

最終試験の結果の要旨

| | | | |
|------|-----------|-------|------------------|
| 報告番号 | 総研第 618 号 | 学位申請者 | 三上 裕太 |
| 審査委員 | 主査 | 岡本 康裕 | 学位 博士 (医学・歯学・学術) |
| | 副査 | 小林 裕明 | 副査 家入 里志 |
| | 副査 | 武藤 充 | 副査 上野 健太郎 |

主査および副査の5名は、令和3年5月19日、学位申請者 三上 裕太君に対して面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問) *Ureaplasma* の感染について、卵膜通過性はあるのか。

(回答) 血流を介した経胎盤感染、産道からの上行性感染が主である。

質問) Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) と Chronic Lung Disease (CLD) の違いはなにか。

(回答) BPD は病理学的診断であり、CLD はそれに対応する臨床的診断である。

質問) *Ureaplasma* の慢性肺疾患(CLD)発症に対する寄与の程度は如何ほどであるか。

(回答) CLD は多様な原因または因子で発症しうるが、*Ureaplasma* 感染は原因になりうる。

質問) 自施設における *Ureaplasma* を標的とした治療について述べよ。

(回答) 培養陽性、もしくは特に CLD 発症のハイリスク群と判断した症例を対象とした。培養陽性の確認後、早期に Azithromycin 10mg/kg 静注を1回/日、1週間連日投与した。

質問) LAMP で Primer を6種類必要とするのはなぜか。

(回答) DNA 増幅の基本単位構造において、両端に Loop 構造を構築させるためである。

質問) LAMP は増幅 cycle 数をもって陽性判定が可能であるか。

(回答) 反応が恒温で進むため cycle 数は不明であり、増幅時間と濁度で判定している。

質問) 鼻咽頭での培養陽性検体のうち、6症例は LAMP で検出できていない点に臨床的影響はあるか。

(回答) 6例のうち、2例は非挿管児であり CLD 発症リスクは低く、治療対象とならなかった臨床的影響は乏しい。4例は CLD ハイリスク群である被挿管児であるが、全例で気管吸引液において LAMP で *Ureaplasma* が検出されており、もれなく治療が可能であった。

質問) 気管吸引液において、LAMP のみ、および qPCR のみで陰性であった検体が存在する理由は何と考えるか。

(回答) 明確な理由は不明であり、各々の検査法の限界であると考えている。

質問) 分娩様式により児の感染率に違いはあるか。

(回答) 早産において *Ureaplasma* の感染自体が分娩の結果になっていることが多く、分娩様式により感染率は変化しない。但し、統計学的には経膈分娩の児において保菌率が高いことが知られている。

質問) 正常産児において *Ureaplasma* 感染は臨床的な影響はあるのか。

(回答) 正常産児においては、*Ureaplasma* 感染は極めて稀であり、臨床的影響はないとされている。

質問) 前期破水の有無は、*Ureaplasma* 感染児の割合に影響するか。

(回答) 前期破水症例で *Ureaplasma* 感染児の割合が高いことが知られている。

最終試験の結果の要旨

質問) 研究対象を出生週数 32 週未満とした理由は何か。

(回答) Pilot study として正期産を含めて採取をしたが、出生週数 32 週未満のみで検出されたためである。

質問) 正期産児では感染児が存在しない理由は何か。

(回答) 明確ではないが、早産児の免疫寛容の未熟性の影響と考えられている。

質問) *Ureaplasma* 感染が脳室内出血や未熟児網膜症のリスクとなる理由は何か。

(回答) CLD リスクが交絡因子となり、各疾患のリスクにつながっている可能性が高い。

質問) 予防的 Macrolides 投与による CLD 減少効果は、全例投与を行った研究によるものか。

(回答) 全例投与を行った研究の他、それ以外の RCT 研究も含んだ研究を基にした解析結果である。

質問) 検査体制について説明せよ。

(回答) 培養および LAMP は鹿児島市立病院内で実施し、qPCR は工学部隅田研究室にて実施した。

質問) 各検査のコストと保険適応について説明せよ。

(回答) 培養検査は保険点数が認められており、コストは約 500 円/検体程度である。PCR のコストについては約 2000 円/検体、LAMP は約 1000 円/検体となっているが、いずれも保険適応はない。

質問) 研究対象群における CLD 発症率は如何ほどであるか。

(回答) 厳密な CLD36 の診断基準では 5% 程度の有病率であった。

質問) 菌種により臨床像に違いはあるか。

(回答) 統一的な見解は得られていないものの、研究者の中では *Ureaplasma parvum* の方が病原性が高いと考えられている。

質問) 菌種、血清型により病原性に差はあるか。

(回答) 現時点では統計学的な差は報告されていない。

質問) 採取時期の幅が広いが、採取日齢の違いによる結果への交絡はないか。

(回答) 日齢 1-2 でほとんどの症例が採取されており、検査結果に影響している可能性は低い。

質問) 検出された細菌量が outcome に影響する可能性はあるか。

(回答) 今回の研究結果からは、菌量が CLD リスクの違いに影響する可能性は低いと考える。

質問) *Ureaplasma* 検出法の実臨床への応用はどのような形が望ましいと考えているか。

(回答) CLD を発症する児は全例被挿管児であったため、鼻咽頭検体採取は必須ではない。もれなく検出するためには、可能であれば培養と LAMP もしくは PCR と 2 つの検査法での検出が望ましい。

質問) Macrolides 投与による副反応の報告はあるか。

(回答) 早産に対する Macrolides 投与を行った研究においては、現時点で報告はない。

質問) 国内における *Ureaplasma* の母体臍内保菌率の報告はあるか。

(回答) 妊婦において保菌率は 50-60% 程度であるとの報告が存在する。

質問) 早産児に対する生後 72 時間以降での Macrolides 投与に CLD 予防効果はあるか。

(回答) 生後 72 時間以降での投与に効果がない、という報告は現時点で存在しない。

質問) 早産児に対する全例 Macrolides 投与の、臨床的妥当性について述べよ。

(回答) Macrolides の副反応の可能性もあり、感染児のみへの投与が望ましいと考える。

質問) 臍内保菌妊婦に対する全例 Macrolides 投与は *Ureaplasma* による outcome を改善するか。

(回答) 臍内保菌母体への全例投与は早産予防効果がない。羊水陽性例への投与は早産を減少させる。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。