

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	確 井 真 吾
論文審査担当者 主 査 内科学 金 井 隆 典 微生物学・免疫学 本 田 賢 也 医学教育学 鈴 木 秀 和 病理学 坂 元 亨 宇 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：本田 賢也 試問日：平成30年 1月25日				
(論文審査の要旨) 論文題名：Detection of bacterial DNA by in situ hybridization in patients with decompensated liver cirrhosis (非代償性肝硬変患者における、in situハイブリダイゼーション法による細菌DNAの検出) 非代償性肝硬変患者の合併症である特発性細菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis: SBP) は、消化管でのbacterial translocation (BT) に起因する菌血症の後に発症すると考えられている。本論文では、In situ hybridization (ISH) 法を用いることで、通常の血液培養法より高率かつ迅速に起因菌の検出が可能であり、患者の肝予備能と関連していることが示された。 審査では、まずISH法による診断法について問われた。顕微鏡下で一つでも菌のシグナルを認めれば陽性と診断するが、定量性はないこと、またシグナル多さがどの程度臨床所見と関連しているかは不明であることが回答された。また感染兆候のない健常人ではISH法で全例陰性となることが確認されており、ISH法で陽性であれば何らかの感染症が示唆されることが回答された。ISH法と他の菌の検出法との比較について問われた。海外では血液検体からポリメラーゼ連鎖反応により菌を直接検出する方法が広く用いられているが、偽陽性が多い欠点があることが回答された。現在、次世代シーケンサーを用いて複数の菌を網羅的に検出することが可能であり、従来の直接鏡検法など他の方法による結果との整合性を検証することの必要性について問われた。ISH法はすでに保険適用の臨床検査として承認されており、通常診療における検査として行われたため他の方法との比較検討はされておらず、今後の研究課題である旨が回答された。次に肝硬変患者におけるSBPの病態について問われた。BT後に菌が全身の血流に入り込んでから起こるとされているが、血中と腹水中の菌が一致していることを示している論文は少なく、本研究においても血中ISHが陽性であった一部の症例において腹水検体を用いてISH法を検したが菌を検出できなかったことが回答された。どのような感染症についてISH法が有用であるかについて問われた。本法は基本的に血中の白血球を用いた検査法であり、限局的感染症より菌血症に代表される全身的感染症に対して有用であることが回答された。今回非SBP症例でも高率にISH法が陽性であったことから、従来の血液培養陰性例であってもISH陽性症例に対して早期治療介入の必要性について今後検証していく旨が回答された。最後にISH法により検出可能な菌について問われた。ISH法が開発された当初のプロブは5種類であるが、大腸菌やクレブシエラなどSBPの起因菌は検出可能であるが、抗菌薬の耐性の有無は判定できないことが回答された。 以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、非代償性肝硬変患者において通常の培養法では捉えきれないBT後の感染症が起きている可能性を示し、早期診断や治療において臨床的に有意義な研究であると評価された。				