

京都大学	博士 (医学)	氏 名	加藤 果林
論文題目	Seasonal trend and clinical presentation of <i>Bacillus cereus</i> bloodstream infection: association with summer and indwelling catheter (<i>Bacillus cereus</i> 血流感染症発生の季節性変動と患者の臨床背景に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p><i>Bacillus cereus</i> 菌は市中では急性胃腸炎の原因となり、ときに食中毒として集団発生を引き起こす。一方、病院に入院中の免疫低下患者においては血流感染症 (Blood stream infection : BSI) や眼内炎、脳膿瘍、肺炎など、ときに致死的な日和見感染症を引き起こす。また、本菌に汚染されたリネン類を介しての院内感染アウトブレイクの報告もみられる。BSI の検査診断は血液培養によってなされるが、本菌が環境や皮膚常在菌であることから、真の起炎菌であるか採血時の皮膚からのコンタミネーションであるかの鑑別が必要となる。これまでに、重症感染症である <i>B. cereus</i> 血流感染症の臨床的特徴や微生物学的特徴に関する検討や、治療薬の選択において重要な薬剤感受性試験についての報告は少ない。</p> <p>本研究では、京都大学医学部附属病院の入院患者において、血液培養検査で <i>B. cereus</i> 菌が検出された症例を対象に、BSI 発症と患者の死亡率に寄与するリスク因子について検討するとともに、血液培養で分離された <i>B. cereus</i> 菌の病原遺伝子の検索と抗菌薬感受性試験を行った。また、<i>B. cereus</i> 菌による病院環境の汚染状況を調査するために環境培養を行い、臨床分離株との遺伝的同一性を PCR 法によって確認した。検査室での <i>B. cereus</i> 菌分離株数ならびに BSI 患者発生数の季節的変動も解析した。</p> <p>2008 年から 2013 年に京都大学医学部附属病院入院患者で <i>B. cereus</i> 菌による BSI と診断された 51 例と、血液から本菌が培養されたもののコンタミネーションと診断された 37 例について、BSI 発症ならびに患者の院内死亡のリスク因子に関する症例対照研究を行った。その結果、BSI 症例はすべて院内発症で血管内カテーテルが留置されていた。単変量解析で $P < 0.1$ の BSI 発症のリスク因子は、3 か月以内の手術、中心静脈カテーテル留置、および尿道カテーテル留置であった。多変量解析にて独立危険因子は尿道カテーテル留置 [オッズ比 (OR) 6.93, 95%信頼区間 (CI) 2.40-20.0] であった。BSI 患者の院内死亡率は 19.6% であり、尿道カテーテル留置 (OR 12.3, 95% CI 0.67-225) ならびに患者の重症度の指標である Charlson index が高いこと (OR 1.99, CI 1.26-3.12) が院内死亡のリスク因子であった。本菌において報告されている病原遺伝子の保有状況は、これらのリスク因子に関連はなかった。抗菌薬感受性試験では、バンコマイシン、イミペネム、レボフロキサシンに対してほぼ全株感受性を示し、ダプトマイシンやリネゾリドも抗菌作用を有していた。環境培養ではタオルやシーツから <i>B. cereus</i> 菌は分離されなかったが、患者の寝衣から分離された。これらの株と BSI 株との遺伝的同一性はなかった。研究期間中に検査室で血液培養以外も含めて 143 株の <i>B. cereus</i> 菌が分離されていた。これらの月ごとの分離株数ならびに BSI 発生患者数とともに、1~4</p>			

月度に比し 6~9 月度に有意に多かった (分離株数 1.0 対 3.4、BSI 発生患者数 0.2 対 1.4)。

本研究により、血管内カテーテルや尿道カテーテルが留置されている患者においては *B. cereus* 菌による BSI 発症ならびに院内死亡のリスクがあることが示された。また、本菌は夏期に多く分離され BSI 発症のリスクが高まることが示され、この季節ではさらに厳重な院内感染対策が必要であると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

Bacillus cereus は血流感染症 (Blood stream infection : BSI) を含む致死的な日和見感染症を引き起こし、院内感染の原因となる。本研究では、2008-2013 年の京都大学医学部附属病院入院患者を対象として、*B. cereus* による BSI 発症と死亡のリスク因子解析、病原遺伝子検索、抗菌薬感受性試験、分離株数ならびに BSI 患者発生数の季節的変動の解析を行った。

B. cereus による BSI 発症と院内死亡に関する症例対照研究により、全 BSI 症例で血管内カテーテルが感染巣であることが明らかになり、単変量解析では尿道カテーテル留置を要する全身状態および 3 か月以内に手術を受けたこと、多変量解析では尿道カテーテル留置を要する全身状態が独立危険因子であることが示された。BSI 患者の院内死亡率は 20% で、尿道カテーテル留置を要する全身状態と Charlson index 高値が死亡のリスク因子であった。抗菌薬感受性試験では、全株がバンコマイシンに対して感受性を示した。寝衣から分離された株と BSI 株の間に遺伝的同一性はなかった。*B. cereus* の分離株数ならびに BSI 発生患者数は、2010 年以降は 1~4 月に比し 6~9 月に有意に多かった。

以上の研究は、院内感染対策に貢献し、集中治療医学の発展に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 5 月 16 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公表可能日 年 月 日