

## 論文の内容の要旨

論文題目：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

氏名：神保敬一

食道癌の罹患率は我が国において緩やかに増加傾向にある。その治療法は化学放射線療法も有用なオプションであるが、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。手術手技、周術期管理が大きく進歩したにも関わらず、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ため、術後合併症は未だに約45%と高率である。なかでも在院死の原因となる最も重篤な合併症は術後肺炎である。術後肺炎を予防する上で近年注目されているのが、口腔内常在菌の存在である。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おり、食道癌術後肺炎の発生にも口腔内の病原性細菌が関与していると報告され、口腔ケアにより食道癌術後肺炎の減少も認められた。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原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。

そこで本研究では3つの検討を行った。まずは口腔ケア介入前の症例において、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、術後肺炎の起原菌の局在を検討した。さらに術後肺炎の予防する上で、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に有用な情報を提供するかについて解析した。次に口腔ケア介入後の症例において、口腔ケア前と同様の細菌学検査と肺炎の発生状況の関係に関する検討を行い、ケア前の検討と相違が見られるかを追加検討した。最後に細菌カウンタを用いて口腔内細菌数(舌苔、歯垢)を計測し、口腔ケアによるその絶対数の変化、食道癌術後肺炎の減少効果の有無について検討した。

最初の検討では口腔ケア介入前の2009年3月から2012年3月までの105症例において、食道癌に対して食道切除術を施行する症例の各種培養を周術期に採取し細菌学検査を施行した。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。また、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。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 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。結果 105 症例中 21 例が食道癌術後肺炎を合併し、合併率は 20% であった。各種細菌学検査において病原性細菌の検出が陽性または陰性、各症例群における肺炎合併率を比較検討した結果、術後に採取した喀痰 (I) のみ、病原性細菌陽性症例群において境界域 ( $P = 0.053$ ) の肺炎の増加を認めしたが、その他の培養においては病原性細菌陽性群に有意な肺炎の増加を認めなかった。術後肺炎を併発した 21 症例での検討では、各種の周術期培養検体のうち術後採取した喀痰および胃液のみにおいて病原性細菌の検出率が高頻度であり (喀痰: 17 例中 13 例、胃液: 14 例中 8 例)、検出された病原菌と肺炎起因菌の一致は喀痰にて 13 例中 9 例、胃液にて 8 例中 7 例と高頻度に認められた。つまり、術後肺炎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が示唆された。さらに、これら肺炎発症前に採取された検体において検出された細菌は、肺炎起因菌として同定された細菌と薬剤感受性のプロファイルもほぼ一致していた。よって、術後の喀痰および胃液を採取し細菌学検査を行い、薬剤感受性検査を施行することにより、肺炎発症時点での抗菌剤選択の一助となる可能性が示唆されたと考える。

次の検討では口腔ケア介入後の 2012 年 4 月から 2016 年 6 月までの 189 症例において、食道癌に対して食道切除術を施行する症例の各種培養を周術期に採取し細菌学検査を施行した。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。統計学手法は口腔ケア介入前の検討と同様に行った。結果 189 症例中 30 症例が食道癌術後肺炎を合併し、合併率は 15.8% であった。各種培養中に病原性細菌が陽性と陰性の各症例群における肺炎合併率を比較検討した結果、いずれの培養においても病原性細菌陽性群に肺炎合併の有意な増加を認めなかった。術後肺炎を併発した 30 症例では、術後採取した喀痰および胃液のみにおいて病原性細菌の検出率が高頻度であり (喀痰: 28 例中 18 例、胃液: 22 例中 11 例)、検出された病原菌と肺炎起因菌の一致は喀痰にて 18 例中 9 例、胃液にて 11 例中 3 例と高頻度に認められた。これら一致した細菌においては、肺炎起因菌として同定された細菌と薬剤感受性のプロファイルもほぼ一致しており、術後の胃液および喀痰に対する細菌学検査は、口腔ケア介入前と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。

最後の検討として、口腔ケアの介入効果を細菌数の定量手法によって評価した。まず、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した 61 症例において、口腔ケア介入前、口腔ケア介入後、手術直前の 3 点で歯垢、舌苔の細菌数の経時的変化を、細菌カウンタを用いて検討した。細菌数の群間における比較には Wilcoxon の順位和検定を用い、細菌の減少率と肺炎の発生の有無の相関の検討にはロジスティック回帰分析を用い、これらの統計解析には JMP11.0 を使用した。歯垢では介入前と介入後の細菌数 ( $P < 0.001$ )、介入前と術直前 ( $p < 0.001$ ) それぞれの比較において有意に口腔ケア介入により細菌数が減少することが示された。一方、舌苔では介入前と介入後の細菌数の比較では介入後に減少を認めるものの ( $P <$

0.001)、介入前と術直前の細菌数の比較では術直前に有意な減少を認めず(P=0.15)、口腔ケア介入による細菌数の減少は舌苔においては維持されない可能性が示唆された。61症例のうち10症例が術後肺炎を併発したが、細菌数減少率(術直前の細菌数を介入前の細菌数で除した数値)と肺炎の発生率の相関をロジスティック回帰分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の有無には有意な相関が示されなかった。2014年以後は手術直前の細菌数のみを計測し、2013年3月から2016年6月までの154症例において、肺炎症例、非肺炎症例、各群における歯垢、舌苔の細菌数の群間比較をWilcoxon検定により行ったところ、歯垢(P=0.99)、舌苔(P=0.66)ともに有意な細菌数の差をみとめなかった。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は貢献しているが、この減少効果が術後肺炎の予防に寄与していることは確認できなかった。

以上のごとく、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検討を行った。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病原性細菌が存在していることが術後肺炎の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。この調査結果は従来の細菌培養検査の手法の限界に制約されている可能性が高い。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原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。そしてこの検討結果は、口腔ケア導入前及び導入後で一致した結論となった。さらに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今回の研究の結論とはしなかった。実際には術後肺炎は20%から15.8%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。口腔内細菌数に関しては、口腔ケア介入直後に細菌数は激減するものの、多くの症例で手術前の時点で再増加することが明らかとなった。しかしながら、歯垢では、口腔ケア介入前より手術直前の方が細菌数は減少傾向にあり、口腔ケア介入の効果が手術直前まで持続することが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今後の検討課題となり得る。