



Title	口腔外科手術における新たな予防的抗菌薬投与戦略の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	山神, 彰
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第16112号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93748
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Akira_Yamagami_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学）氏 名 山 神 彰

審査担当者	主 査	教 授	小 林 正 紀
	副 査	教 授	大 西 俊 介
	副 査	准教授	武 隈 洋
	副 査	講 師	鳴 海 克 哉

学 位 論 文 題 名

口腔外科手術における新たな予防的抗菌薬投与戦略の開発

博士学位論文審査等の結果について（報告）

薬剤耐性菌の拡大は世界的な問題となっており、セファロスポリン系抗菌薬をはじめとする抗菌薬の使用量削減が強く求められている。本研究では、口腔外科手術における予防的抗菌薬投与の最適化を目指し、疫学的手法により医療者の判断を支援するツールの開発を試みた。

1. 口腔外科手術における手術部位感染予防抗菌薬変更の効果検証：中断時系列分析

抜歯手術における手術部位感染（Surgical site infection; SSI）予防抗菌薬を経口セファロスポリン系抗菌薬セフカペンピボキシル（Cefcapene-pivoxil; CFPN-PI）からペニシリン系抗菌薬アモキシシリン（Amoxicillin; AMPC）へ変更した効果を評価することを目的に、抗菌薬ガイドラインに着目し、中断時系列分析の手法により調査した。

2つのガイドライン（JAID/JSC 2014 および JSC/JSS ガイドライン）を介入とした分節回帰モデルに適用し、感染性合併症発現率の変化を評価した。CFPN-PIの抗菌薬使用日数（Days of therapy; DOT）は経時的に減少した〔4893.6（A期間：2014.3-2014.11）, 3856.4（B期間：2014.12-2016.3）, 2293.9（C期間：2016.4-2020.3）〕。一方、AMPCのDOTは対象期間において増加した〔1379.7（A期間）, 3236.3（B期間）, 4597.8（C期間）〕。全期間で合併症発現率は3.2%で、介入前後で有意差を認めなかったが、月当たりの抗菌薬費用（円）は経時的に減少した〔905.3（A期間）, 788.7（B期間）, 614.0（C期間）〕。以上より、ガイドライン発表以降、予防的抗菌薬はCFPN-PIからAMPCへ切り替わり、合併症発現率の増大なく抗菌薬費用を低減させることを示した。

2. 口腔外科手術における手術部位感染予測モデルの開発

薬剤耐性菌の拡大は予防的抗菌薬投与の是非についても再考を迫られることとなる。そこで、SSI 発生を支配する因子の同定、ならびに臨床応用を目的に下顎埋伏智歯（Lower third molar; L3M）手術後の SSI 予測モデルの開発を試みた。

1 で得られた症例コホートを対象とし、コホート内症例対照研究を実施した。調査項目は既報に基づき選択し、欠損値を多重代入法により補完した。全ての予測変数をロジスティック回帰モデルに適合させた後、後退的選択法により重要な因子のみを保持させた。加えて、SSI のリスクを変化させる要因の組み合わせを評価するため、決定木分析を実施した。最終モデル [Pell & Gregory (PG) 分類 (I, II, III/A, B, C)、術者の経験年数 (<3 年、3-10 年、>10 年)、両側 L3M の同時抜歯] の識別能は良好であった (C-statistics 0.72; 95%CI, 0.67-0.75)。較正能を示す較正プロット、Hosmer-Lemeshow 検定 (P=0.12) および Brier スコア (0.18) は優れた結果を示した。決定木分析では、PG 分類 B 以上で、かつ両側 L3M を同時抜歯した患者が最もリスクが高いことが示された。

3. 口腔外科手術における手術部位感染予測モデルの外部検証および臨床的有用性評価

2 で開発した予測モデルの外部検証を目的に、モデル開発時と異なる時点の患者（検証コホート）を対象に、時間的可搬性を評価した。さらに、L3M 手術において予防的抗菌薬を受けていない患者（非抗菌薬コホート）を対象に、臨床的有用性を評価した。

前述の 2 コホートに対し、2 で開発した予測モデルを適用し、モデルの更新（再較正）を行った。臨床的有用性の評価は決定曲線分析にて行った。モデルの識別能力は、検証コホートで許容 (C-statistics 0.67; 95%CI: 0.62-0.71)、非抗菌薬コホートで良好 (C-statistics 0.71; 95%CI: 0.63-0.79) であった。モデルの較正は、いずれのコホートも優れた結果を示した [検証コホート: Harrell の E_{max} <0.01、Spiegelhalter の z 検定 (P=0.99)、非抗菌薬コホート: Harrell の E_{max} =0.27、Spiegelhalter の z 検定 (P=0.92)]。決定曲線分析の結果、既存の治療戦略（全患者に予防的抗菌薬を投与する／しない）よりも、予測モデル使用による便益が大きいことが示された。本研究により、開発した予測モデルの予測性能は良好であり、その臨床的有用性が示された。

これを要するに、著者は、口腔外科手術における予防的抗菌薬投与において新たな知見を得た。これらの成果は、薬剤耐性菌の発現抑制に貢献しうると考える。よって著者は、北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。