

氏名	間辺 利江		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8283 号		
学位授与年月	平成 29年 3月 24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文 題目	Risk factors and treatment strategies on pneumonia (肺炎の発症・重症化要因と抗菌薬治療戦略の検討)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	増本 幸二
副査	筑波大学准教授	医学博士	鬼塚 正孝
副査	筑波大学講師	博士（医学）	石井 亜紀子
副査	筑波大学助教	博士（ヒューマン・ケア科学）	岡本 紀子

論文の内容の要旨

間辺利江氏の博士学位論文は、高齢者の病院入所者に生じる肺炎発症や重症化のリスク要因の検討、それに基づいた治療戦略について検討したものである。その要旨は以下の通りである。

（目的）

肺炎は発生頻度、生命予後、社会に与える影響などの点で、重要な感染症の一つである。なかでも高齢者の院内肺炎は重症化（死亡）しやすく、臨床的・社会的インパクトが大きい。高齢社会の進行と共に、院内肺炎の日常臨床における重要性が増している一方、その特徴についての研究は十分とは言えない。そこで著者は、本研究において、院内肺炎の病態の把握することと適切な抗菌薬治療をどのように選択すべきかについて検討を行ったものである。

（方法と結果）

著者は院内肺炎の病態や適切な治療を行うための戦略を検討するため、以下の6つのサブテーマを研究し、院内肺炎の診療マネジメントの包括的検討を行っている。

研究 1: 誤嚥性肺炎（AP/Aspiration pneumonia）の定義、診断、リスク因子の検討

誤嚥性肺炎研究論文のシステマティックレビューを実施した研究である。この検討では、まず、一

次スクリーニング 6、394 編中、86 編を評価し、AP 定義や診断法の統一コンセンサスは認められなかったことを示している。さらに、多変量解析によるリスク因子の検討論文 5 編を検討し、年齢、男性、嚥下機能障害のリスク疾患（認知症、stroke、head and neck cancer 等）が要因だったことを示している。高齢者のフレイルティーを示す嚥下機能障害、栄養障害、体重減少もリスクになることも明らかにしている。ここでは、最終的に AP のリスク要因は、嚥下希望低下リスクと誤嚥による肺炎のリスクに大別され、高齢者のフレイルティーの関与があることを確認している。

研究 2: 高齢者による誤嚥性肺炎のリスク因子の検討

この検討では著者は、介護保健老人施設入所の高齢者 9930 名を対象とした横断研究を試みている。調査前 3 ヶ月以内の AP 発症の有無による 2 群間比較をし、ロジスティック回帰分析にて AP 発症要因を解析し結果を示している。この検討では、痰の吸引、嚥下機能の悪化、脱水と認知症が AP 発症のリスク要因だったことを明らかにしている。

研究 3: 認知症患者の肺炎による死亡要因の検討

この検討では、前検討にて、認知症がリスク要因の 1 つであったため、認知症患者の肺炎死亡因子についての後ろ向き観察研究を検討している。対象は福祉村病院（豊橋市）に入院・死亡退院し、認知症と確定診断された 204 名で、ロジスティック回帰分析にて肺炎死亡リスク因子を解析し、間接死因肺炎では、嚥下困難、糖尿病と認知症のサブタイプがリスク要因であったのに対し、直接死因肺炎では入院中の肺炎の合併、男性でリスクがあり、認知症のサブタイプには関連がなかったことを明らかにしている。

研究 4: 肺炎が原因で入院した認知症患者の予後の検討

さらにこの検討では、著者は、福祉村病院に入院し、死亡退院した認知症患者 158 例を対象とした観察研究を行い、肺炎が原因で入院した認知症患者における予後の検討を行っている。入院理由により、肺炎、認知症の悪化、その他の臨床理由の 3 群に分類し予後期間を観察し、肺炎群の平均予後 20 ヶ月で、1 年以上生存者は肺炎による入院患者の 50%以上だったことを示している。

研究 5: 誤嚥性肺炎の bacteriology の検討

この検討では、高齢者の死因として知られる AP について、システマティックレビューを行い、起因菌がどのように変化してきているかを検討している。AP の bacteriology を報告した 17 論文を検討し、上位菌の年代別評価を行い、70、80 年代は上位 5 位が嫌気性菌であったが、90、2000 年代は肺炎桿菌、緑膿菌、大腸菌が上位 3 位に、2010 以降ではカンジダ、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌と続いていることを明らかにした。

研究 6: 肺炎に対する抗菌薬の de-escalation therapy の検討

この研究では、著者は、院内肺炎に対する抗菌薬の de-escalation therapy の効果をメタアナリシス（ランダム効果モデル）にて評価している。主要評価項目は mortality、副次評価項目は入院期間、ICU 入室期間、抗菌薬の投与期間であり、解析した 7 論文 (n=1,758) 中、de-escalation は、mortality リスクを有意に減少させていること (risk ratio [RR], 0.61; p=0.003) を明らかにした。さらに肺炎の重症度による層別解析では、less severe な肺炎では有意に mortality リスクを低下させること (RR, 0.11; p<0.001)、入院期間、抗菌薬投与期間を有意に減少させることも明らかにしている。

(考察)

著者は、AP のリスク要因が、嚥下機能低下リスクと誤嚥による肺炎の危険因子とに大別されることを示し、リスク疾患は嚥下機能障害を起こす疾患であり、誤嚥による肺炎の発症には患者のフレイルティが関わることも示している。さらに AP の起炎菌は、時代と共に変化しており、かつて主要起炎菌であった嫌気性菌は現代では主要起炎菌とはなっておらず、時代の変化と共に、患者の環境や背景等に合わせた抗菌薬の選択が必要であることが明らかにしている。さらに治療戦略としては、院内肺炎に対する de-escalation therapy が less severe な肺炎により有効であることが示し、入院期間・抗菌薬治療期間の有意な短縮が可能であることを明らかにしている。特に less severe な院内肺炎について、de-escalation therapy を推奨する結果を示している。これらの結果は、非常に臨床に即したもので有用な研究成果をあげていると考えられた。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究論文では、高齢者の入院患者の死因として知られている院内肺炎について、リスク要因と治療戦略を決定することを目的に、アクセス可能なデータやこれまでの発表論文を包括的にかつ詳細に整理・検討し、結果として、この院内肺炎には、臨床の間では患者背景を見据えた臨床マネジメントと治療方法の選択が必要であることを明らかにしている。6 つのサブテーマに沿って、これらの結論を導いており、説得力のある結果であり、内容も素晴らしいものであった。本研究成果は、特に院内肺炎への治療戦略としての de-escalation therapy が推奨される根拠となる内容であり、審査者一同、博士学位論文として申し分のない内容であると結論した。

平成 29 年 1 月 6 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、上記批評の通り、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。