

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	江 原 佳 史
主 論 文 題 名 Enhancement of bactericidal activity against group B streptococci with reduced penicillin susceptibility by uptake of gentamicin into cells resulting from combination with β -lactam antibiotics (β -ラクタム系抗生物質の併用によるゲンタマイシンの細胞内取り込みによるペニシリン低感受性B群溶血性レンサ球菌に対する殺菌効果の増強)				
(内容の要旨) <p>B群溶血性レンサ球菌 (group B streptococci: GBS) は、出産時における産道感染によって、生後1週間以内の早発型感染 (early onset disease: EOD) と、それ以降3ヶ月までの遅発型感染 (late onset disease: LOD) を惹起する。その多くは敗血症と髄膜炎で、高い致死率と重篤な後遺症を残しやすい。他方、高齢者においては、さまざまな基礎疾患保持例がGBSによる重症感染症を惹起しやすい。そしてこのようなGBSのなかに、治療抗菌薬のペニシリン (penicillin: PEN) の感受性が低下した株 (group B streptococci with reduced penicillin susceptibility: PRGBS) が出現し始めた。そして、このPRGBSが成人のみならず新生児の侵襲性GBS(iGBS) 感染症由来株にも出現するのではないかと危惧されている。新生児のiGBS感染症には、PENとゲンタマイシン (gentamicin: GM) の併用療法が推奨されているが、PRGBSに対する効果は調べられていない。また併用効果が出現するメカニズムについても依然として不明なままである。本研究においてはその点に着目し、併用効果が得られるメカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>本研究では成人のiGBS感染症から分離された3株のPRGBSを対象とした。解析項目は、i) βラクタム系抗菌薬とGMを併用した際の試験管内殺菌効果、ii) liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) による細菌細胞内へのGMの取り込み、および iii) 透過型電子顕微鏡による薬剤作用後の形態変化の観察とした。対照株として、感性のGBS (PSGBS) に対する経時的殺菌効果を測定した。</p> <p>PRGBSに対し、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) あるいはその2倍濃度のアンピシリン (ampicillin: AMP) またはセフトキシム (cefotaxime: CTX) と、GBSには本来無効のGMを1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$併用すると、それぞれの単独作用時に比して明らかな経時的殺菌効果の増強が認められた。この効果は、3株のPRGBSと対照としたPSGBSでも同様であった。</p> <p>LC/MS/MSによる細胞内へのGM取り込み実験においては、GM単独作用時に比してAMPまたはCTXとの併用時に、細胞内のGM濃度が経時的に著明に増加した。</p> <p>透過型電子顕微鏡による薬剤併用時の形態観察では、βラクタム系抗菌薬の作用による長軸方向への膨化と、GMが細胞内に取り込まれタンパク合成が阻害された結果生じたと思われる核質部分の凝集像などが認められた。</p> <p>GBSに対するβラクタム系抗菌薬とGMの併用効果発現の機序は、経時的殺菌効果、細胞内へのGM取り込み、および形態変化の観察により先ずβラクタム系抗菌薬によって菌の細胞壁が損傷され、次いでその損傷部位からGMが透過・侵入し、次第にリボソームに結合してタンパク合成阻害が起ると考えられた。このようなβラクタム系抗菌薬とGMの併用は、実臨床において重症PRGBS感染症の治療に有益である可能性が高いと結論された。</p>				