



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16112
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96099
Type	doctoral thesis
File Information	Akira_Yamagami.pdf



博士学位論文

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

北海道大学大学院生命科学院
臨床薬学専攻
臨床薬剤学研究室

山神 彰

令和 6 年 9 月

目次

序論	1
第一章 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	
第一節 緒言	4
第二節 方法	
第一項 研究デザイン	6
第二項 評価項目の定義	6
第三項 統計解析	7
第四項 倫理承認声明	8
第三節 結果	
第一項 患者背景	11
第二項 抗菌薬使用量	15
第三項 抗菌薬費用	19
第四項 臨床転帰	21
第四節 考察	28
第五節 結論	32

第二章 口腔外科手術における手術部位感染予測モデルの開発

第一節 緒言 33

第二節 方法

 第一項 研究デザイン 34

 第二項 評価項目の定義 36

 第三項 統計解析 36

 第四項 倫理承認声明 39

第三節 結果

 第一項 患者背景 40

 第二項 多変量解析 45

 第三項 Decision tree 分析 56

第四節 考察 58

第五節 結論 63

第三章 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

第一節 緒言	64
第二節 方法	
第一項 研究デザイン	65
第二項 サンプルサイズ	65
第三項 統計解析	66
第四項 倫理承認声明	67
第三節 結果	
第一項 患者背景	68
第二項 予測モデルの外部検証	75
第三項 決定曲線分析	81
第四節 考察	82
第五節 結論	85
総括	86
参考論文	88
論文目録	97
謝辞	98

略語表

本論文においては以下の略語を用いた。

AMPC	Amoxicillin
AMR	Antimicrobial resistance
ASA	American society of anesthesiologists
BMI	Body mass index
CDC	Centers for disease control and prevention
CFPN-PI	Cefcapene-pivoxil
CHAID	Chi-squared automatic interaction detection
CI	Confidence interval
CLDM	Clindamycin
C-statistics	Concordance statistics
DOT	Days of therapy
DT	Decision tree
FCS-P	Fully conditional specification with predictive mean matching
IE	Infective endocarditis
LP	Liner predictor
MAR	Missing at random
MCAR	Missing completely at random
MIC	Minimum inhibitory concentration
NB	Net benefit
NMAR	Not missing at random
NNT	Number needed to treat
OR	Odds ratio

SSI	Surgical site infection
TRIPOD	Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis
VIF	Variance inflation factors
χ^2	Chi-squared

序 論

薬剤耐性（Antimicrobial resistance; AMR）は世界的に取り組むべき大きな問題である。薬剤耐性は一般に、抗菌薬の不適切な使用や低用量曝露によって生じる。広域抗菌薬は「選択圧」として作用することにより、薬剤耐性菌以外の細菌を減少させ、薬剤耐性菌を相対的に増加させる¹⁾。したがって、想定する病原細菌に対してより狭域な抗菌スペクトルを有する抗菌薬を選択することが耐性菌の制御につながるといえる。また、AMR の発生と抗菌薬使用量には正の相関が認められる²⁾ことから、抗菌薬の使用量削減も重要な課題である。このような背景から、日本政府は 2016 年に「AMR 対策アクションプラン(2016-2020)」を宣言した。本アクションプランによると、わが国は諸外国に比して経口のセファロスポリン系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬、そしてマクロライド系抗菌薬など広域抗菌薬の使用量が多いことから、これら薬剤について 2020 年の人口 1,000 人当たりの 1 日当たりの使用量を 2013 年の水準から 50%削減することが成果指標の一つに示された³⁾。

しかしながら、日本の歯科領域においては、2019 年まで依然として経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量が抗菌薬を種類別に分類したなかで最多であり、抗菌薬使用量の削減もわずかである^{4,5)}。したがって、AMR 対策に基づく抗菌薬適正使用の推進は捗々しくない。

抗菌薬適正使用が進まない背景には、歯科領域における抗菌薬使用に関するエビデンスが乏しいことが課題として挙げられる。これらエビデンスの創出が抗菌薬適正使用を推進し、AMR 対策を実践するものと考え、口腔外科手術における新たな予防的抗菌薬投与戦略に関する調査に着手した。

これまで、歯科領域における手術部位感染（Surgical site infection; SSI）

の予防に汎用されてきた経口第 3 世代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) とより狭域な抗菌スペクトルを有するペニシリン系抗菌薬アモキシシリン (Amoxicillin; AMPC) の SSI 予防効果を比較してきた⁶⁾。また、予防的抗菌薬としての CFPN-PI の使用が SSI 発生の有無に寄与したか否か検証するために、SSI 発生に影響する要因分析 (ロジスティック回帰分析による多変量解析) を実施した。その結果、CFPN-PI の使用、および術後入院が SSI 発生に関連する独立した因子として抽出された。術後入院は既往疾患、手術侵襲の大きさ、そして麻酔管理などを考慮して決定されるため、SSI 発現リスクが高いと考えられた。以上より、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI に対して AMPC が CFPN-PI よりも予防効果に優れることが見出された⁶⁾。

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、疫学的手法により予防的抗菌薬の是非について医療者の判断を支援するツールの開発を試みた。はじめに前述の先行研究⁶⁾の結果に基づき、実際に抜歯手術における予防的抗菌薬を CFPN-PI から AMPC へ変更した効果を調査した。次に、SSI 発生を支配する因子の同定、ならびに臨床応用を目的として、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 予測モデルを開発した。最後に、開発した予測モデルの一般化可能性、ならびに臨床的有用性の評価を目的として、予測モデルの外部検証と決定曲線分析を行った (Figure 1)。

これらの検討により、新たな知見を得たため、以下に論述する。

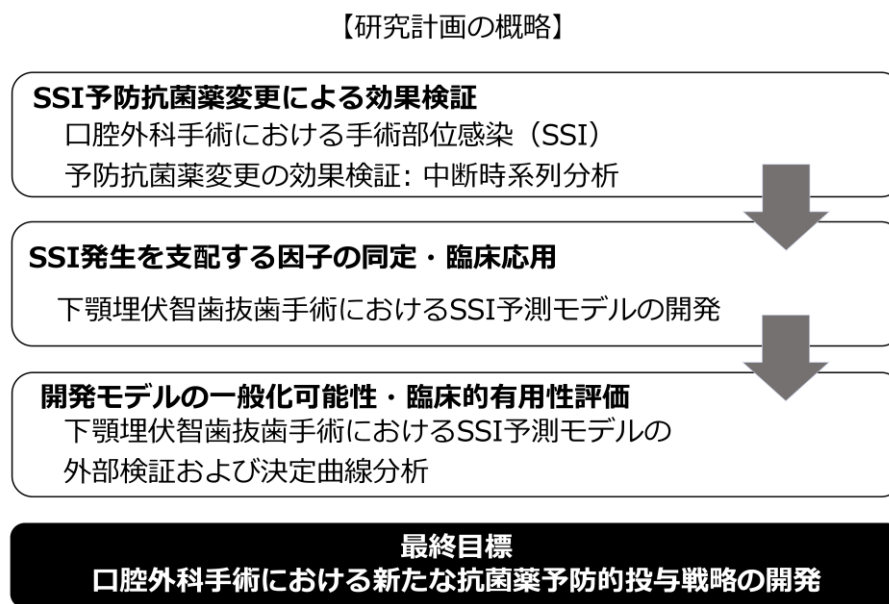


Figure 1. Research project of this study.

第一章 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

第一節 緒言

2014 年 12 月、日本感染症学会と日本化学療法学会は、診療ガイドライン（JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014; JAID/JSC 2014 ガイドライン）を改訂し、歯性感染症に対して、ペニシリン系抗菌薬が第一選択薬であることをはじめて掲載した⁷⁾。JAID/JSC 2014 ガイドラインは 2016 年 4 月に再度改訂されたが、推奨抗菌薬は一貫して同じであった。また、2016 年 4 月、日本化学療法学会と日本外科感染症学会は、診療ガイドライン（術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン; JSC/JSS ガイドライン）を発表し、歯科領域においては、ペニシリン系抗菌薬が第一選択薬であることが掲載された⁸⁾。いずれのガイドラインにおいても、ペニシリンアレルギーのある患者を除き、第一選択薬に AMPC が推奨された。

「AMR 対策アクションプラン（2016-2020）」の宣言以降、様々な施設における歯科を対象とした経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量削減や AMPC の使用量増加の取り組みと臨床転帰の関係を評価した研究報告が散見されるようになった^{9,10)}。前述の先行研究⁶⁾の結果を含め、これらの研究結果は歯科領域において AMPC の使用を支持する一方、後ろ向き観察研究に限られたものであった。後ろ向き観察研究は、交絡因子を完全には制御できないため因果関係を証明することが困難であり、一般的に弱いエビデンスと考えられている。したがって、予防的抗菌薬の変更による影響を評価するためには、多角的な評価が必要となる。

準実験的研究として、中断時系列分析¹¹⁾は観察的アプローチを用いて因果従属性の推定を可能にし、介入の影響を評価するために用いられる。また、これまで公衆衛生的介入の評価に対して一般的に使用されてきた解析手法である¹²⁾。さらに、時系列に沿った分析により、「AMR 対策アクションプラン（2016-2020）」が抗菌薬の処方と臨床転帰をどのように改善したかを明らかにすることで、AMR のさらなる抑制を可能にすると考えた。

そこで、歯科領域を対象とした抗菌薬に関わるガイドライン（JAID/JSC 2014 ガイドライン、JSC/JSS ガイドライン）が抗菌薬処方に影響を及ぼすことに着目し、中断時系列分析の手法により抗菌薬処方、臨床転帰ならびに費用対効果に対する各ガイドラインの影響を評価した。

第二節 方法

第一項 研究デザイン

中断時系列分析を用いた後ろ向き観察研究を実施した。対象患者は、北海道大学病院歯科の外来患者とした。対象期間は 2013 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日とした。選択基準は、抜歯手術当日に経口抗菌薬が処方された患者とし、評価期間中の全患者の (1) 患者背景 (年齢、性別)、(2) 抜歯の種類 (普通歯または埋伏智歯)、(3) 抗菌薬処方情報 (抗菌薬の種類、投与レジメン、投与期間、抗菌薬費用) について収集した。AMPC の処方については、投与レジメンと医療記録に基づき、感染性心内膜炎 (Infective endocarditis: IE) に対する予防的使用を特定した。なお、除外基準は設定しなかった。

第二項 評価項目の定義

主要評価項目は、抜歯手術後の感染性合併症発生率の変化とした。感染性合併症は、抜歯手術における抗菌薬の予防効果に関するシステマティックレビュー¹³⁾に基づき、手術部位感染 (Surgical site infection; SSI) およびドライソケットの発生と定義した。ドライソケットとは抜歯後の歯窩が血餅で満たされずに、激しい痛みや悪臭を生じる症状をいう。感染性合併症については、2 つの要件を定義した。第一に、米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) による SSI 予防のためのガイドライン¹⁴⁾に基づき、抜歯手術後 30 日以内に発生したもの、第二に、Clavien-Dindo 分類のグレード 2 以上の事象発生、すなわち治療目的で抗菌薬が追加処方されたこととした¹⁵⁾。抜歯手術は普通歯抜歯と埋伏智歯抜歯の両方を含むものと定義した。副次評価項目は、抜歯手術を行った患者における抗菌薬使用の処方情報と

抗菌薬費用の変化とした。歯科領域で汎用されてきた経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬から、JAID/JSC 2014 および JSC/JSS ガイドラインで推奨されている AMPC への切り替えを評価するため、CFPN-PI と AMPC に焦点を当て解析を行った。抗菌薬の消費量データは治療日数（Days of therapy; DOT）に換算した。分母は 1 ヶ月あたりの歯科の対象外来患者総数とし、分子は各予防的抗菌薬の 1 ヶ月あたりの抗菌薬使用日数の合計を示した。DOT は以下の式で示される：

$$DOT = \frac{\text{Total number of days on antimicrobial use}}{\text{Total number of eligible outpatients in dentistry}} \times 1,000$$

費用はすべて日本円で算出した。月間総費用は、その月に処方されたすべての抗菌薬の薬価の合計を、該当月の対象患者数で割って算出した。薬価の変動については、先行研究¹⁶⁾に基づき、各年の薬剤（先発品、後発品の両方）ごとの平均薬価を 2020 年の対応する平均薬価に設定することで調整した。

第三項 統計解析

調査期間中の各イベント（感染性合併症と SSI）発生率の変化を推定するために分節回帰モデルを適用した。JAID/JSC 2014 ガイドラインは 2014 年 12 月に、JSC/JSS ガイドラインは 2016 年 4 月に公表されており、それぞれの公表月を中断時系列分析の介入として割り当てた。アウトカムデータに自己相関、季節性、そして定常性の調整がないことを JMP Pro 15.2.0 ソフトウェア（SAS Institute Inc., Cary, NC）を使用して確認した。自己相関は過去と未来の相関をとったもの、季節性は年単位の自己相関（周期性）、そして定常性はデータの水準やばらつき、自己相関の関係が時点によらず一定であるデータをいう。中断時系列分析

には SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用い、ポアソン回帰を行った。中断時系列分析に関する情報は Table 1, 2 と Figure 2 に示す。抗菌薬の処方率の変化を評価するために、各分節期間における抗菌薬の DOT と月ごとの費用を比較した。連続変数は t 検定を用いて比較し、R 統計ソフト (version 4.1.1, R Core Team, Vienna, Austria) を用いて解析した。統計的有意性は $P < 0.05$ とした。

第四項 倫理承認声明

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」を遵守し、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会にて承認 (承認番号 019-0148) を受け、ヘルシンキ宣言に従って実施した。

Table 1. Equation of the segmented regression model.

Equation	$E (Y/N_t) = \beta_0 + \beta_1 * \text{time}_t + \beta_2 * \text{intervention } 1_t + \beta_3 * \text{time after intervention } 1_t + \beta_4 * \text{intervention } 2_t + \beta_5 * \text{time after intervention } 2_t$
----------	---

Table 2. Parameter of equation.

Parameter	Meaning
Y	the number of events
N	the number of patients who were administrated antibiotics after tooth extraction
β_0	baseline level of infectious complications at time 0
β_1	slope before implementation of the JAID/JSC 2014 guidelines
Time	trend in the rate of infectious complications prior to implementation of the JAID/JSC 2014 guidelines
β_2	change in level immediately after implementation of the JAID/JSC 2014 guidelines
Intervention 1	indicates whether the JAID/JSC 2014 guidelines were implemented at the time
β_3	slope following implementation of the JAID/JSC 2014 guidelines
Time after intervention 1	the number of months that passed since the implementation of the JAID/JSC 2014 guidelines
β_4	change in level immediately following the implementation of the JSC/JSS guidelines
Intervention 2	indicates whether the JSC/JSS guidelines were implemented at the time
β_5	slope after implementation of the JSC/JSS guidelines
Time after intervention 2	the number of months that passed since the implementation of the JSC/JSS guidelines

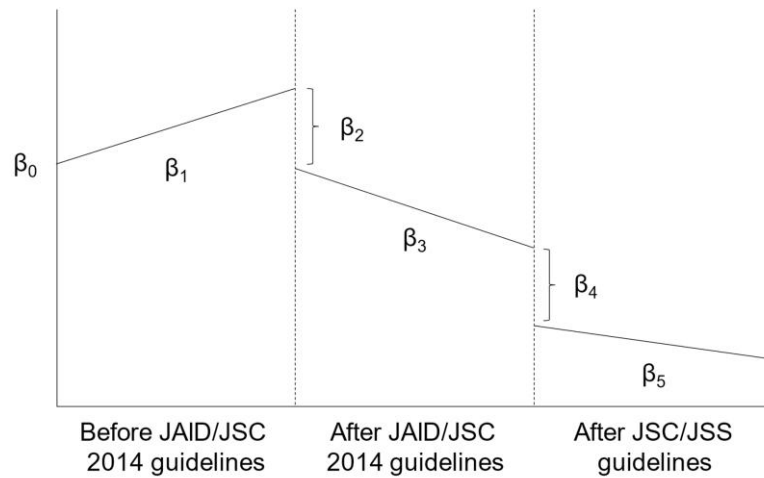


Figure 2. Graphical illustration of interrupted regression analysis.

JAID/JSC 2014 guidelines: Clinical practice guidelines revised in 2014 developed by the Japanese Association for Infectious Disease and Japanese Society of Chemotherapy. JSC/JSS guidelines: Clinical practice guidelines developed by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society for Surgery. The JAID/JSC 2014 guidelines were implemented in December 2014, and the JSC/JSS guidelines were published in April 2016. β_0 is the baseline level of infectious complications at time 0. β_1 is the slope prior to the implementation of the JAID/JSC 2014 guidelines. β_2 is the change in level immediately following the implementation of the JAID/JSC guidelines. β_3 is the slope following the implementation of the JAID/JSC 2014 guidelines. β_4 is the change in level immediately following the implementation of the JSC/JSS guidelines. β_5 is the slope following the implementation of the JSC/JSS guidelines.

第三節 結果

第一項 患者背景

区分された期間における患者背景を Table 3 に示す。JAID/JSC 2014 ガイドライン以前は、抜歯手術に占める埋伏智歯の割合が 34.9% (1,684/4,831) であり、JAID/JSC 2014 ガイドライン以降の 40.1% (1,719/4,283)、および JSC/JSS ガイドライン以降の 40.5% (3,532/8,711) と比較して少なかった。その他の項目は、各区分期間において有意な差がなかった。AMPC、CFPN-PI とともに、患者背景、処方情報は同様であった (Table 4)。

Table 3. Information of eligible patients.

	Before JAID/JSC 2014 guidelines (April 2013 - November 2014)	After JAID/JSC 2014 guidelines (December 2014 - March 2016)	After JSC/JSS guidelines (April 2016 - March 2020)
Number of patients	4,831	4,283	8,711
Age (year)	39 [3, 94]	39 [2, 94]	43 [4, 99]
Gender (Women)	2,856 (59.1 %)	2,538 (59.3%)	5,066 (58.2 %)
Impacted third molars	1,684 (34.9 %)	1,719 (40.1 %)	3,532 (40.5 %)
Hospitalization after tooth extraction	975 (20.2 %)	894 (20.9 %)	1,820 (20.9 %)

JAID/JSC 2014 guidelines: clinical practice guidelines revised in 2014 developed by the Japanese Association for Infectious Disease and Japanese Society of Chemotherapy. JSC/JSS guidelines: clinical practice guidelines developed by the Japanese Society of Chemotherapy and Japanese Surgical Society. DOT: Days of therapy

Table 4. Information for (a) amoxicillin and (b) cefcapene-pivoxil.

	Before JAID/JSC 2014 guidelines (April 2013 - November 2014)	After JAID/JSC 2014 guidelines (December 2014 - March 2016)	After JSC/JSS guidelines (April 2016 - March 2020)
(a) Antibiotic profile			
DOT (mean $\pm$ SD)	1,379.7 $\pm$ 358.4	3,236.3 $\pm$ 787.6	4,597.8 $\pm$ 809.3
Background of eligible patients			
Number of patients	796	1,463	5,389
Age (year)	40 [4, 94]	41 [3, 94]	43 [5, 99]
Gender (Women)	447 (56.2 %)	841 (57.5 %)	3,110 (57.7 %)
Impacted third molars	276 (34.7 %)	637 (43.5 %)	2,273 (42.2 %)
Prophylactic use for IE	42 (5.3 %)	45 (3.1 %)	137 (2.5 %)
Prescription profile on the day of operation			
Regimen: 250 mg thrice a day	725 (86.8 %)	1,396 (95.4 %)	5,139 (96.1 %)
Duration for antibiotics (Day, median, range)	3 [1.0, 35.0]	3 [1.0, 21.0]	3 [1.0, 47.0]

(Continue)

	Before JAID/JSC 2014 guidelines (April 2013 - November 2014)	After JAID/JSC 2014 guidelines (December 2014 - March 2016)	After JSC/JSS guidelines (April 2016 - March 2020)
(b) Antibiotic profile			
DOT (mean $\pm$ SD)	4,893.6 $\pm$ 475.8	3,856.4 $\pm$ 485.8	2,293.9 $\pm$ 1,032.3
Background of eligible patients			
Number of patients	3,713	2,575	2,864
Age (year)	38 [6, 92]	38 [6, 92]	41 [6, 94]
Gender (Women)	2,228 (60.0 %)	1,541 (59.9%)	1,697 (59.3 %)
Impacted third molars	1,318 (35.5 %)	1,004 (39.0 %)	1,139 (39.8 %)
Prescription profile on the day of operation			
Regimen: 100 mg thrice a day	3,678 (99.1 %)	2,553 (99.1 %)	2,836 (99.0 %)
Duration for antibiotics (Day, median, range)	4 [1.0, 8.0]	3 [1.0, 36.0]	3 [1.0, 45.0]

JAID/JSC 2014 guidelines: Clinical practice guidelines revised in 2014 developed by the Japanese Association for Infectious Disease and Japanese Society of Chemotherapy. JSC/JSS guidelines: Clinical practice guidelines developed by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Surgical Society. DOT: Days of therapy. IE: Infective endocarditis.

第二項 抗菌薬使用量

2013 年 4 月から 2020 年 3 月までの間に 17,825 人の患者を対象とした。処方された抗菌薬は AMPC と CFPN-PI が大部分を占めた。AMPC の DOT は経時的に増加傾向を示した (Figure 3A)。また、AMPC の平均 DOT は、JAID/JSC 2014 ガイドラインの施行後に増加し [1379.7 DOTs/1,000 人 (2013 年 3 月～2014 年 11 月) から 3236.3 DOTs/1,000 人 (2014 年 12 月～2016 年 3 月) ; $P<0.01$]、JSC/JSS ガイドラインの施行後さらに増加した [3236.3 DOTs/1,000 人 (2014 年 12 月～2016 年 3 月) から 4597.8 DOTs/1,000 人 (2016 年 4 月～2020 年 3 月) ; $P<0.01$] (Table 4a)。

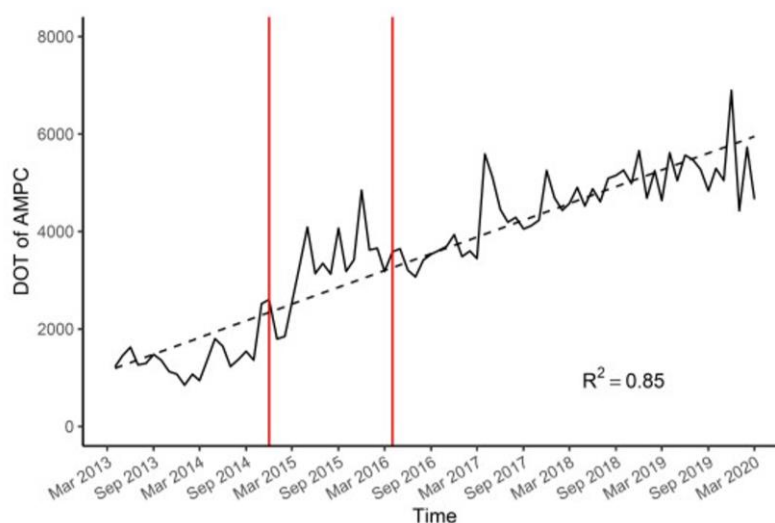


Figure 3A. DOT of amoxicillin.

The DOT of AMPC was recorded for each month in eligible patients (solid line). The red vertical lines indicate December 2014 and April 2016, respectively. An approximate straight line was added as a visual guide.

DOT, days of therapy. AMPC, amoxicillin. R^2 , coefficient of determination

一方、CFPN-PI の DOT は経時的に減少傾向を示した (Figure 3B)。CFPN-PI の平均 DOT は、JAID/JSC 2014 ガイドラインの実施後に減少し [4893.6 DOTs/1,000 人 (2013 年 3 月～2014 年 11 月) から 3856.4 DOTs/1,000 人 (2014 年 12 月～2016 年 3 月) ; $P<0.01$]、JSC/JSS ガイドラインの施行後さらに減少した [3856. 4 DOTs/1,000 人 (2014 年 12 月～2016 年 3 月) から 2293.9 DOTs/1,000 人 (2016 年 4 月～2020 年 3 月) ; $P<0.01$] (Table 4b)。

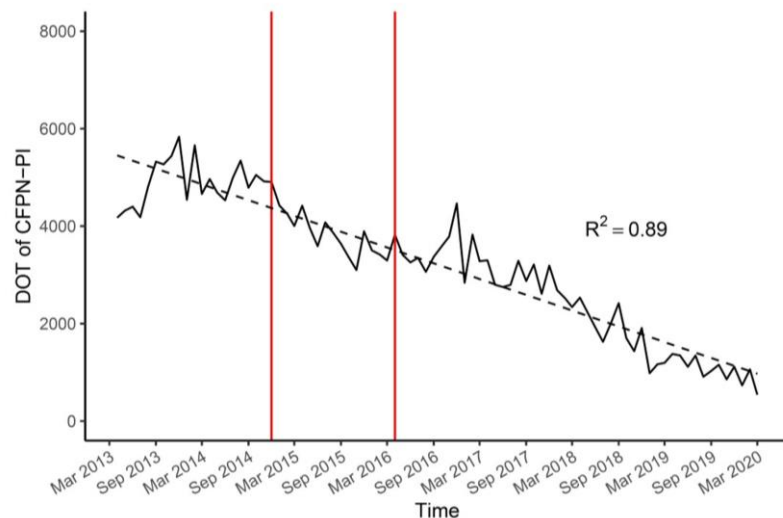


Figure 3B. DOT of cefcapene-pivoxil.

The DOT of CFPN-PI was recorded for each month in eligible patients (solid line). The red vertical lines indicate December 2014 and April 2016, respectively. An approximate straight line was added as a visual guide.

DOT, days of therapy. CFPN-PI, cefcapene-pivoxil. R^2 , coefficient of determination.

フルオロキノロン系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の DOT は経時的に減少したが、リンコマイシン系抗菌薬は増加傾向を示した。リンコマイシン系抗菌薬にはクリンダマイシン（Clindamycin; CLDM）単剤が含まれる。β-ラクタム系抗菌薬（AMPC と CFPN-PI を除く）とその他の抗菌薬の DOT は一定であった（Figure 3C）。

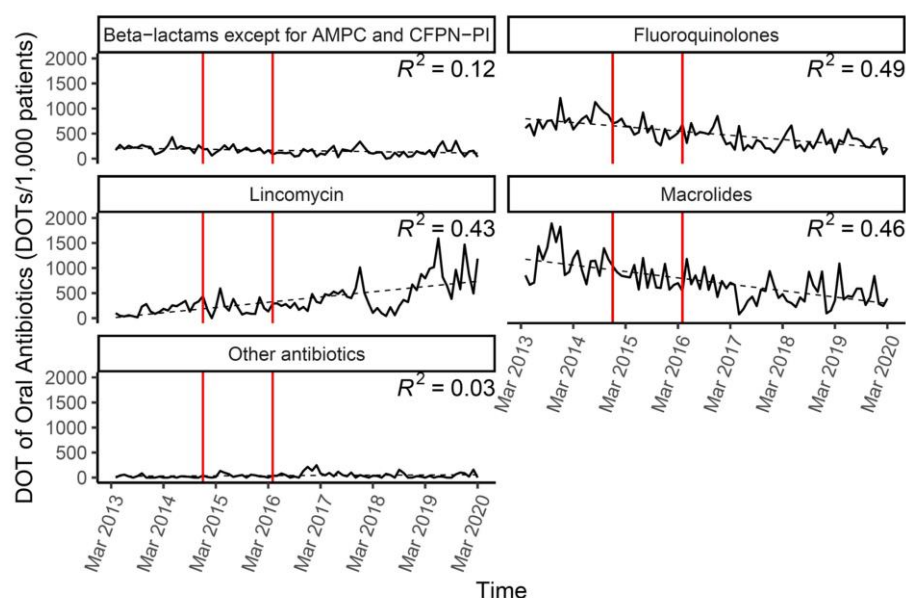


Figure 3C. DOT of antibiotics except for amoxicillin and cefcapene-pivoxil.

The DOT of antibiotics, except for AMPC and CFPN-PI, was recorded for each month in eligible patients (solid line). The red vertical lines indicate December 2014 and April 2016, respectively. An approximate straight line was added as an eye guide. Lincomycin is only a clindamycin.

DOT, days of therapy. AMPC, amoxicillin. CFPN-PI, cefcapene-pivoxil. R^2 , coefficient of determination.

抗菌薬投与レジメンは、大部分が AMPC: 250 mg × 3 回、CFPN-PI: 100 mg × 3 回であった (Table 4)。抗菌薬投与期間の中央値は、ガイドラインに関わらずいずれも 3 日間であった。一方、抗菌薬投与期間の最大値は、JAID/JSC 2014 ガイドライン以前において 35 日間、JAID/JSC 2014 ガイドライン以降において 21 日間、そして JSC/JSS ガイドライン以降において 47 日間と中央値からの乖離が認められた。AMPC 群では、抗菌薬投与期間が 10 日を超えた症例が 9 例あった。5 例は過去の歯性感染による炎症の緩和を目的としたものであり、4 例は医療記録に目的の記載がなかった。CFPN-PI では、抗菌薬投与期間が 10 日を超えた症例が 3 例あった。1 例は次回の手術で使用する抗菌薬の処方が含まれており、2 例は医療記録に記載がなかった。

第三項 抗菌薬費用

AMPC の平均薬価は、AMPC カプセル 250mg で 10.03 円/カプセル、AMPC 細粒 100mg/g で 9.0 円/g であった。CFPN-PI の平均薬価は、CFPN-PI 細粒小児用 100mg/g で 116.3 円/g、CFPN-PI 錠 100mg で 35.95 円/錠であった。抗菌薬の月間総費用は経時的に減少した (Figure 4)。月平均費用は、JAID/JSC 2014 ガイドラインの実施後に減少し [905.3 円 (2013 年 3 月～2014 年 11 月) から 788.7 円 (2014 年 12 月～2016 年 3 月) ; $P<0.01$]、JSC/JSS ガイドラインの施行後さらに減少した [788.7 円 (2014 年 12 月～2016 年 3 月) から 614.0 円 (2016 年 4 月～2020 年 3 月) ; $P<0.001$]。

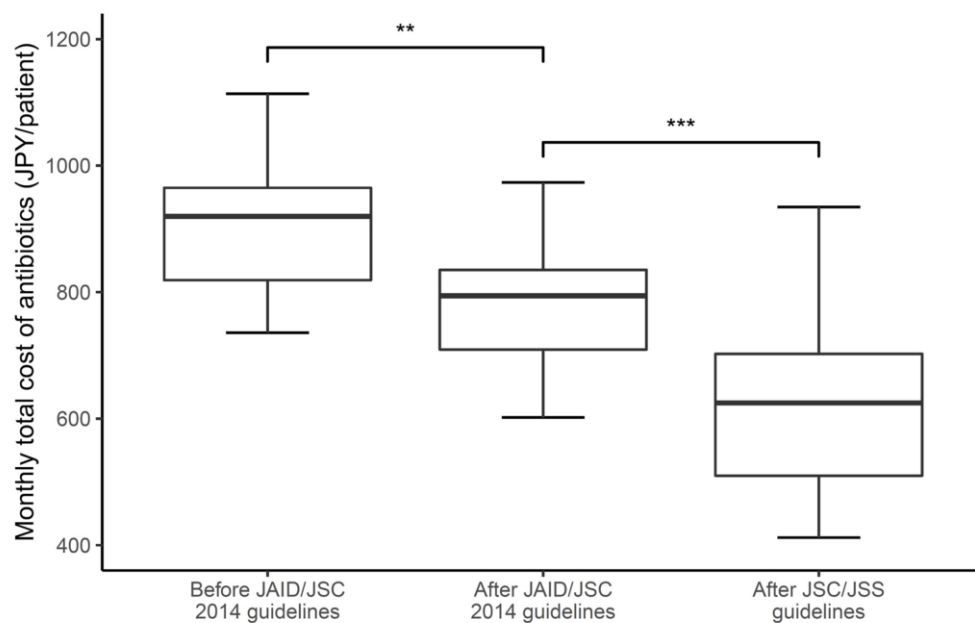


Figure 4. Comparison of antibiotic cost per patient segmented by infectious guidelines.

The monthly total cost was calculated as the sum of the drug price of all antibiotics prescribed in a month divided by the number of eligible patients in the corresponding month. The boxplot indicates the median (bold horizontal line), the 25th and 75th percentiles (box), and the highest and the lowest values (whiskers). *P value by t-test. ***P<0.001. **P<0.01.

JPY, Japanese yen.

第四項 臨床転帰

対象患者 17,825 人のうち、埋伏智歯抜歯手術を受けたのは 6,935 人であった。2013 年 4 月から 2020 年 3 月までの間に感染性合併症の発生は、抜歯手術後 579 例、埋伏智歯抜歯手術後 346 例に認められた。感染性合併症のうち、SSI の発生は抜歯手術後 398 例、埋伏智歯抜歯手術後 238 例に認められた。中断時系列分析によるパラメータ推定値を Table 5 に示す。感染性合併症と SSI の発生率については、抜歯手術全体 (Figure 5A, 5C) と埋伏智歯抜歯手術 (Figure 5B, 5D) のいずれにおいても、各ガイドライン導入後の中長期的な影響を示す傾向の傾きや、ガイドライン導入後の短期的な影響を示す切片の変化は、各区分期間において有意差は認められなかった。

Table 5. Parameter estimates, with 95% CIs and P-values from the segmented regression model for (a) infectious complications of tooth extraction overall, (b) surgical site infection of tooth extraction overall, (c) infectious complications of impacted third molars extraction, (d) surgical site infection of impacted third molars extraction.

	Coefficient	Standard error	95% CI		P-value
(a)					
Intercept, β_0	-3.1308	2.1673	-7.3785	1.117	0.1486
Baseline trend, β_1	-0.0235	0.2076	-0.4304	0.3835	0.9099
Level change after intervention 1, β_2	0.0791	3.8818	-7.5292	7.6874	0.9837
Trend change after intervention 1, β_3	0.0233	0.3748	-0.7113	0.7579	0.9504
Level change after intervention 2, β_4	0.0121	3.2038	-6.2672	6.2914	0.997
Trend change after intervention 2, β_5	0.0031	0.3173	-0.6187	0.625	0.9921
(b)					
Intercept, β_0	-3.3679	2.444	-8.1581	1.4222	0.1682
Baseline trend, β_1	-0.0243	0.2346	-0.4841	0.4356	0.9177
Level change after intervention 1, β_2	-0.0911	4.658	-9.2205	9.0383	0.9844
Trend change after intervention 1, β_3	0.0214	0.4549	-0.8702	0.913	0.9625
Level change after intervention 2, β_4	-0.0671	4.0382	-7.9818	7.8476	0.9867
Trend change after intervention 2, β_5	0.0105	0.3962	-0.766	0.787	0.9789

(Continue)

	Coefficient	Standard error	95% CI		p-value
(c)					
Intercept, β_0	-2.9502	1.9127	-6.699	0.7987	0.123
Baseline trend, β_1	-0.007	0.1753	-0.3505	0.3365	0.9681
Level change after intervention 1, β_2	0.1835	3.0927	-5.8781	6.2451	0.9527
Trend change after intervention 1, β_3	-0.0194	0.3126	-0.6321	0.5932	0.9505
Level change after intervention 2, β_4	0.4105	2.7105	-4.9019	5.7229	0.8796
Trend change after intervention 2, β_5	0.0263	0.2627	-0.4885	0.5411	0.9203
(d)					
Intercept, β_0	-3.3337	2.2965	-7.8348	1.1674	0.1466
Baseline trend, β_1	-0.0029	0.2082	-0.411	0.4052	0.9889
Level change after intervention 1, β_2	0.0763	3.7645	-7.302	7.4545	0.9838
Trend change after intervention 1, β_3	-0.0294	0.3871	-0.788	0.7292	0.9395
Level change after intervention 2, β_4	0.3786	3.4441	-6.3717	7.1289	0.9125
Trend change after intervention 2, β_5	0.0385	0.3308	-0.6098	0.6868	0.9074

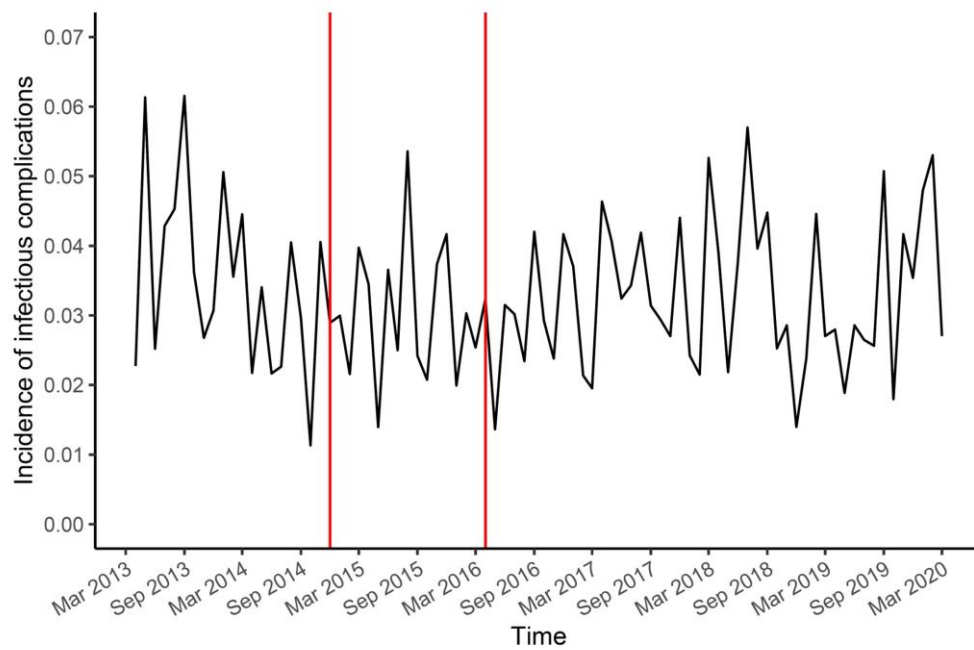


Figure 5A. Incidence of infectious complications after tooth extraction overall.

The incidence rates of infectious complications were recorded each month (solid line). The red vertical lines indicate December 2014 and April 2016, respectively.

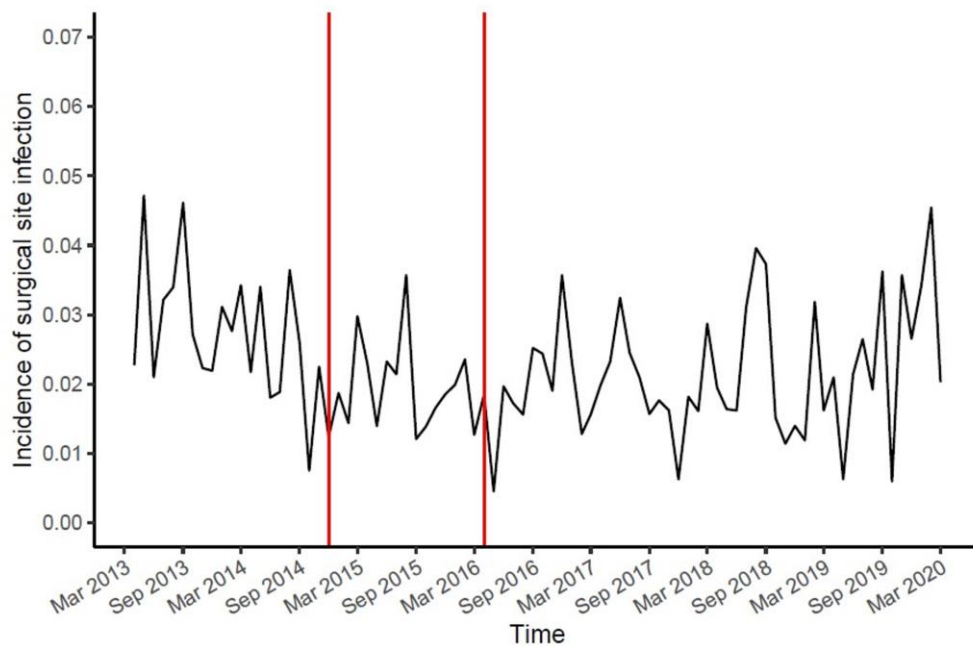


Figure 5B. Incidence rates of surgical site infection following tooth extraction overall.

The results were limited to surgical site infections in infectious complications following tooth extraction. The incidence rates of surgical site infections were recorded each month (solid line). The red vertical lines indicate December 2014 and April 2016, respectively.

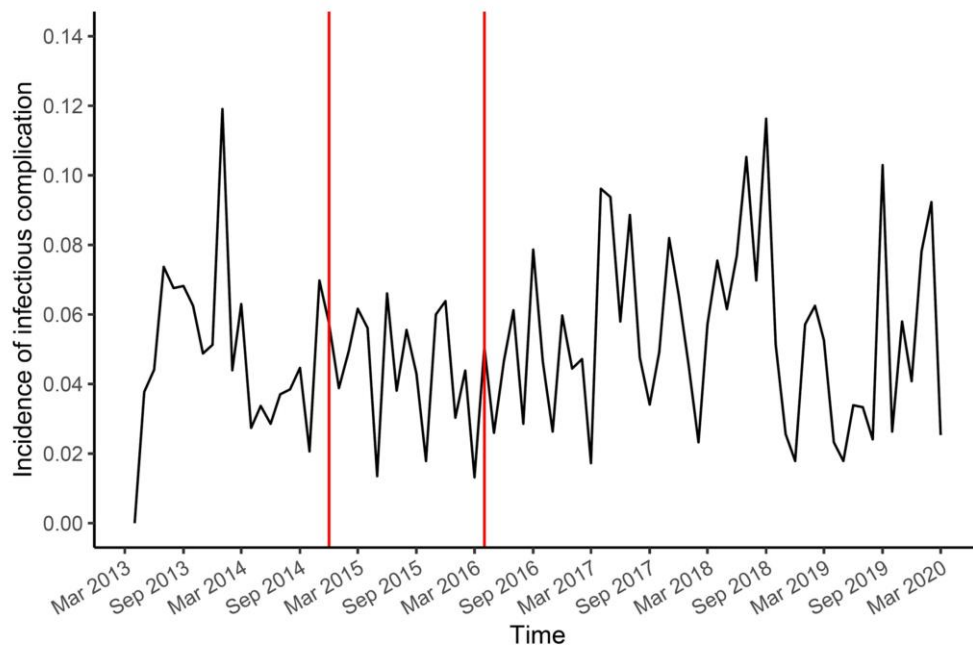


Figure 5C. Incidence of infectious complications after impacted tooth extraction.

The incidence rates of infectious complications were recorded each month (solid line). The red vertical lines indicate December 2014 and April 2016, respectively.

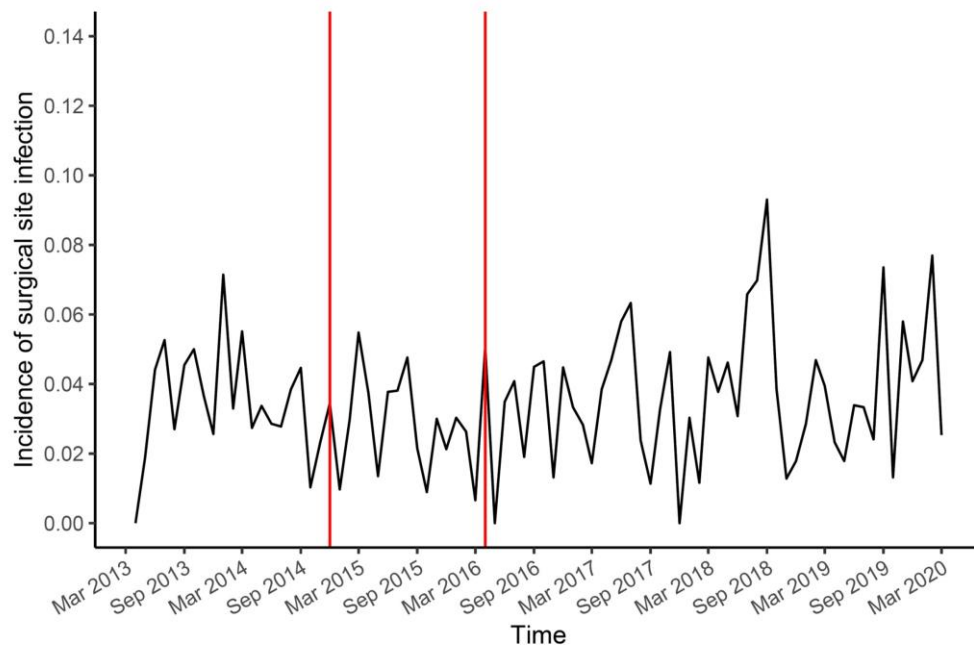


Figure 5D. Incidence rates of surgical site infection following impacted tooth extraction.

The results were limited to surgical site infections in infectious complications following impacted tooth extraction. The incidence rates of surgical site infections were recorded each month (solid line). The red vertical lines indicate December 2014 and April 2016, respectively.

第四節 考察

対象患者の背景は、抜歯手術における埋伏智歯の割合が JAID/JSC 2014 ガイドライン以前において、JAID/JSC 2014 ガイドライン以降および JSC/JSS ガイドライン以降よりも少なかったものの、その他の項目は各区分期間において同様であった。抗菌薬投与レジメンにおいて、投与期間に外れ値を含む症例は AMPC で 9 例、CFPN-PI で 3 例であった。これらの症例は全体の症例数 17,825 例に比べ非常に少なく、結果に影響を及ぼさなかったと考えられる。

DOT は、JAID/JSC 2014 ガイドライン施行後、フルオロキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、そして特に CFPN-PI で減少傾向を示したが、AMPC と Lincomycin(すなわち CLDM)は増加傾向を示した(Figure 3A-C)。CLDM は、両ガイドラインにおいて β -ラクタム系アレルギーのある患者の代替薬として示されている。これより、これまで歯科医師の裁量で選択されてきた β -ラクタム系アレルギー代替薬が CLDM に集約されたと考えられる。したがって、予防的抗菌薬は CFPN-PI から AMPC に切り替えられ、ガイドラインに基づいた推奨抗菌薬の使用が進んでいることが示された。すなわち、JAID/JSC 2014 ガイドラインは歯性感染症を対象としているものの、SSI に対する抗菌薬の選択にも影響を与えた可能性がある。これらの処方傾向は、JSC/JSS ガイドラインの施行後も続いた。Table 5 に示す介入後のレベル変化(β_2 , β_4)、すなわちガイドライン施行直後から抗菌薬が変わらなかった理由として考えられるのは、抗菌薬の予防的使用において、混合感染による歯性感染症の病原体の特定が困難なため、臨床医は経験的に広域スペクトルの抗菌薬を使用する傾向があるということである。その結果、ガイドラインで第一選択として推奨されていない抗菌薬が優先的に選択された可能性がある。

る。また、抗菌薬の投与期間の中央値は 3～4 日間であったが、JSC/JSS ガイドラインでは術前 1 回から術後 48 時間までが推奨されている。これも経験的使用によるものと考えられる。以上より、CFPN-PI はガイドラインの普及によって AMPC に切り替わった。一方で、フルオロキノロン系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の減少は、「AMR 対策アクションプラン（2016-2020）」において、これらの薬剤の使用量削減が成果指標に示されていることから、本アクションプランの影響を受けた可能性がある。

抗菌薬の月間総費用は、時間の経過とともに大きく減少した。CFPN-PI の薬剤費は AMPC の 3～4 倍であり、CFPN-PI から AMPC への切り替えが抗菌薬費用の削減に大きく寄与していると考えられる。

全期間における感染性合併症（SSI+ドライソケット）および SSI 発生率はそれぞれ 3.2%および 2.2%であった。埋伏智歯抜歯手術では、それぞれ 5.0%、3.4%であった。Cochrane Database のシステマティックレビューによれば、術後の感染性合併症の発生率は抗菌薬使用で 2.6%、プラセボで 8.5%であり、ドライソケットの発生率は、抗菌薬の使用で 3.8%、プラセボの使用で 6.3%である¹³⁾。これより、本研究の抗菌薬使用による SSI 発生率は既報と同等の値であることが示唆された。

これまで行ってきた先行研究⁶⁾では、CFPN-PI または AMPC を服用した患者を対象とした多変量解析により予防的抗菌薬として CFPN-PI の使用と抜歯後の入院が同一施設における下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI に寄与することが見出された。本研究において、予防的抗菌薬は CFPN-PI から AMPC に経時的に切り替わったが、抜歯後の感染性合併症の発生率は改善しなかった（Figure 5A-D）。この結果は、他施設で経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬から AMPC への切り替えを評価

した後ろ向き観察研究¹⁰⁾と一致している。これまで行ってきた先行研究⁶⁾の結果における AMPC が CFPN-PI よりも有効性が優れるという仮定に基づくと、予防的抗菌薬の抗菌効果の違いだけでは、実際の臨床転帰を制御するのに十分でない可能性がある。システマティックレビューやメタアナリシスでは、AMPC 単独では埋伏智歯抜歯手術後の SSI に対して効果がないと報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。しかしながら、最近日本で行われた前向き研究では、SSI のリスク因子を持たない日本人患者において、AMPC 250 mg を手術 1 時間前から 3 回投与することで、埋伏智歯抜歯手術後の SSI を予防できることが示された²⁰⁾。同様に、ほかの後ろ向き観察研究によっても、同じ用量の AMPC が日本人患者にも有効であることが示された⁹⁾。これらの論文は日本人患者を対象としており、前述のシステマティックレビューやメタアナリシスは白人を対象としている。したがって、この効果の違いは、AMPC の抗菌効果が患者の背景因子に関連していることを示唆している。さらに、最近の前向き研究では、2 g の AMPC の投与が埋伏智歯窩の菌性感染症を引き起こすいくつかの微生物の最小発育阻止濃度（Minimum inhibitory concentration; MIC）を上回ることが示された²¹⁾。この研究は、薬理学的特徴から、十分な量の AMPC が抜歯後の感染性合併症に有効であることを示唆している。

経時的な抗菌薬の効果減弱には、薬剤耐性による影響の可能性も考えられる。しかしながら、歯周病原菌の抗菌薬耐性を経時的に評価した報告によると、AMPC に対する *Parvimonas micra* の耐性は 2006 年と比較して 2016 年は低いままであった（2.3% vs 1.0%）²²⁾。そのため、本研究において AMPC 耐性による影響は否定的である。

これらの結果を総合すると、抗菌薬の変更が臨床転帰に反映されな

かった理由についてはコンセンサスが得られていない。一方、抜歯後の感染性合併症に対する AMPC の抗菌効果は、複数の要因が関与している可能性がある。AMPC の抗菌効果を確実にするためには、抗菌薬の投与量、投与時間、投与期間などのさらなる評価が必要である。さらに、特定の患者において抗菌薬が必要かどうかを明らかにするために、SSI リスク因子の評価が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、中断時系列分析による分節回帰では個人レベルの共変量をコントロールできない。第二に、本研究はプラセボ群を対照群として含まなかった。第三に、データは同一施設で得られたものであるため、他の施設では一般化あるいは適用できない可能性がある。第四に、ほとんどの外来患者が、体温測定と採血を受けていなかったため、発熱と生化学検査の結果を評価していない。これらの限界は、本研究の結果を解釈する際に考慮する必要がある。

第五節 結論

JAID/JSC 2014 ガイドラインの施行以降、予防的抗菌薬は CFPN-PI から AMPC に切り替わったが、抜歯手術後の感染性合併症の発生率は経時的な有意差は認められなかった。しかし、CFPN-PI から AMPC への切り替えは費用対効果の観点から有効である。

第二章 口腔外科手術における手術部位感染予測モデルの開発

第一節 緒言

第一章では、抜歯手術における予防的抗菌薬を広域抗菌薬 CFPN-PI からより狭域な抗菌スペクトルを有する AMPC への切り替えが、SSI を増加させることなく抗菌薬費用を減少させることを示した。しかしながら、先行研究において示された CFPN-PI に対する AMPC の下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 予防効果の優位性が認められなかった。この原因には、評価方法、すなわち除外基準の有無により、除外基準を設けない現実世界においては抗菌効果の違いだけでは臨床転帰を決定づけるのに不十分である可能性が考えられた。そこで本研究では、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抜歯手術後の SSI 予測モデルの開発を試みた。臨床予測モデルは、複数の予測因子の組み合わせに基づいて個々の患者リスク推定を可能にする。これにより、予防的抗菌薬を投与すべきかどうかの意思決定において、薬剤師、歯科医師をはじめとする医療者の助けになる可能性がある。SSI リスク因子については、埋伏の程度、骨除去や歯牙切離の必要性、下歯槽神経血管束の露出などが報告されている²³⁾。埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスク因子は一般的である一方、予後予測因子としての臨床応用は不十分である。この原因として、埋伏智歯抜歯手術後の SSI 発生率の低さが挙げられる。

第一章の研究により、埋伏智歯抜歯手術を受けた 6,935 例、ならびに SSI を認めた 238 例が得られた。そこで、この豊富な症例コホートを利用し、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 予測モデルの開発を試みた。

第二節 方法

第一項 研究デザイン

コホート内症例対照研究デザインを用いて後ろ向き観察研究を行った。研究コホートは、第一章の研究から使用し、すべてのデータは北海道大学病院歯科から入手した。評価期間は 2013 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までとし、選択基準は、先行研究と同様に、埋伏智歯抜歯手術を受け、手術当日に内服抗菌薬を処方された外来患者とした。下顎埋伏智歯抜歯手術と上顎埋伏智歯抜歯手術では合併症発現リスクが異なり²⁴⁻²⁶⁾、合併症発現リスクが高い下顎埋伏智歯抜歯手術のみを評価した。除外基準は (1) 上顎埋伏智歯のみの抜歯、(2) 2 回目以降の下顎埋伏智歯抜歯手術、(3) 歯の情報を評価できない患者とした。リスクセッ
トサンプリングは、症例対照比 1 対 1~3 で行い、マッチング因子は (1) 年齢、(2) 性別、(3) 手術後の入院、(4) 抗菌薬の種類とした。対象患者については、患者特性、放射線学的変数、そして手術変数により、埋伏智歯抜歯手術の手術難易度を低、中、高の 3 段階に分類したシステマティックレビュー²⁷⁾に基づいて情報を収集した。患者特性は (1) 年齢、
(2) 体格指数 (Body mass index; BMI)、(3) 民族的背景、(4) 全身疾患、(5) 開口の程度とし、放射線学的変数は (6) 歯根形態、(7) 遠位スペース、(8) 深さ、(9) 歯の角度、(10) 下歯槽神経への近接性、(11) 第二大臼歯との関係、(12) 歯周スペースとした。遠位スペースと深さは、Pell and Gregory 分類²⁸⁾を用いて評価した (Table 6, Figure 6)。手術変数は (13) 麻酔に関する既往歴、(14) 手術手技、(15) 関連病変の有無、(16) 術者の経験とした。歯の情報と手術情報については、個人単位の分析を可能にするため、片側のみを評価した。症例群では、SSI 発生側を評価した。症例群で両側に SSI が発生した場合、または対照群で

は、先に手術した側を評価した。先に SSI が発生した側が不明な場合は、R 統計ソフト（version 4.3.1）を用いてランダム割付けにより選択した。

Table 6. The Pell and Gregory classification.

I	Impaction are those in which there is sufficient space between the ramus and the distal of the second molar for accommodation of the mesio-distal diameter of the third molar.
II	Impaction are those in which the space between the distal of the second molar and ramus of mandible is less than the mesio-distal diameter of the third molar.
III	Impaction are those in which all or most of the third molar is the ramus of the mandible.
A	Part of the tooth is above the occlusal plane.
B	The highest position of the tooth is between the occlusal plane and the cervical line of the second molar.
C	The highest part of the tooth is below the cervical line of the second molar.

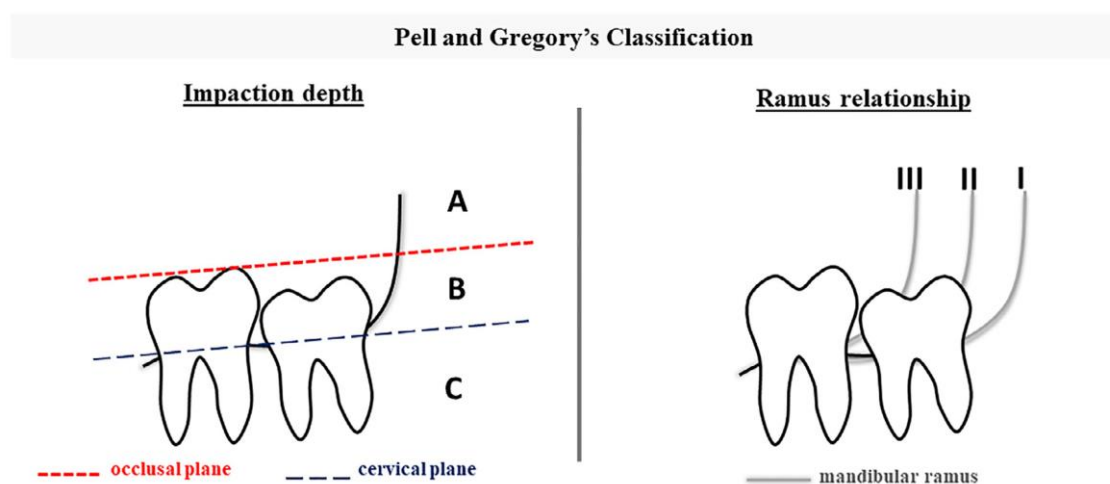


Figure 6. Illustration of the Pell and Gregory classification

参考文献 29)より引用²⁹⁾。

第二項 評価項目の定義

主要評価項目は、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 予測モデルを開発することとした。SSI は先行研究と同様に 2 つの要件を定義した。すなわち、ひとつは、CDC による SSI 予防のためのガイドライン¹⁴⁾に基づき下顎埋伏智歯抜歯手術後 30 日以内の SSI 発生であり、もうひとつは、Clavien-Dindo 分類¹⁵⁾におけるグレード 2 以上に基づき SSI 治療のための抗菌薬の追加処方とした。SSI の有無は医療記録から同定した。副次的評価項目は、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスクを変化させる因子の組み合わせを同定することとした。

第三項 統計解析

本研究は、個々の予後または診断に関する多変量予測モデルの透明性ある報告（Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis; TRIPOD）のための声明³⁰⁾に従って実施した。

下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスクを予測するための多変量ロジスティックモデルを開発した。予測変数は（1）BMI、（2）全身疾患、（3）開口の程度、（4）根の形態、（5）遠位スペース、（6）深さ、（7）歯の角度、（8）下歯槽神経への近接性、（9）第二大臼歯との関係、（10）歯周スペース、（11）麻酔に関する既往歴、（12）手術手技、（13）関連病変の有無、（14）術者の経験、（15）両側下顎埋伏智歯の同時抜歯とした。両側下顎埋伏智歯の同時抜歯とは、1 回の手術で 2 本の歯を抜歯したことを示す。年齢と性別は、リスクセットサンプリングにおけるマッチング因子であったため、モデルには含めなかった。民族的背景は、参加者のほとんどが日本人であり、アジア系のみであったため、モデルに

は含めなかった。各予測変数はカテゴリ変数として評価した。最初に、欠測値のある患者を除いた完全なデータを持つ 296 人の参加者（症例群 103 人、対照群 193 人）に限定して完全症例分析を行った（モデル 1）。その後、欠測値に対して予測平均マッチングアルゴリズムによる完全条件付き分布指定法（Fully conditional specification with predictive mean matching; FCS-P）で多重代入を行った（モデル 2）。完全条件付き分布指定法では、多変量分布を一連の条件付き分布によって指定し、他の変数を条件として欠測値の代入を行う³¹⁾。予測平均マッチングは回帰代入法から予測値を算出し、この予測値に最も近いドナーの観測値を代入値として採用する方法である。多重代入済データ数は 5 に設定し、各代入の反復回数は、保守的な推定が行えることが知られている³²⁾ことから、期待値最大化アルゴリズムの反復回数の 2 倍に設定した。欠測値の条件が「完全に無作為な欠測（Missing completely at random; MCAR）」でないことを確認するために、Little の MCAR 検定を実施した。欠測が MCAR の場合には観測されているデータだけで解析しても推定結果は不偏であり、標本誤差の推計値から欠測による誤差を評価できる。すなわち MCAR は常に無視可能な欠測である。さらに、共線性を制限するため、多重代入における 15 の予測因子間の分散拡大因子（Variance inflation factors; VIF）を調べた。事前に選択した 15 個の予測因子のセットでロジスティック回帰モデルを適合させた後、P 値選択基準を 0.05 として後方消去を行い、実質的な予測因子を保持したモデルとした（最終モデル）。各係数の多変量ロジスティック回帰モデルの結果は、オッズ比（Odds ratio; OR）と 95%信頼区間（Confidence interval; CI）として示した。多重代入法の頑健性を確認するために、先行研究³³⁾の推奨に基づき、完全症例分析（モデル 1）と多重代入法分析（モデル

2) の結果を比較した。さらに、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスクを推定するノモグラムを構築した。

最終モデルの予測性能は、予測誤差、校正、識別能力を推定することで評価した。予測誤差は Brier スコアにより評価した。モデルの校正は、Hosmer-Lemeshow 検定と校正プロットにより評価した。識別能力は、C-統計量 (Concordance-statistics; C-statistics) により評価した。Brier スコアの理想は 0 であり、Hosmer-Lemeshow 検定は有意にならない ($P>0.05$) ことがモデルの適合度が高いことを示す。C-statistics は 0.5 で判別不能、0.7-0.8 で許容範囲、0.8-0.9 で優れた判別、そして 0.9 以上で非常に優れた判別となる。

SSI リスクを変化させる因子の組み合わせを評価するために、カイ二乗自動相互作用検出 (Chi-squared automatic interaction detection; CHAID) アルゴリズム^{34,35)}を使用した決定木 (Decision tree; DT) 分析を行った。CHAID アルゴリズムは、カイ二乗 (Chi-squared; χ^2) 検定を繰り返すため、交絡因子を調整できない。したがって、独立変数は、多重代入後の多変量ロジスティック回帰分析の後方消去の結果で同定された因子から選択した。欠測値について FCS-P アルゴリズムを使用して、多重代入後のデータ集合に DT 分析を適用した。分岐停止基準は (1) 深度レベル 3 に到達、(2) 親ノード ≤ 100 人および/または子ノード ≤ 50 人、または (3) 下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI の因子間に有意差がないとした。DT モデルの誤分類リスクは、10-分割交差検証法を用いて推定した。

データ解析は、R 統計ソフト (version 4.3.1) および SPSS バージョン 29 (IBM Corp.) を用いて行った。統計的有意性は $P<0.05$ とした。

第四項 倫理承認声明

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」を遵守し、北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会にて承認（承認番号 022-0022）を受け、ヘルシンキ宣言に従って実施した。

第三節 結果

第一項 患者背景

選択基準に適合し、除外基準に抵触しない患者 648 例（症例群 181 例、対照群 467 例）を同定した（Figure 7）。患者背景情報を Table 7 に示す。欠測値の総数は、BMI が最も多く 218 例（症例群 49 例、対照群 169 例）、次いで開口の程度 169 例（症例群 37 例、対照群 132 例）、手術手技 124 例（症例群 26 例、対照群 98 例）であった。Little の MCAR 検定における χ^2 統計量は 569（自由度: 128、 $P < 0.01$ ）であった。

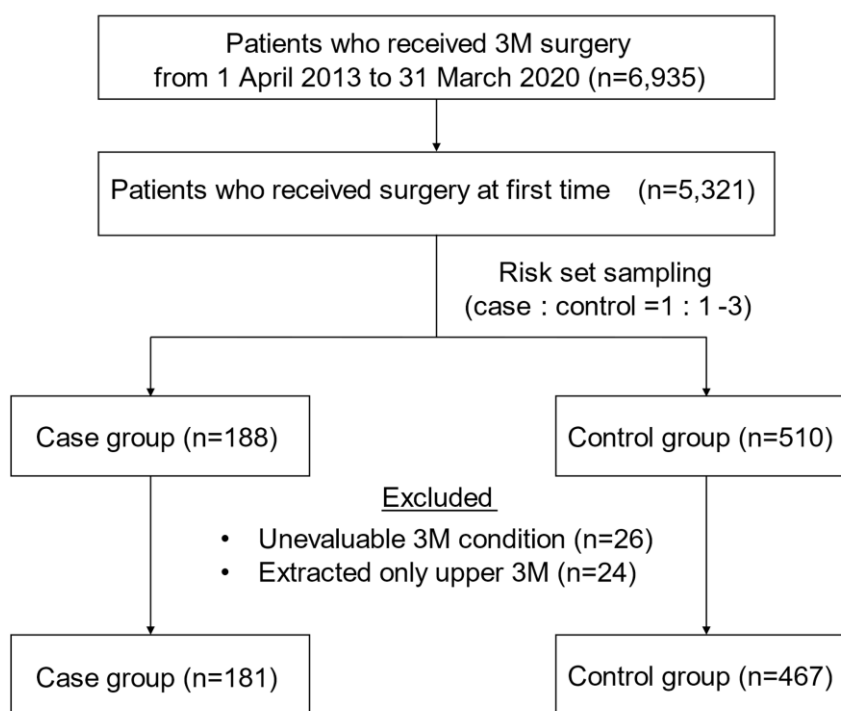


Figure 7. Flowchart of eligible patients.

3M: Third molar

Table 7. Patient background information.

	Control (n=467)	Case (n=181)
PATIENT CHARACTERISTICS		
Age, median (range)	27 (15, 63)	28 (15, 63)
Gender (men), n (%)	156 (33.4)	64 (35.4)
Hospitalization, n (%)	259 (55.5)	103 (56.9)
BMI, n (%)		
< 25	242 (51.8)	114 (63.0)
25-30	41 (8.8)	14 (7.7)
>30	15 (3.2)	4 (2.2)
Missing data	169 (36.2)	49 (27.1)
Systemic disorders, n (%)		
ASA I	267 (57.2)	93 (51.4)
ASA II	185 (39.6)	82 (45.3)
ASA III and IV	15 (3.2)	6 (3.3)
Mouth opening, n (%)		
> 45 mm	264 (56.5)	104 (57.5)
35-45 mm	63 (13.5)	35 (19.3)
< 35 mm	8 (1.7)	5 (2.8)
Missing data	132 (28.3)	37 (20.4)

(Continue)

	Control (n=467)	Case (n=181)
RADIOLOGICAL VARIABLES		
Root morphology, n (%)		
Conical fused	112 (24.0)	60 (33.1)
Multi-radicular	151 (32.3)	49 (27.1)
Germ/Bulbous/Dilacerated	204 (43.7)	72 (39.8)
Available distal space, n (%)		
Pell & Gregory I	141 (30.2)	23 (12.7)
Pell & Gregory II	213 (45.6)	72 (39.8)
Pell & Gregory III	113 (24.2)	86 (47.5)
Depth, n (%)		
Pell & Gregory A	328 (70.2)	69 (38.1)
Pell & Gregory B	90 (19.3)	67 (37.0)
Pell & Gregory C	49 (10.5)	45 (24.9)
Angulation, n (%)		
Mesioangular	92 (19.7)	43 (23.8)
Vertical	58 (12.4)	11 (6.1)
Horizontal/Distoangular	317 (67.9)	127 (70.2)
Proximity to inferior alveolar nerve, n (%)		
Away from cortex	160 (34.3)	48 (26.5)
Overlapping the upper cortex	286 (61.2)	117 (64.6)
Overlay/loss of both cortices	21 (4.5)	16 (8.8)

(Continue)

	Control (n=467)	Case (n=181)
Contacts of second molar, n (%)		
Absent	47 (10.1)	19 (10.5)
The crown	248 (53.1)	61 (33.7)
The crown and/or root	172 (36.8)	101 (55.8)
Periodontal space, n (%)		
Radiolucent	443 (94.9)	165 (91.2)
Mixed	7 (1.5)	3 (1.7)
Radio-opaque	17 (3.6)	13 (7.2)
SURGICAL VARIABLES		
Anesthesia, n (%)		
No history of problems	466 (99.8)	180 (99.4)
Vasoconstrictor intolerance	0 (0.0)	0 (0.0)
Previous anesthetic failure	1 (0.2)	1 (0.6)
Surgical technique, n (%)		
Conventional extraction	27 (5.8)	1 (0.6)
Need for ostectomy	39 (8.4)	16 (8.8)
Ostectomy and tooth sectioning	303 (64.9)	138 (76.2)
Missing data	98 (21.0)	26 (14.4)
Presence of associated lesion, n (%)		
Absence	456 (97.6)	170 (93.9)
< 10 mm	5 (1.1)	3 (1.7)
> 10 mm	6 (1.3)	8 (4.4)

(Continue)

		Control (n=467)	Case (n=181)
Surgeon's experience, n (%)			
	> 10 years	253 (54.2)	83 (45.9)
	3-10 years	97 (20.8)	40 (22.1)
	< 3 years	117 (25.1)	58 (32.0)
OTHER VARIABLES			
Simultaneous extraction of both lower 3M,			
n (%)		193 (41.3)	105 (58.0)

BMI: body mass index, 3M: third molar

第二項 多変量解析

多変量ロジスティック回帰分析の結果を Table 8 に示す。モデル 1 には、完全症例分析（症例群 103 例と対照群 193 例）の全ての予測因子を含めた。モデル 2 には、多重代入のための全ての予測因子を含めた。最終モデル（モデル 3）は、多重代入後の後方消去に基づく実質的な予測因子を含めた。欠測値の割合と組み合わせパターンを Figure 8 に示す。各代入の反復回数は 92 回で、収束したことが確認できた（Figure 9A-C）。密度プロットを用いて代入値に外れ値がないことを確認した（Figure 10A-C）。VIF は多重共線性、すなわち独立因子間の強い相関を示さなかった。ロジスティック回帰モデル適合後 P 値選択基準 0.05 とした後方消去の結果、最終モデルにおける下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI の独立予測因子として、遠位スペース：Pell and Gregory II（OR, 1.69; 95%CI, 0.99-2.89; P=0.05）、Pell and Gregory III（OR, 2.22; 95%CI, 1.22-4.05; P<0.01）；深さ：Pell and Gregory B（OR, 2.82; 95%CI, 1.80-4.41; P<0.01）、Pell and Gregory C（OR, 3.25; 95%CI, 1.82-5.78; P<0.01）；外科医の経験：3～10 年（OR, 1.32; 95%CI, 0.82-2.12; P=0.25）、3 年未満（OR, 1.83; 95%CI, 1.19-2.81; P<0.01）、両側下顎埋伏智歯の同時抜歯（OR, 1.63; 95%CI, 1.13-2.37; P<0.01）が抽出された。最終モデルの識別能は良好であった（C-statistics 0.72; 95%CI, 0.67-0.76）。Hosmer-Lemeshow 検定（P=0.12）と Brier スコア（0.18）は、予測された確率と観測された確率がよく一致していることを示した。

Table 8. Multivariable logistic regression for surgical site infection after lower third molar surgery.

		Model 1			Model 2			Model 3 (final)			
		OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	VIF	OR	95% CI	P
BMI											
	< 25	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
	25-30	0.53	0.21-1.29	0.16	0.80	0.35-1.82	0.60	1.61	—	—	—
	>30	0.66	0.13-3.28	0.61	0.46	0.13-1.57	0.21	1.03	—	—	—
Systemic disorders											
	ASA I	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
	ASA II	1.07	0.59-1.94	0.83	1.22	0.81-1.84	0.35	1.00	—	—	—
	ASA III and IV	0.35	0.03-3.62	0.38	1.02	0.30-3.42	0.98	1.02	—	—	—
Mouth opening											
	> 45 mm	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
	35-45 mm	1.18	0.58-2.41	0.64	1.59	0.92-2.75	0.10	1.33	—	—	—
	< 35 mm	0.76	0.13-4.46	0.76	1.07	0.33-3.47	0.91	1.06	—	—	—
Root morphology											
	Conical fused	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
	Multi-radicular	0.54	0.25-1.19	0.13	0.65	0.38-1.10	0.11	1.01	—	—	—
	Germ/Bulbous/Dilacerated	0.65	0.33-1.29	0.21	0.55	0.34-0.89	0.01*	1.01	—	—	—

(Continue)

		Model 1			Model 2			Model 3 (final)			
		OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	VIF	OR	95% CI	P
Available distal space											
	Pell & Gregory I	1.00	—	—	1.00	—	—	—	1.00	—	—
	Pell & Gregory II	1.31	0.53-3.26	0.56	1.66	0.93-2.98	0.09	1.00	1.69	0.99-2.89	0.05
	Pell & Gregory III	1.47	0.55-3.92	0.44	2.17	1.12-4.21	0.02*	1.00	2.22	1.22-4.05	<0.01*
Depth											
	Pell & Gregory A	1.00	—	—	1.00	—	—	—	1.00	—	—
	Pell & Gregory B	2.46	1.24-4.86	<0.01*	2.60	1.57-4.30	<0.01*	1.01	2.82	1.80-4.41	<0.01*
	Pell & Gregory C	2.28	0.94-5.53	0.07	2.72	1.39-5.31	<0.01*	1.02	3.25	1.82-5.78	<0.01*
Angulation											
	Mesioangular	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
	Vertical	0.90	0.23-3.55	0.89	0.75	0.32-1.76	0.50	1.01	—	—	—
	Horizontal/Distoangular	0.71	0.34-1.51	0.38	1.03	0.62-1.71	0.92	1.02	—	—	—
Proximity to inferior alveolar nerve											
	Away from cortex	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
	Overlapping the upper cortex	1.39	0.71-2.72	0.34	1.04	0.66-1.64	0.87	1.01	—	—	—
	Overlay/loss of both cortices	0.96	0.28-3.29	0.95	1.59	0.70-3.61	0.26	1.01	—	—	—

(Continue)

	Model 1			Model 2			Model 3 (final)			
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	VIF	OR	95% CI	P
Contacts of second molar										
Absent	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
The crown	1.17	0.31-4.40	0.82	1.53	0.68-3.47	0.31	1.00	—	—	—
The crown and/or root	1.72	0.50-5.85	0.39	1.61	0.75-3.45	0.22	1.00	—	—	—
Periodontal space										
Radiolucent	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
Mixed	1.59	0.18-13.76	0.67	1.42	0.33-6.15	0.64	1.01	—	—	—
Radio-opaque	1.86	0.52-6.69	0.34	1.63	0.67-3.94	0.28	1.05	—	—	—
Anesthesia										
No history of problems	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
Vasoconstrictor intolerance	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Previous anesthetic failure	2.90	0.13-64.86	0.50	1.61	0.08-30.70	0.75	1.02	—	—	—
Surgical technique										
Conventional extraction	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
Need for ostectomy	2130.90	0-Inf	0.76	3.97	0.52-30.59	0.19	1.51	—	—	—
Ostectomy and tooth sectioning	3129.10	0-Inf	0.75	3.17	0.47-21.33	0.24	1.40	—	—	—

(Continue)

	Model 1			Model 2			Model 3 (final)			
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	VIF	OR	95% CI	P
Presence of associated lesion										
Absence	1.00	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—
< 10 mm	2.16	0.24-19.41	0.49	1.12	0.23-5.39	0.89	1.00	—	—	—
> 10 mm	4.27	0.59-31.16	0.15	2.94	0.75-11.49	0.12	1.00	—	—	—
Surgeon's experience										
> 10 years	1.00	—	—	1.00	—	—	—	1.00	—	—
3-10 years	0.88	0.44-1.79	0.73	1.31	0.80-2.14	0.29	1.01	1.32	0.82-2.12	0.25
< 3 years	1.51	0.79-2.87	0.21	1.69	1.08-2.65	0.02*	1.01	1.83	1.19-2.81	<0.01*
Simultaneous extraction of both lower 3M	2.20	1.16-4.20	0.02*	1.80	1.20-2.69	<0.01*	1.02	1.63	1.13-2.37	<0.01*
Model performance statistics										
C-statistics	0.76	0.70-0.82	—	0.75	0.71-0.79	—	—	0.72	0.67-0.76	—
Brier score	0.19	—	—	0.17	—	—	—	0.18	—	—
HL goodness of fit, χ^2 (df)	6.39 (8)	—	0.60	11.50 (8)	—	0.18	—	11.35 (7)	—	0.12

Model 1 contains full set of predictors in complete case analysis (n=296, number of events =103). Model 2 contains full set of predictors in multiple imputation analysis. Model 3 (final model) retains substantial predictors based on backward elimination in multiple imputation analysis. *Significantly different (p value <0.05). BMI: body mass index, OR: odds ratio, CI: confidence interval, VIF: variance inflation factors, ASA: systemic disorders, c-statistics: concordance statistics, HL: Hosmer–Lemeshow, χ^2 : chi-squared, df: degrees of freedom, 3M: third molar

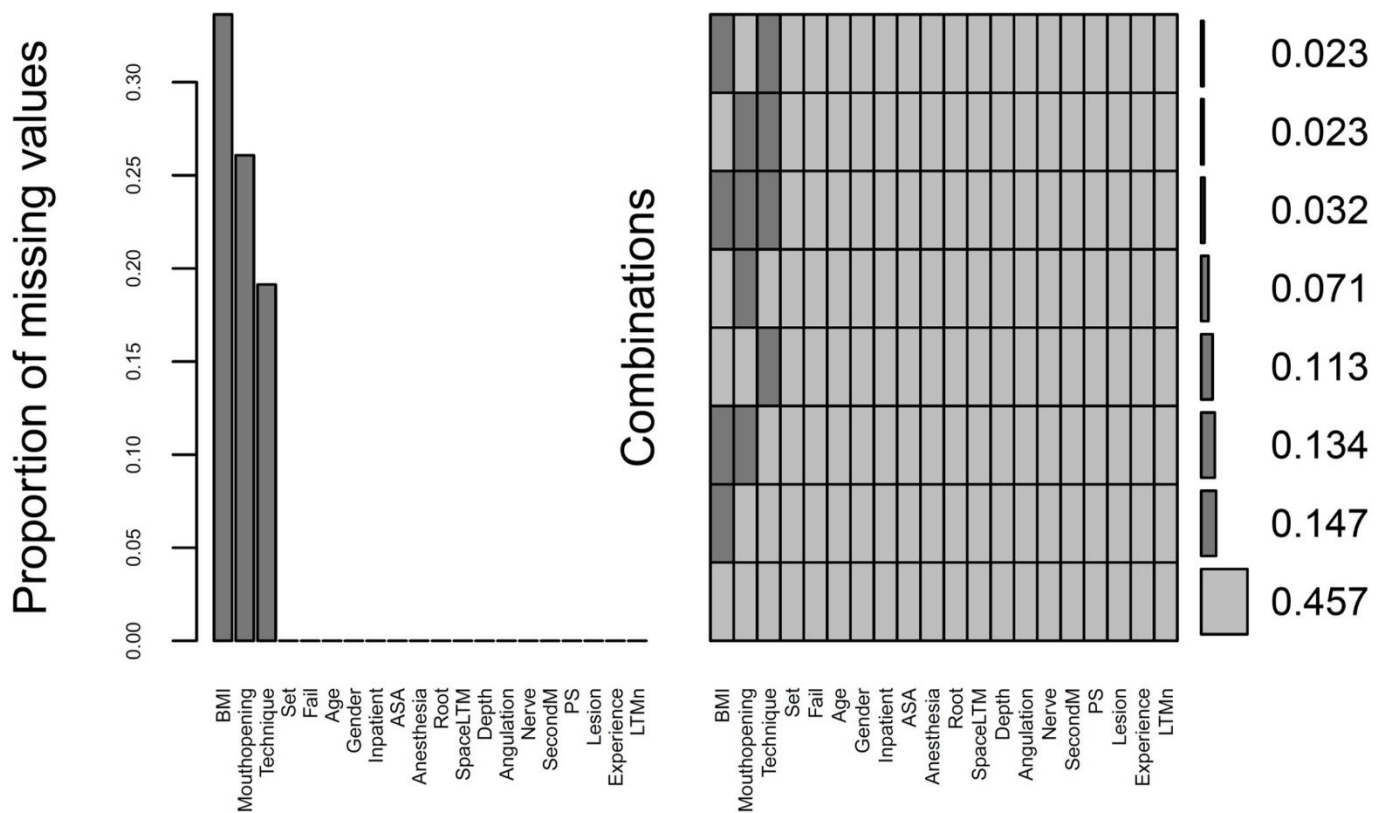


Figure 8. Proportion of missing values and combinations.

Anesthesia: history of anesthesia problem, ASA: systemic disorders, BMI: body mass index, Experience: surgeon's experience, Fail: presence or absence of surgical site infection, Inpatient: presence or absence of hospitalization, Lesion: presence of associated lesions, LTMn: number of extracted lower third molars, Nerve: proximity to the inferior alveolar nerve, PS: periodontal space, Root: root morphology, Second M: second molar relationship, Set: pair number based on risk set sampling, Space LTM: available distal space, Technique: surgical technique

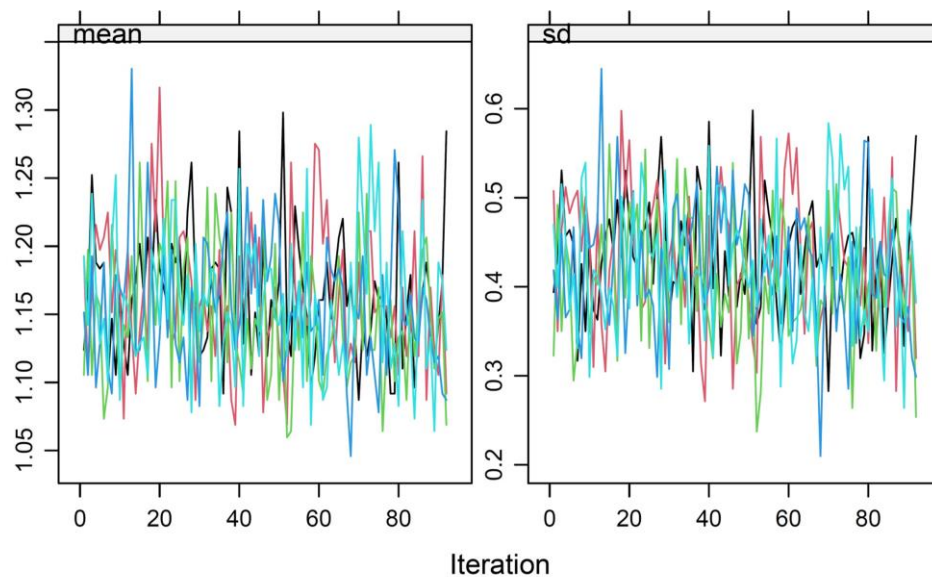


Figure 9A. Imputed values of experience in BMI.

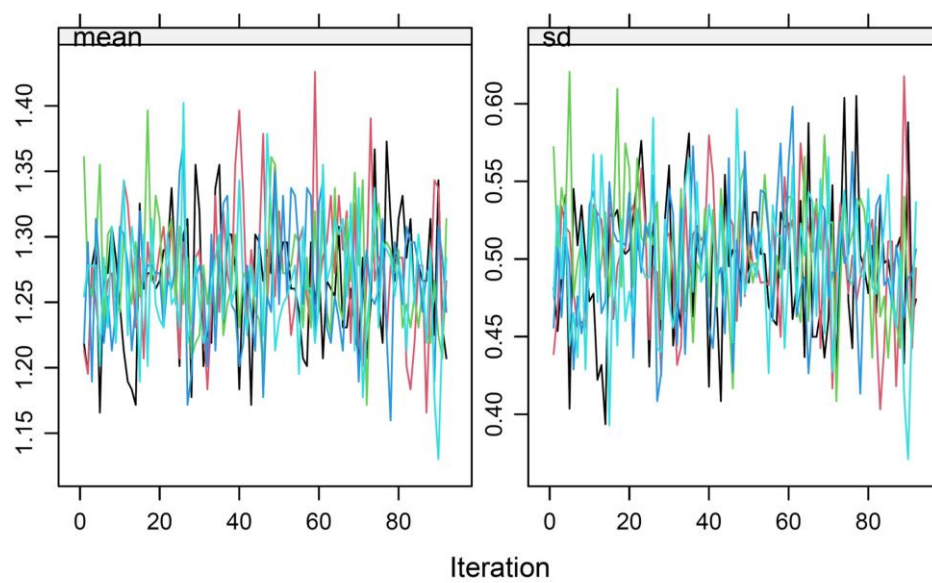


Figure 9B. Imputed values of experience in mouth opening.

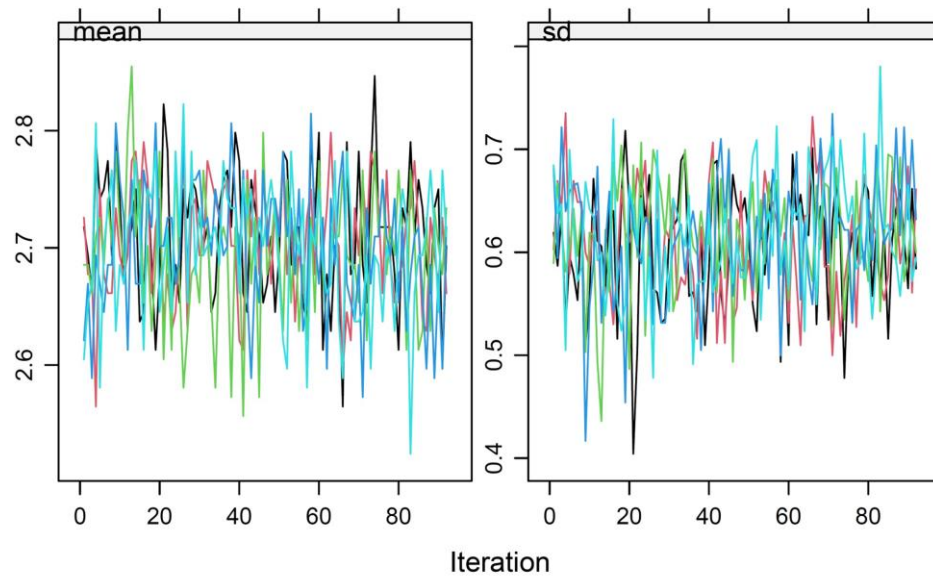


Figure 9C. Imputed values of experience in surgical technique.

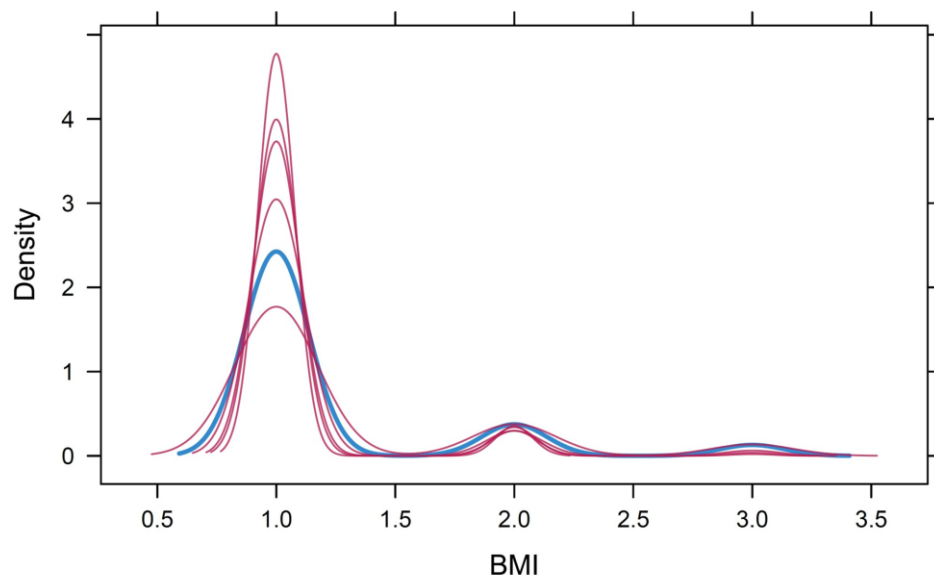


Figure 10A. Density plot in BMI.

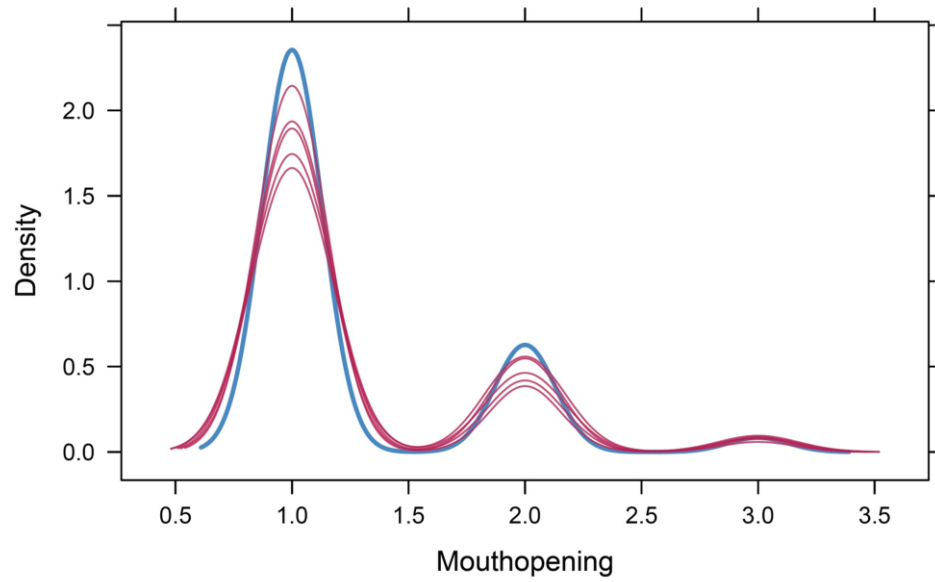


Figure 10B. Density plot in mouth opening.

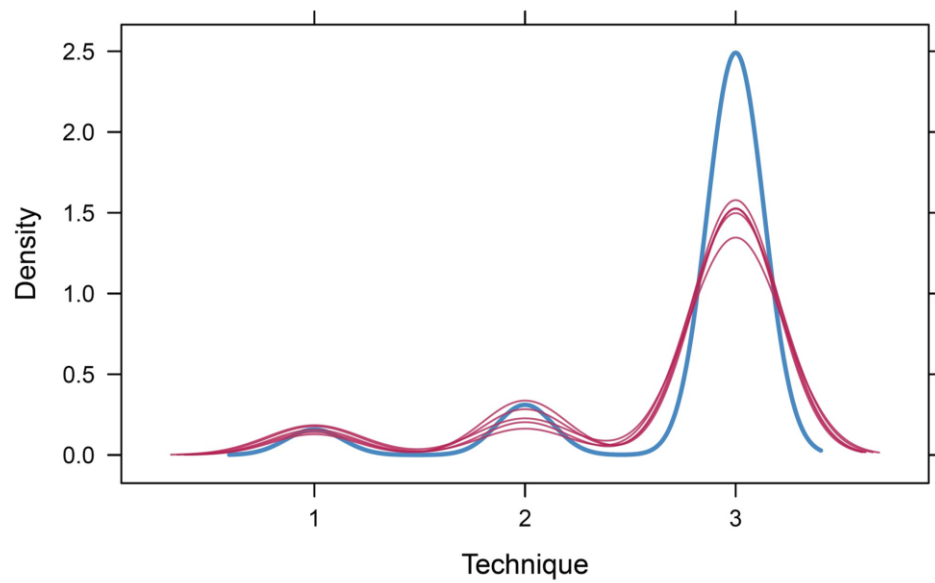


Figure 10C. Density plot in surgical technique.

さらに、実際の確率と予測確率を分かりやすく視覚化するため、較正プロットを作成した。実際の確率を Y 軸、予測確率を X 軸にプロットした較正プロットにおいては過大評価や過小評価のパターンを示さなかった (Figure 11)。

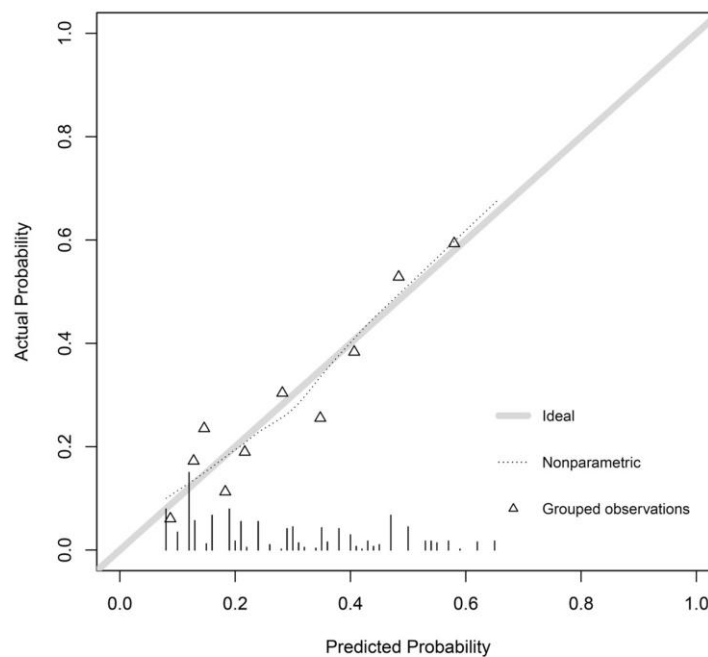


Figure 11. Calibration plot of the final model for the risk of surgical site infection after lower third molar surgery.

The dotted line shows the agreement between the predicted and observed probabilities of surgical site infection after lower third molar surgery. The diagonal line indicates perfect calibration. The triangles indicate the observed proportions by decile groups of the predicted risks. The rug plot along the bottom demonstrates the distribution of the data points.

下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスクを分かりやすく推定するため、
下顎埋伏智歯抜歯手術における SSI 発生率を予測するノモグラムを作
成した (Figure 12)。

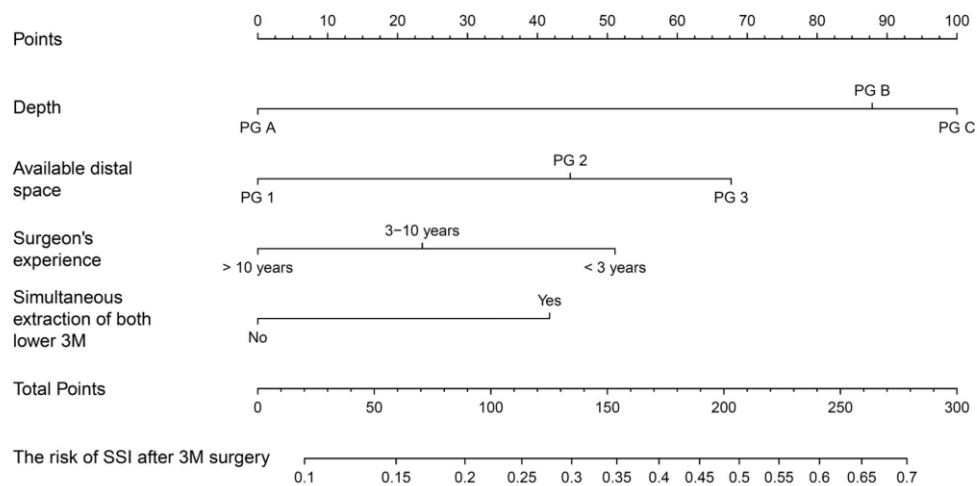


Figure 12. Nomogram for risk of surgical site infection after lower third molar surgery.

PG 1: Pell & Gregory I, PG 2: Pell & Gregory II, PG 3: Pell & Gregory III,
PG A: Pell & Gregory A, PG B: Pell & Gregory B, PG C: Pell & Gregory C,
3M: Third molar

第三項 Decision tree 分析

多変量ロジスティック回帰分析の結果に基づき、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI を従属変数として、深さ、遠位スペース、外科医の経験、そして両側下顎埋伏智歯の同時抜歯を独立変数として DT 分析に適用した。DT 分析の結果を Figure 13 に示す。DT は 8 つのサブグループに分けられた。下顎埋伏智歯の深さが Pell and Gregory B または C で、かつ両側下顎埋伏智歯を同時抜歯した患者は、最もリスクの高いグループ (54.0%) に分類された。一方、下顎埋伏智歯の深さが Pell and Gregory A、遠位側スペースが Pell and Gregory I、そして外科医の経験が 3 年以上の患者が、最低リスク群に分類された (9.8%)。10-分割交差検証法を適用して推定した DT モデルの誤分類リスクは、 $26.2 \pm 0.8\%$ であった。

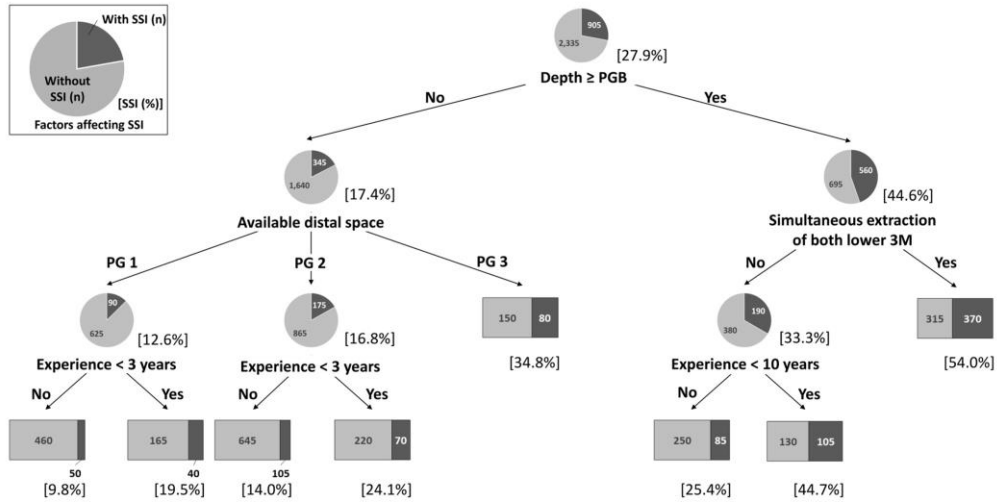


Figure 13. Decision tree model estimating the combination of risk factors modulating the risk of surgical site infection after lower third molar surgery.

SSI: surgical site infection, PG B: Pell & Gregory B, Experience: surgeon's experience, PG 1: Pell & Gregory I, PG 2: Pell & Gregory II, PG 3: Pell & Gregory III, 3M: Third molar.

第四節 考察

本研究ではコホート内症例対照研究デザインと欠測値に対する多重代入法を用いて、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 予測モデルの開発を試みた。予測モデルの開発は TRIPOD 声明に従って実施した。予測モデルの識別能と較正能は良好であった。さらに、DT 分析により、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスクを増減させる可能性のあるリスク因子の組み合わせが同定された。

多重代入法は、欠測データの分布から独立かつ無作為に抽出された M 個 ($M>1$) のシミュレーション値によって欠測値を置き換えるものである。 M 個のシミュレーション値によって、欠測データの不確実性を反映させることで、標準誤差を妥当なものとすることができ、妥当な統計的推測を行うことができるようになる。しかし、実際には、欠測データは観測されず、欠測データの分布も観測できない。代わりに、条件付きで無作為な欠測 (Missing at random; MAR) を仮定し、観測データを条件として欠測データの事後分布を構築して、そこから独立かつ無作為な抽出を実行する。MAR とはデータを条件とした欠測の条件付き確率が、観測データを条件とした欠測の条件付き確率に一致することを意味する。すなわち、MAR はある変数が欠測する確率が、他の観測されている変数の値にのみ依存するということである。欠測メカニズムは前述の MAR、ある値の欠測する確率がその対象データと無関係であることを意味する MCAR、そして無作為ではない欠測 (Not missing at random; NMAR) に分けられる。NMAR はある値の欠測する確率がその変数の値自体に依存しており、かつ、観測データを条件にしてもこの関係を崩すことができないことを意味する。もし欠測データが NMAR の場合、必ずしも代入法によって欠測データ解析における偏りを是正できるとは

限らないため、個別の欠測データに応じた処理方法を採用する必要がある。本研究における BMI、開口の程度、手術手技に関する対象患者の欠測値の割合は、それぞれ 33.6%、26.1%、19.1%であった。Little の MCAR 検定の結果、欠測値が MCAR であることは除外された。多変量解析では、完全症例分析（モデル 1）および多重代入法分析（モデル 2）において同様の結果が得られた。BMI と開口の程度のデータ欠測の原因は、データ収集プロセスが麻酔科医の医療記録の記載に依存していたため、術後入院との関連が考えられた。全身麻酔下で下顎埋伏智歯抜歯手術を受けた患者は術後入院することとなる。手術手技のデータ欠落の原因は、口腔外科医による医療記録の記載がないことであった。これらの結果は、多重代入法を行うために必要な条件（すなわち、欠測の割合が 5～40%であり、MAR を仮定できること）を満たしていた³⁶⁾。さらに、FCS-P アルゴリズム³⁷⁾を用いて多重代入法を実施するのに十分な数のサンプルサイズが得られた。

最終モデルでは、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI の独立因子として、深さ、遠位スペース、外科医の経験、両側下顎埋伏智歯の同時抜歯が示された。深さ、遠位スペース、および外科医の経験は、埋伏智歯抜歯手術後の SSI の重要なリスク因子と考えられている²³⁾。前向き研究の既報³⁸⁾によれば、深部埋伏が下顎埋伏智歯抜歯手術における術後感染のリスク因子である。また、日本人を対象とした後ろ向き観察研究²⁶⁾において、埋伏の深さと術中止血が下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスク因子であることが示されている。著者らは、術中止血は抜歯の困難さや術者の手技に起因する可能性があるとは結論づけている。一般に、埋伏の程度と手術手技は、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI の実質的なリスク因子である。前述の日本の後ろ向き観察研究では、両側下顎埋伏智歯

の同時抜歯が遅発性術後感染（術後 7 日以降の発生と定義される）のリスクを増加させたことも報告されている²⁶⁾。すなわち、深部埋伏や未熟な手術手技が、創傷への細菌の侵入につながり、両側下顎埋伏智歯の同時抜歯に起因する腫脹と開口障害は、正常な治癒過程を妨げると考えられる。その結果、SSI 発生のリスクが高まったと推察される。

下顎埋伏智歯抜歯の解剖学的位置は Pell and Gregory 分類を用いて評価したが、Pell and Gregory 分類や Pederson スケールのような尺度と、骨切除術や歯根端切除術のような手術手技の間には、手術難易度の評価にギャップがあると主張する研究がいくつかある³⁹⁻⁴¹⁾。一方、Figueiredo らは、Pell and Gregory 分類に基づく下顎埋伏智歯の位置が、抜歯後 7 日以降に発生する遅発性感染症の発生と関連していると報告している⁴²⁾。したがって、下顎埋伏智歯抜歯手術後の治癒過程と手術手技が、SSI を抑制するために重要であると考えられる。

埋伏智歯抜歯手術において、術者の経験と患者の術後合併症との間に関係があることが、いくつかの研究で示されている。ある前向き研究⁴³⁾では、感染症を含む術後合併症の発生率は、専門医治療群よりも研修医治療群で高かったと報告している。Ruiz-Roca らは、経験の浅い外科医は手術に多くの時間を要したが、経験豊富な外科医が手術を担当した患者と比べて術後の炎症や疼痛が増加することがなかったことを示した⁴⁴⁾。Vranckx らは、持続的な痛みを除き、手術経験の浅さと術後の不快感（痛み、開口障害、腫脹）との間に有意な関連はないと報告している⁴⁵⁾。これらの結果は、経験豊富な外科医ほど術後合併症の発生を抑える一方、術後の症状は経験に関係なく同等であることを示唆している。しかし、骨切除術や歯根切断などの外科手技が、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI の直接的な原因となっているかどうかについては報告

されていない。この説明として考えられるのは、経験豊富な外科医ほど、術前の X 線撮影では評価できない要因に対処している可能性があるということである。

DT 分析により、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスクを増減させる可能性のある因子の組み合わせが同定された。多重代入後のデータセットを使用したため、最小のサブグループ (n=205) を含め、DT 分析に十分な数の患者からデータを収集することができた。誤分類リスクは $26.2 \pm 0.8\%$ であった。この誤分類リスクは、イベント発生の予測 (SSI 発生の有無) において、その予測を外す割合から算出される。割合を予測する DT 分析において、イベント発生の有無を予測する判別はイベント発生率が 50% を超えた場合に「イベント発生あり」と予測し、50% 未満の場合に「イベント発生なし」と予測される。本検討においては、ほとんどのサブグループがイベント発生率 50% 未満であり、非 SSI に分類されたことが示された。その結果、誤分類のリスクは本研究で観察された有病率とほぼ一致した。したがって、DT 分析は SSI を予測する能力という点では優れていなかった。しかし、本研究における DT 分析の主な目的は、リスク因子の組み合わせの違いを評価することであった。したがって、誤分類リスクは本研究で得られた結果に影響しなかったと考えられる。下顎埋伏智歯抜歯の埋伏の深さが Pell and Gregory B または C と、両側下顎埋伏智歯の同時抜歯の患者の組み合わせが、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスクが最も高いことが示された。下顎埋伏智歯 1 本のみの抜歯では、外科医の経験が 10 年未満であることが SSI の次に高いリスクであった。したがって、本研究結果は、外科医の経験と下顎埋伏智歯の深い位置に基づく病原性に対する適切な治療とその後の治癒過程の重要性も示した。

予防的抗菌薬の投与は、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI を抑制する上で重要な因子である¹³⁾。本研究では、参加者全員が予防的抗菌薬の投与を受けたため、その効果を評価することはできなかった。しかし、この効果はリスクセットサンプリングによるマッチングで調整され、使用された抗菌薬の種類は影響しなかった。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、データは単一施設から得られたものである。したがって、開発した予測モデルは、他の環境への一般化可能性を評価するために外部検証が必要である。第二に、本研究は後ろ向き観察研究である。すべての予測変数は初回検査時に収集され、結果変数（SSI 発生）のみは後に評価された。しかしながら、データは長期間にわたって前向きに収集されたため、測定バイアスやデータ記録の不正確さのリスクは少ない。また、下顎埋伏智歯抜歯手術後に SSI を発生した患者の一部が見逃された可能性および他の重要な予測因子を見逃した可能性を否定できない。さらに、記録されていない交絡因子が結果に影響を与えた可能性もある。第三に、埋伏の程度と手術手技に関するすべての変数について、OR を算出するのに十分なデータを得ることができていない。第四に、本研究の予測モデルは研究対象患者の特徴に基づくバイアスを含む可能性がある。北海道大学病院は高度医療を提供する特定機能病院である。そのため、手術が困難であるケースや、重篤な全身疾患を合併しているケースなどの理由により、他施設から紹介された患者がほとんどであった。施設機能に基づくこれらの特徴は、症例対照群に共通しており、予測因子の影響に偏りをもたらした可能性がある。本研究の結果を解釈する際には、これらの限界を考慮する必要がある。

第五節 結論

本研究の予測モデルは、手術前に得られた 4 つの変数（埋伏歯の遠心スペース、埋伏の程度、術者の経験年数、そして両側埋伏智歯の同時抜歯）と適切な予測指標に基づき良好な識別能と較正能を示した。これにより、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスクの高い患者を同定できる可能性を示した。一方、予測モデルは北海道大学病院の高度医療を必要とする患者のみを対象として開発された。したがって、異なる環境における予測モデルの性能を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。また、予測モデルを実際の臨床現場に導入する前には、本研究で使用したコホートと異なるコホートを対象とした外部検証が不可欠である。

第三章 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

第一節 緒言

第一章では、抜歯手術における予防的抗菌薬は、これまで汎用されてきた広域抗菌薬 CFPN-PI よりも狭域な抗菌スペクトルを有する AMPC が妥当であることを示した。第二章では、下顎埋伏智歯抜歯手術において、SSI 発生を支配する因子を同定し、優れた予測性能により、臨床応用として予後予測の可能性を示した。

本章では、第二章で開発した予測モデルを臨床現場に応用する前に、その一般化可能性を判断するために不可欠な外部検証を行った。外部検証は予測モデル開発と異なる時点を対象として、時間的可搬性を評価した。さらに、下顎埋伏智歯抜歯手術において予防的抗菌薬を受けていない患者を予測モデルの適用対象として、臨床的有用性の評価、すなわち SSI リスクに応じて予防的抗菌薬を投与する戦略の有益性を評価した。

第二節 方法

第一項 研究デザイン

先行研究により開発した予測モデルを、後方視的コホート研究デザインを用いて収集した2つのコホートに適用した。1つは、2020年4月から2023年3月までに北海道大学病院で下顎埋伏智歯抜歯手術を受けた患者からなる検証コホートで、開発モデルの外部検証を行った。もう1つは、2010年4月から2023年9月までに北海道大学病院で予防的抗菌薬を投与せずに下顎埋伏智歯抜歯手術を受けた患者からなる非抗菌薬コホートで、開発モデルの臨床的有用性の評価を行った。選択基準は

(1) 北海道大学病院で下顎埋伏智歯抜歯手術を受けた患者、(2) 15歳以上の成人とした。除外基準は (1) 2回目以降の下顎埋伏智歯抜歯手術、(2) 歯型を評価できない患者とした。各コホートにおいて、(1) 年齢、(2) 性別、(3) 全身疾患（米国麻酔科学会分類; American Society of Anesthesiologists; ASA）、(4) 予防的抗菌薬の処方情報（抗菌薬の種類、投与量レジメン、投与期間）を収集した。

第二項 サンプルサイズ

予測モデルの外部検証では、外部データセットにおける予測性能の変化を検出するのに十分な検出力を確保するために、最低100件のイベントと100件の非イベントが必要とされている⁴⁶⁾。第一章の先行研究における下顎埋伏智歯抜歯手術後のSSI発生率に基づき、本研究の検証コホートを形成するために、3年間の医療記録をレビューした。臨床的有用性の評価にあたり、多変量解析における信頼できる予測モデルを確立するために、共変量あたり少なくとも10イベントを推定するという一般的に受け入れられているルールを目標とした⁴⁷⁾。したがっ

て、開発した予測モデルの 4 つの予測因子（埋伏歯の遠心スペース、埋伏の程度、術者の経験年数、そして両側埋伏智歯の同時抜歯）に基づき、目標患者数を少なくとも 40 イベントに設定した。非抗菌薬コホートでは、対象となる患者数が少ないと予想されたため、可能な限り最大期間の収集を検討した。

第三項 統計解析

TRIPOD 声明³⁰⁾と方法論的枠組み⁴⁸⁾に沿って、外部検証を実施した。

検証アプローチの最初の段階として、開発サンプルと検証サンプルの関係を調査した。まず、モデルの予測因子と臨床転帰を含む患者特性の分布を比較した。次に、各コホートにおいて、開発モデルに基づく 4 つの予測因子の多変量ロジスティック回帰モデルの結果を比較した。第 2 段階として、各コホートに対して予測因子の元のセットを内部的に適合させ、1,000 回の反復によるブートストラップ再サンプリングを用いて楽観補正した性能指標を算出することにより、予測因子と転帰の関連における異質性を検討した。特定のサンプルに適合するように作られた予測モデルはより一般的なサンプルへの適合が劣ることが知られており、これを過剰適合という。過剰適合した予測モデルは楽観的な予測性能を示すことから、これに対処した。モデルの性能は、識別能と較正能の観点から評価した。識別能は C-statistics を用いて定量化した。較正能は、較正プロット、Harrell の $E_{\max}$ および Spiegelhalter の z 検定を用いて評価した。Harrell の $E_{\max}$ は、観察された結果確率と予測された結果確率の間の差の最大絶対値を示す。Spiegelhalter z 検定の P 値が 0.05 より大きい場合に、モデルがよく較正されたことを示す。第三段階として、検証コホートと非抗菌薬コホートにおいて、開発モデル

の予測性能を向上させるために再較正を行った。

最後に、非抗菌薬コホートにおける再較正モデルの臨床的有用性を評価するために、決定曲線分析⁴⁹⁾を行った。この分析により、「全員介入」戦略（下顎埋伏智歯抜歯手術において、全ての患者が予防的抗菌薬を投与されたと仮定する）または「介入なし」戦略（下顎埋伏智歯抜歯手術において、全ての患者が予防的抗菌薬を投与されなかったと仮定する）よりも、モデルの適用がより大きな純便益（Net benefit: NB）を有する予測リスクの範囲（決定閾値）についての洞察が得られる。NBは以下のように決定される：

$$NB = \frac{\text{True positives}}{n} - \frac{\text{False positives}}{n} \left(\frac{P_t}{1 - P_t} \right)$$

ここで、nは総患者数、 P_t は閾値確率である。この分析における重要な概念は、有害性と有益性の相対的な重みは閾値確率によって設定されるということである。例えば、閾値確率が0.1の場合、偽陽性分類は真陽性分類の1/9と評価されることを意味する。言い換えれば、0.1の閾値確率は、1人の感染を予防するために10人の患者を治療する意思に相当する。予測モデルが適用されると、選択された閾値確率を超える予測確率を持つ患者には抗菌薬が投与され、残りの患者には投与されない。データ解析はR統計ソフト（version 4.3.2）を用いて行った。統計的有意性は $P < 0.05$ とした。

第四項 倫理承認声明

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」を遵守し、北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会にて承認（承認番号 023-0108）を受け、ヘルシンキ宣言に従って実施した。

第三節 結果

第一項 患者背景

検証コホートは 2,740 例の患者からなり、そのうち AMPC 250 mg を 1 日 3 回処方された 2,333 人 (85.1%)、AMPC 以外の抗菌薬を処方された 119 人 (4.3%)、そして抗菌薬を処方されなかった 288 人 (10.5%) が得られた。AMPC の処方期間の中央値は 3 日、最小値は 1 日、最大値は 11 日であった。非抗菌薬コホートは 679 例であった。Table 9 は 3 つのコホートにおける患者の特徴と転帰を比較したものである。患者の年齢の分布は、開発コホートと検証コホートで同様であった。検証コホートでは、開発コホートよりも男性患者が多く (34.0% vs 42.8%; $P<0.01$)、重度の全身性障害 (ASA I: 55.6% vs 49.7%、ASA II: 41.2% vs 44.7%、ASA III および IV: 3.2% vs 5.6%; $P=0.01$) を有していた。対照的に、非抗菌薬コホートでは開発コホートよりも男性患者が多かった (34.0% vs 39.6%; $P=0.04$) ものの、全身疾患の割合と患者の年齢は、開発コホートと同様であった。検証コホートおよび非抗菌薬コホートにおける下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 発生率は、それぞれ 5.6%および 7.4%であった。

Table 9. Patient background information across the derivation, validation, and non-antibiotic cohorts.

	Derivation cohort (n = 648)	Validation cohort (n = 2,740)	P value ^c	Non-antibiotic cohort (n = 679)	P value ^d
Characteristics					
Age, median (range)	27 (15, 63)	26 (15, 90)	0.06	26 (15, 81)	0.20
Sex (men), n (%)	220 (34.0)	1172 (42.8)	<0.01*	269 (39.6)	0.04*
Systemic disorders, n (%)					
ASA I	360 (55.6)	1362 (49.7)		398 (58.6)	
ASA II	267 (41.2)	1225 (44.7)	0.01*	248 (36.5)	0.10
ASA III and IV	21 (3.2)	153 (5.6)		33 (4.9)	
Predictors					
Surgeon's experience, n (%)					
> 10 years	336 (51.9)	1194 (43.6)		346 (51.0)	
3-10 years	137 (21.1)	573 (20.9)		105 (15.5)	
< 3 years	175 (27.0)	973 (35.5)		228 (33.6)	
Available distal space, n (%)					
Pell & Gregory I	164 (25.3)	640 (23.4)		213 (31.4)	
Pell & Gregory II	285 (44.0)	1584 (57.8)		382 (56.3)	
Pell & Gregory III	199 (30.7)	516 (18.8)		84 (12.4)	

(Continue)

	Derivation cohort (n = 648)	Validation cohort (n = 2,740)	P value ^c	Non-antibiotic cohort (n = 679)	P value ^d
Depth, n (%)					
Pell & Gregory A	397 (61.3)	1617 (59.0)		477 (70.3)	
Pell & Gregory B	157 (24.2)	984 (35.9)		179 (26.4)	
Pell & Gregory C	94 (14.5)	139 (5.1)		23 (3.4)	
Simultaneous extraction of both lower third molars, n (%)	298 (46.0)	734 (26.8)		82 (12.1)	
Outcome					
Surgical site infection, n (%)	181 (27.9) ^a	153 (5.6) ^b		50 (7.4) ^b	

ASA: systemic disorders, American Society of Anesthesiologists classification

^aNested case-control study design with a case-control ratio of 1 versus 1 to 3.

^bRetrospective cohort study design.

^cP value refers to the comparison between the derivation cohort and the validation cohort.

^dP value refers to the comparison between the derivation and non-antibiotic cohorts.

*Significantly different (P value <0.05).

多変量ロジスティック回帰分析の結果を Table 10 に示す。検証コホートおよび非抗菌薬コホートにおける Pell and Gregory III のオッズ比は、開発コホートよりも高かった [検証コホート 4.45 (95%CI: 2.27-8.75) vs 非抗菌薬コホート 3.47 (95%CI: 1.07-11.22) vs 開発コホート 2.22 (95%CI: 1.22-4.05)]。Pell and Gregory B および C の影響は、検証コホート、開発コホート、そして非抗菌薬コホートの順に高かった [検証コホート, B: 1.61 (95%CI: 1.09-2.39)、C: 1.79 (95%CI: 0.93-3.45) vs 開発コホート, B: 2.82 (95%CI: 1.80-4.41)、C: 3.25 (95%CI: 1.82-5.78) vs 非抗菌薬コホート, B: 4.22 (95%CI: 2.02-8.83)、C: 12.13 (95%CI: 3.77-38.98)]。多変量ロジスティック回帰モデルの統計指標の結果を Table 11 に示す。内部検証ステップでは、開発コホート、検証コホート、非抗菌薬コホートにおいて、それぞれ C-statistics が 0.70 (95%CI: 0.66-0.75)、0.70 (95%CI: 0.66-0.75)、0.76 (95%CI: 0.69-0.83) となり、各コホートは十分な識別能を示した。すべてのコホートにおいて、校正の切片と勾配に有意差はなく、Harrell の $E_{\max}$ と Spiegelhalter の z 検定の結果は、良好な校正能を示した。

Table 10. Multivariable logistic regression for surgical site infection after lower third molar surgery.

Predictors	Derivation cohort (n = 648)			Validation cohort (n = 2,740)			Non-antibiotic cohort (n = 679)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Available distal space									
Pell & Gregory I	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
Pell & Gregory II	1.69	0.99–2.89	0.05	1.82	0.98–3.36	0.06	1.91	0.69–5.29	0.21
Pell & Gregory III	2.22	1.22–4.05	<0.01*	4.45	2.27–8.75	<0.01*	3.47	1.07–11.22	0.04*
Depth									
Pell & Gregory A	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
Pell & Gregory B	2.82	1.80–4.41	<0.01*	1.61	1.09–2.39	0.02*	4.22	2.02–8.83	<0.01*
Pell & Gregory C	3.25	1.82–5.78	<0.01*	1.79	0.93–3.45	0.08	12.13	3.77–38.98	<0.01*
Surgeon's experience									
> 10 years	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
3-10 years	1.32	0.82–2.12	0.25	1.19	0.76–1.86	0.45	1.24	0.50–3.08	0.64
< 3 years	1.83	1.19–2.81	<0.01*	1.28	0.88–1.87	0.20	1.54	0.78–3.07	0.22
Simultaneous									
extraction of both lower third molars	1.63	1.13–2.37	<0.01*	1.91	1.35–2.69	<0.01*	1.60	0.71–3.58	0.25

Table 11. Statistical performance of multivariable logistic regression model for surgical site infection after lower third molar surgery.

Predictors	Derivation cohort (n = 648)			Validation cohort (n = 2,740)			Non-antibiotic cohort (n = 679)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Performance on bootstrap internal validation (1,000 replications)									
C-statistics	0.70	0.66–0.75	-	0.70	0.66–0.75	-	0.76	0.69–0.83	-
Calibration slope	0.93	0.74–1.18	-	0.93	0.75–1.15	-	0.90	0.67–1.18	-
Calibration-in-the-large	-0.05	-0.28–0.22	-	-0.17	-0.64–0.42	-	-0.20	-0.69–0.46	-
E _{max}	0.04	-	-	0.03	-	-	0.08	-	-
Spiegelhalter z test	0.57	-	0.49	0.14	-	0.50	0.41	-	0.46
Performance of original model on external validation									
C-statistics	-	-	-	0.67	0.62–0.71	-	0.71	0.63–0.79	-
Calibration slope	-	-	-	0.98	0.70–1.27	-	1.31	0.81–1.82	-
Calibration-in-the-large	-	-	-	-2.10	-2.26–-1.92	-	-1.52	-1.82–-1.23	-
E _{max}	-	-	-	0.49	-	-	0.28	-	-
Spiegelhalter z test	-	-	-	-21.01	-	<0.01*	-9.56	-	<0.01*

Table 12. Statistical performance of recalibrated multivariable logistic regression model for surgical site infection after lower third molar surgery.

Predictors	Derivation cohort (n = 648)			Validation cohort (n = 2,740)			Non-antibiotic cohort (n = 679)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Performance of recalibrated original model on external validation									
C-statistics	-	-	-	0.67	0.63–0.71	-	0.71	0.63–0.79	-
Calibration slope	-	-	-	0.98	0.70–1.27	-	1.00	0.62–1.38	-
Calibration-in-the-large	-	-	-	0.00	–0.17–0.17	-	0.00	–0.30–0.30	-
E _{max}	-	-	-	<0.01	-	-	0.27	-	-
Spiegelhalter z test	-	-	-	0.01	-	0.99	–0.10	-	0.92

*Significantly different (P value <0.05). OR: odds ratio, CI: confidence interval, c-statistics: concordance statistics.

第二項 予測モデルの外部検証

最初に、開発モデルを検証コホートで外部検証したところ、識別能はわずかに低下した [C-statistics: 0.67 (95%CI: 0.62-0.71)] (Table 11)。較正勾配は理想値 1 からの有意差はなかったが、大域的較正は低値であった [較正勾配: 0.98 (95%CI: 0.70-1.27)、大域的較正: -2.10 (95% CI: -2.26--1.92)]。Harrell の $E_{\max}$ は、開発モデルの $E_{\max}$ よりも大きく (0.49)、Spiegelhalter の z 検定では較正不良が示された ($P < 0.01$) (Table 10; Performance of original model on external validation)。実際の確率を Y 軸、予測確率を X 軸にプロットした較正プロットにおいては過大評価パターンを示した (Figure 14A)。

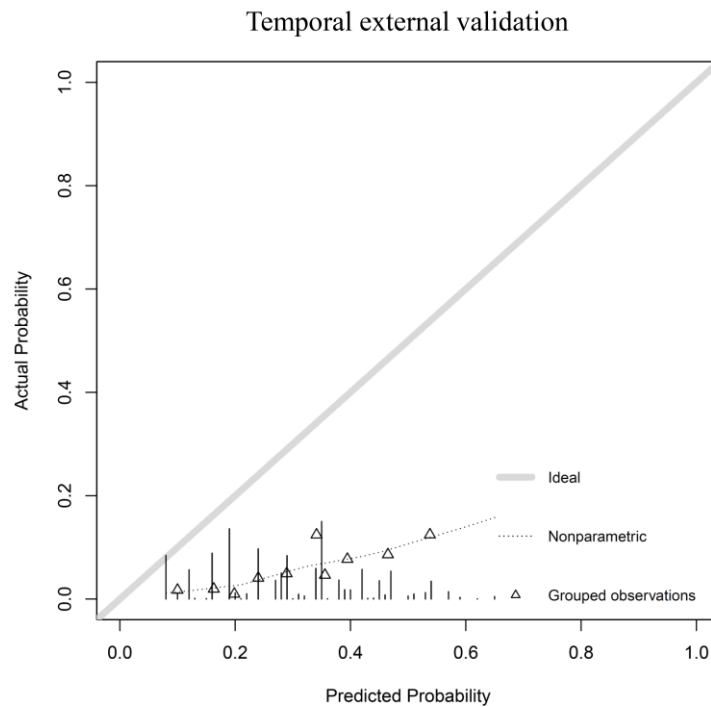


Figure 14A. Calibration plot of the multivariable prediction model for the risk of surgical site infection after lower third molar surgery when applied to the external validation cohort.

The dotted line shows the agreement between the predicted and observed probabilities of surgical site infection after lower third molar surgery. The diagonal line indicates a perfect calibration. The triangles indicate the observed proportions by decile groups of predicted risks. The rug plot at the bottom shows the distribution of the data points.

モデルの切片を再較正することにより、大域的較正不良、Harrell の $E_{\max}$ 、そして Spiegelhalter の z 検定の結果が改善した (Table 10; Performance of recalibrated original model on external validation)。実際の確率を Y 軸、予測確率を X 軸にプロットした較正プロットにおいて、切片を再較正したモデルは、検証コホートにおいて優れた較正能を示した (Figure 14B)。

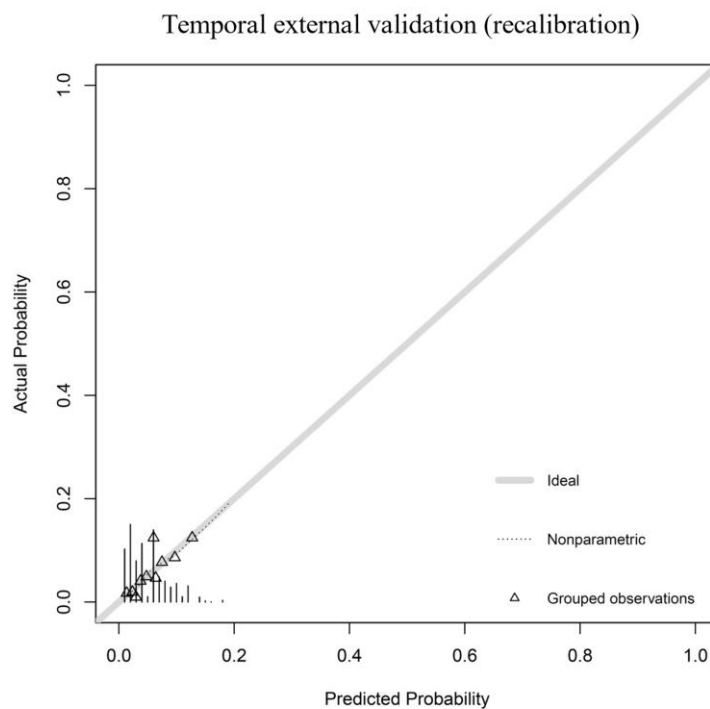


Figure 14B. Recalibration plot of the multivariable prediction model for the risk of surgical site infection after lower third molar surgery when applied to the external validation cohort.

The dotted line shows the agreement between the predicted and observed probabilities of surgical site infection after lower third molar surgery. The diagonal line indicates a perfect calibration. The triangles indicate the observed proportions by decile groups of predicted risks. The rug plot at the bottom shows the distribution of the data points.

開発モデルを非抗菌薬コホートに適用したところ、十分な識別能が維持された [C-statistics: 0.71 (95%CI: 0.63-0.79)] (Table 12)。較正勾配は理想的な値である 1 よりも高く、大域的較正は低かった [較正勾配: 1.31 (95%CI: 0.81-1.82)、大域的較正: -1.52 (95%CI: -1.82--1.23)]。Harrell の $E_{\max}$ は、開発モデルの $E_{\max}$ よりも大きく (0.28)、Spiegelhalter の z 検定では較正不良が示された ($P<0.01$) (Table 10)。実際の確率を Y 軸、予測確率を X 軸にプロットした較正プロットにおいては過大評価パターンを示した (Figure 14C)。

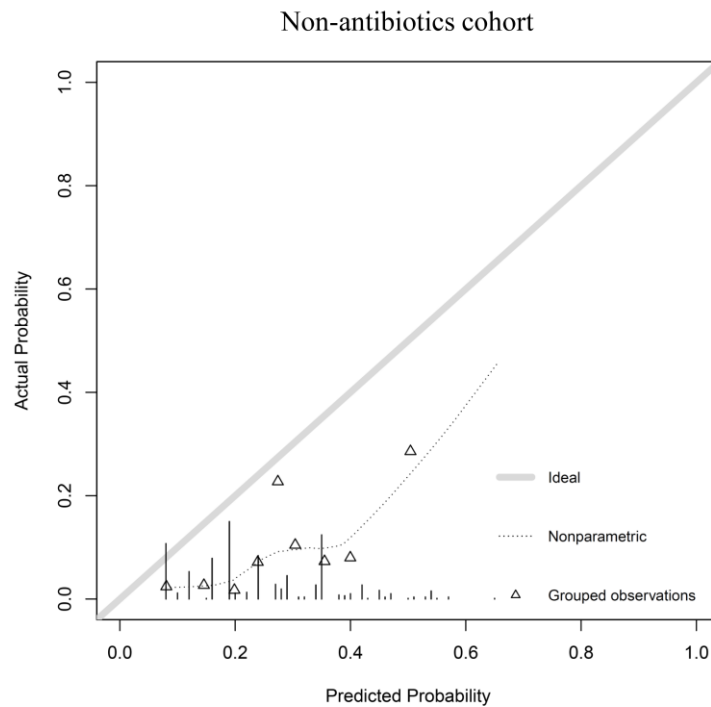


Figure 14C. Calibration plot of the multivariable prediction model for the risk of surgical site infection after lower third molar surgery when applied to the non-antibiotic cohort.

The dotted line shows the agreement between the predicted and observed probabilities of surgical site infection after lower third molar surgery. The diagonal line indicates a perfect calibration. The triangles indicate the observed proportions by decile groups of predicted risks. The rug plot at the bottom shows the distribution of the data points.

これらの較正能は、モデルの切片の調整に加え、1つの全体的な調整因子ですべての予測因子を調整するロジスティック較正によって改善した（Table 10）。実際の確率を Y 軸、予測確率を X 軸にプロットした較正プロットにおいて、ロジスティック較正されたモデルは、非抗菌薬コホートにおいて優れた較正能を示した（Figure 14D）。

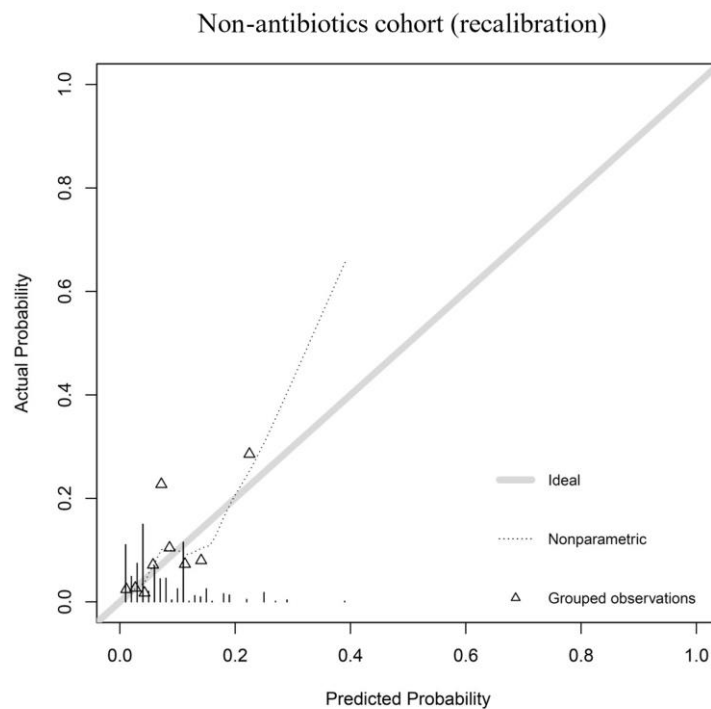


Figure 14D. Recalibration plot of the multivariable prediction model for the risk of surgical site infection after lower third molar surgery when applied to the non-antibiotic cohort.

The dotted line shows the agreement between the predicted and observed probabilities of surgical site infection after lower third molar surgery. The diagonal line indicates a perfect calibration. The triangles indicate the observed proportions by decile groups of predicted risks. The rug plot at the bottom shows the distribution of the data points.

第三項 決定曲線分析

NB を Y 軸、閾値確率を X 軸にプロットした決定曲線分析の結果、ロジスティック較正モデルは、非抗菌薬コホートにおいて、閾値確率が約 5% から 40% の間で予測される範囲において、「全員介入」や「介入なし」戦略よりも NB が大きいことが示された (Figure 15)。これは、抗菌薬予防投与の有害性よりも有益性に高い価値を見出す医療者にとって、予測モデルを使用することで最大の NB が得られることを示している。

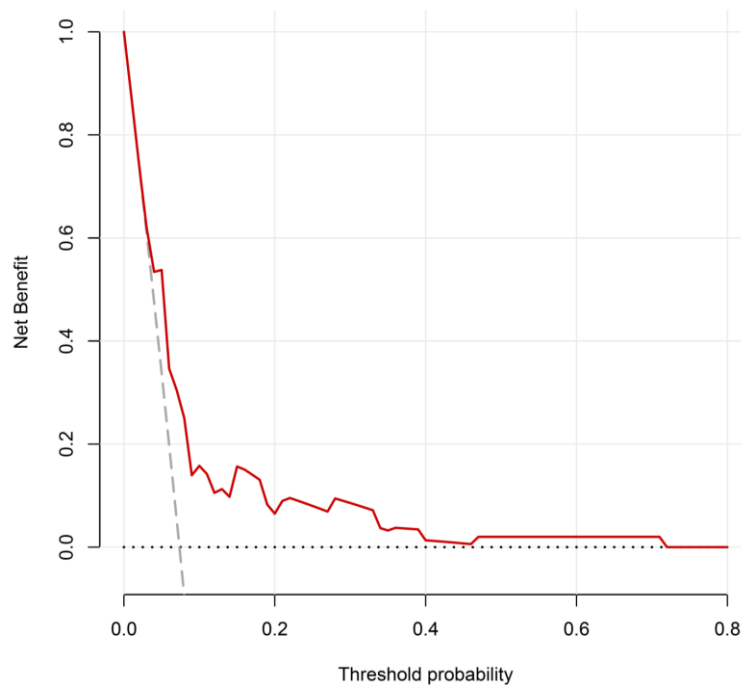


Figure 15. Decision curve of the multivariable prediction model for the risk of surgical site infection after lower third molar surgery when applied to the non-antibiotic cohort.

The solid red line represents the Net benefit (NB) when using the risk prediction model; the dashed line represents the NB when all patients received prophylactic antibiotics ('intervention for all'); the dotted horizontal line represents the NB when none of the patients received prophylactic antibiotics ('intervention for none').

第四節 考察

本研究では、第二章で開発した下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 予測モデルの外部検証および臨床的有用性を検討した。検証コホートおよび非抗菌薬コホートにおける下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 発生率は、それぞれ 5.6%および 7.4%であった。Cochrane Database のシステマティックレビュー¹³⁾によると、SSI の発生率は抗菌薬の使用下で 2.6%、プラセボで 8.5%であった。さらに、日本のデータベース由来のビッグデータ研究⁵⁰⁾によると、平均 AMPC 投与量 767.7mg/日、平均投与期間 3.1 日の場合、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 発生率は 3.5%（高リスク患者に限定すると 4.4%）であった。本研究の SSI 発生率の結果は、これらの先行研究の結果と概ね一致していた。

検証コホートと非抗菌薬コホートは、データ収集方法や時間的特性の違いにより、開発コホートとは異なる症例構成となった。一方、患者特性（年齢、性別、全身疾患）については、臨床的な差異は生じないと考えられる。これらの患者特性の違いは、コホート研究のデザインに基づく、より現実的な症例構成を反映していると考えられる。外部検証では、予測モデルの識別能は検証コホートにおいてわずかに低下したが、許容範囲であった（C-statistics 0.67; 95%CI: 0.62-0.71）。較正勾配は理想的な値である 1 に近く（Calibration slope 0.98; 95%CI: 0.70-1.27）、これは患者において観察されたリスクと予測されたリスクとの間に良好な相関があることを意味する。大域的較正は低く（Calibration-in-the-large -2.10; 95%CI: -2.26--1.92）、検証コホートにおける下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI リスクの過大評価が示された。臨床的有用性の評価では、非抗菌薬コホートにおいて予測モデルの識別能は維持されており（C-statistics 0.71; 95%CI: 0.63-0.79）、これはすべての患者が SSI 発生群と

非発生群に適切に識別できたことを意味する。較正勾配は理想値である 1 よりも高く (Calibration slope 1.31; 95%CI: 0.81-1.82)、大域的較正は低く (Calibration-in-the-large -1.52; 95%CI: -1.82--1.23)、過大評価に加えて、推定されたリスクが十分でなかった(リスク推定が極端に偏らず中程度であった) ことを示している。

予測モデルを他の個人に適用した場合、その予測性能は通常、モデル構築に寄与した個人の予測性能よりも劣ることが報告されている⁴⁸⁾。検証コホートにおいてアウトカムの発生率が低い場合、予測されるリスクは系統的に過大評価される可能性がある。外部検証では、アウトカム発生率の違いを反映するようにモデルの切片を再較正することで、大域的較正不良に対処した (Figure 14A, 14B、Table 12)。臨床的有用性の評価では、ブートストラップ内部検証後の C-statistics は、開発モデルのものよりも優れていた (Table 11)。この結果は、非抗菌薬コホートでは、開発コホートよりも症例構成の不均一性が大きく、転帰の良い患者と悪い患者を明確に分けることができたことで説明できる。対照的に、較正の傾きと大域的較正は不良であった (Figure 14C)。一般的に、統計的パラメータは、アウトカムの発生率が低い場合、発生率が高い場合よりも標準誤差が大きくなり、サンプルサイズが小さいと較正勾配に上方のバイアスが生じる⁵¹⁾。症例構成の異質性が大きいことに加えて、これらの統計的要因が低い較正能に寄与している可能性が考えられる。モデルの切片を調整することに加えて、1つの全体的な調整因子ですべての予測因子を調整することで、不良な較正勾配と大域的較正に対処した (Figure 14C, 14D、Table 12)。

非抗菌薬コホートにおいて、再較正したモデルの臨床的有用性を、その NB を計算することによって確認した。その結果、0.05～0.40 のすべ

ての閾値確率において、予測モデルを使用した場合の NB は 0 を上回った。既報¹³⁾によれば、埋伏智歯抜歯手術における抗菌薬の予防投与は治療必要数 (Number needed to treat; NNT) は 19 である。これを閾値確率に換算すると $1/19 \div 0.05$ (リスク 5%) となる。したがって、SSI リスクが 5%を超えた場合に抗菌薬を使用することはコンセンサスがあると考えられる。閾値確率 0.4 は、不必要な抗菌薬の予防投与よりも SSI の予防に高い価値を見出し、1 人の SSI を予防するために少なくとも 2.5 人 ($1/0.4=2.5$) の患者を治療することを厭わない医療者にとって、このモデルが有用であることを意味している。これらの結果から、医療者は下顎埋伏智歯抜歯手術後に SSI リスクが高い患者にのみ予防的抗菌薬を使用することで、抗菌薬処方を最小限に抑えるべきであることが示された。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は後ろ向き観察研究である。そのため、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI の発生が見逃されている可能性は否定できない。しかし、データは全期間前向きに収集されたのに対し、アウトカム変数 (SSI 発生) のみが後に評価された。これにより、データ記録の不正確さや測定バイアスのリスクが減少したと考えられる。第二に、予測モデルを適用する各施設は、本研究とは患者の症例構成、施設構造、手術方法が異なる可能性がある。したがって、リスク予測モデルを使用する前に、各施設はその症例構成や構造を本研究のものと比較する必要がある。さらに、モデルの開発および検証の両段階において、高度医療を必要としない下顎埋伏智歯患者を評価していない。さまざまな下顎埋伏智歯症例における汎用性を明らかにするためには、さらなる多施設研究が必要である。本研究結果を解釈し、臨床に応用する際には、これらの限界を考慮する必要がある。

第五節 結論

開発した予測モデルは、外部検証を通じて下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 予測性能は良好であり、既存の予防的抗菌薬投与戦略と比較して臨床的有用性に優れることが示された。本研究は口腔外科手術における抗菌薬の予防投与に関する新たな知見を提供した最初の研究である。この成果は、予防的抗菌薬投与における個別化医療の提供に役立つ可能性がある。今後の研究では、他の施設、特に本研究のコホートよりも幅広い症例構成を有する施設における予測モデルの再較正と性能評価に焦点を当てる必要がある。

総括

本研究では、抜歯手術における予防的抗菌薬の疫学的評価を通じて、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を試みた。

第一章では、感染症治療ガイドラインが歯科領域における抗菌薬の処方に影響を与える点に注目し、中断時系列分析の手法により、抗菌薬処方の変化と臨床転帰の関係、ならびに抗菌薬の費用対効果を評価した。ガイドラインの施行以降、予防的抗菌薬は CFPN-PI から AMPC に切り替わり、費用対効果の観点から有効であることが見出された。

第二章では、第一章の研究コホートを用いて、下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 予測モデルの開発を試みた。予測モデルは手術前に得られる 4 つの予測因子（埋伏歯の遠心スペース、埋伏の程度、術者の経験年数、そして両側埋伏智歯の同時抜歯）からなり、優れた予測性能を示した。

第三章では、第二章で開発した予測モデルの外部検証、ならびに臨床的有用性の評価を行った。下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 予測モデルは、外部検証においても優れた予測性能を示し、既存の治療戦略、すなわち全ての下顎埋伏智歯抜歯患者に対して予防的抗菌薬を投与する、または投与しない戦略よりも SSI リスクの高い患者に限定して予防的抗菌薬を投与する戦略が有益であることが明らかになった。

これらの結果から、本研究では口腔外科における新たな予防的抗菌薬投与戦略の開発に成功した。

しかしながら、本研究では北海道大学病院歯科の患者のみを対象としていることから、さまざまな下顎埋伏智歯症例における汎用性を明らかにするためには、多施設での研究が必要である。加えて、本研究のコホートよりも幅広い症例構成を有する施設におけるモデルの再較正と性能評価に焦点を当てた検討も必要である。

モデル開発においては、既存の埋伏智歯抜歯における手術難易度分類²⁷⁾に基づきモデルの予測因子の選択を行った。一方で、SSI 制御の観点からは手術中のみならず、手術前後の介入を含めた周術期管理が望ましい。興味深いことに、唾液に含まれる成分が様々な口腔疾患のバイオマーカーとして報告されている⁵²⁾。下顎埋伏智歯抜歯手術においては、 α -アミラーゼが患者の痛みを評価するバイオマーカー⁵³⁾、唾液中コルチゾール濃度が抜歯に伴うストレス⁵⁴⁾、そしてミエロペルオキシダーゼとマロンジアルデヒドが酸化ストレスバイオマーカーとして機能する⁵⁵⁾ことが報告されている。また、手術前日の口腔ケア後に細菌が多く、手術翌日に経口摂取しない患者では術後に唾液中の細菌数が著しく上昇する⁵⁶⁾ことが報告されている。また、創傷被覆材による創部の保護は術後の疼痛、創部の回復、そして熱感受性を向上させる⁵⁷⁾ことが報告されている。いずれの報告においても埋伏智歯抜歯手術における SSI 発生への影響は評価できていないため、これらが予測因子として機能し得るかを検討することで予測モデルを改善する余地があるだろう。また、医療者が介入できる予測因子をモデルに組み込むことで、より患者予後を向上させられる可能性がある。

上記課題を解決し、医療者が AMR 対策と感染制御を両立する下顎埋伏智歯抜歯手術後の SSI 予測モデルを発展させていくことが今後の課題である。

参考論文

- 1) Kolář M, Urbánek K, Látal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **17**, 357–363 (2001).
- 2) Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*, **365**, 579–587 (2005).
- 3) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議．薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン．<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>, 2024年7月27日現在
- 4) Sato M, Yamana H, Ono S, Ishimaru M, Matsui H, Yasunaga H. Trends in prophylactic antibiotic use for tooth extraction from 2015 to 2018 in Japan: An analysis using a health insurance claims database. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **28**, 504–509 (2022).
- 5) Hirayama K, Kanda N, Hashimoto H, Yoshimoto H, Goda K, Mitsutake N, Hatakeyama S. The five-year trends in antibiotic prescription by dentists and antibiotic prophylaxis for tooth extraction: a region-wide claims study in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **29**, 965–970 (2023).
- 6) Yamagami A, Yamada T, Kitagawa Y, Ohiro Y, Sato J, Ishiguro N, Imai S, Kobayashi M, Iseki K. Comparison between the prophylactic effects of cefcapene-pivoxil and amoxicillin on surgical site infection after impacted mandibular third molar surgery, *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, **45**, 254–261 (2019).
- 7) Kaneko A, Aoki T, Ikeda F, Kawabe R, Satoh T, Tsumura N. The 2016

- JAID/JSC guidelines for clinical management of infectious disease—Odontogenic infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **24**, 320–324 (2018).
- 8) 「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」 公益社団法人日本化学療法学会一般社団法人日本外科感染症学会 日本化学療法学会日本外科感染症学会 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会編. (2016)
 - 9) Yoshida H, Matsuda S, Aratani T, Tsukamoto H, Yoshimura H, Sano K, Iwasaki H. Collaboration with an infection control team promoted appropriate antibiotic use for third molar extraction at a Japanese hospital. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **26**, 531–534 (2020).
 - 10) Yoshida K, Kodama Y, Nagai T, Estacio Salazar AR, Kaneko S, Saito C, Toyama A, Takagi R. Clinico-statistical survey of oral antimicrobial prophylaxis and surgical site infection regarding ordinary tooth extraction and mandibular wisdom tooth extraction in the dental outpatient clinic. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **27**, 192–197 (2021).
 - 11) Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **27**, 209–309 (2002).
 - 12) Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: A secular trend, interrupted time-series analysis. *The Lancet*, **385**, 1219–1228 (2015).

- 13) Lodi G, Azzi L, Varoni EM, Pentenero M, Del Fabbro M, Carrassi A, Sardella A, Manfredi M. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, (2021).
- 14) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, *American Journal of Infection Control*, **27**, 97–134 (1999).
- 15) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey, *Annals of Surgery*, **240**, 205–213 (2004).
- 16) Mamun A, Zhao B, McCabe M, Dreher K, Otterstatter M, Smith N, Blondel-Hill E, Marra F, Patrick DM. Cost-benefit analysis of a population-based education program on the wise use of antibiotics. *Canadian Journal of Public Health*, **110**, 732–740 (2019).
- 17) Isiordia-Espinoza MA, Aragon-Martinez OH, Martínez-Morales JF, Zapata-Morales JR. Risk of wound infection and safety profile of amoxicillin in healthy patients which required third molar surgery: A systematic review and meta-analysis, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **53**, 796–804 (2015).
- 18) Arteagoitia MI, Barbier L, Santamaría J, Santamaría G, Ramos E. Efficacy of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in the prevention of infection and dry socket after third molar extraction. A systematic review and meta-analysis, *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, **21**, e494–504 (2016).
- 19) Menon RK, Gopinath D, Li KY, Leung YY, Botelho MG. Does the use of amoxicillin/amoxicillin–clavulanic acid in third molar surgery

- reduce the risk of postoperative infection? A systematic review with meta-analysis, *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, **48**, 263–273 (2019).
- 20) Yoshida K, Kodama Y, Nishikawa A, Estacio Salazar AR, Toyama A, Takagi R. Comparison between the prophylactic effects of amoxicillin 24 and 48 hours pre-operatively on surgical site infections in Japanese patients with impacted mandibular third molars: A prospective cohort study. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **27**, 845–851 (2021).
 - 21) Aravena PC, Yatabe K, Jerez A, Monardes H, Groppo FC, Benso B. Assessment of the bioavailability of an antibiotic prophylactic protocol in patients undergoing third molar surgery. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, **48**, 1470–1474 (2019).
 - 22) Rams TE, Sautter JD, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance of human periodontal pathogen *parvimonas micra* over 10 years. *Antibiotics*, **9**, 1–9 (2020).
 - 23) Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, **19**, 117–128 (2007).
 - 24) Chuang SK, Perrott DH, Susarla SM, Dodson TB. Risk factors for inflammatory complications following third molar surgery in adults. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **66**, 2213–2218 (2008).
 - 25) Haug RH, Perrott DH, Gonzalez ML, Talwar RM. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons age-related third molar study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **63**, 1106–1114 (2005).
 - 26) Sukegawa S, Yokota K, Kanno T, Manabe Y, Sukegawa-Takahashi Y,

- Masui M, Furuki Y. What are the risk factors for postoperative infections of third molar extraction surgery: A retrospective clinical study? *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, **24**, e123–e129 (2019).
- 27) Gay-Escoda C, Sánchez-Torres A, Borrás-Ferreres J, Valmaseda-Castellón E. Third molar surgical difficulty scales: Systematic review and preoperative assessment form. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, **27**, e68–e76 (2022).
 - 28) Pell GJ, Gregory BT. Impacted mandibular third molars: classification and modified techniques for removal. *The Dental Digest*, **39**, 330–338 (1993).
 - 29) Freire BB, Nascimento EHL, Vasconcelos K de F, Freitas DQ, Haiter-Neto F. Radiologic assessment of mandibular third molars: an ex vivo comparative study of panoramic radiography, extraoral bitewing radiography, and cone beam computed tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, **128**, 166–175 (2019).
 - 30) Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): Explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, **162**, W1–W73 (2015).
 - 31) Van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *Journal of Statistical Software*, **45**, 1–67 (2011).
 - 32) Schafer JL, Olsen MK. Multiple imputation for multivariate missing-

- data problems: A data analyst's perspective. *Multivariate Behavioral Research*, **33**, 545–571 (1998).
- 33) Austin PC, White IR, Lee DS, van Buuren S. Missing data in clinical research: A tutorial on multiple imputation, *Canadian Journal of Cardiology*, **37**, 1322–1331 (2021).
- 34) Imai S, Kadomura S, Miyai T, Kashiwagi H, Sato Y, Sugawara M, Takekuma Y. Using Japanese big data to investigate novel factors and their high-risk combinations that affect vancomycin-induced nephrotoxicity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **88**, 3241–3255 (2022).
- 35) Song YY, Lu Y. Decision tree methods: applications for classification and prediction. *Shanghai Arch Psychiatry*, **27**, 130–135 (2015).
- 36) Jakobsen JC, Gluud C, Wetterslev J, Winkel P. When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials - A practical guide with flowcharts. *BMC Medical Research Methodology*, **17**, 162 (2017).
- 37) McNeish D. Missing data methods for arbitrary missingness with small samples. *Journal of Applied Statistics*, **44**, 24–39 (2017).
- 38) Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors, *Journal of the Canadian Dental Association*, **73**, 325 (2007).
- 39) Diniz-Freitas M, Lago-Méndez L, Gude-Sampedro F, Somoza-Martin JM, Gándara-Rey JM, García-García A. Pederson scale fails to predict how difficult it will be to extract lower third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **45**, 23–26 (2007).

- 40) García AG, Sampedro FG, Rey JG, Vila PG, Martín MS. Pell-Gregory classification is unreliable as a predictor of difficulty in extracting impacted lower third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **38**, 585–587 (2000).
- 41) Komerik N, Muglali M, Tas B, Selcuk U. Difficulty of impacted mandibular third molar tooth removal: Predictive ability of senior surgeons and residents. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **72**, 1062.e1-1062.e6 (2014).
- 42) Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Delayed-onset infections after lower third molar extraction: A case-control study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **65**, 97–102 (2007).
- 43) Jerjes W, El-Maaytah M, Swinson B, Banu B, Upile T, D'Sa S, Al-Khawalde M, Chaib B, Hopper C. Experience versus complication rate in third molar surgery. *Head & Face Medicine*, **2**, (2006).
- 44) Ruiz-Roca JA, Donoso-Martínez B, Ameneiros-Serantes S, Martínez-Beneyto Y, Salmerón-Martínez D, Gay-Escoda C. Influence of operator's professional experience in the postoperative course after surgical extraction of the impacted lower third molar: A pilot study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, **12**, e809–e812 (2020).
- 45) Vranckx M, Fieuws S, Jacobs R, Politis C. Surgical experience and patient morbidity after third molar removal. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, **123**, 297–302 (2022).
- 46) Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Habbema JDF. Substantial effective sample sizes were required for external validation

- studies of predictive logistic regression models. *Journal of Clinical Epidemiology*, **58**, 475–483 (2005).
- 47) Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and cox regression. *American Journal of Epidemiology*, **165**, 710–718 (2007).
 - 48) Debray TPA, Vergouwe Y, Koffijberg H, Nieboer D, Steyerberg EW, Moons KGM. A new framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. *Journal of Clinical Epidemiology*, **68**, 279–289 (2015).
 - 49) Vickers AJ, Van Calster B, Steyerberg EW. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. *BMJ (Online)*, **352**, (2016).
 - 50) Sato M, Yamana H, Ono S, Ishimaru M, Matsui H, Yasunaga H. Amoxicillin vs third-generation cephalosporin for infection prophylaxis after third molar extraction. *Oral Diseases*, **30**, 660–668 (2024).
 - 51) Steyerberg EW. Clinical Prediction Models: A practical approach to development, validation, and updating. *Springer International Publishing AG*. 2nd ed., pp.385–387 (2019).
 - 52) Zhou Y, Liu Z. Saliva biomarkers in oral disease, *Clinica Chimica Acta*, **548**, 117503 (2023).
 - 53) Surin W, Chatiketu P, Hutachok N, Srichairatanakool S, Chatupos V. Pain intensity and salivary α -amylase activity in patients following mandibular third molar surgery. *Clinical and Experimental Dental Research*, **8**, 1082–1091 (2022).
 - 54) Opaleye T, Okoturo E, Adesina OA, Oyapero A, Salami Y, Wemambu

- JC. Salivary cortisol as a stress monitor during third molar surgery. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, **21**, 1112–1118 (2022).
- 55) Camacho-Alonso F, Tudela-Mulero MDR, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M, Balaguer-Martí JC, Sánchez-Siles M. Salivary myeloperoxidase and malondialdehyde are increased in patients exhibiting an asymptomatic mandibular impacted third molar. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, **24**, e537–e544 (2019).
- 56) Sakamoto Y, Tanabe A, Moriyama M, Otsuka Y, Funahara M, Soutome S, Umeda M, Kojima Y. Number of bacteria in saliva in the perioperative period and factors associated with increased numbers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, 7552 (2022).
- 57) Raghavan SL, Panneerselvam E, Mudigonda SK, Raja KKVB. Protection of an intraoral surgical wound with a new dressing: a randomised controlled clinical trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **58**, 766–770 (2020).

論文目録

本論文は以下の原著論文をもとに作成した。

Akira Yamagami, Katsuya Narumi, Yoshitaka Saito, Ayako Furugen, Shungo Imai, Yoshimasa Kitagawa, Yoichi Ohiro, Ryo Takagi, Yoh Takekuma, Mitsuru Sugawara, Masaki Kobayashi.

Evaluation of the strategies to reduce third-generation oral cephalosporins in dentistry at a Japanese academic hospital: An interrupted time series analysis.

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, **47**, 1010–1019 (2022).

Akira Yamagami, Katsuya Narumi, Yoshitaka Saito, Ayako Furugen, Shungo Imai, Yoshimasa Kitagawa, Yoichi Ohiro, Ryo Takagi, Yoh Takekuma, Mitsuru Sugawara, Masaki Kobayashi.

Development of a risk prediction model for surgical site infection after lower third molar surgery.

Oral Diseases, **30**, 3202–3211 (2024).

謝辞

本研究を遂行し学位論文を作成するにあたり終始ご懇篤なご指導・ご鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室 小林 正紀 教授に深く御礼申し上げます。

また、本論文の副査としてご審査を賜りました北海道大学病院薬剤部 武隈 洋 准教授、ならびに北海道大学大学院薬学研究院分子細胞医薬学研究室 大西 俊介 教授に厚く感謝申し上げます。

さらに研究遂行にあたり終始ご指導を頂きました北海道大学大学院薬学研究院臨床薬学教育研究センター 井関 健 招聘教授、北海道科学大学薬学部薬学科臨床薬学部門薬物治療学分野 山田 武宏 教授、北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室 鳴海 克哉 講師、同研究室 岡本 敬介 助教、慶應義塾大学薬学部ヘルスケア・イノベーション薬学講座 古堅 彩子 准教授に謹んで感謝申し上げます。

研究環境の維持など、多くの面でご助力いただきました臨床薬剤学研究室のすべての方々に深く感謝いたします。また、多忙な業務の中、研究を継続できるようにご配慮いただきました北海道大学病院薬剤部のスタッフの方々に御礼申し上げます。

最後に、あらゆる面で今日までいつも身近に支え続けてくれた両親、家族に心から感謝いたします。