

学位論文審査結果の報告書

氏 名 山崎 亮

生 年 月 日 昭和 53 年 9 月 26 日

本 籍 (国 籍) 群馬県

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 1234 号

学位授与の条件 学位規程第5条該当
(博士の学位)

論 文 題 目

Clinical features and outcomes of IPF patients hospitalized for pulmonary
Infection; a Japanese cohort study

(呼吸器感染症で入院となった特発性肺線維症患者の臨床的特徴と
予後；日本人コホート)

審 査 委 員

(主 査) 平出 敦 

(副主査) 村上 卓道 

(副主査) 伊藤 雅之 

(副 査) 

(副 査) 

学位論文受理日 平成 28 年 11 月 15 日 学位論文審査終了日 平成 29 年 2 月 2 日

論文内容の要旨

【目的】

特発性肺線維症（IPF）は、診断からの平均予後は2-3年と報告されている予後不良の慢性進行性疾患である。IPF患者の臨床経過は非常に個人差が大きく、比較的緩徐な進展から急速に進行する患者も認められる。IPF患者の経過で、呼吸器関連入院の頻度が高いことが報告され、呼吸器関連入院は予後因子となることが示されている。呼吸器関連入院にはIPF急性増悪や肺感染症が含まれるが、それらの経過や転帰の詳細は未だ明らかでない。IPFにおける肺感染症による呼吸器関連入院を要した症例の特徴・経過・転帰を明らかにする目的で、過去に当院呼吸器・アレルギー内科に入院した患者を対象に、後方視的に検討を行った。

【方法】

2008年1月～2014年12月の間に当院呼吸器・アレルギー内科で入院となった患者の中で、間質性肺炎、肺線維症を含む病名がつけられた患者について、後方視的に調査を行った。その中で、最近の国際ガイドラインの定義に基づきIPFと診断可能な患者のみを対象とし登録した。肺感染症による呼吸器関連入院の起因微生物の調査および予後を調査し、その他の肺機能検査などの生理学的パラメーターも含め、予後規定因子について多項目解析を行った。

【結果】

48人のIPF患者が81回の入院となった。IPFと診断後の初回入院では、41.6%に当たる20人で原因菌が判明し、インフルエンザ桿菌が14.5%で最も頻度が高く、続いて緑膿菌（4.1%）、黄色ブドウ球菌（4.1%）、ブランハメラ・カタラーリス（4.1%）、肺炎桿菌（4.1%）の順であった。81回の入院全体での原因菌は緑膿菌が12.3%で最も多く、続いてインフルエンザ桿菌（8.6%）、黄色ブドウ球菌（6.1%）、大腸菌（4.9%）の順であった。原因菌と肺炎が生じた部位に関連性は認めなかった。30日死亡率は14.5%、入院死亡率18.7%であった。Pneumonia severity index（PSI）が30日死亡と入院死亡に優位に関連した。

【考察】

IPF患者において呼吸器関連入院の有無はその後の生命予後規定因子であることが報告されている。今回の研究で呼吸器感染症は呼吸器関連入院で重要な位置を占め、複数回入院の頻度も高いことが示された。また、市中肺炎と比べて死亡率が高いことも明らかとなった。原因菌は市中肺炎で頻度が高い肺炎球菌はほとんど認めず、インフルエンザ桿菌や緑膿菌などのグラム陰性桿菌の割合が高かった。今回の結果は呼吸器感染症で入院となったIPF患者の抗菌薬選択を考える上で意義深いものと考えられる。

【結論】

今回の検討により、呼吸器感染症で入院となった患者は入院歴に関わらず、院内肺炎でみられることが多いグラム陰性菌が原因菌であることが多く、抗菌薬の選択あたって注意が必要である。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出 版 物 の 種 類 及 び 名 称
	2017年 月 日 公表予定	博士学位論文 PLOS ONE
	Clinical features and outcomes of IPF patients hospitalized for pulmonary infection ; a Japanese cohort study	
	全 文	2017年 月 日 online 掲載予定

論文審査結果の要旨

1) 論文内容の要旨

【目的】特発性肺線維症(IPF)は、予後不良の慢性進行性疾患である。IPF患者の経過で、呼吸器関連入院の頻度が高いことが報告され、呼吸器関連入院は予後因子となることが示されているが、それらの経過や転帰の詳細は未だ明らかでない。当院呼吸器・アレルギー内科に入院した患者を対象に、後方視的に検討を行った。

【方法】2008年1月～2014年12月に間質性肺炎、肺線維症で入院した患者について、肺感染症による呼吸器関連入院の起因微生物の調査および予後を調査し、その他の肺機能検査などの生理学的パラメーターも含め、予後規定因子について多項目解析を行った。

【結果】48人のIPF患者が81回の入院となった。IPFと診断後の初回入院では、41.6%に当たる20人で原因菌が判明し、インフルエンザ桿菌が14.5%で最も頻度が高く、続いて緑膿菌(4.1%)、黄色ブドウ球菌(4.1%)、ブランハメラ・カタラーリス(4.1%)、肺炎桿菌(4.1%)の順であった。81回の入院全体での原因菌は緑膿菌が12.3%で最も多く、続いてインフルエンザ桿菌(8.6%)、黄色ブドウ球菌(6.1%)、大腸菌(4.9%)の順であった。原因菌と肺炎が生じた部位に関連性は認めなかった。30日死亡率は14.5%、入院死亡率18.7%であった。Pneumonia severity index(PSI)が30日死亡と入院死亡に有意に関連した。

【考察】IPF患者において呼吸器関連入院の有無はその後の生命予後規定因子であることが報告されている。今回の研究で呼吸器感染症は呼吸器関連入院で重要な位置を占め、複数回入院の頻度も高いことが示された。また、市中肺炎と比べて死亡率が高いことも明らかとなった。原因菌は市中肺炎で頻度が高い肺炎球菌はほとんど認めず、インフルエンザ桿菌や緑膿菌などのグラム陰性桿菌の割合が高かった。今回の結果は呼吸器感染症で入院となったIPF患者の抗菌薬選択を考える上で意義深いものと考えられる。

【結論】今回の検討により、呼吸器感染症で入院となった患者は入院歴に関わらず、院内肺炎でみられることが多いグラム陰性菌が原因菌であることが多く、抗菌薬の選択あたって注意が必要である。

2) 審査結果の要旨

本学位申請者は、論文に関連する質問に関して的確に回答した。主な質疑は以下のとおり。

Q 呼吸器関連入院という事象は任意性が高いのではないか？

A Pneumonia severity index(PSI)は評価項目が多く、実臨床では事実上、市中肺炎の重症度分類であるA-DROPシステムを使用しているが、一定の基準には沿っていると考ええる。

Q 対象患者の死亡原因は感染症の進展による死亡と考えてよいのか、IPF急性増悪の除外は？

A 死亡原因は感染症のコントロールができない感染症死亡が多かった。IPF急性増悪については、抗菌剤加療の反応性と気管支肺胞洗浄(BAL)により除外を行った。

Q IPFは予後不良の疾患であるが、予後改善のための今後の展望はあるか。

A 抗線維化薬の使用に関して詳細な説明があった。

Q IPF入院の感染の原因菌についての検討が進まなかった背景について。

A 予定外の呼吸器関連入院が注目されるようになってまだ数年であること、国によってCTの普及率、受診パターンが異なることなどの背景が考慮される。

Q 初回入院ではインフルエンザ菌が最多で、2回目以降の入院を含めると緑膿菌が最多となっているが、なぜ異なる結果となったか。

A 肺の構造破壊があると緑膿菌が定着菌になることが多く、その後に定着菌が増殖して起因菌となることが考えられる。また、初回入院で抗菌剤が投与され、通常の抗菌剤に抵抗性の高い緑膿菌が起因菌になると考える。

Q 肺炎球菌の頻度が少ないが、それについてのdiscussionはあるか。

A 今回の研究では肺炎球菌ワクチン接種率は高くない。ワクチン接種の影響は考えにくい。IPF患者の気管支肺胞洗浄(BAL)は健常者と比べて、インフルエンザ菌の検出量が多いことが報告されている。

3) 最終試験の結果： 合格

4) 学位授与の可否： 可

博士学位論文最終試験結果の報告書

平成 29 年 1 月 27 日

審査委員	主査	平出 教	
	副主査	村上卓道	
	副主査	伊尔雅之	
	副査		
学位申請者氏名	山崎 亮		
論文題目	Clinical features and outcomes of IPF patients hospitalized for pulmonary infection; a Japanese cohort study (呼吸器感染症で入院となった特発性肺線維症患者の臨床的特徴と予後；日本人コホート)		

要旨

【目的】特発性肺線維症(IPF)は、予後不良の慢性進行性疾患である。IPF患者の経過で、呼吸器関連入院の頻度が高いことが報告され、呼吸器関連入院は予後因子となることが示されているが、それらの経過や転帰の詳細は未だ明らかでない。当院呼吸器・アレルギー内科に入院した患者を対象に、後方視的に検討を行った。

【方法】2008年1月～2014年12月に間質性肺炎、肺線維症で入院した患者について、肺感染症による呼吸器関連入院の起因微生物の調査および予後を調査し、その他の肺機能検査などの生理学的パラメーターも含め、予後規定因子について多項目解析を行った。

【結果】48人のIPF患者が81回の入院となった。IPFと診断後の初回入院では、41.6%に当たる20人で原因菌が判明し、インフルエンザ桿菌が14.5%で最も頻度が高く、続いて緑膿菌(4.1%)、黄色ブドウ球菌(4.1%)、ブランハメラ・カタラーリス(4.1%)、肺炎桿菌(4.1%)の順であった。81回の入院全体での原因菌は緑膿菌が12.3%で最も多く、続いてインフルエンザ桿菌(8.6%)、黄色ブドウ球菌(6.1%)、大腸菌(4.9%)の順であった。原因菌と肺炎が生じた部位に関連性は認めなかった。30日死亡率は14.5%、入院死亡率18.7%であった。Pneumonia severity index(PSI)が30日死亡と入院死亡に有意に関連した。

【考察】IPF患者において呼吸器関連入院の有無はその後の生命予後規定因子であることが報告されている。今回の研究で呼吸器感染症は呼吸器関連入院で重要な位置を占め、複数回入院の頻度も高いことが示された。また、市中肺炎と比べて死亡率が高いことも明らかとなった。原因菌は市中肺炎で頻度が高い肺炎球菌はほとんど認めず、インフルエンザ桿菌や緑膿菌などのグラム陰性桿菌の割合が高かった。今回の結果は呼吸器感染症で入院となったIPF患者の抗菌薬選択を考える上で意義深いものと考えられる。

【結論】今回の検討により、呼吸器感染症で入院となった患者は入院歴に関わらず、院内肺炎でみられることが多いグラム陰性菌が原因菌であることが多く、抗菌薬の選択あたって注意が必要である。

以上、学位論文が論文提出者の研究成果であることを確認した。