

論文審査の結果の要旨

氏名：明 神 翔 太

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Interventions for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* gastroenteritis and risk of hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study

(腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子を検討する症例対照研究)

審査委員：(主 査) 教授 早 川 智

(副 査) 教授 越 永 從 道 教授 阿 部 雅 紀

教授 中 嶋 秀 人

明神翔太氏により、提出された学位申請論文は腸管出血性大腸菌 (STEC) に対する抗菌薬治療介入についての臨床的研究である。STEC は赤痢菌が産生する志賀毒素類似のベロ毒素を産生し、激しい腹痛、水様性の下痢、血便を特徴とし、特に、小児や老人では、溶血性尿毒症や脳症を来すことがある。O157 が最も多いが、他にも O26、O111、O128 および O145 等が知られている。しかし、単一施設では多数の症例を解析することは困難である。そこで明神氏は感染症発症動向調査 (NESID) に登録されたデータから、本邦における 2 年間 7760 例という数多くの症例から、抗菌薬投与と止痢剤投与の意義を検討した。STEC 感染症患者 7760 例のうち、HUS 患者 182 例と HUS 非発症者 910 例を対象とし、届け出医師に質問票を送付、回収できた 451 例に対し、詳細に解析を行った。その結果、抗菌薬、特にホスホマイシンは HUS の発症予防効果があるのに対し、止痢剤は逆に予後を悪化させる可能性があることを見出した。止痢剤の投与が STEC による溶血性尿毒症症候群 HUS に対し悪影響を及ぼすことは以前より指摘されていたが、実際に多数の症例を用いてこれを明らかにし、国際的に評価の高い英文誌に掲載されていることは評価できる。この内容について、異なった作用機序を有する止痢剤の差異や、基礎疾患など他の予後因子、抗菌薬の種類と投与時期そして投与経路などに関する質問がなされた。さらに、新たな治療戦略となるプロバイオティクス投与と評価の適切性、そしてさらなる発展性について質問がなされ、発表者は適切に回答した。申請者が有効性を明らかにしたホスホマイシンはわが国で開発された独自性の高い抗菌薬であるが、抗菌力が弱く、適応となる細菌も限られるため、感染症診療で first line として投与される機会は少ない。しかし、以前よりプラチナ系抗がん剤の尿細管毒性予防に使われるなど、腎保護作用があり、新たな創薬のシーズとなる可能性がある。最後に本研究は登録症例を対象とした解析であり、さらに疑問点を追求するには研究者自身がベンチワークで菌の性状や遺伝的背景、さらにプロバイオティクスによる腸内フローラや粘膜免疫の変化を解析することが提案された。今後の発展の可能性はあるものの論文内容自体は極めて優れたものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 5 年 2 月 22 日