

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Quick detection of causative bacteria in cases of acute cholangitis and cholecystitis using a multichannel gene autoanalyzer
別タイトル	自動多項目同時遺伝子検査システムを用いた急性胆道炎における迅速起 因菌同定の検討
作成者（著者）	渡邊隆太郎
公開者	東邦大学
発行日	2022.03.16
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：前谷容 / タイトル：Quick detection of causative bacteria in cases of acute cholangitis and cholecystitis using a multichannel gene autoanalyzer / 著者：Ryutaro Watanabe, Koji Asai, Makoto Kuroda, Manabu Kujiraoka, Tsuyoshi Sekizuka, Miwa Katagiri, Nanako Kakizaki, Hodaka Moriyama, Manabu Watanabe, Yoshihisa Saida / 掲載誌：Surgery Today / 巻号・発行年等：51: 1938 1945, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1036号
学位記番号	甲第715号
学位授与年月日	2022.03.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1007/s00595 021 02332 3
その他資源識別子	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s00595 021 02332 3">https://link.springer.com/article/10.1007/s00595 021 02332 3</a>
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD56245328">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD56245328</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

渡邊隆太郎より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第715号

学位申請者 : わた なべ りゅう た ろう  
渡 邊 隆 太 郎

学位論文 : Quick detection of causative bacteria in cases of acute cholangitis and cholecystitis using a multichannel gene autoanalyzer

(自動多項目同時遺伝子検査システムを用いた急性胆道炎における迅速起因菌同定の検討)

著 者 : Ryutaro Watanabe, Koji Asai, Makoto Kuroda, Manabu Kujiraoka, Tsuyoshi Sekizuka, Miwa Katagiri, Nanako Kakizaki, Hodaka Moriyama, Manabu Watanabe, Yoshihisa Saida

公 表 誌 : Surgery Today  
DOI: 10.1007/s00595-021-02332-3

論文内容の要旨 :

緒言

急性胆道炎は、不適切な抗菌薬治療により重篤となる可能性がある。Tokyo guidelines 2018 (TG18) では急性胆道炎の起因菌と薬剤耐性を同定するために胆汁培養を推奨しているが、これらの結果を得るまでに約5日を要する。したがって急性胆道炎の初期にはTG18の推奨に基づいて、重症度から経験的に抗菌薬を選択する。しかし近年、腸内細菌科の薬剤耐性菌の拡大が世界的な問題となっており、今後経験的な抗菌薬選択はより困難になると考えられる。そこでわれわれは急性胆道炎の起因菌および薬剤耐性遺伝子を同時かつ迅速に同定する新たなデバイスについて検討した。自動多項目同時遺伝子検査システムであるVerigene system (Nanosphere Inc., Northbrook, IL, USA)はその一つに挙げられ、本邦では2017年6月に菌血症の起因菌同定に対して保険収載されている。Verigeneはグラム陽性菌で12菌種と3つの薬剤耐性遺伝子を、グラム陰性菌においては9菌種と6つの薬剤耐性遺伝子を検出可能であり、菌血症患者の血液検体を使用した研究においては、高い精度で起因菌を同定したと報告されている。しかし、これまで胆汁検体に対して自動多項目同時遺伝子検査システムの有用性を評価した報告はない。本

研究では、急性胆道炎の胆汁検体を用いることでVerigeneの有用性を評価した。

#### 方法

本研究では、2015年6月から2018年11月の間に急性胆道炎と診断された東邦大学医療センター大橋病院の108人の患者を対象とした。対象患者から経皮的、術中、または内視鏡的に採取した胆汁に対し、細菌培養検査とVerigene解析を施行し、起  
因菌および薬剤耐性遺伝子を評価した。

#### 結果

全108例のうち、56例(51.9%)で胆汁培養陽性となった。胆汁培養結果と患者背景の比較では、年齢、ASA-PS、年齢調整Charlson Comorbidity Index、体温、総ビリルビンにおいて有意差を認めた。胆汁から最も多く分離された菌種は、*E. coli* (23.1%)で、24株のうち6株がextended-spectrum beta-lactamase (ESBL)産生*E. coli*であった。その他に薬剤耐性菌は検出されなかった。Verigene結果と胆汁培養結果との比較では、Verigeneの感度は35.7%、特異度は100%であった。ESBL産生*E. coli*は6株中4株(66.7%)で検出された。さらに、複数菌種が培養された検体において、感度は26.1%と低下した。Verigene結果と細菌量との比較においては、胆汁内最大コロニー量が $10^6$ コロニー形成単位(CFU)/mL以上の検体においてVerigeneの感度が有意に上昇した(58.1%)。また、胆汁内最大コロニー量が $10^6$ CFU/mL以上の時、患者の体温は有意に高値であった。さらに、有意差は認めなかったがCRPも高くなる傾向があった。Verigene結果と患者背景の比較では、Verigene陽性例において年齢やCRPが高値になる傾向があったが、いずれにおいても有意差を認めなかった。

#### 考察

われわれのこれまでの研究では、胆汁培養陽性となる症例において、年齢、体温、CRPが高値であると報告していたが、本研究においても同様の結果であった。さらにASA-PSと年齢調整Charlson Comorbidity Indexにおいても有意差を認めたことは新たな知見であった。胆汁から複数菌種が培養された検体においてはVerigeneの感度が低下したが、これはプローブ間のシグナルの相互干渉が原因であると考えた。胆汁内最大コロニー量が $10^6$ CFU/mL以上の検体においてVerigeneの感度が上昇したことから、胆汁内細菌量とVerigeneの感度には相関があると推測された。一方で、菌血症の血液検体を用いた報告と比較すると感度は低かったが、これは検査前の胆汁培養を行わず細菌量が低かったことが原因であると考えた。また、胆汁内最大コロニー量が $10^6$ CFU/mL以上の時には年齢や体温、CRPといった因子が高値であった。これらは胆汁培養が陽性となるリスク因子であるため、胆汁内最大コロニー量が $10^6$ CFU/mL以上の症例は感染性胆道炎であると推察できる。さらにその様な症例ではVerigeneにより迅速に起  
因菌を同定できる可能性があり、臨床的に非常に有用であると考えた。

#### 結語

自動多項目同時遺伝子検査システムVerigene systemは、感染性急性胆道炎患者の迅速起  
因菌同定における新たな方法となる可能性が示唆された。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 715 号	氏 名	渡 邊 隆 太 郎
学位審査担当者	主 査	前 谷 容
	副 査	岡 住 慎 一
	副 査	石 井 良 和
	副 査	狩 野 修
	副 査	松 田 尚 久

### 学位論文の審査結果の要旨 :

急性胆道炎において起因菌と薬剤耐性の同定のために胆汁培養が行われるが、約 5 日を要するため重症度に応じて通常経験的な抗菌薬選択が行われる。薬剤耐性菌の拡大が問題となっており、今後経験的な抗菌薬選択はより困難になると考えられる。本研究では急性胆道炎の起因菌および薬剤耐性遺伝子を同時かつ迅速に同定する自動多項目同時遺伝子検査システム Verigene system を用いて、東邦大学医療センター大橋病院において経験した 108 例の急性胆道炎患者の経皮的、術中、内視鏡的に採取した胆汁中の胆道炎起因菌および薬剤耐性遺伝子を解析し、胆汁培養結果と併せて評価した。108 例中 56 例 (51.9%) で胆汁培養陽性となった。最も多い分離菌種は、*E. coli* (23.1%) で、24 株のうち 6 株が extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) 産生 *E. coli* であった。その他の薬剤耐性菌は検出されなかった。胆汁培養結果を基準とした Verigene の感度は 35.7%、特異度は 100% であった。ESBL 産生 *E. coli* は 6 株中 4 株 (66.7%) で検出された。複数菌種検出検体は単数菌種検出検体より感度はやや不良であった (26.1% vs. 42.4%,  $P=0.264$ )。また、胆汁内最大コロニー量  $\geq 10^6$  コロニー形成単位 (CFU) /mL の検体は、 $<10^6$  CFU/mL 検体と比較して Verigene の感度は高かった (58% vs. 8%,  $P<0.001$ )。Verigene 陽性結果と関連する患者背景因子はなかった。感度がやや低い点が課題であるが、現時点では嫌気性菌を検出できないこと、菌血症の場合と異なり培養を行っていないことも一因と考えられた。とはいえ臨床的意義の高い感染性胆道炎においては胆汁内コロニー量も多いと考えられ、その場合の感度は高くなり有用であること、耐性菌の判定にも有用であることから本製品の急性胆道炎への意義は高いことを示唆した。

2022 年 1 月 25 日に審査委員全員参加のもと学位審査会が開催された。申請者からのプレゼンテーションに続き質疑応答が行われた。審査委員からは、胆嚢炎、胆管炎でのサブ解析は行ったか?背景因子の検討に多変量解析は行わなかったか?コロニー量の多寡の境界を  $10^6$  CFU/mL とした理由は?培養検査で嫌気性菌のみが検出された場合に Verigene の結果をどのように判定したか?現在米国では Verigene の消化管パネルが使えるので、それを使うことができればさらに正確に解析できたのではないか?等の質問、意見が寄せられたが、申請者はこれらに的確に回答した。本研究は Verigene system が感染性急性胆道炎の迅速起因菌同定における新たな方法となる可能性を示した有意義な研究であり、審査委員全員一致で学位に値する研究と結論した。