

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 吉田 謙介  
学位 博士 (歯学)  
学位記番号 新大院博 (歯) 第497号  
学位授与の日付 令和3年 9月 21日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Research on the effects of pharmacist intervention for the drug therapy in dentistry  
(歯科領域における薬物療法への薬剤師の介入効果に関する研究)

第1報 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  
(歯科外来の普通抜歯および下顎埋伏智歯抜歯に関する予防的経口抗菌薬と手術部位感染の臨床統計調査)

第2報 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  
(下顎埋伏智歯抜歯に関する日本人の手術部位感染に対する術前24時間と48時間のアモキシシリンの予防効果の比較: 前向きコホート)

論文審査委員 主査 教授 小林 正治  
副査 教授 富原 圭  
副査 教授 佐伯 万騎男

### 博士論文の要旨

外科手術における抗菌薬の使用においては、抗菌薬の耐性化 (Antimicrobial Resistance ; 以下 AMR) は大きな課題である。本邦では、2016年に厚生労働省からAMR対策アクションプランが提案され、その内容は2020年までにセファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド系経口抗菌薬の使用量を50%に削減するといった具体的な指針である。各医療施設では、抗菌薬の使用状況や起炎菌との適合性などを把握すると同時に、多職種が連携し、抗菌薬適正使用を進めていく必要がある。歯科領域における抗菌薬使用には歯性感染症に対する投与(治療的抗菌薬投与)とSurgical Site Infection (SSI) 対策の投与(予防的抗菌薬投与)があり、それぞれにガイドラインがある。当院歯科では、これらガイドラインを基準に抗菌薬の使用状況を検討している。このうち、歯科病棟における抗菌薬の使用状況の把握は、Infection Control Team (ICT) が担っており、2016年11月からは歯科病棟に病棟薬剤師の常駐が開始され、歯科医師、薬剤師が連携し抗菌薬の適正使用が進められている。歯科病棟においてはAntimicrobial Stewardship Program (ASP) によって抗菌薬の適正使用の動きはさらに加速している。一方で、歯科外来における抗菌薬の使用状況は未だに個々の診療医の判断にゆだねられているのが現状で、多くの処方医が存在する歯科外来においては、抗菌薬の適正使用、特にSSIを意識した経口抗菌薬の使用については課題の多いところである。

以上のような背景を踏まえ、本研究の第一報では歯科外来における普通抜歯および下顎埋伏智歯抜歯のSSI発生状況に着目し、2015年1月から2018年12月までの4年間に、当院歯科外来において普通抜歯および下顎埋伏智歯抜歯が行われた症例について経口抗菌薬の使用状況に関する後ろ向き調査を行った。その結果、普通抜歯における経口抗菌薬は第三世代セフェム系経口抗菌薬が86.2%から33.0%、ペニシリン系経口抗菌薬 (AMPC) が9.6%から64.2%へと推移してお

り、全体として 68.3%から 43.3%まで減少した。SSI は 0.8%(99 件)であった。経口抗菌薬の有無と SSI の関連性を見ると、SSI 発生率に有意な差を認めなかった。下顎埋伏智歯抜歯は、術前投与された第三世代セフェム系が 70.4%から 2.4%まで減少、AMPC が 0%から 92%に増加していた。SSI は、3.4%(132 件)であった。経口抗菌薬の投与期間は、2018 年、2019 年で 2 日間に短縮され、2 日投与と 3 日投与で SSI 発生に有意な差を認めなかった。SSI と経口抗菌薬術前投与は術後投与と比較して 0.37 オッズ比 (OR) (95%信頼区間 (95%CI) : 0.22-0.63)。AMPC は第三世代セフェム系、その他の経口抗菌薬と比較して 0.76OR (95%CI: 0.55-1.04)であった。以上より、抗菌薬使用量の減少傾向、ペニシリン系抗菌薬へ移行、特に下顎埋伏智歯抜歯における抗菌薬投与期間の短縮傾向が明らかとなり、同時に各年の SSI 発生率に有意な変化を認めないことも示され、経年的にガイドラインに沿った抗菌薬の適正使用の動きが進んでいる状況と言える。一方で、術式による抗菌薬使用の有無や抗菌薬の種類、投与時期や投与期間については未だに改善の余地があるとも言える結果であった。

第二報では、第一報での調査結果を踏まえ、下顎埋伏智歯抜歯患者を対象にガイドラインの範疇で抗菌薬の投与期間と SSI 発生率に着目し、患者背景を揃えた詳細な前向き研究を行った。除外対象は計 46 名、解析対象は 340 名で抗菌薬は全て AMPC であった。24 時間群は 106 症例、48 時間群は 234 症例であった。患者要因に差を認めなかった。手術要因のうち、48 時間群に手術時間の延長を認めた ( $P < 0.05$ )。SSI の発生率は全体で 1.1% (4/340 件)、24 時間群で 0.9% (1/106 件)、48 時間群で 1.3% (3/234 件)であり、両群間に差はなかった。以上より、予防的抗菌薬は 24 時間投与で十分であることが示唆された。加えて、この事実は、医療費削減、AMR 対策、副作用軽減の点においても有益な知見であると推察された。今後は、術前 1 時間前の単回投与と 24 時間投与に対する検討が必要と思われた。本研究から、歯科領域における薬剤師の介入が、入院病棟のみならず歯科外来においても一定の役割を果たす可能性が示され、歯科領域における薬物療法の有効性や安全性の向上において多職種による連携の重要性をあらためて示す結果と考えられた。

## 審査結果の要旨

近年、抗菌薬の適正使用が提唱され、学位申請者の所属する新潟大学医歯学総合病院では 2016 年 11 月から歯科病棟に病棟薬剤師の常駐が開始され、歯科医師、薬剤師が連携して抗菌薬の適正使用が進められてきた。歯科病棟における抗菌薬適正使用については、経時的に適正使用に向かっているが、歯科外来における抗菌薬の使用状況について明らかとなっていなかった。

そこで、本研究の第 1 報では、歯科外来における普通抜歯および下顎埋伏智歯抜歯の手術部位感染 (SSI) 発生状況に着目し、経口抗菌薬の使用状況を後ろ向きに調査している。その結果、経時的に抗菌薬はペニシリン系抗菌薬へ移行するとともに、抗菌薬使用量の減少傾向と投与期間の短縮傾向が明らかとなり、ガイドラインに沿った抗菌薬の適正使用の動きが進んでいる状況であったが、術式による抗菌薬使用の有無や抗菌薬の種類、投与時期や投与期間については改善の余地がある結果であったとしている。

第 2 報では、第 1 報での調査結果を踏まえ、下顎埋伏智歯抜歯患者を対象にガイドラインの範疇で抗菌薬の投与期間と SSI 発生率に着目し、患者背景を勘案した前向き研究として抗菌薬の投与期間から 24 時間群と 48 時間群分類して SSI 発生率の検討を行っている。その結果、下顎埋伏智歯抜歯時の予防的抗菌薬は 24 時間投与で十分であることが示唆され、医療費削減、AMR 対策、副作用軽減の点においても有益な知見であると考察している。

試問審査においても、研究成果の内容とともに SSI 予防ガイドラインならびに SSI の診断基準とリスク因子、抗菌薬の適正使用基準等についての明確な回答が得られ、更なる抗菌薬の適正使用に向けてガイドラインの範疇である術前 1 時間前の単回投与と 24 時間投与に対する検討に取

り組んでいることが説明された。

口腔外科の診療領域における抗菌薬の適正使用に関するエビデンス構築を目的とした本研究は、学位申請者が薬剤師の視点から歯科臨床の現場における抗菌薬使用の問題点を抽出し、基準作りの重要性をあらためて問いかける内容となっている。抗菌薬の術前予防投与期間の短縮化を示唆する研究成果の一部は、臨床歯学における学術的重要性も高く、口腔外科手術における抗菌薬投与の新たな基準策定の一助となる可能性があり、臨床的發展性が期待される。

以上より本審査委員会は本論文を博士（歯学）の学位に十分値すると判断した。