

博士論文

食道癌術後肺炎の病原性細菌の  
検出及び同定に関する臨床研究

神保 敬一

## 第1章 研究の背景と目的

- (1). 本邦での食道癌周術期における肺炎の発生状況 4
- (2). 食道癌術後肺炎のリスク因子と常在菌の関連性 5
- (3). 食道癌術後肺炎を予防するうえでの口腔ケアの重要性 6
- (4). 本研究の目的 7

## 第2章. 口腔ケア導入前の食道癌術後肺炎と各種培養検査との関連性について

- (1-1) 材料・方法 8
- (1-2) 採取培養と病原性細菌の同定 10
- (1-3) 術後肺炎の判定基準 12
- (1-4) 統計検定 13
- (2) 結果 14
- (3) 考察 20
- (4) 小括 21

第3章. 食道癌術後肺炎の予防における口腔ケア導入の実際と効果	
(1-1) 材料・方法	22
(1-2) 採取培養と病原性細菌の同定	24
(1-3) 術後肺炎の診断方法	26
(1-4) 統計検定	26
(2) 結果	27
(2-1) 各種培養結果と肺炎の発生、および起因菌との関連	27
(2-2) 口腔ケア介入による細菌数の変化	32
(2-3) 術直前の口腔内細菌数と肺炎の発生の相関	33
(3) 考察	39
(4) 小括	40
第4章 総括	41
謝辞	45
参考文献	46

## 第1章

### 研究の背景

#### (1). 本邦での食道癌の周術期成績における肺炎の発生状況

国立がん研究センターがん対策情報センターの集計によると、2004年の食道癌の罹患率は男性が24.4人(人口10万人対)と緩やかに増加傾向で、女性が4.0人(人口10万人対)で横ばいであった。厚生労働省の人口動態調査によると2008年の食道癌死亡者数は11,746人(粗死亡率人口10万人対9.3人)であり、全悪性新生物の死亡者数の3.4%に相当し、粗死亡率は男性において16.3人(人口10万人対)で肺、胃、大腸、肝臓、膵臓に次いで高く、女性では2.7人(人口10万人対)であった。食道癌による死亡率は男性においては横ばい、女性においては減少している。食道癌の治療法としては、現在においても切除可能なものに関しては手術が第一選択として推奨されている。化学放射線療法も有用なオプションであるが、しかしこれまでの文献報告では手術を優位とするものが多い[1-2]。一方、食道癌手術は、頸部、胸部、腹部の3領域にまたがり、長時間かつ外科的侵襲が大きい。このため、食道癌術後の合併症は、手術手技・術後管理の進歩にも関わらず約45%に生じるとされる[3-5]。なかでも術後肺炎は在院死の原因となる最も重篤な合併症である[6-8]。食道癌術後の肺炎発症率は7.6-35.9%、死亡率は2.7-8.7%と報告されており、在院死の40-60%は呼吸器合併症が原因と報告され

ている[9-12]。近年、胸腔鏡、腹腔鏡アプローチによる手術により侵襲の低減化が図られ、以前は10%に達していた周術期死亡率は3.4%まで減少したが、未だに安全とは言い切れない治療法と言える[11]。

## (2)．食道癌の術後肺炎のリスク因子と口腔内常在菌の関連性

食道癌に対する手術は術創が大きく、呼吸筋力の低下、反回神経麻痺を合併しやすいことや片肺換気麻酔などが術後肺炎の原因として挙げられる。また喫煙、アルコール多飲が最も重要な危険因子とされているが、その他にも高齢、耐糖能異常、心機能低下、呼吸機能低下等が挙げられている[13-18]。食道癌症例は以上のリスク因子を複数合併していることが多い。手術侵襲もさることながら食道癌になること自体が術後肺炎のリスクといっても過言ではなく、ゆえに術後肺炎発生が高頻度になると考えられている。

一方、ICUにおける院内肺炎の発生には、患者の口腔内常在菌の関与が示されて来た[19]。より近年の研究で、口腔内の病原性細菌が術後肺炎の起因菌の可能性があると報告がされた[20-24]。それによると歯垢内の病原性細菌が唾液に供給され、それらを誤嚥することにより肺炎を発症する可能性を示唆している。食道癌術前においても、採取された歯垢内に術後肺炎の起因菌を同定したという報告がある[22]。口腔内細菌以外の内在性細菌の術後肺炎への関与はまだ知られていないが、食道癌の術後においては再建のため挙上された胃管の内容物が、容易に上

部食道に逆流することから胃液も病原性細菌の供給源になりうると想定される。

鼻腔や皮膚の常在菌も含め、内在性の細菌が術後肺炎の起因菌となりうる可能性に関しては、検討を要する事項と考えられる。

### (3)．食道癌術後の肺炎を予防するうえでの口腔ケアの重要性

これまで口腔内が術後肺炎の起因菌の有力な供給源と想定されており、術前の頻回の歯磨きを含む口腔ケアが食道癌術後肺炎の予防に寄与することが考えられている。これに関して、ICUにおける口腔内ケアにより院内肺炎の発生に関して予防的な効果を得ることができるという報告がある[19]。また食道癌においても入院後に頻回の歯磨きをすることにより、術後肺炎の発生率を32%から9%に減少させたとされる[24]。これらの知見から、近年、本邦では食道癌の周術期ケアを多職種、多診療科によるチーム医療で行い、術後合併症、特に肺炎を減少させる試みが展開されるようになった。癌研有明病院においては、多職種による周術期管理チーム（Peri Can: Perioperative team at Cancer Institute Hospital）を結成し、術後合併症の軽減に努めている[25]。外来を受診後、禁酒・禁煙の指導、歯科医師による口腔内のチェックを行い、手術が決定した後は理学療法士によるリハビリ指導、薬剤師による持参薬の確認、口腔内ケア等を行う。術前の栄養状態が不良な場合には栄養管理も行い、術後は早期離床、リハビリを行うとともに、嚥下機能の評価、食事指導等を施行している。癌研有明病院ではPeri Can

の導入後には術後肺炎の発生頻度が術後肺炎は 36%から 16%減少し、術後在院日数も 5 日間の減少を認めたと報告されている [25]。また岡山大学においても PERIO(Perioperative management center)と名付け多診療科による連携診療による合併症軽減、術前術後管理の簡略化が試みられている。しかし、術前からの口腔ケア介入による食道癌術後肺炎の予防効果に関しては、文献報告が少なく、いまだ確定的なエビデンスが得られていない。以上のような背景から、食道癌術後の肺炎の発生過程の解明において、周術期の各種培養検査の解析することが有用と考えられた。また、これにより術後肺炎の予防、対策に有用な知見を得ることも期待出来る。また、近年明らかにされつつある口腔ケア指導の介入による肺炎予防における有用性を再検討する必要があると考えられる。

#### (4)．本研究の目的

本研究では、第 2 章において食道癌に対して食道切除術を施行する患者の周術期における各種培養検査結果を、肺炎の発生状況と対比検討し、術後肺炎の起因菌の局在を検討する。さらに術後肺炎の予防の上で、周術期に施行した各種培養検査が肺炎発症時の抗菌薬選択のうえで有用な情報を提供するかについて解析する。また、第 3 章では口腔ケア導入の効果を細菌学検査、肺炎予防効果の観点から検討する。

## 第 2 章

### 口腔ケア導入前の食道癌術後肺炎と各種培養検査との関連性について

#### (1-1)材料・方法

食道癌に対して食道切除術を施行する患者の各種培養を周術期に採取し細菌検査を施行した。本章では食道癌術前の口腔ケア介入以前である 2009 年 3 月から 2012 年 3 月までの、食道亜全摘を以下の 4 種類の術式（Ivor Lewis 手術、McKeown 手術、Transhiatal 手術、二期分割手術）を施行した患者で、咽喉頭同時切除または咽喉頭切除既往の患者を除外した 105 名を対象とした。二期分割手術では一期目の食道切除手術時のみ、各種培養の採取と肺炎の発症の検討をした。患者背景は Table1 に示す。糖尿病は HbA1c が 5.5 以上で周術期にインスリン注射による血糖コントロールを必要とした症例とし、喫煙は問診により喫煙歴のある症例と定義した。

Ivor Lewis 手術…胸部、腹部操作により食道と胃管を胸部操作にて吻合し、胸腔内に吻合部がおかれる手術

McKeown 手術…別名 three hole method と呼ばれ頸部、胸部、腹部操作により食道と胃管を頸部操作にて吻合する術式で、これにより Ivor Lewis 手術に比べ残食道がやや短くなり易い手術

Transhiatal 手術・・・非開胸手術で頸部、腹部操作のみの操作で食道切除及び再建を行う術式で McKeown 同様に頸部で食道と胃管の吻合を行う手術

二期分割手術・・・呼吸機能が低下している等患者の状態が悪い時や、胃癌合併あるいは胃切除後で小腸または大腸を再建臓器に用いた症例においては、食道切除手術と再建手術を二期に分割して施行した

Table 1. 患者背景 ( n=105 )

年齢 ( range ) 歳	66 ( 41 ~ 86 )
性別 ( 男性/女性 )	91/14
BMI ( range )	20.9 ( 13.4 ~ 31.4 )
糖尿病 あり/なし	18/87
喫煙 あり/なし	80/25
術式 ( MK <sup>a</sup> /IL <sup>b</sup> /Transhiatal/2期再建 )	51/34/3/17
再建臓器 ( 胃管/その他 )	91/14
手術時間 ( range ) 分	380 ( 190 ~ 712 )
出血量 ( range ) ml	460 ( 50 ~ 2810 )
stage ( 0 / I / II / III / IV )	12/21/38/25/9

<sup>a</sup>McKeown, <sup>b</sup>Ivor Lewis

## (1-2) 採取培養と病原性細菌の同定

該当症例には手術が決定した時点で、外来で本研究の目的と内容を説明し同意を得た（研究倫理審査申請番号 3383）。

採取された時期により 4 群に分けた。

術前に病棟にて A) 鼻腔 B) 咽頭 C) 喀痰

手術直前に D) 歯垢 E) 舌苔

手術中に F) 胃液 G) 吸引喀痰

術後病棟にて H) 胃液 I) 吸引喀痰 を採取した。

A) B) はシードスワブ γ 1 号を用いて C) は滅菌 30ml 滅菌スクリーコップを用いて採取した。D) E) はシードスワブ γ 1 号を用いて採取した。F) は術中胃管作成時に胃液を吸引し、G) は手術終了前に気管内挿管を抜去する直前に気管吸引キットを用いて採取した。H) は術後 1 日目に、手術室で挿入した経鼻胃カテーテルを抜去するタイミングで吸引採取した。再建臓器に胃管を用いず小腸や大腸を用いた症例では採取を施行しなかった。I) は術後 1-3 日に気管支鏡を用いて、吸痰時に喀痰を吸引採取した。

また、これ以外に、術後経過において担当医が肺炎と診断した際にはその時点で気管支鏡により喀痰を採取し細菌培養に提出した。

採取された検体はすぐに細菌検査室に搬送し培養を施行した。

歯垢・舌苔のスワブ検体：血液寒天培地／チョコレート寒天培地の分画培地に分

離培養した。舌苔に関してはクロモアガーカンジダ培地を追加した。喀痰：血液寒天培地とチョコレート寒天培地の2枚に分離培養を行った。(検体の均一化等の前処理は行っていない) 胃液：血液寒天培地／チョコレート寒天培地の分画培地またはドリガルスキー寒天培地／血液寒天培地の分画培地のどちらかに分離培養をした。

### (1-3) 術後肺炎の判定基準

術後肺炎の診断基準として日本呼吸器学会が定める肺炎の院内感染基準を用い、後方視野的に対象患者の肺炎の有無を判定した。その判定基準は、胸部レントゲン上肺炎像が存在したうえで、(a) 38°C以上の発熱(b) 12000 以上もしくは 4000 以下の白血球数(c) 膿性痰の存在のうち 2 項目以上とした[26]。また術後 2 週間以内に肺炎を合併したものを術後肺炎とした。

周術期（手術日から 3 術日まで）に SSI（surgical site infection）予防のため抗生剤（CFPM2g/日）を使用し、術後肺炎と診断された場合に抗生剤の変更を行った。

#### (1-4) 統計検定

各種周術期検体の陽性または陰性各群における肺炎発症率の比率の差の検定には Fisher 正確検定を用いた。統計学的検討には有意水準として  $P < 0.05$  を用いた。すべての検定は JMP11.0 (SAS Institute Inc、アメリカ合衆国ノースカロライナ州) を用いて施行した。比率の差の検定には Fisher 正確検定を用いて行った。

## (2) 結果

105 例中 21 例 (20.0%) が、上記の基準に則り術後肺炎と診断された。術後肺炎と診断されたのは術後 2-11 日 (中央値 6 日) であった。採取された各種培養の症例数は A)87 B)87 C)60 D)54 E)55 F)82 G)89 H)56 I)92 例 であった。

各種培養数が 105 例になっていないのは、患者の状態により採取が困難な症例が存在していたためである。Table2 は、各種培養中に病原性細菌が陽性と陰性の場合の術後肺炎の発症率の違いを示している。術後肺炎の起因菌はこれまでの論文で術後肺炎の原因菌とされているものを採用した [19-20]。術後採取した喀痰では病原細菌陽性であった症例の 25% が術後肺炎を合併し、陰性であった症例の 10% に比べ境界域 ( $P=0.053$ ) の肺炎の増加を認めた以外は、いずれの培養検査も、その陽性判定は肺炎の比率の増加との関連において有意な相関を認めなかった。

Table 2. 病原性細菌の存在による肺炎発症率

採取するタイミング	採取部位	病原性細菌陽性 (%)	病原性細菌陰性 (%)	P		
入院時	A) 鼻腔	3/14 (21)	12/73 (16)	0.65		
	B) 咽頭	1/10 (10)	14/77 (18)	0.51		
	C) 喀痰	1/14 (7)	10/46 (22)	0.21		
	手術日術直前	D) 菌垢	4/13 (31)	8/41 (20)	0.39	
		E) 舌苔	6/19 (32)	6/36 (17)	0.20	
		手術中	F) 胃液	4/14 (29)	14/68 (21)	0.51
			G) 喀痰	3/11 (27)	15/78 (19)	0.53
	術後		H) 胃液	8/38 (21)	6/18 (33)	0.32
		I) 喀痰	13/51 (25)	4/41 (10)	0.053	

Table3 に術後肺炎を併発した症例における術後肺炎発症前に採取した培養結果と術後肺炎の起因菌の検出率を示した。術後肺炎と診断された 21 例の患者のうち、起因菌が同定されたのは 15 例であり喀痰培養から病原性細菌が検出された。術前、術中の培養検査においては肺炎の病原菌となりうる細菌の検出率は低かった。例えば鼻腔においては 15 症例中 3 例、咽頭では 15 症例中 1 例しか検出されなかった。一方では術後肺炎合併症例 21 例中 14 例で術後胃液が採取され、その内 8 例に病原性細菌が検出された。同様に術後肺炎合併症例 21 症例中 17 例で術後吸引喀痰が採取され、その内 13 例に病原性細菌が検出された。

Table 3. 術後肺炎患者21人の各種培養中の病原性細菌

採取するタイミング	術後肺炎発症時		入院時		手術直前			手術中		術後	
	吸引喀痰	鼻腔	咽頭	喀痰	菌垢	舌苔	胃液	吸引喀痰	胃液	吸引喀痰	
サンプル数	15	15	15	11	12	12	18	18	14	17	
培養結果											
病原性細菌陽性数	15	3	1	1	4	6	4	3	8	13	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	0	0	0	1	1	1	1	2	3	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	0	1	0	1	1	0	0	1	0	
MRSA	3	1	0	0	0	0	0	0	1	1	
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	0	0	0	2	1	2	3	
<i>Acinetobacter</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
<i>Escherichia coli</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Candida albicans</i>	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0	

さらに Table4 に示すように、肺炎患者の術後胃液検体において病原性細菌を検出した 8 例のうち、7 例においてその検出菌が術後肺炎の起因菌と一致した。同様に肺炎患者において術後、肺炎を発症する以前に採取した喀痰において病原性細菌を検出した 13 例のうち、9 例において検出菌が術後肺炎の起因菌と一致した。

Table4. 肺炎発症時の原因菌と培養細菌との一致率

	入院時			手術直前			手術中		術後	
	鼻腔	咽頭	喀痰	菌垢	舌苔	胃液	喀痰	胃液	喀痰	
一致率	1/3	1/1	0/1	3/4	3/6	1/4	1/3	7/8	9/13	
%	33.3	100	0	75	50	25	33.3	87.5	69.2	

### (3) 考察

口腔ケア導入前の 105 人の食道癌手術を施行された患者の周術期の各種細菌培養を総合的に示し、培養結果と術後肺炎との関係を検索した。術後肺炎の起因菌は内在性細菌であることが報告されているが、今研究においては周術期の細菌検査では術後肺炎の発生を予測することは出来なかった。この結果はこれまでの論文報告とは異なるものであったが、その理由として本研究の患者群において細菌学検査の病原性細菌陽性率が低かったことが原因として考えられる。そのため、この結果をもって術後肺炎の起因菌は内在性細菌であるとの仮説を否定することは出来ない。術後 1-3 日目に採取した喀痰の中に術後肺炎の起因菌が多く存在していたのは、内在性細菌を検出していたと考えるより、不顕性感染の段階の喀痰より病原性細菌を検出していたためと考えられる。術前、術中に採取された検体には検出されず、術後検体のみに病原性細菌が検出されたのは、高侵襲手術術後の易感染性状態が関与している可能性がある。

術後採取した胃液の中に病原性細菌が存在していても術後肺炎の予測には繋がらなかったが、肺炎を合併した患者の半数以上 (8/14) で病原性細菌が陽性となり、その大半が術後肺炎の起因菌と一致した (Table4)。我々はさらに培養細菌と術後肺炎起因菌の薬剤感受性も確認したが、そのほとんどが一致していた。術後に採取した胃液や喀痰の病原性細菌と術後肺炎起因菌との高い一致率は、術後肺炎感染初期の不顕性感染段階において、喀痰や胃液に術後肺炎の起因菌が存在して

いることを示唆する。

よって、術直後の喀痰あるいは胃液培養を行い、病原性細菌を同定し、さらに感受性を確認することにより肺炎発生時にただちに抗菌剤選択の判断に寄与できる可能性が示唆されたと考える。

#### (4)小括

本研究では口腔内などに存在する内在性細菌が術後肺炎の原因である可能性を示唆されなかったが、通常の間術期の培養検査において術後肺炎を予測するためには細菌学検査の感度が不足していた可能性がある。しかしながら、肺炎の起因菌は術後の喀痰あるいは胃液に高頻度に見出されることから、これらの検体を肺炎発症前に採取しておき、細菌学検査で病原性細菌を同定し、さらに感受性を確認しておくことは、術後肺炎の治療における一助となる可能性が示された。

## 第3章

### 食道癌術後肺炎の予防における口腔ケア導入の実際と効果

#### (1-1)材料・方法

2012年4月より東京大学医学部附属病院において食道癌手術予定の全患者に口腔ケアを開始した。その後2016年6月まで、食道亜全摘を以下の術式を施行した患者で（Ivor Lewis手術、McKeown手術、Transhiatal手術、二期再建分割手術における一期目食道切除術）、咽喉頭同時切除または咽喉頭切除既往の患者を除外した189名を対象として本章での研究を行った。胃癌合併あるいは胃切除後で、小腸または大腸を再建臓器に用いた症例においては、再建手術は二期に分割して行っており一期目の食道切除手術時においてのみ、各種培養の採取と肺炎の発症の検討をした。患者背景はTable5に示す。

本章で行う検討は口腔ケア導入後の肺炎発生率、口腔ケア導入後の各種培養検査結果における肺炎の発症との相関関係、肺炎症例における肺炎起因菌の各種培養での検出状況、口腔内細菌数の定量的評価に基づく口腔ケア介入効果、口腔内細菌数と肺炎の関連性とした。これらを明らかにするために、第二章と同様の細菌培養検査に加えて、口腔内細菌数を細菌カウンタ（細菌カウンタ、Panasonic、大阪府門真市）、により定量し量的な指標として採用した。

Table5. 患者背景 ( n=189 )	
年齢 ( range ) 歳	66 ( 39 ~ 92 )
性別 ( 男性/女性 )	152/37
BMI ( range )	21.7 ( 13.4 ~ 33.3 )
糖尿病 あり/なし	34/155
喫煙 あり/なし	156/33
術式 ( MK <sup>a</sup> /IL <sup>b</sup> /Transhiatal/二期再建一期目 )	75/61/43/10
再建臓器 ( 胃管/その他 )	180/9
手術時間 ( range ) 分	412 ( 169 ~ 827 )
出血量 ( range ) ml	478 ( 20 ~ 3810 )
stage ( 0/ I / II / III/IV )	26/38/55/57/13

<sup>a</sup>McKeown, <sup>b</sup>Ivor Lewis

## (1-2) 採取培養と病原性細菌の同定、口腔内細菌定量

2章において術前の細菌検査の有用性が認められなかった鼻腔、咽頭、術前喀痰の培養検体は採取を行わなかった。以下の検体を採取し培養検査に提出して、研究対象とした。

口腔ケア介入前に A) 歯垢 B) 舌苔

手術直前に C) 歯垢 D) 舌苔

手術中に E) 胃液 F) 吸引喀痰

術後病棟にて G) 胃液 H) 吸引喀痰 を採取した。

また患者が術後肺炎と診断された際に、気管支鏡で喀痰を採取し細菌培養を行い、肺炎起因菌の推定を行った。上記の培養検体は第二章と同様の培養手技を施行した。

さらに、2013年3月より2016年6月まで歯垢、舌苔に関しては舌苔および歯垢の綿棒擦過による検体採取を行い、細菌カウンタによる細菌数の定量を行った。

初期の61例では口腔ケア介入前後、手術直前の3点で、以後の93例では手術直前の検体のみ定量した。採取方法として、歯垢を検体とする場合は滅菌綿棒を歯頸部に対して3往復擦過し、その後綿棒を180度反転させて同じ部位を3往復擦過し、本体にセットし測定した。舌苔を検体とする場合は付属の定圧検体採取器具に滅菌綿棒をセットし、舌背に対しておおむね水平になるように押し当て、舌背中央部を綿球長さ約1cm分の長さを目安に3往復擦過し、本体にセットし測

定した。定量に対する信頼性は細菌カウンタによる細菌数と培養による細菌数に有意差なく一致した[27-29]。

### (1-3) 術後肺炎の診断方法

術後肺炎の診断基準として日本呼吸器学会が定める肺炎の院内感染基準を用い、後方視野的に対象患者の肺炎の有無を判定した。その判定基準は、胸部レントゲン上肺炎像が存在したうえで、(a) 38°C以上の発熱(b) 12000 以上もしくは 4000 以下の白血球数(c) 膿性痰の存在のうち 2 項目以上とした[26]。また術後 2 週間以内に肺炎を合併したものを術後肺炎とした。

### (1-4) 解析対象と採用した統計検定手法

各種周術期検体の陽性または陰性各群における肺炎発症率の比率の差の検定には Fisher 正確検定を用いた。

歯垢、舌苔の細菌定量に関しては、3 時点、すなわち、口腔ケア介入前、介入後、手術直前で細菌数定量を行った 61 例において、各時点での細菌数に有意な変化があるかを Wilcoxon 検定により検定した。また、介入前と手術直前の細菌数の比率と肺炎の発生の関連性をロジスティック回帰分析により検討した。手術直前の細菌数を定量した 154 例においては、肺炎症例と非肺炎症例との比較において手術直前の口腔内細菌数に差が認められるかを Wilcoxon 検定により検討した。

## (2) 結果

189 例中 30 例 (15.8%) が、上記の基準に則り術後肺炎と診断された。術後肺炎と診断されたのは術後 4～14 日 (中央値 6 日) であった。採取された培養数は A) 177 B) 180 C) 179 D) 179 E) 174 F) 178 G) 136 H) 157 であった。また、舌苔、歯垢の細菌数定量に関しては、2015 年 1 月以後は介入前における細菌定量機器の使用が困難となったため、介入前後、手術前の 3 点の採取が可能であった症例が 61 例、術直前の採取症例が 154 例であった。手術予定の変更、時間的制約などにより、いずれの時点でも口腔内の細菌数評価が行えなかった症例がこの他 45 例であった。

### (2-1) 各種培養結果と肺炎の発生、および起因菌との関連

Table6 に各種培養の病原性細菌が陽性、陰性症例における術後肺炎の発症率の違いを示す。いずれの培養検査においても培養結果と肺炎の発症率において相関を認めなかった。Table7 に術後肺炎を発症した症例において、周術期に採取した培養検査の結果と、術後肺炎の起因菌と想定される肺炎発症後の喀痰培養の結果を示す。術後肺炎と診断された 30 人の患者のうち 25 名が肺炎発症後に喀痰を採取され、その内 23 名は病原性細菌が検出され肺炎起因菌と推定された。術日に採取した胃液と喀痰には病原性細菌は十分な感受性はなかったが、術後に採取した胃液 (22 例中 11 例が陽性) と喀痰 (28 例中 18 例が陽性) においては半数以上において病原性細菌を検出しており、第 2 章同様に肺炎発症前に行う検査として有用

性が示唆された。さらに、病原細菌が検出された症例のうち、術後の胃液においては11人中3人が、術後の喀痰には18例中9例が術後肺炎の起因菌と一致した (Table8)。

Table6. 病原性細菌の存在による肺炎発症率

採取するタイミング	採取部位	病原性細菌陽性 (%)	病原性細菌陰性 (%)	P
入院前	菌垢	2/12 ( 16 )	24/165 ( 14 )	0.69
	舌苔	4/17 ( 23 )	23/163 ( 14 )	0.29
手術日術直前	菌垢	6/21 ( 28 )	23/158 ( 14 )	0.11
	舌苔	5/24 ( 20 )	24/155 ( 15 )	0.55
	胃液	5/19 ( 26 )	21/155 ( 13 )	0.16
	喀痰	4/16 ( 25 )	20/152 ( 13 )	0.25
手術中	胃液	11/71 ( 15 )	11/65 ( 16 )	1.00
	喀痰	19/82 ( 23 )	9/75 ( 12 )	0.09

Table 7. 術後肺炎患者30人の各種培養中の病原性細菌

採取するタイミング	術後肺炎発症時																	
	入院前	手術直前	手術中	術後	吸引喀痰	菌垢	舌苔	菌垢	舌苔	胃液	喀痰	胃液	喀痰	胃液				
サンプル数	25	26	27	28	29	26	24	22	28	23	2	3	5	5	5	3	11	18
培養結果																		
病原性細菌陽性数																		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	0	0	1	1	2	0	1	3	5	0	0	1	3				
<i>Klebsiella pneumonia</i>	7	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	2					
MRSA	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	2	2	1	0	4	4									
<i>Acinetobacter</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1									
<i>Escherichia coli</i>	1	0	0	0	0	0	0	1	0									
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	0	1	1	0	0	0	3									
<i>Streptococcus pneumonia</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1									
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	1	1	0	0	0	1									
<i>Candida albicans</i>	4	1	3	2	2	1	3	3	2									

Table8.肺炎発症時の原因菌と培養細菌との一致率

	入院前	手術直前	手術中	術後				
菌垢	舌苔	菌垢	舌苔	胃液	喀痰	胃液	喀痰	
一致率	0/2	1/4	2/5	2/5	3/5	1/3	3/11	9/18
%	0	25	40	40	60	33.3	27.2	50

## (2-2) 口腔ケア介入による細菌数の変化

2013年3月から2014年12月まで歯科口腔外科の協力により、食道癌の食道切除術を施行する患者61例において、口腔ケア介入前、口腔ケア介入後、手術直前の3点において歯垢、舌苔の細菌数の継時的変化を、細菌カウンタを用いて検討した。

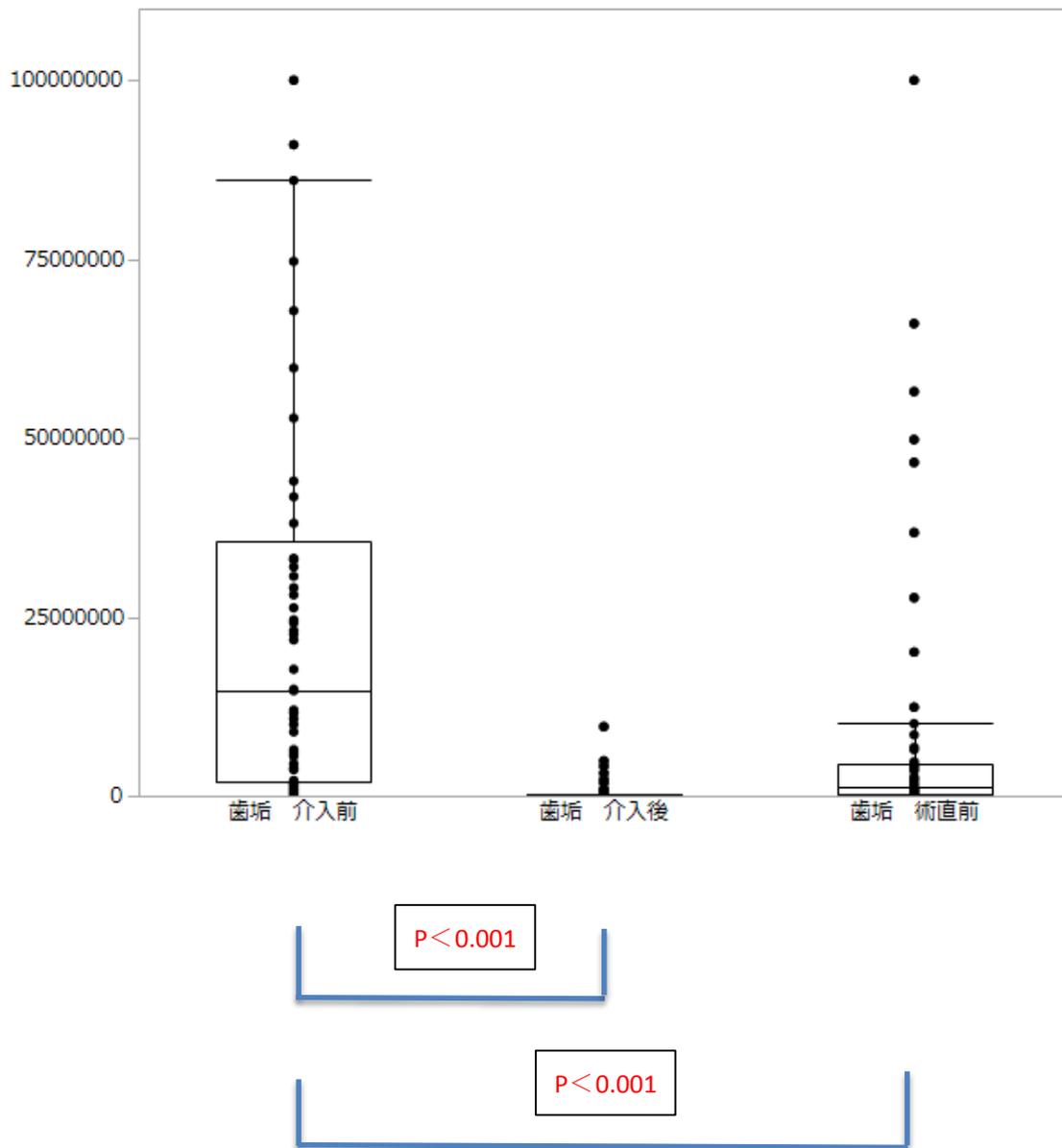
歯垢では介入前と介入直後( $p < 0.001$ )、介入前と術直前( $p < 0.001$ )といずれの比較においても、口腔ケアの介入により有意に細菌数が減少することが示された。

(Figure1)。同様に舌苔でも介入前との比較で介入直後( $p = 0.001$ )において有意に細菌数が減少することが示された。(Figure2)。

61例のうち10例が術後肺炎を併発したが、口腔ケア介入の有効性の指標となり得る細菌数減少率と肺炎の発生の相関をロジスティック解析により検討した結果、歯垢( $P = 0.91$ )、舌苔( $P = 0.99$ )両者とも細菌の減少率と肺炎の発生には有意な相関が示されなかった(Figure3、Figure4)。

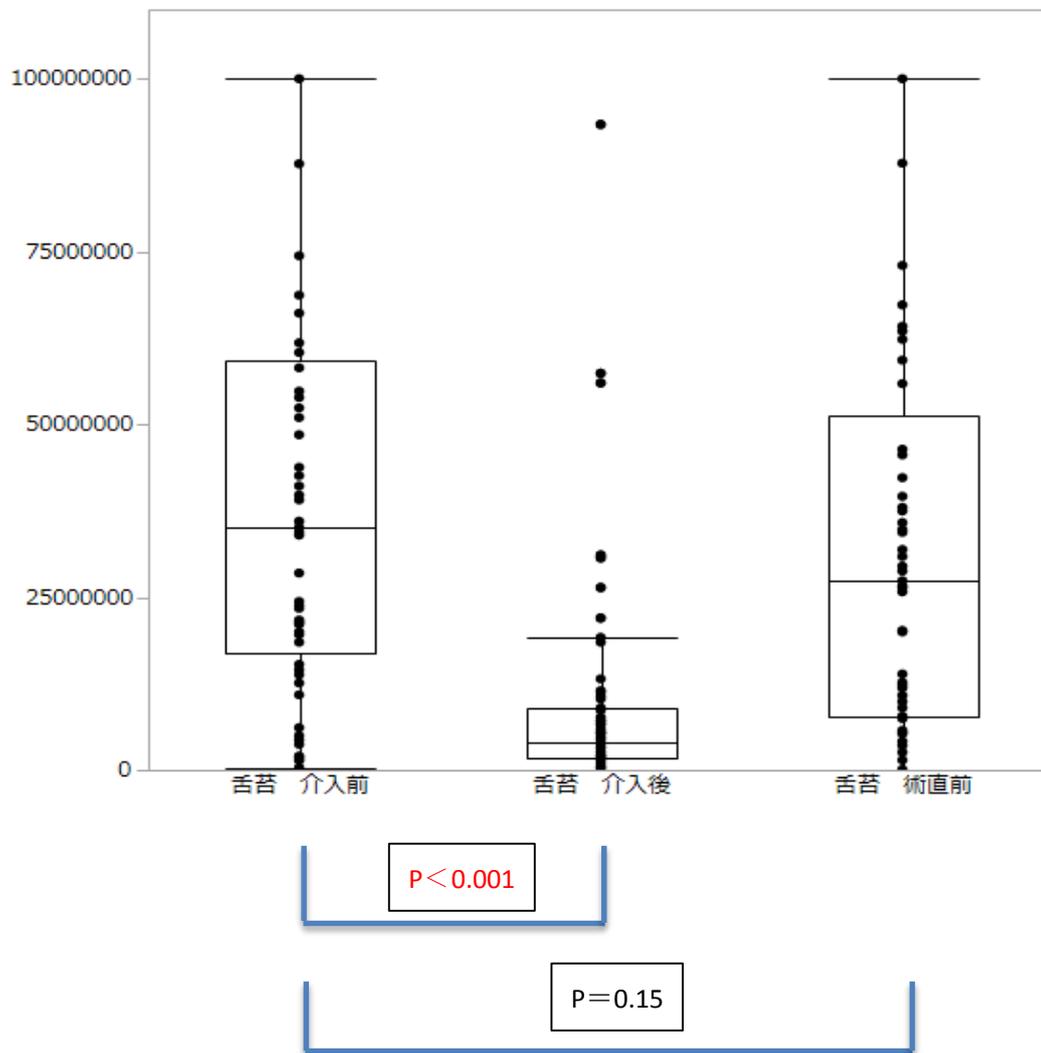
### (2-3) 術直前の口腔内細菌数と肺炎の発生の相関

154 例において術直前の細菌数の評価を行い、肺炎症例、非肺炎症例の群間で口腔内細菌数の差が認められるか Wilcoxon 検定により検討したところ、術直前の歯垢 ( $p=0.99$ ) と舌苔 ( $P=0.66$ ) いずれも、両群間で細菌数に有意な差を認めなかった (Figure5)。



**Figure1. 口腔ケア前後の歯垢の細菌数の変化**

口腔ケア介入前（左）、介入後（右）、手術直前の細菌数を細菌カウンタで計測し、箱ひげ図で示した。箱ひげの中央線は中央値、箱は四分位点を示す。介入前に比べ、介入後および手術直前では細菌数は有意に減少している（Wilcoxon 検定。介入前 vs. 介入後  $P < 0.001$ 、介入前 vs. 手術直前  $P < 0.001$ ）。

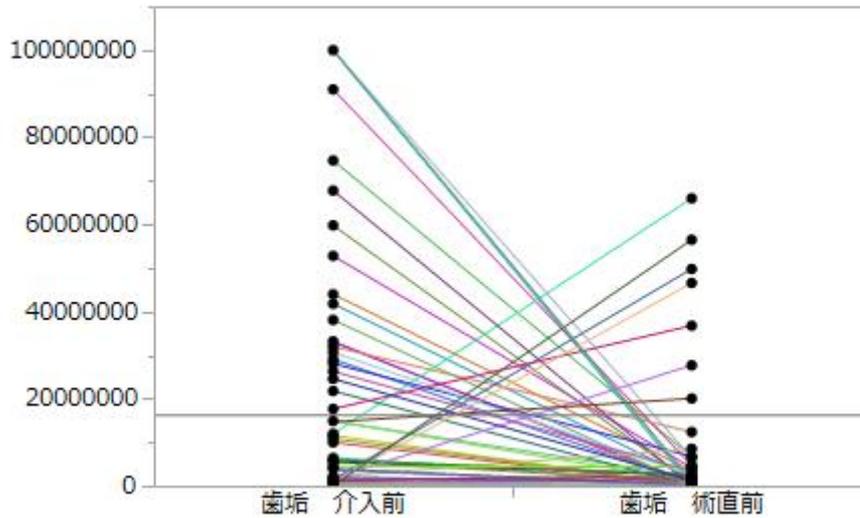


**Figure2. 口腔ケア前後の舌苔の細菌数の変化**

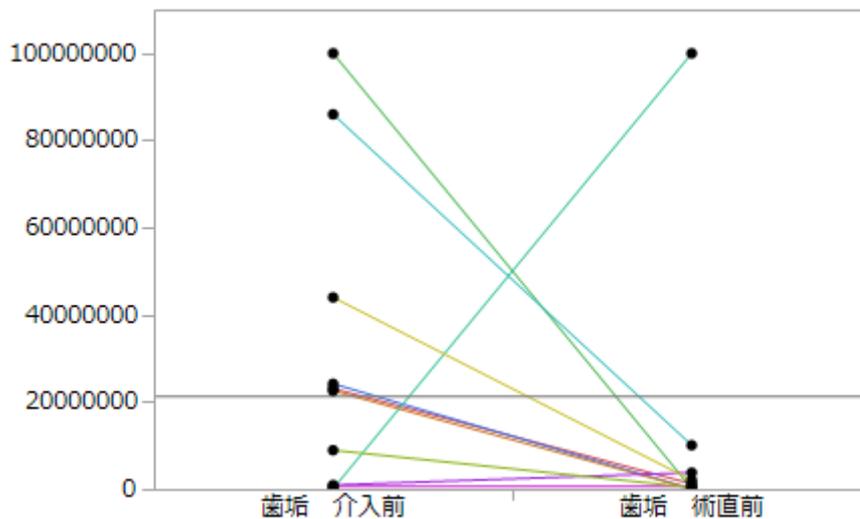
口腔ケア介入前（左）、介入後（右）、手術直前の細菌数を細菌カウンタで計測し、箱ひげ図で示した。箱ひげの中央線は中央値、箱は四分位点を示す。

介入前に比べ、介入後では細菌数は有意に減少している（Wilcoxon 検定。介入前 vs. 介入後  $P < 0.001$ ）

### 非肺炎症例



### 肺炎症例

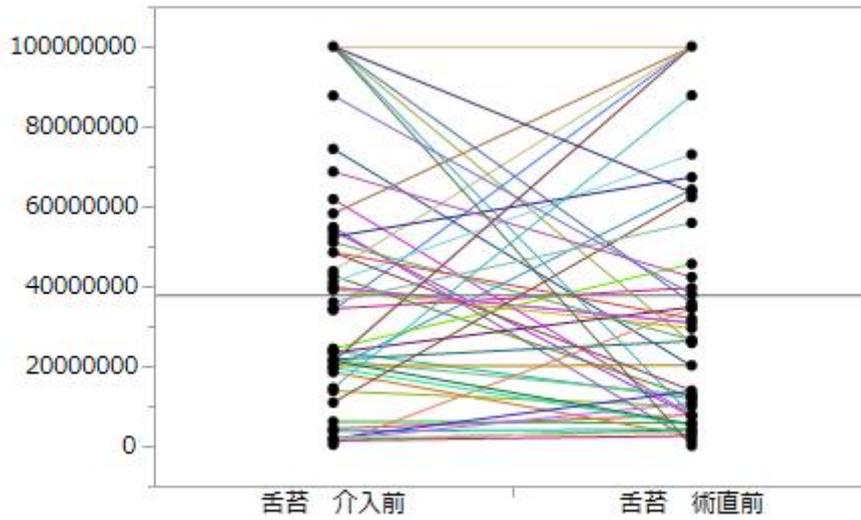


P=0.91

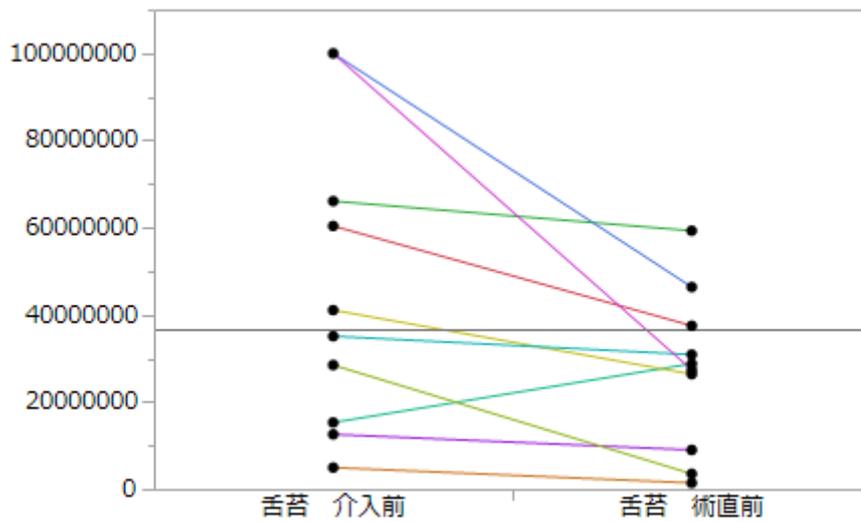
Figure3. 肺炎合併、非合併例での歯垢の細菌の減少率

肺炎非合併症例（上）、肺炎合併例（下）それぞれの群において個々の症例の細菌数の変化を線分で示した。手術直前において細菌数が減少した症例ではこの線分が右下がりとなる。細菌数の減少率（手術直前/介入前）と肺炎の合併には相関を認めなかった（ロジスティック解析、P=0.91）

### 肺炎非症例



### 肺炎症例

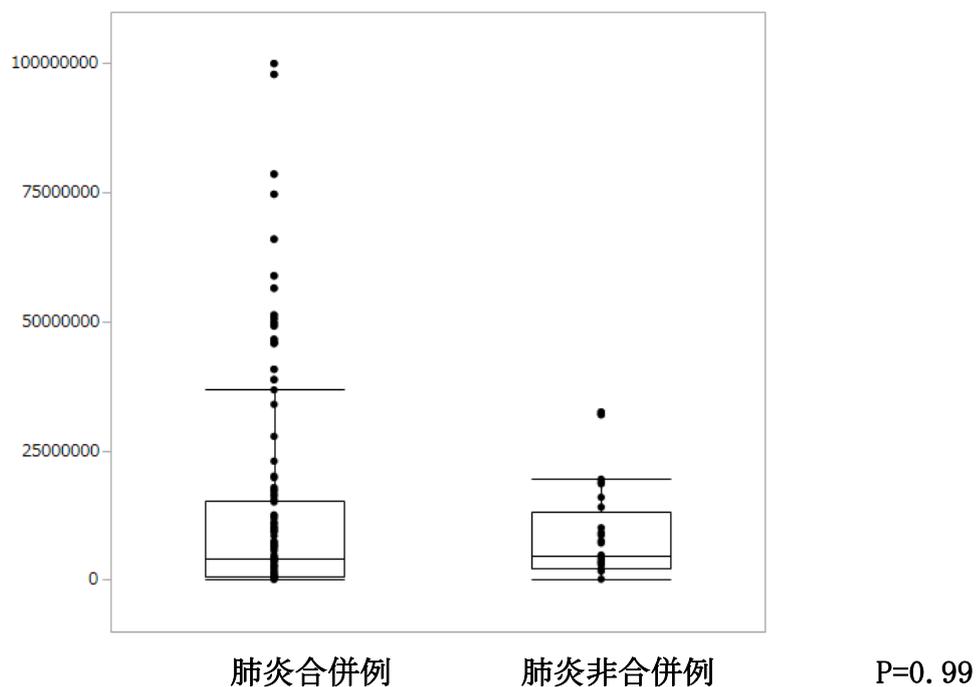


P=0.99

Figure4. 肺炎合併、非合併例での舌苔の細菌の減少率

肺炎非合併症例（左）、肺炎合併例（右）それぞれの群において個々の症例の細菌数の変化を線分で示した。手術直前において細菌数が減少した症例ではこの線分が右下がりとなる。細菌数の減少率（手術直前/介入前）と肺炎の合併には相関を認めなかった（ロジスティック解析、P=0.99）

### 歯垢



### 舌苔

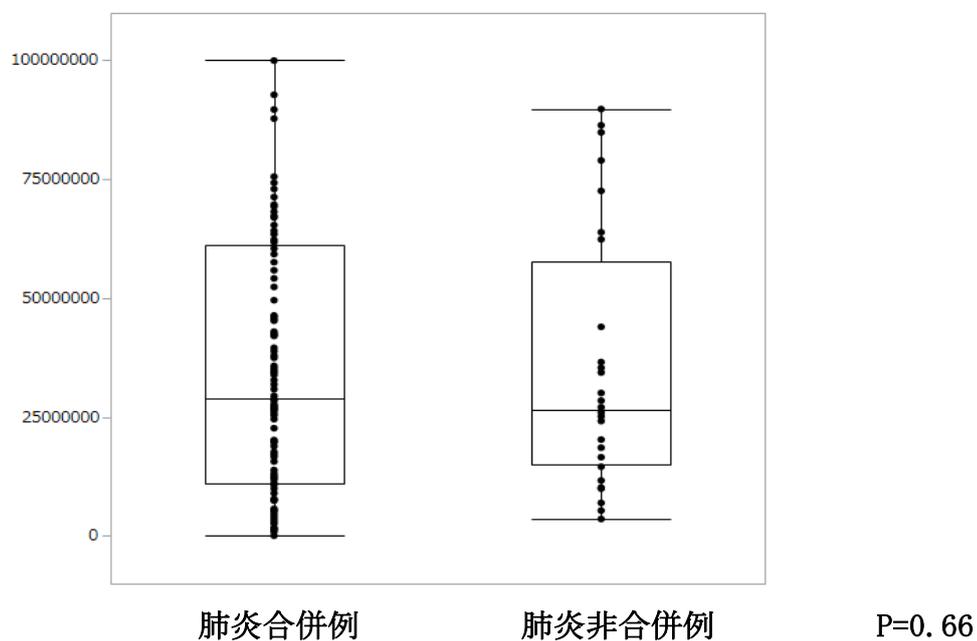


Figure 5. 術直前の口腔内細菌数の肺炎合併、非合併例それぞれでの分布  
口腔内細菌数（左：歯垢、右：舌苔）は肺炎合併例、肺炎非合併例の群間比較において有意差を認めなかった（Wilcoxon 検定、歯垢：P=0.99、舌苔：P=0.66）。

### (3) 考察

第二章で示した口腔ケア介入なしの症例群での肺炎の発生率(20%)は本章で検討した口腔ケア導入後の症例において漸減するのみであり(15.8%)、術式、手技の年次的な変遷などの交絡因子のため直接比較は困難だが、口腔ケア導入による術後肺炎の有意な減少を認めなかった。さらに第二章で示唆された、術後肺炎の病原菌を推定する上での、術後の胃液、喀痰の細菌培養検査の有用性は、検出菌の肺炎病原菌との一致率がやや低下したものの、引き続き本章でも示された。術後の喀痰および胃液の培養検査は肺炎の予測には有用ではないが、肺炎の起因菌の推定には術後の胃液、喀痰の細菌学検査が有用となり得る。

口腔ケアの直接的な術後肺炎予防効果に関しては本研究で示すことはできなかったが、細菌数の評価により口腔ケアの介入効果に関して検討を行った。この検討において口腔ケアの介入による口腔内細菌数の減少は認められたが、介入の効果があつたと推定される口腔内細菌の減少症例においても肺炎の発生との相関が認められなかった。以上から、術後肺炎のより効果的な予防策として現行の口腔ケアに加え、新たな対策が必要であると考えられる。例えば、本研究の対象患者で行われた口腔ケアはその開始から手術までの日数の中央値は15.8日であり、外来での介入がほとんどであった。これに加え、手術前の入院期間において、より介入的な口腔ケアを行うことは有効とも考えられる。千葉大学医学部附属病院では、食道切除術を施行する患者には少なくとも手術1週間前より1日5回の歯磨

きの励行し、術後肺炎が 32%から 9%まで減少したと報告しており、阿久津らは頻回の歯磨きによる歯垢の物理的除去が術後肺炎の予防に有効となる可能性を示唆している[24]。より介入的な口腔ケアの導入が食道癌術後肺炎を減少させることができるかどうか、といった検討が今後の課題として挙げられる。

#### (4)小括

食道癌の術後肺炎の予防、治療において、周術期の培養検査の有用性、口腔ケア介入の効果に関して、量的、質的な検討を行った。周術期培養検査では、術後肺炎を合併した症例での起因菌推定に術後の喀痰と胃液の培養結果は有用であった。また、肺炎予防における口腔ケアの介入効果に関しては、術直前の口腔内細菌数の減少に貢献しているが、予防効果としては十分なものが示されなかった

## 第4章

### 総括

本研究では食道癌に対する食道切除術後のもっとも頻度が高い代表的合併症である、術後肺炎の予防及び危険因子の研究を行った。具体的には東京大学医学部附属病院で行われた食道癌手術症例における内因性細菌の通常培養による検出と術後肺炎の発生、起因菌の関連性を包括的に調査し、術後肺炎の予測、予防、治療に有用となる知見を得るべく統計学的検討と細菌学的な検討を行った。合わせて、術後肺炎予防に有用とされる術前からの口腔ケアの介入の有効性についての検討も行った。

口腔ケア導入前の細菌学的検索においては、術後に採取された喀痰中に術後肺炎起因菌が存在していることが危険因子である可能性が示唆されたが、その他の周術期の各種培養検体においては術後肺炎の予測に有用な情報を得ることは出来なかった。この調査結果は以後の検討と合わせても、術後肺炎の起因菌の多くが術前からの存在した内在性細菌であるという過去の報告を否定する知見とは言えない。なぜなら現在の手法における細菌検出法は、遺伝子レベルの相違に基づく株型分類をも加味した場合、無数に存在するとされる細菌株のごく一部のみを培養同定するものであるという、手法の限界に制約されている可能性が高いからである。また肺炎発症症例 21 症例の内 6 例では発症後の喀痰培養検体が得られなかった。これらの症例では、肺炎発症後の喀痰において病原性細菌の存在が証明されている

わけではないため、ウイルス性肺炎や胃液などによる化学性肺炎の可能性を否定できない。これらに加え、食道癌手術は術後侵襲が高度であるため ARDS が呼吸器合併症の主因となっていることもあり、細菌学的な検討のみでは呼吸器合併症の全てを論ずることは出来ない。しかしながら術後肺炎合併症例において、術後採取の喀痰と胃液において検出された病原性細菌と術後肺炎の起因菌と薬剤感受性プロファイルも含めよく一致することから、これらの検体を用いた通常の培養手法は、術後肺炎の治療において有用性を発揮することが示唆された[30]。そしてこの検討結果は、口腔ケア導入前および導入後で一致した結論となった。

一方術後採取された喀痰中で病原性細菌が陽性であった症例の 82 人中 63 人(77%、表 6)は術後肺炎を発症していなかった。これは患者背景による違い (Brinkman Index 1000 以上、肺活量 80%以下、輸血あり) を反映している可能性が高い。本研究での検討では術後の喀痰における病原性細菌の検出頻度が術前より明らかに増加しており (口腔ケア導入前の術前 vs 術後、表 2 : 11/89 vs 51/92、口腔ケア導入後の術前 vs 術後、表 6 : 16/168 vs 82/157)、これは手術を契機に気道における易感染性を示したものである。しかしながら術後肺炎の発生は、実施術式及び患者の状態により様々な修飾をうけるものと考えられ、術後において気道に存在する病原性細菌はそれほど肺炎を誘発するものではないという知見が得られた。また術後の喀痰に病原性細菌が検出されなかった症例においても術後肺炎を発症しているため (口腔ケア導入前、表 2 : 4/41、口腔ケア導入後、表 6 : 9/75) 培養

検査の感度の問題である可能性もあるが、術後に体内に侵入した外因性細菌も肺炎の起因菌として考慮しなければならない。

続いて口腔ケア介入の肺炎予防効果に関しての検討を行ったが、術式や手術手技の変遷による各種の統計的交絡因子のため、直接的な介入前後の肺炎発生率の比較は行わなかった。実際には口腔ケアの導入後の術後肺炎は導入前の 20 パーセントから 15.8 パーセントに減少傾向となったものの、統計的に有意な減少とはならなかった。本邦での文献報告に基づけば、食道癌術後における肺炎の発生率は 15 パーセント前後の報告が多く、さらなる減少を志向する必要がある。そこで口腔ケアによる口腔内の細菌数の変化に着目し口腔ケアの介入効果を基礎的に検討することとした。初期の 61 例の検討では口腔内の細菌数は介入直後に激減するものの、多くの症例で手術前の時点でリバウンドすることが明らかとなった。しかしながら、舌苔、歯垢それぞれに関して、介入前より手術直前の方が細菌数は減少傾向にあり、介入の効果が手術直前まで存続することが歯垢の細菌数の面では裏付けられた。ただしこの減少傾向は肺炎発生との相関を認めなかった。同様に手術直前の口腔内細菌数の絶対数は今回の検討では術後肺炎の発生に相関しないことが示された。現在行なっている口腔ケアは外来診療での歯科領域の疾患のスクリーニングと口腔ケア指導のみであり、今回の検討は比較的介入度の低い口腔ケアにおいて行なったものといえる。したがって、現行の口腔ケアより介入度の高い口腔ケア

を導入し、口腔内細菌をさらに減少させることが食道癌術後の肺炎予防につながるかどうかは今後の検討課題となり得る。

本研究においては、周術期の細菌培養検査のうち、術後に採取された胃液と喀痰検体における検査は術後肺炎の治療において有用であることが示された。一方、食道癌手術前の口腔ケアの介入効果は口腔内細菌の減少効果にとどまり、現行の手法では肺炎の予防効果は十分ではないことが明らかとなった。さらには術後肺炎を劇的に減少させるためには、従来の口腔ケアのみならず、外科、口腔外科、リハビリ科、栄養科など多職種による周術期管理チームでの集学的治療が効果的であると考えられ、引き続き食道癌手術後の術後肺炎の減少につながる有効な周術期ケアを模索して行く必要がある。

## 謝辞

本論文の作成にあたり懇切なるご指導ならびにご鞭撻を賜りました東京大学消化管外科教授 瀬戸泰之先生に謹んで御礼を申し上げます。

三井記念病院 森和彦先生ならびに東京大学胃食道外科医局長愛甲丞先生には研究方法、研究デザイン、データの解釈など多岐にわたるご指導を頂きました。

自治医大口腔外科教授 森良之先生、東京大学顎口腔外科・歯科矯正歯科 菅野勇樹先生、東京医科大学歯科口腔外科・矯正歯科 古賀陽子先生には口腔ケアならびに口腔内細菌の定量につきまして多大なご協力を頂きました。

東京大学感染制御部教授 森屋恭爾先生、東京大学検査部副臨床検査技師長 佐藤智明先生、東京工科大学医療保健学部教授 岡崎充宏先生には細菌学的考察ならびに手技につきましてご指導を頂きました。

研究を行うにあたり様々なご協力ならびにご指導を頂いた東京大学消化管外科学教室の先生方に感謝致します。

最後に研究生活を支援して頂いた家族に心から感謝します。

## 参考文献

1. Hsu PK, Huang CS, Wu YC, Chou TY, Hsu WH. Open versus thoracoscopic esophagectomy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg* 2014;38(2):402-9.
2. Bosch DJ, Muijs CT, Mul VE, Beukema JC, Hospers GA, Burgerhof JG, Plukker JT. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative course after curative-intent transthoracic esophagectomy in esophageal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):605-11
3. Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Japanese journal of clinical oncology* 2015;45(9):884-91.
4. Griffin SM, Shaw IH, Dresner SM. Early complications after Ivor Lewis subtotal esophagectomy with two-field lymphadenectomy: risk factors and management. *J Am Coll Surg* 2002;194(3):285-97.
5. Bailey SH, Bull DA, Harpole DH, Rentz JJ, Neumayer LA, Pappas TN, Daley J, Henderson WG, Krasnicka B, Khuri SF. Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. *Ann Thorac Surg*

2003;75(1):217-22

6. Law S, Wong KH, Kwok KF, Chu KM, Wong J. Predictive Factors for Postoperative Pulmonary Complications and Mortality After Esophagectomy for Cancer. *AnnSurg* 2004;240(5):791-800.

7. Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, King LB, Reed CE. Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2002;73(3):922-6.

8. Zingg U, Smithers BM, Gotley DC, Smith G, Aly A, Clough A, Esterman AJ, Jamieson GG, Watson DI. Factors Associated with Postoperative Pulmonary Morbidity After Esophagectomy for Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(5):1460-8.

9. McCulloch P, Ward J, Tekkis PP, ASCOT group of surgeons, British Oesophago-Gastric Cancer Group. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2003;327(7425):1192-7.

10. Tandon S, Batchelor A, Bullock R, Gascoigne A, Griffin M, Hayes N, Hing J, Shaw I, Warnell I, Baudouin SV. Peri-operative risk factors for acute lung injury after elective oesophagectomy. *Br J Anaesth* 2001;86(5):633-8.

11. Bakhos CT, Fabian T, Oyasiji TO, Gautam S, Gangadharan SP, Kent MS,

Martin J, Critchlow JF, DeCamp MM. Impact of the Surgical Technique on Pulmonary Morbidity After Esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2012;93(1):221-7.

12. Mark K. Ferguson, Amy E. Durkin. Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(4):661-9.

13. Yoshida N, Watanabe M, Baba Y, Iwagami S, Ishimoto T, Iwatsuki M, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Ozaki N, Baba H. Risk factors for pulmonary complications after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today* 2014;44(3):526-32.

14. Molena D, Mungo B, Stem M, Lidor AO. Incidence and risk factors for respiratory complications in patients undergoing esophagectomy for malignancy: a NSQIP analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2014;26(4):287-94.

15. Nakamura M, Iwahashi M, Nakamura M, Ishida K, Naka T, Iida T, Katsuda M, Tsuji T, Nakatani Y, Yamaue H. An analysis of the factors contributing to a reduction in the incidence of pulmonary complications following an esophagectomy for esophageal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(2):127-33

16. Sauvanet A, Mariette C, Thomas P, Lozac'h P, Segol P, Tiret E, Delpero JR, Collet D, Leborgne J, Pradère B, Bourgeon A, Triboulet JP. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastrointestinal junction: predictive factors. *J Am Coll Surg* 2005;201(2):253-62.
17. Whooley BP, Law S, Murthy SC, Alexandrou A, Wong J. Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection. *Ann Surg* 2001;233(3):338-44.
18. Atkins BZ, Shah AS, Hutcheson KA, Mangum JH, Pappas TN, Harpole DH Jr, D'Amico TA. Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2004;78(4):1170-6.
19. Frank A, Ellen M, Joseph M. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Critical care medicine* 1992;20(6):740-5.
20. Sumi Y, Miura H, Michiwaki Y. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in dependent elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44(2):119-24.
21. van Houte J. Bacterial adherence and dental plaque formation. *Infection* 1982;10(4):252-60.

22. Akutsu Y, Matsubara H, Okazumi S, Shimada H, Shuto K, Shiratori T, Ochiai T. Impact of preoperative dental plaque culture for predicting postoperative pneumonia in esophageal cancer patients. *Dig Surg* 2008;25(2):93-7.
23. Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H. Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. *Lancet* 1999;354(9177):515.
24. Akutsu Y, Matsubara H, Shuto K, Shiratori T, Uesato M, Miyazawa Y, Hoshino I, Murakami K, Usui A, Kano M, Miyauchi H. Pre-operative dental brushing can reduce the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer patients. *Surgery* 2010;147(4):497-502.
25. Watanabe M, Mine S, Nishida K, Yamada K, Shigaki H, Oya S, Matsumoto A, Kurogochi T, Okamura A, Imamura Y, Sano T. Improvement in short-term outcomes after esophagectomy with a multidisciplinary perioperative care team. *Esophagus* 2016;13(4):337-42
26. Japanese Respiratory Society. Definition of hospital-acquired pneumonia and characteristics of guidelines in Japan. *Respirology* 2009;14(2):S1-3.
- 27: Hamada R, Suehiro J, Nakano M, Kikutani T, Konishi K. Development of rapid oral bacteria detection apparatus based on dielectrophoretic

impedance measurement method. IET Nanobiotechnol 2011;5(2):25-31

28: Suehiro J, Yatsunami R, Hamada R , HaraM. Quantitative estimation of biological cell concentration suspended in aqueous medium by using dielectrophoretic impedance measurement method. Journal of Physics D: Applied Physics 1999;32:2814-20.

29: Kikutani T, Tamura F, Takahashi Y, Konishi K, Hamada R. A novel rapid oral bacteria detection apparatus for effective oral care to prevent pneumonia. Gerodontology 2012;29(2):560-5

30: Jimbo K, Mori K, Aikou S, Okazaki M, Sato T, Moriya K, Kawase-Koga Y, Mori Y, Kanno Y, Yamagata Y, Yagi K, Nishida M, Yamashita H, Nomura S, Seto Y. Detection and identification of pathogenic bacteria responsible for postoperative pneumonia after esophagectomy. Esophagus 2016;published online DOI:10.1007/s10388-016-0561-5