別記様式第６号（第16条第３項，第25条第３項関係）

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博士（　医学　）	氏名	石井　潤貴
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第４条第１・２項該当		

論　文　題　目
No improvement in mortality among critically ill patients with carbapenems as initial empirical therapy and more detection of multi-drug resistant pathogens associated with longer use: a post hoc analysis of a prospective cohort study
（初期経験的抗菌治療薬としてのカルバペネムによる重症患者の死亡率改善はなく、その使用期間と関連して多剤耐性菌の同定が増加する：前向きコホート研究の二次解析）

論文審査担当者

主　　査　　教授　　廣橋　伸之　　印

審査委員　　教授　　大毛 宏喜

審査委員　　講師　　近藤　隆志

〔論文審査の結果の要旨〕

本研究は、集中治療室で診療され初期経験的抗菌治療を受けた重症成人感染症患者を対象とし、初期経験的治療薬としてカルバペネム系抗菌薬を使用された群と、カルバペネム系以外の抗菌薬を使用された群で、28 日院内死亡に差がなく、一方でカルバペネム系抗菌薬を使用された日数が長いほど、新たな多剤耐性菌の検出のリスクが高まることを示した研究である。

重症細菌性感染症患者においては、感染症の認知から抗菌薬投与までの時間が延長すると患者死亡が増加する。このため原因菌の同定前に初期経験的抗菌薬の投与が行われるが、その治療薬の適切な選択は難しい。不適切な経験的抗菌治療は患者死亡と関連するため、不適切な治療を避けるために広域抗菌薬を使用される頻度が高い。実際に、多施設国際前向き観察研究においてカルバペネムを含む広域抗菌薬の使用は全体の上位を占めていた。一方で、初期経験的治療開始時点でより狭域な経験的抗菌薬を適切に選択するため手法が研究され、またカルバペネム温存戦略も複数報告されている。この観点も踏まえて、カルバペネム系抗菌薬による初期経験的抗菌治療は、非カルバペネムによる初期経験的治療と比較して患者転帰を改善するかは不明である。また、カルバペネムを含む広域抗菌薬の使用に随伴する多剤耐性菌の出現が世界的課題となっている。一方で、これまでカルバペネムとその使用日数に着目し多剤耐性菌出現を評価した研究は存在しない。これらの背景から研究者は初期経験的抗菌薬としてのカルバペネムは非カルバペネムと比較して患者転帰を改善せず、またカルバペネムの長期使用は多剤耐性菌の出現と関連すると仮説し、本研究を遂行した。

本研究は全世界の集中治療室で診療され初期経験的抗菌薬投与を受けた成人重症感染症患者 1,495 例を対象とした国際前向き観察研究（DIANA study）の二次解析研究であり、日本の参加施設（31 の ICU）で診療された患者を対象とした。対象患者を初期経験的抗菌薬としてカルバペネムが使用された群とカルバペネム以外が使用された群に分類し、主要評価項目を①28 日院内死亡②28 日以内の新規の多剤耐性菌検出として解析した。①は multivariate logistic regression analysis を、②は Competing risk time-to-event analysis を用いた。

対象患者は 269 例で、カルバペネム群は 99 例、非カルバペネム群は 169 例だった。①28 日院内死亡はカルバペネム群で 18 例（18%）、非カルバペネム群で 27 例（16%）であり、カルバペネム使用の 28 日院内死亡のオッズ比は 1.25（95%信頼区間 0.59-2.65、P 値=0.564）で統計学的有意差はなかった。②新規の多剤耐性菌検出について、カルバペネム使用が 1 日追加されることによる多剤耐性菌検出の subdistribution ハザード比は 1.08（95%信頼区間 1.05-1.13、P 値<0.001）であり、統計学的有意にカルバペネム使用日数と多剤耐性菌検出の関連があった。

研究者は①28 日院内死亡に統計学的有意差がなかったことについて、不適切な経験的抗菌治療の割合がそれぞれ 6%、4%であり、過去の類似研究と比較して両群ともに相応に低かったことが死亡の差がなかったことに影響したと考察した。不適切な経験的抗菌治療の割合が低かったことは、感染症研究の増加、ガイドラインの質の向上に伴い近年の臨床医の経験的抗菌薬選択の技術が向上した可能性があると述べている。②多剤耐性菌について、研究者は本研究がカルバペネム使用日数の延長と続発する多剤耐性菌の新規検出の関連を示した初めての研究であると述べ、経験的治療においてカルバペネムの必要性を吟味し、もし必要でも使用期間を短くすべきと述べている。

本研究は無作為化比較試験ではないため、カルバペネムと非カルバペネムの臨床効果を比較した研究ではなく、日本の臨床医が当該抗菌薬を選択した手法と判断が適切であったことを示した研究と言える。また、カルバペネム使用日数の延長と多剤耐性菌の出現の関連を初めて示した点で新奇性があり、将来の前向き研究のために重要な仮説を立案し、また実臨床上の経験的抗菌薬の選択とカルバペネムの使用日数の削減のメリットを示した点で重要であると言える。一方、日本国内の施設に限定した研究であり外的妥当性の評価が必要だが、日本のガイドラインと耐性菌定着状況を鑑みて世界各国の状況と大きな差があるとは考えにくい。

以上の結果から、本論文は将来の前向き研究に繋がり、また実臨床上の診療方針に影響しうる研究であると考えられる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が石井潤貴に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。