

回腸囊炎治療の問題点

研究分担者 福島浩平 東北大学大学院分子病態外科学分野・消化管再建医工学分野 教授

研究要旨：回腸囊炎シプロキサシン（CFX）治療後の大腸菌 gyrA および parC 遺伝子の変異遺伝子率の上昇は、CFX をはじめとする抗菌剤抵抗性の難治に関与すると考えられ、その際には生物学的製剤を含めた別の治療選択肢を考慮すべき必要があるかもしれない。

共同研究者

渡辺和宏、神山篤史、東北大学大学院総合外科学分野

高橋賢一、羽根田祥、東北労災病院大腸肛門外科

（倫理面への配慮）

東北大学倫理委員会承認のもと実施した。

C. 研究結果

大腸菌 gyrA および parC ともに、腸内細菌 DNA あたりの遺伝子量は CFX 投与の有無により差を認めなかった。一方、耐性化に重要な各遺伝子それぞれ 2 箇所の配列のうち、gyrA では TCG(Ser) TTG (Leu) が 61% に、GAC (Asp) AAC (Asn) が 6% に、parC では AGT(Ser) ATT(C) (Ile) が 45% に、GAA (Glu) GTA(Val) が 21% に認められた。定量システムを構築しえた gyrA 遺伝子 2 箇所、parC 遺伝子 1 箇所の変異遺伝子率をみると、CFX 群ではそれぞれ 70%、79%、50%、非 CFX 群では 12%、11%、5% でありいずれも著明な有意差が認められた。また、CFX 投与前後で検体を採取しえた 3 例では、CFX 投与によりすべての症例で遺伝子量の減少と変異率の上昇が顕著であった。【結論】 gyrA および parC 遺伝子の変異遺伝子率の上昇は、CFX をはじめとする抗菌剤抵抗性の難治に関与すると考えられ、その際には生物学的製剤を含めた別の治療選択肢を積極的に考慮すべきである。

D. 考察

gyrA および parC 遺伝子の変異遺伝子率の上昇は、菌数や遺伝子量で変化が無いとしても、CFX 耐性化が生じている可能性を示唆するものと考え

A. 研究目的

回腸囊炎治療指針によれば、治療薬としてメトロニダゾールとシプロフロキサシン（CFX）があげられる。とくに、CFX の有効性は広く認められる。しかし、回腸囊炎治療の際の抗菌剤耐性化、中でも CFX 耐性化の視点は欠落していた。をはじめとする抗菌剤使用の問題点はまったく不明である。CFX 耐性化は、DNA 複製や修復にかかわる細菌遺伝子 gyrA および parC が深く関与している。本研究の目的は、gyrA および parC の遺伝子の量と耐性化を決定する核酸変異の出現頻度を定量的に検討することである。

B. 研究方法

回腸慶後約 1 年以上を経過した症例のうち、回腸囊炎により CFX 投与歴を有する CFX 群 15 例と投与歴の無い非 CFX 群 32 例より糞便を採取し DNA を抽出、大腸菌 gyrA と parC の遺伝子量をリアルタイム PCR により定量した。また、PCR 産物をクローニングしアミノ酸置換を伴う遺伝子変異の概要を調べた後、それをもとに制限酵素を用いた遺伝子変異を定量的に評価するシステムを構築し検討した。

えられた。抗菌剤使用によって、臨床的にあるいは菌種の構成に問題がないように見える場合でも、腸内細菌叢の実態は大きく影響を受ける可能性が考えられた。現在、CFXなどの抗菌剤治療よりも優れた治療法は存在しない。将来的には、薬剤耐性を生じないような治療法を追求する必要があるかもしれない。

E. 結論

gyrA および parC 遺伝子の変異遺伝子率の上昇は、CFXをはじめとする抗菌剤抵抗性の難治に關与すると考えられ、その際には生物学的製剤を含めた別の治療選択肢を積極的に考慮すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

Increased Quinolone-resistant Mutations of *GyrA* and *ParC* Genes after Pouchitis Treatment with Ciprofloxacin. K. Fukushima, T. Saito, A. Kohyama, K. Watanabe. Digestive Surg. (in press)

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし