

氏 名	赤田憲太朗
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)</p> <p>The Significance of Oral Streptococci in Patients with Pneumonia with Risk Factors for Aspiration: The Bacterial Floral Analysis of 16S Ribosomal RNA Gene using Bronchoalveolar Lavage Fluid (誤嚥リスク因子のある肺炎における口腔レンサ球菌の重要性)</p>	
<p>論文要旨</p> <p>〔目 的〕感染症において原因菌の同定は、培養法で行うのが一般的である。しかし、16S rRNA 遺伝子を用いた分子生物学的手法が行われるようになり、培養法では検出が困難な菌においても、検出できるようになった。われわれは、この Clone library 法を用いて市中肺炎、医療介護関連肺炎、細菌性胸膜炎の原因菌において、口腔内レンサ球菌、嫌気性菌の重要性を明らかにしてきた。一方、高齢化に伴い、誤嚥性肺炎は非常に関心を持たれるようになり、嫌気性菌が重要な菌といわれてきたが、本手法を用いた報告はこれまでにない。そこで、原因菌において Clone library 法と培養法で比較し、また、その臨床背景の違いについても検討を行うこととした。</p> <p>〔対象および方法〕2010年から2014年までに産業医科大学呼吸器内科及び関連病院を受診し、気管支洗浄液を採取した肺炎177例を対象とした。背景、臨床所見、採血所見ならびに画像所見等を後方視野的に調査した。誤嚥リスクの定義は、既報 (Marik PE, et al. NEJM 2001) のリスク因子を有するものとした。また、Clone library 法の具体的な手法は、以下の通りである。気管支洗浄液からDNAを抽出した後、16S rRNA 遺伝子の部分断片(580bp)を universal primer を用いた PCR 法で網羅的に増幅する。この PCR 産物からクローンライブラリーを作製し、無作為に選択した96クローンの塩基配列を決定し、Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) を用いてデータベースに登録された基準株との相同性検索を行う。</p> <p>〔結 果〕177例中で誤嚥リスクあり/なし群 83/94例、市中肺炎/医療介護関連肺炎 83/94例であった。誤嚥リスクあり群では、高齢、男性、病前 PS\geq 3、抗精神病薬の使用、1年以内の肺炎、意識障害、背側優位の陰影、PSIVI-V の割合が有意に多かった。また、Ht 値、Alb 値が有意に低値であった。原因菌において、Clone library 法における第一優先菌種は、口腔内連鎖球菌 22.3%、<i>Haemophilus</i> spp. 15.6%、<i>Streptococcus pneumoniae</i> 12.8%、嫌気性菌 12.3%、<i>Mycoplasma pneumoniae</i> 7.8%であった。一方、培養法では、<i>Haemophilus</i> spp. 12.8%、<i>S. pneumoniae</i> 11.7%、<i>Staphylococcus aureus</i> 11.7%、<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10.0%、口腔内レンサ球菌 5.0%、嫌気性菌 4.4%であった。Clone library 法において、口腔内レンサ球菌が第一優先菌種であるものは、誤嚥リスク群あり/なし群 31.0%/14.7% (p=0.009)で、嫌気性菌は 17.9%/6.0% (p=0.015)であった。1検体当たりの平均検出割合は、口腔レンサ球菌で、誤嚥リスクあり/なし群 26.6\pm32.0%/13.8\pm25.3% (p=0.002)、嫌気性菌では、8.6\pm18.9%/15.9\pm26.0% (p=0.044)であった。口腔内レンサ球菌検出を目的変数として重回帰分析を行ったところ、病前 PS\geq 3 β 値 0.256 (p<0.001)と1年以内の肺炎の既往 β 値 0.155 (p=0.035)で有意な相関を認めた。</p> <p>〔考 察〕以前われわれは市中肺炎の原因菌において口腔レンサ球菌が重要であることを報告したが、本論文では、医療介護関連肺炎も含め重要であることを明らかにした。特に誤嚥リスクあり群では、第一優先菌種、1検体当たりの平均検出割合ともに高頻度に検出され、誤嚥性肺炎において口腔レンサ球菌が従来いわれているより重要であることが示唆された。一方、嫌気性菌については、誤嚥リスクなし群において、第一優先菌種、1検体当たりの平均検出割合ともに高頻度に検出された。誤嚥性肺炎の原因菌として、嫌気性菌は過剰に評価されていた可能性が示唆された。</p> <p>〔結 論〕誤嚥性肺炎の原因菌として従来の報告より口腔内レンサ球菌による頻度がより高く、嫌気性菌が低い可能性が示唆された。口腔レンサ球菌検出において、病前 PS\geq 3、1年以内の肺炎の既往が重要である。</p>	

学位論文審査結果要旨

氏 名	赤田 憲太朗				
論文審査委員	主査 所属	障害機構系	病態機構部門	齋藤 光正	印
	副査 所属	環境・産業生態系	環境適応医学部門	上野 晋	印
		障害機構系	災害医学部門	藤本 直浩	印
		系	部門		印
		系	部門		印

論文題目

The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid.
 (誤嚥リスク因子のある肺炎における口腔レンサ球菌の重要性)

学位論文審査結果要旨

【背景】肺炎は高齢者において死亡率の高い疾患であり、特に誤嚥性肺炎は注目されている。これまで誤嚥性肺炎の起炎菌として嫌気性菌が重要視されてきたが、依然不明な点も多い。今回は肺炎症例の誤嚥リスク因子と気管支肺胞洗浄液(BALF)の細菌叢との関連を調べた。

【方法】2010年4月から2014年2月の間、市中肺炎(CAP)患者および医療ケア関連肺炎(HCAP)患者の肺炎病巣から気管支鏡によりBALFを採取し、細菌培養、ならびに16S rRNA遺伝子配列に基づく細菌叢解析を行った。それらの結果と誤嚥リスクとの関連について検討した。

【結果】対象は肺炎患者177例(CAP83例、HCAP94例)。BALFの細菌叢解析の結果、最優占菌種が口腔レンサ球菌である症例が多く見られたが、全肺炎患者中に占める割合は誤嚥リスク有り群で31.0%であり、誤嚥リスク無し群(14.7%)よりも有意に高かった(p=0.009)。また、各BALF検体中口腔レンサ球菌の占める割合の平均は、誤嚥リスク有り群で26.6%であり、誤嚥リスク無し群(13.8%)よりも有意に高かった(p=0.02)。

一方、これまで重要視されてきた嫌気性菌についてみると、BALFの最優占菌種である症例は誤嚥リスク無し群の方で17.9%であり、誤嚥リスク有り群(6.0%)よりも有意に高かった(p=0.015)。また、各BALF検体中嫌気性菌の占める割合の平均は、誤嚥リスク因子有り群で8.6%、誤嚥リスク無し群で15.9%であった(p=0.044)。誤嚥リスク有り群では、嫌気性菌よりも口腔レンサ球菌の方がBALF中に占める割合が高かった。

重回帰分析の結果、「performance status(PS)が3以上」「1年以内に肺炎の既往あり」の患者BALFからは、口腔レンサ球菌が最優占菌種として最も多く検出された。

【結語】誤嚥リスクのある肺炎では、起炎菌として口腔レンサ球菌が重要である。これまで誤嚥性肺炎の原因として口腔レンサ球菌が過小評価されていたと考えられる。

【審査結果】本研究は、成人、とくに誤嚥リスクの有る患者の肺炎の起炎菌として、口腔レンサ球菌を念頭に置くべきであることを示したもので、今後肺炎の予防、治療方針の見直しにつながる重要な研究成果である。よって本学の学位論文として適格であると判断した。