

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2365 号

The Synergetic Effect of Imipenem-Clarithromycin Combination in the *Mycobacteroides abscessus* Complex

*Mycobacterium abscessus* complex の相乗的薬剤感受性/耐性獲得機序の解明

武井 理美 (たけい さとみ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

近年、増加傾向にある非結核性抗酸菌症の中でも *Mycobacteroides abscessus* complex (MABC) は、抗結核薬を含む多くの抗菌薬に耐性であることから、最も難治な感染症に位置づけられています。MABC は最近の分類学の進歩により 3 亜種 (*M. abscessus*、*M. massiliense*、*M. bolletii*) に分類されています。抗菌薬治療に対する反応は亜種によって異なるとの報告がありますが、その機序は完全には明らかになっていません。わが国での MABC による感染症の治療は、クラリスロマイシン、イミペネム、アミカシンの併用が導入療法として用いられていますが、治療失敗例も多く、有効な治療法の確立が急務となっています。そこで、MABC の治療に有用な薬剤の組み合わせを見出すため、クラリスロマイシンに様々な抗菌薬を組み合わせる薬剤感受性検査を行い、その併用効果を評価しました。方法は、*M. abscessus* complex と同定された 29 株の臨床分離菌株を用いて、*M. abscessus* complex のサブタイプ (*M. abscessus*、*M. massiliense*、*M. bolletii* の 3 種) について質量分析及び 16S rRNA シーケンス解析により同定しました。そして、クラリスロマイシン、イミペネム、アミカシン、モキシフロキサシンについて単剤での薬剤感受性検査を行い、微量液体希釈濃度 (MICs) を測定しました。この結果を基に、クラリスロマイシンと他の薬剤を組み合わせ、濃度を調節した薬剤パネルを作製し、MICs を測定しました。さらにサブタイプ別に治療反応性を調査し、菌種と患者臨床背景との関連性を解析しました。その結果、*M. abscessus* complex 29 株中、10 (34.5%) 株は *M. abscessus*、18 (62.1%) 株は *M. massiliense*、1 (3.4%) 株は *M. bolletii* でした。薬剤併用効果実験では単剤のクラリスロマイシンと比べイミペネムを併用することで MICs が大幅に減少し、統計学的にも有意差が見られました。この結果より、クラリスロマイシンとイミペネムの組み合わせは MICs を下げる効果が認められるため、MABC の治療の選択肢として有用であることが確認されました。