

氏名(本籍)	いげ ざわ かず と 池 澤 和 人 (茨 城 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 乙 第 1721 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Pretreatment antimicrobial susceptibilities of paired gastric helicobacter pylori isolates : Antrum versus corpus (除菌前における H. pylori 臨床分離株薬剤感受性の胃内較差に関する検討—胃幽門前庭部と胃体部の比較—)
主査	筑波大学教授 医学博士 野口 雅之
副査	筑波大学教授 医学博士 中井 利昭
副査	筑波大学助教授 医学博士 川上 康

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

1984年, WarrenとMarshallがヒト胃粘膜上における *Helicobacter pylori* (HP) の存在を報告した。1994年にはNIHが, HP陽性消化性潰瘍に対する第一選択の治療法は除菌療法であるという声明を発表した。以後世界各国で除菌療法が施行され高い治療成績が報告されているが, 約10%で除菌が不成功となる。除菌失敗の第一の理由はHPの各種抗菌剤に対する耐性獲得である。多様な感染症治療において抗菌剤が汎用され, HPが1次耐性を獲得している危険性が増加している。つまり除菌率を向上させるためには, 除菌前にHP臨床分離株の薬剤感受性を確認し, 抗菌力を有する薬剤を選択する必要がある。しかし感受性試験を施行する際にどの部位から生検すべきかについては, これまでほとんど検討されていない。1995年Akopyantsらは, 動物モデルにおいて耐性HP菌株と感受性HP菌株が安定して持続感染することを示した。ヒトでも除菌失敗例において, 2次耐性を獲得したHP菌株と除菌前から存在する感受性菌株が混合感染する症例が報告された。同様に除菌治療前にも感受性菌と1次耐性菌が混合して存在する可能性がある。その場合, 薬剤感受性試験のための至適な生検部位に関する検討が必要となる。今回我々は除菌未施行のHP陽性十二指腸潰瘍患者を対象として, 異なる生検部位から分離されたHP株に対する最小発育阻止濃度(MIC)に胃内較差を認めるかを検討した。

(方法と対象)

対象は, 上部消化管内視鏡検査にて十二指腸潰瘍と診断し, 同時に迅速ウレアーゼ試験にてHP感染をスクリーニングした48例。ただし, 後日培養法によって陰性と診断した場合, 及び過去に除菌療法が施行されていた場合は除外した。生検検体は, 大彎幽門前庭部と大彎近位胃体部から採取した。HPの分離にはDent選択培地を用いて, 7日間微好気培養を行った。アモキシシリン(AMPC), クラリスロマイシン(CAM), ミノサイクリン(MINO), メトロニダゾール(MNZ)に対する薬剤感受性は5%ウマ血液含有ミュラーヒントン培地を用いた寒天平板希釈法によって測定した。AMPC, CAM及びMNZ感受性は既報に従って, MICがそれぞれ0.03, 0.25, 8mg/L以下の場合と定義した(ただしCAMについては0.25以上1mg/L未満を中間域, 1mg/L以上を判断した)。

(結果)

45例(男性27例,女性18例,平均52.1歳)中,40例で前庭部及び胃体部の両者からHPが分離させた。3例からCAM耐性,2例からMNZ耐性を示すHPが検出された。これら5例は,前庭部及び胃体部から採取した生検材料の両者で耐性を示した。また,両部位からのpairの分離株の各種薬剤に対するMICに3管以上(MIC濃度で8倍以上)の較差が見られたのは,40例中5例であった(13%)。1例でAMPCに対して前庭部では耐性,胃体部では感受性という症例があった。またCAMについても前庭部では感受性,胃体部では中間域を示す1例が確認された。

(考察)

近年MNZ耐性株やCAM耐性株は増加の一途をたどっている。1次耐性は除菌成績に大きく影響し,除菌失敗の主因である。除菌前の感受性試験が推奨されているが,その検体採取部位に関しては今まで全く無関心であった。分子タイピングを用いた最近の研究で,同一患者におけるHPの複数種菌株の同時感染の可能性が証明されている。本研究では,除菌前において,前庭部及び胃体部から分離培養したHP間で3管以上のMIC較差が13%の患者で確認された。しかし,これらの患者が複数菌株に感染していたのか,同一菌株が異なる部位で抗菌剤に対して異なる感受性を示したのかは不明であった。同一患者において分離株のヘテロ耐性を証明するには次のような制限がある。第1に薬剤耐性は安定した形質ではなく測定手技で左右されること,第2にgenotypeの差異とphenotypeの多様性が一致しないこと,第3に感受性と耐性を区分するブレイクポイントが確立されていないこと,などである。本研究では,2例において生検部位の差によって感受性試験結果の較差が見られた。除菌前の薬剤感受性試験においてはsampling errorを回避するために,単一ではなく複数からの採取がのぞましいと考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

1984年にWarrenとMarshallがヒト胃粘膜上における*Helicobacter pylori*(HP)の存在を報告してから,胃潰瘍,MALT型リンパ種,胃癌等の危険因子としてのHPの重要性が盛んに報告されている。しかし現在でも約10%の症例では除菌治療が不成功に終わっている。著者らは複数菌株の混合感染に着目して,実際の複数箇所の胃生検材料からそれぞれHPを分離培養し,薬剤感受性を独自の方法で解析している。その結果,全体の12.5%の症例から分離したHP菌株に薬剤耐性を認め,13%の症例では場所によって感受性に違いがあることを発見した。以上の結果から薬剤感受性の異なるHP株が同時感染している可能性が示唆された。また薬剤感受性の違いはごく少数の症例でわずかに認められるにすぎないことも明らかになり単一の生検検体の解析でも,1次耐性を確認するには十分であることも明らかになった。日常の診療の場でHPの治療(除菌)を行う際の有効な指針を提示しており,臨床的に価値ある論文であると考えられる。なお本論文はHELICOBACTER(vol.4,218-221,1999)に掲載されている。

よって,著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。