

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	春田 梓
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Disinfectant Susceptibility of Third-Generation-Cephalosporin/Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria Isolated from the Oral Cavity of Residents of Long-Term-Care Facilities (長期療養施設入居者から分離した第三世代セファロスポリン/カルバペネム耐性グラム陰性菌の消毒剤感受性)			
論文審査担当者			
主査	教授	水野 智仁	印
審査委員	教授	大毛 宏喜	
審査委員	教授	太田 耕司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>本論文は、長期療養施設（LTCF）入居者の口腔から分離されたグラム陰性耐性菌（GN-ARB）に対する、口腔内で使用される洗口剤に含まれる消毒剤の感受性を明らかにすることを目的とした報告である。</p> <p>まず、薬剤耐性菌の分離として、LTCF6 施設の入居者 178 名の口腔および便から 2 種類の選択培地（CHROMagar™ ESBL, CHROMagar™ mSuperCARBA™ 寒天培地）を用いて第三世代セファロスポリンおよびカルバペネム耐性グラム陰性菌の分離を行った。口腔からは <i>Acinetobacter</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Pseudomonas</i> など口腔分離株 52 株（38 名）を得た。便分離株については、口腔と同様の菌種をランダムに 75 株を本研究に使用した。</p> <p>次に、消毒剤感受性試験を行った。主に洗口剤に含まれる消毒剤である、ポビドンヨード（PVPI）、塩化セチルピリジニウム（CPC）、塩化ベンザルコニウム（BZK）およびグルコン酸クロルヘキシジン（CHX）を用いて微量液体希釈法にて最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。</p> <p>その結果、PVPI では菌種・菌株間で感受性に差は認められなかった。CPC、BZK および CHX では菌種や菌株間で多様な MIC 値を示した。菌種別では、<i>E. coli</i> や <i>Acinetobacter</i>, <i>Enterobacter</i> 属では高感受性を認め、一方で、<i>P. aeruginosa</i> では CPC や BZK に対する低感受性を認めた。便分離株の感受性は口腔と同様の傾向を示した。</p> <p>さらに、分離菌のゲノム解析を行い、グラム陰性菌で報告されている消毒剤耐性遺伝子の有無を調べた。また Multi Locus Sequencing Type (MLST) 解析による遺伝子型（ST）の同定や菌種における系統樹解析を行った。<i>P. aeruginosa</i> では <i>qacEA1</i> 遺伝子と CPC および BZK 耐性に相関を認めた。また、<i>qacEA1</i> 遺伝子保有株は高いバイオフィーム形成能を示す遺伝子型 ST235 であった。<i>P. aeruginosa</i> では別の消毒剤耐性遺伝子である <i>Mex</i> 遺伝子も全株で認めた。一方で、<i>E. coli</i> 分離株にも一部 <i>qacEA1</i> 遺伝子保有株は認められたが、消毒剤感受性との相関は認めなかった。<i>P. mirabilis</i> 分離株では全株に <i>qacEA1</i> 遺伝子と <i>smvA</i> 遺伝子を認め、CHX 耐性を示した。他菌種では感受性に関連する耐性遺伝子は認められなかった。さらに、口腔 GN-ARB の分離された 38 名のうち、9 名から同一菌種の薬剤耐性菌が口腔および便から分離され、6 名は同じ遺伝子型を示した。</p>			

最後に、口腔における薬剤耐性菌の有無と臨床情報の関連性について評価した。口腔 GN-ARB の分離株で臨床情報が入手できた 30 名について解析を行った。評価項目は、年齢・性別、全身状態を評価する Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)、入所前の状況、過去 1 か月以内の通院歴の有無、過去 6 か月以内の抗菌薬使用歴の有無、栄養摂取方法、既往歴の有無、歯数および口腔衛生状態を示す Oral health assessment tool-Japanese (OHAT-J) とした。単変量解析として Fischer の正確確率検定を用いた後、有意であった項目と年齢、性別を用いて、多変量解析としてロジスティック回帰分析を行った。その結果、CPC 耐性菌の保有と経管栄養の関連が認められた。

LTCF 入居者の口腔から分離されたグラム陰性耐性菌の一部は、抗菌薬だけでなく消毒剤にも耐性を示すことが明らかとなった。LTCF などの高齢者施設において、洗口剤を用いた日常的な口腔ケアが行われることがあるため、特に周術期の高齢者に対して、有効な消毒剤の選択には消毒剤耐性への注意が必要であることが示唆された。

以上の結果から、本論文は口腔由来のグラム陰性耐性菌の消毒剤感受性を解析した最初の報告であり、感染対策の重要性とともに、有効な消毒剤の選択における消毒剤耐性に注意する必要性を示した。

これらの研究成果は、歯科医学の発展に寄与するものが大きいと評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が春田梓に博士(歯学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。