HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	胆道再建手術における術前胆汁培養結果に基づいた周術期抗菌薬投与の有用性に関する無作為化比較試験 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岡村, 国茂
Description	配架番号：2432
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13376号
Issue Date	2018-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72399
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kunishige_Okamura_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

（様式 16）

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　岡村　国茂

	主査	准教授	神山　俊哉
審査担当者	副査	教授	坂本　直哉
	副査	教授	本間　明宏
	副査	教授	渥美　達也

学 位 論 文 題 名

胆道再建手術における術前胆汁培養結果に基づいた周術期抗菌薬投与の有用性に関する無作為化比較試験
（Randomized controlled trial of perioperative antimicrobial therapy based on the results of preoperative bile cultures in patients undergoing biliary reconstruction）

本研究は、胆道再建を伴う肝胆膵手術において術前胆汁培養に基づく治療的抗菌薬の有用性を検証する臨床研究である。申請者は、胆道再建を伴う肝胆膵手術において術前胆汁培養からの検出菌を標的とした治療的抗菌薬の使用により SSI 発生率を抑えることが可能か randomized controlled trial（RCT）を行い、検証した。この臨床試験は 2008 年 8 月から 2013 年 3 月まで北海道大学病院消化器外科 II において実施された。術前胆汁外瘻にて胆汁培養が採取可能で、胆道再建を伴う肝胆膵手術（胆道再建を伴う肝切除術、膵頭十二指腸切除術、肝外胆管切除術、肝膵同時切除術）を施行する予定の患者を対象とした。対象は術前胆汁培養で検出された菌すべてに感受性がある治療的抗菌薬を使用する群（targeted group）と第 2 世代セファロスポリン系である cefmetazole を予防的抗菌薬として使用する群（standard group）とに無作為に 1 : 1 に割り付けを行い、術後 30 日以内の SSI 発生率を比較検討した。本研究には、計 126 例の患者が登録され、手術を行わなかった各群 1 例ずつを除外した各 62 例の患者に対して intention-to-treat 分析を用いて評価を行った。その結果、SSI 発生率は standard group と比較して targeted group で有意に低く（43.5% vs 71.0%、p=0.002）、治療的抗菌薬の有効性が示唆された。術式別の SSI 発生率では胆道再建を伴う肝切除術（41.7% vs 73.1%、P=0.025）と膵頭十二指腸切除術（36.8% vs 89.5%、P=0.001）で targeted group の SSI の発生率が有意に低いという結果であった。術前胆汁から *Enterococcus* 属が検出した場合、targeted group で SSI の原因菌となることは少なく、予防的抗菌薬では標的としていなかった *Enterococcus* 属を治療的抗菌薬でカバーしたことが、SSI の発症を抑制できた要因の一つとして考えられた。本研究は、周術期の治療的抗菌薬の有用

性を証明したはじめての RCT であり、肝胆膵領域手術における SSI の予防において意義のある結果と考えられる。

学位論文内容の発表後，副査 渥美達也教授より胆道感染および術前胆管炎症例の取り扱いに関する質問があった。これに対して申請者は、胆管内に細菌が存在するだけでは感染は成立しておらず、胆管炎と診断するには急性胆管炎の診断基準をみたす必要があること、また、本試験では術前の胆管炎は除外対象ではないが、胆管炎が治癒してから手術を行ったと回答した。副査 坂本直哉教授より targeted group における抗菌薬の使用状況に関する質問があった。これに対して申請者は、*Enterococcus faecalis*、*Pseudomonas aeruginosa*、その他のグラム陰性桿菌に対して piperacillin を使用する頻度が最も多く、*Enterococcus faecium* に対して vancomycin を併用することも比較的多かったと回答した。副査 本間明宏教授より実臨床で問題となる術後在院日数および targeted group で standard group より死亡数が多かったことに関して質問があった。これに対して申請者は、術後在院日数は両群で有意な差がなく、術後の主な死亡原因は術中の大量出血や術後の門脈・肝静脈血栓による肝不全で、必ずしも感染が原因となっていなかったと回答した。主査 神山俊哉准教授より、データを解析する上で胆道を再建していない試験開腹術の症例は除外して評価すべきであったのではないかと質問があった。これに対して申請者は、試験開腹術の症例を除いた解析でも SSI 発生率の有意差は同様の結果であったが、今回は治療方針を比較検討するという目的で、脱落症例も含めて解析する intention-to-treat 分析を用いて評価したと回答した。

この論文は、胆道再建を必要とする疾患に対する今後の治療体系に大きな影響を与え、治療成績の向上に寄与することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに充分な資格を有すると判定した。