

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

佐々木陽典より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2729 号

学位申請者 : さ さ き よう すけ
佐 々 木 陽 典

学位審査論文: Effect of antibiotics for infectious diarrhea on the duration of hospitalization: A retrospective cohort study at a single center in Japan from 2012 to 2015

(感染性腸炎に対する抗菌薬の入院期間に関する効果 : 2012-2015 年の日本の単施設での後方視的コホート研究)

著 者 : Yosuke Sasaki, Yoshitaka Murakami, Hiroaki Zai, Hitoshi Nakajima, Yoshihisa Urita

公 表 誌 : Journal of Infection and Chemotherapy DOI: 10.1016/j.jiac.2017.09.004

論文内容の要旨 :

【研究の背景と目的】

感染性腸炎に対する経験的抗菌薬投与は推奨されていないが、一方で入院を要する重症例に対する抗菌薬の経験的投与に関する研究は乏しい。入院を要する感染性腸炎に対する抗菌薬の経験的投与が入院期間の短縮に寄与するかについて単施設での後方視的コホート研究を行った。

【方法】

東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センターに2012年から2015年までに入院した16歳以上の感染性腸炎 (ICD-10 コード: A02、A04、A05、A06、A08、A09) の患者の診療記録を用いて研究を行った。暴露要因として経験的抗菌薬投与、対照群として抗菌薬非投与症例を設定して、入院日数を主要アウトカムとした。その他の測定項目として、先行研究から明らかとなっている危険因子等として抗菌薬投与群と非投与群それぞれに関して、年齢、性別、既往歴・基礎疾患、Probiotics (整腸剤) の使用、バイタルサイン、白血球数、肝機能、腎機能と微生物学的検査データを測定した。

【結果】

308名の候補から120名が除外され、188名が対象となった。抗菌薬投与患者と抗菌薬非投与患者はそれぞれ138名（73.4%）と50名（26.6%）だった。73例で便培養または便ウイルス抗原検査により原因微生物が特定された。

抗菌薬投与経路は経静脈的投与78.3%、経口投与2.1%、併用18.1%で経静脈的投与ではセフメタゾール（52.8%）、セフトリアキソン（13.0%）の使用頻度が高く、経口抗菌薬ではホスホマイシンとレボフロキサシン（ともに40%）の使用が多かった。

Campylobacter jejuni (*C. jejuni*)腸炎症例の47.1%にβラクタム系抗菌薬が投与され、ウイルス性腸炎の53.8%に抗菌薬が投与され、腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症も全例で抗菌薬が使用されていた。

*Clostridium difficile*感染症を含めた抗菌薬による有害事象を呈した症例はなかったにも関わらず、入院日数中央値は抗菌薬投与群と抗菌薬非投与群とでそれぞれ6.0日（四分範囲4.0-7.0日）と5.0日（四分範囲3.25-6.0日）であり、抗菌薬投与群で有意に長かった（ $p=0.007$ ）。重回帰分析では長期入院の危険因子として抗菌薬投与（ $p=0.0017$ ）、高齢（ $p=0.003$ ）、血便（ $p=0.008$ ）、血清Cr高値（ $p<0.001$ ）、血清CRP高値（ $p=0.002$ ）が抽出された。

経験的抗菌薬投与の関連因子（動機付ける因子）に関するロジスティック回帰分析では白血球増多症例で抗菌薬が有意に多く投与されていた（オッズ比1.21、95%信頼区間1.07-1.37、 $p=0.003$ ）。

【考察】

本研究では抗菌薬による有害事象は認められなかったにも関わらず、感染性腸炎に対する経験的抗菌薬投与は長期入院と関連した。本研究では、一般的に外来例より重症と考えられる入院症例を対象としたが、抗菌薬投与による入院期間短縮効果は示されなかった。*C. jejuni*腸炎の半数近くに対するβラクタム系抗菌薬投与、ウイルス性腸炎の半数以上に対する抗菌薬投与、EHEC感染症に対する抗菌薬投与等の不適切とされる抗菌薬使用が観察されており、これらの不適切使用が結果に寄与した可能性が考えられた。

入院長期化因子として経験的抗菌薬投与以外に高齢、血便、血清Cr高値、血清CRP高値が抽出された。高齢、血便、腎障害は先行研究で重症化因子として報告されている。血清CRP高値は報告されておらず、血清CRPを炎症マーカーとして頻用する本邦の診療スタイルにより得られた新規の見解の可能性もある。しかし、血清CRPの感染性腸炎における危険因子としての位置づけは確立しておらず、血清CRP値自体が臨床医の入院期間・退院の判断に影響を与えている可能性も考えられた。

基礎疾患や血便は予後不良因子として報告されており、経験的抗菌薬投与の根拠となり得るが、本研究ではこれらの因子と抗菌薬投与との関連は認められず、白血球数のみが有意に抗菌薬投与を動機付けるという結果だった。Evidence-practice gapと考えられ、白血球数等の検査データに過剰に依存した診療の可能性を検討すべき結果と考えられた。

【結論】

感染性腸炎患者に対する経験的抗菌薬投与はより長期の入院と関連した。本研究では患者の症状に対する効果は評価されていないが、本研究の結果からは、感染性腸炎に対する抗菌薬投与は外来のみならず入院患者においても慎重に行うべきであることが示唆された。経験的投与が原因菌への適切な抗菌薬使用につながらなかったことが一因と考えられることから本研究は培養に基づいた抗菌薬療法の重要性を支持するものと考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2729 号	氏名	佐々木陽典
学位審査担当者	主査	舘田一博
	副査	西脇祐司
	副査	長谷川友紀
	副査	草地信也
	副査	石井良和

学位審査論文の審査結果の要旨：

本論文は、入院を必要とする下痢患者を対象に、抗菌薬投与と入院日数の関連に焦点をあてた後方視的コホート研究である。下痢症患者に対する抗菌薬投与は基本的に不要というのが世界的なコンセンサスである。一方、本邦においては外来・軽症例においてさえ多くの症例において抗菌薬が処方されているという現実がある。本論文では、相対的に重症度が高い入院例を対象に、抗菌薬投与と入院期間、年齢、基礎疾患、原因病原体、検査値などの関連について検討を行っている。申請者らは2012年から2015年の4年間にみられた188例の腸管感染症の入院例を対象に、抗菌薬投与群(138例)と非投与群(50例)を対象に比較検討している。その結果、抗菌薬投与群において重大な副作用がみられた症例はなかったにもかかわらず、入院日数が中央値で6.0日と、非投与群の中央値5.0日に比べて長い結果となった。また、重回帰分析の結果、長期入院の危険因子として抗菌薬投与に加えて、高齢、血便、血清Cr高値、血清CRP高値が抽出された。さらに抗菌薬投与を動機付ける要因として、ロジスティック回帰分析で白血球増加が重要であるという成績が得られている。

申請者によって論文の目的、背景に続いて研究の方法・結果、そして考察の説明がなされたのち、審査委員から多数の質問が出された。入院を判断した基準、原因菌を一致させた場合の抗菌薬投与・非投与での解析、適切な抗菌薬投与例を抽出した解析、統計学的な解析手法とその限界などについて質問がなされ、申請者は得られた知見の意義と限界、今後の研究の方向性を含めて説明を行った。抗菌薬投与群において入院期間が中央値で1日長い結果となったが、抗菌薬投与自体がその原因というよりは、白血球増加・CRP高値などの要因が入院期間の長期化に関与した可能性も考えなければいけない点が議論された。また、本研究において、ウイルス性下痢症においても抗菌薬が使用されている症例、不適切な抗菌薬療法(カンピロバクター腸炎に対するβラクタム剤など)の事例が含まれていたことが確認された。

今日、世界中で耐性菌の出現と蔓延が進行する中で、抗菌薬の適正使用が益々重要なテーマとなっている。このような背景の中で、本論文は入院を要する感染性腸炎患者において抗菌薬投与が入院期間に与える影響を検討し、少なくとも入院期間の短縮にはつながらないという成績を示したことは重要である。本知見をもとに、前向き多施設共同研究として抗菌薬の投与が必要とされる感染性腸炎例の選択基準などについてさらに検討を行っていくことの重要性が確認された。発表・質疑応答ののち審査委員で議論され、本論文は学位に値する研究成果であることが全員一致のもとに確認された。