止濃度の相関性、 <i>rpoB</i> 遺伝子変異とリファブチンの最小発育阻止濃度の相関性が示された。また、シタフロキサシンを含む除菌治療において <i>gyrA</i> 遺伝子変異の重要性が示された。 審査では、主論文に対して <i>gyrA</i> 陰性菌株におけるシタフロキサシン耐性メカニズムについて問われた。本研究では <i>gyrA</i> 陰性菌株40菌株のうち、3菌株にシタフロキサシン耐性菌株を認めた。他菌種については、トポイソメラーゼIVに関わる <i>parC</i> 遺伝子変異がキノロン耐性に関わっていることが報告されているが、 <i>H. pylori</i> については <i>parC</i> 遺伝子が欠損していることが報告されており、他の薬剤トランスポーターなどの発現が <i>gyrA</i> 陰性菌株におけるシタフロキサシン耐性に影響している可能性があるとして回答された。また、 <i>gyrA</i> 遺伝子変異の部位によるシタフロキサシン耐性の違いについて問われた。 <i>H. pylori</i> における <i>gyrA</i> 遺伝子変異はN87およびD91の2か所での変異が主たる変異である。本研究でも単変量、多変量解析の結果、N87遺伝子変異が除菌の成否と有意に関連しており、D91変異よりもN87変異による影響の方が大きいと考えられると回答された。先行研究において、 <i>in vitro</i> ではシタフロキサシン、メトロニダゾール併用による相乗効果が示されたのに対して、シタフロキサシン、アモキシシリン併用での相乗効果は示されなかったにも拘わらず、本研究では、シタフロキサシンに併用する薬剤としてメトロニダゾール、アモキシシリンでほぼ同じ除菌率であった理由に関して問われた。本研究では、アモキシシリンがペニシリン系薬であることを考慮して、Time above MICを確保するため、1日4回投与の高用量アモキシシリンとしている。 <i>In vitro</i> の研究では、1回投与での検討であるため、臨床効果との乖離が生まれる可能性があるとして回答された。また、 <i>in vitro</i> ではアモキシシリン投与によって、 <i>H. pylori</i> がrod formからcoccoid formに速やかに変化するが、生体内で同様の変化が起こるかの確認はなされていないため、実際の投与時にはシタフロキサシンおよびアモキシシリンの相乗効果が生まれる可能性があることについても回答された。 副論文に対して、海外での報告よりも本研究におけるリファブチンを含む除菌治療での有害事象率が高い理由について問われた。リファブチンはCYP3A4によって代謝されるが、CYP3A4のmRNAレベルが日本人と欧米人に違いがあることが報告されている。今後、本邦でリファブチンを含む除菌治療を行う場合、用量用法を適切に設定することが重要であると回答された。 以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、シタフロキサシン、リファブチンを含む除菌治療が多剤耐性 <i>H. pylori</i> の治療において有用であることを明らかにした点において、非常に有意義な研究であると評価された。				