

氏名	井上 裕貴		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	歯学		
学位授与番号	博甲第6362号		
学位授与の日付	令和3年3月25日		
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	急性期脳卒中患者における喀痰内の多剤耐性菌検出とその関連因子に関する横断研究		
論文審査委員	大原 直也 教授	森田 学 教授	稲葉 裕明 准教授

学位論文内容の要旨

【緒言】

急性期の脳卒中患者は身体の麻痺や意識障害のため口腔衛生状態が不良であることが多い。その上、高確率で嚥下障害が出現することから誤嚥性肺炎を発症するリスクが高い。現在、薬剤耐性菌、特に多剤耐性菌が検出される患者では、抗菌薬の使用が限定されることから治療が難航しやすく、世界的に大きな問題となっている。我が国において、多剤耐性菌を起因菌とする感染症としては肺炎が最も多い。一方で、歯科医療従事者による専門的口腔ケアによって咽頭部の総細菌数が減少し、肺炎の発症および肺炎による死亡が減少することが報告されている。そのため、誤嚥性肺炎の発症リスクが高い患者に歯科が介入する意義は大きく、多剤耐性菌を起因菌とする肺炎に対しても、歯科が介入することは重要と考えられる。

こうした背景から本研究では、多剤耐性菌による肺炎リスクが高い患者を把握するため、入院患者から採取した喀痰の細菌培養検査の結果と患者データをもとに、多剤耐性菌検出に関連する脳卒中患者の背景因子を探索した。

【方法】

対象：2016年4月から2018年3月の2年間に脳卒中専門病院に入院した急性期脳卒中患者のうち、入院中に発熱が生じ、感染源精査を目的とした喀痰の細菌培養検査を受けた患者162人を対象とした。

評価項目：各評価項目の値は医科および歯科の問診票、血液検査結果、カルテ記載情報から抽出した。

- 対象患者の特性：**年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、脳卒中病型（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、脳卒中重症度（National Institutes of Health stroke scale: NIHSS）、藤島の摂食・嚥下グレード、脳卒中発症前 modified Rankin scale (mRS)、脳卒中既往の有無、脳卒中発症のリスクファクターとなりうる基礎疾患（高血圧症、糖尿病、脂質異常症、心房細動、腎不全）の有無および喫煙歴、飲酒歴の有無、歯科関連情報としてかかりつけ歯科医院の有無、口腔内自覚症状の有無、義歯使用の有無を評価した。
- 多剤耐性菌のリスク因子：**過去90日以内の抗菌薬使用、5日以上入院、過去90日以内の2日以上入院、介護施設の利用、30日以内の透析治療、および免疫抑制状態または治療の有無を評価した。

3. 細菌培養検査と感受性試験：入院中に実施された喀痰での細菌培養検査と薬剤感受性試験の結果を評価した。

解析方法：細菌培養検査での多剤耐性菌の検出有無によって2群に分類した。多剤耐性菌検出ありの群および検出なしの群において、各評価項目の中央値あるいは割合の差の有無を、連続変数についてはマンホイットニーのU検定を、二値変数についてはカイ二乗検定を使用して算出した。有意水準は $P=0.05$ と設定した。また、患者背景と多剤耐性菌検出との関連を検討するため、オッズ比をロジスティック回帰分析によって算出した。

【結果】

1. 喀痰からの分離菌種：多剤耐性菌の検出なしの群と検出ありの群の両群において、*Staphylococcus aureus* の分離率が最多を示した。
2. 薬剤耐性率：検出された多剤耐性菌のうち、分離率が最も高い *S. aureus* の薬剤耐性率は薬剤耐性ワンヘルスプラットフォームに示されている全国耐性率と比較すると、スルバクタム / アンピシリン、セファゾリン、およびメロペネムに対する耐性率が有意に高かった。次いで分離率が高かった *Streptococcus pneumoniae* ではエリスロマイシンとクリンダマイシンに高い耐性率を示したが、全国耐性率と比較して有意に差がある抗菌薬はなかった。
3. 多剤耐性菌検出有無による評価項目の比較：多剤耐性菌検出ありの群は、検出なしの群と比較して、腎不全を有する割合、介護施設を利用している割合、30日以内に透析治療を受けている割合、免疫抑制状態または治療を受けている者の割合が有意に高かった。腎不全を有する者の多剤耐性菌検出のオッズ比は4.43（信頼区間：1.17–16.77）、介護施設を利用している者の多剤耐性菌検出のオッズ比は2.52（1.23–5.16）、30日以内に透析治療を受けている者の多剤耐性菌検出のオッズ比は4.43（1.17–16.77）、免疫抑制状態または治療を受けている者の多剤耐性菌検出のオッズ比は3.31（1.12–9.77）と有意に高かった。年齢層別の解析では、これらの項目に加えて、75歳以上、80歳以上、85歳以上において脳卒中発症前 mRS が2以上の者の多剤耐性菌検出のオッズ比が有意に高かった。いずれの結果も、年齢層が上がるにつれて、オッズ比が高くなる傾向にあった。

【考察】

細菌培養検査で分離された細菌は *S. aureus* が最多であり、厚生労働省が公表している呼吸器検体での分離菌のデータと一致していた。また、分離率が高かった *S. aureus* と *S. pneumoniae* の薬剤耐性率は入院前から細菌培養検査までの間に高頻度で使用されていた抗菌薬でのみ耐性率が有意に高かった。以上の結果から、検出された多剤耐性菌の菌種と耐性率は市中での多剤耐性菌の傾向と類似しており、脳卒中患者特有の結果は示さなかった。

介護施設を利用している者は多剤耐性菌検出のオッズ比が高かった。介護施設は感染症に対する抵抗性が低い高齢者が集団で生活する場所であることに加え、多くの施設スタッフとの接触があるため、人との接触を介して多剤耐性菌に感染しやすい環境であることが原因として考えられる。

脳卒中発症前 mRS が2以上の者は多剤耐性菌検出のオッズ比が高かった。機能障害を有する者は、日常生活においてより多くの支援を必要とするため、人との接触が多く、多剤耐性菌への感染が高くなると考えられる。

腎不全を有する者、30日以内に透析治療を受けている者、免疫抑制状態または治療を受けている者は多剤耐性菌検出のオッズ比が高かった。腎不全は免疫力低下による易感染性を伴うだけでなく、多

剤耐性菌のリスク因子である透析治療を必要とするため、感染症発症のリスクが高く、多剤耐性菌保有の原因の一つになっていると考えられる。

本研究の限界として、全対象において評価可能な歯科関連の項目が入院時の問診票に限られ、口腔内状態など具体的な評価が困難であったことが挙げられる。また、横断研究であるため因果関係を示すことはできない。

しかし、本研究によって、急性期脳卒中患者における多剤耐性菌保有の実態とその関連因子を明らかになり、多剤耐性菌保有のリスクが高い患者を把握し、院内感染対策や院外からの持ち込み対策に繋げられる可能性が示唆された。

【結論】

本研究において分離された多剤耐性菌の菌種や耐性率の傾向は、市中での傾向に類似しており、脳卒中患者特有の傾向は示さなかった。腎不全の既往および介護施設の利用、30日以内の透析治療、免疫抑制状態または治療は多剤耐性菌保有の背景因子であることが分かった。また、75歳以上の者はこれらに加えて、脳卒中発症前からの機能障害も多剤耐性菌検出と関連している。これらの関連は、年齢層が上がるほど顕著であった。

論文審査結果の要旨

急性期の脳卒中患者は種々の後遺症のため口腔衛生状態が不良であることが多い。その上、高確率で嚥下障害が出現することから誤嚥性肺炎を発症するリスクが高い。ところで、薬剤耐性菌、特に多剤耐性菌が検出される患者では、抗菌薬の使用が限定されることから治療が難航しやすく、世界的に大きな問題となっている。我が国において、多剤耐性菌を起因菌とする感染症としては肺炎が最も多い。一方で、歯科医療従事者による専門的口腔ケアによって、肺炎の発症と肺炎による死亡が減少することが報告されている。そのため、誤嚥性肺炎の発症リスクが高い患者に歯科が介入する意義は大きく、多剤耐性菌を起因菌とする肺炎に対しても、歯科が介入することは重要と考えられる。本研究では、多剤耐性菌による肺炎リスクが高い患者を把握するため、入院患者から採取した喀痰の細菌培養検査の結果と患者データを元に、多剤耐性菌検出に関連する脳卒中患者の背景因子を探索した。

- 1) 喀痰からの分離菌種：多剤耐性菌の検出なしの群と検出ありの群の両群において、*Staphylococcus aureus*の分離率が最多を示し、その値も類似していた。本結果は、厚生労働省が公表している呼吸器系検体での分離菌のデータと一致していた。しかし、2位以下の菌種の順位は両者で異なった。
- 2) 薬剤耐性率：検出された多剤耐性菌のうち、分離率が高い*S. aureus*の薬剤耐性率を薬剤耐性ワンヘルスプラットフォームに示されている全国耐性率と比較すると、入院中に高頻度で使用されていたスルバクタム/アンピシリン、セファゾリン、およびメロペネムに対する耐性率は全国耐性率より有意に高かった。このことから、使用頻度が高い抗菌薬に対する耐性を入院中に獲得した可能性がある。次いで分離率が高い*Streptococcus pneumoniae*ではエリスロマイシンとクリンダマイシンに高い耐性率を示したが、両薬剤を含め、全国の耐性率との間に有意に差のある抗菌薬はなかった。
- 3) 多剤耐性菌検出の関連因子：腎不全の既往、介護施設の利用、30日以内の透析治療、および免疫抑制状態もしくは治療が、多剤耐性菌検出に有意に関連していた。また、年齢層別に検討したところ、これらの因子に加えて、75歳以上の群においては脳卒中発症前からの機能障害も多剤耐性菌検出と関連していた。

急性期脳卒中患者から検出された多剤耐性菌の菌種と薬剤耐性率は、市中の多剤耐性菌の動向と類似しており、脳卒中患者特有の動向を示さなかった。ただし、高頻度に使用される抗菌薬に対しては入院中に薬剤耐性を獲得している可能性が示された。また、介護施設の利用や機能障害は多剤耐性菌検出と有意に関連していた。以上のことから、本研究で検出された多剤耐性菌の多くは院外から持ち込まれた可能性が示唆された。

これらの成果は、急性期脳卒中患者における多剤耐性菌保有の実態と関連因子を明らかにしたものであり、多剤耐性菌保有のリスクが高い患者を把握し、院内への持ち込み対策に繋げられる可能性を示唆するものである。よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。