









学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 361 号	氏 名	山末 まり
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	杉尾 賢二 	
	副査氏名	石崎 友理 	
	副査氏名	北野 敬明 	
<p>論文題目 Effect of long-term clarithromycin therapy on prevention of pneumonia in the elderly: a randomized, controlled trial (高齢者の肺炎抑制におけるクラリスロマイシン長期投与の効果：ランダム化比較試験)</p> <p>論文掲載雑誌 Geriatrics & Gerontology International</p> <p>論文要旨 緒言：肺炎は本邦の死因第 5 位(2017 年度)であり、その 97%以上が 65 歳以上で占められる。高齢者における肺炎の殆どは誤嚥性肺炎である。マクロライド系抗菌薬は、抗菌活性以外に免疫調整作用や粘液線毛機能の改善作用を有し、慢性呼吸器疾患の増悪や進行を抑制する効果が報告され、肺炎の発症を抑制する効果への拡大も期待されている。本研究の目的は、マクロライド系抗菌薬の一つであるクラリスロマイシンの長期投与による高齢者肺炎の抑制効果は無作為ランダム化比較試験にて検証することである。 研究と方法：3 か月以内に肺炎の治療歴がある 65 歳以上の高齢者を対象とした。対象をクラリスロマイシン少量長期投与群 (200mg/日内服) と非投与群の 2 群にランダム化して振り分けを行い、その後 1 年間の肺炎の発症頻度、肺炎発症までの期間、肺炎の重症度について比較した。 結果：2016 年 12 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに 28 名の患者が組み入れられ、クラリスロマイシン投与群に 13 名、非投与群 15 名が振り分けられた。両群の観察期間に統計学的有意差は認めなかった (投与群：251 日 (95%CI, 171-330 日)、非投与群：132 日 (95%CI, 67-196 日)、$p=0.627$)。肺炎の発症は、投与群で 2 例 (15%)、非投与群で 5 例 (33%)、肺炎発症までの期間は、投与群で 315 日 (95%CI 249-382 日)、非投与群で 260 日 (95%CI 184-335 日) であり、投与群で発症が低く、発症までの期間が長い傾向があったが、統計学的有意差は認めなかった ($p=0.268$ および $p=0.260$)。肺炎の重症度については発生数が少なく比較ができなかった。 考察と結語：クラリスロマイシンの長期投与による高齢者の肺炎発症の抑制効果は、統計学的に有意ではなかった。症例数が 28 例と少数の試験となり、介入による効果の検出力が低かったことが考えられる。本効果を正確に評価するためには、より適した症例数を組み入れた大規模な比較試験が必要である。</p> <p>本研究は、多施設共同の前向きランダム化比較臨床試験であり、申請者は、その研究代表者として企画立案し、論文化したものである。試験は症例集積不足と研究法の変化により、予定数に全く満たないもので終了しているが、その理論と考察を十分に行っており、今後の展開を示唆するものであった。</p> <p>以上の発表内容を審査委員で合議し、本論文は学位論文に値すると判断した。</p>			

~~最終試験~~

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・ 	第361号	氏名	山末 まり
審査委員会委員	主査氏名	杉尾 賢二 	
	副査氏名	石崎 敏雄 	
	副査氏名	北野 敬明 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、結果、考察について以下のような質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 非抗菌作用を有するマクロライド系にはどのようなものがあるかを述べよ。 2. マクロライド系抗菌剤の非抗菌作用の作用機序について述べよ。 3. クラリスロマイシンを長期投与する場合に想定される抑制機序・作用機序を説明せよ。この試験で何を明らかにしたかったのかを述べよ。 4. クラリスロマイシンを使用した理由を述べよ。また、他のマクロライドを検討しなかった理由は？ 5. クラリスロマイシンの抗炎症作用を検討する必要がどうして高齢者で検討しなければならないか？ 6. クラリスロマイシンの長期投与の保険適応はあるのかについて説明せよ。 7. クラリスロマイシンの投与方法で、200mg/日とした薬理学的理由を述べよ。 8. サンプルサイズ決定のための根拠について、従来のCOPDで検討されたサンプルサイズと比較し、本研究のサンプルサイズは有効な出力であると言えるのか。 9. 登録予定は200例であったが、実際の登録28例を得た期間、および薬剤投与群13例の薬剤投与期間を説明せよ。 10. 一般的にクラリスロマイシンの副作用について説明せよ。また、本試験での副次評価項目である副作用発現について述べよ。 11. 副作用の中でQT延長症候群について、検査スケジュール上でECGモニタリングをしたのか？ 12. 本比較試験をブラインドではなく、オープンラベルとした理由を述べよ 13. 登録基準として、嚥下機能に関する因子の検討はなされたか。 14. 薬剤耐性発生の危険性とその対策として考えられるものを述べよ。 15. 肺炎球菌Vaccinationを群間で比較した場合、CAMの効果はVaccinationの有無で差が生じるのか、他の研究ではCAMにより免疫細胞の割合が変化することが知られているが、そのような観点でいうと、本研究の副次的評価項目で他の項目を加える必要はなかったのか。 16. この研究結果は有意差が出なかったが、効果があると考えるか？ 効果があると考えた場合、次にどのような研究を展開することが必要と考えるか。 <p>これらの質問に対し、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 山末 まり

論 文 題 目

Effect of long-term clarithromycin therapy on prevention of pneumonia in the elderly: a randomized, controlled trial

(高齢者の肺炎抑制におけるクラリスロマイシン長期投与の効果：ランダム化比較試験)

要 旨

A. 緒言 (目的)

肺炎は本邦の死因第5位(2017年度)であり、その97%以上が65歳以上で占められる。高齢者における肺炎の殆どは誤嚥性肺炎であり、繰り返しやすい病態の特徴から、誤嚥を予防するために様々な介入が検証されてきた。マクロライド系抗菌薬は、抗菌活性以外に免疫調整作用や粘液線毛機能の改善作用を有し、慢性呼吸器疾患の増悪や進行を抑制する効果が報告されている。肺炎の発症を抑制する効果への拡大も期待され、吉川らの報告では、過去1年間に肺炎の既往のある高齢者において、マクロライド系抗菌薬の長期投与があると、その後の肺炎の再発が抑制傾向にあることが示唆された。しかし、これは後ろ向き研究であり多くのバイアスが含まれているため、前向き介入試験による検討が望まれた。

本研究の目的は、マクロライド系抗菌薬の一つであるクラリスロマイシンを用いて、その長期投与による高齢者肺炎の抑制効果が無作為ランダム化比較試験にて検証することであった。

イ. 研究対象及び方法（材料を含む）

3か月以内に肺炎の治療歴がある65歳以上の高齢者を対象とした。対象をクラリスロマイシン少量長期投与群（200mg/日内服）と非投与群の2群にランダム化して振り分けを行い、その後1年間の肺炎の発症頻度、肺炎発症までの期間、肺炎の重症度について比較した。（2016年4月大分大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認、UMIN臨床試験登録ID：000023355）

ウ. 結果

2016年12月1日から2018年12月31日までに28名の患者が組み入れられ、クラリスロマイシン投与群に13名、非投与群15名が振り分けられた。両群の観察期間に統計学的有意差は認めなかった（投与群：251日（95%CI, 171-330日）、非投与群：132日（95%CI, 67-196日）、 $p=0.627$ ）。肺炎の発症は、投与群で2例（15%）、非投与群で5例（33%）、肺炎発症までの期間は、投与群で315日（95%CI 249-382日）、非投与群で260日（95%CI 184-335日）であり、投与群で発症が低く、発症までの期間が長い傾向があったが、統計学的有意差は認めなかった（ $p=0.268$ および $p=0.260$ ）。肺炎の重症度については発症数が少なく比較が出来なかった。

エ. 考察 および オ. 結語（まとめ）

クラリスロマイシンの長期投与による高齢者の肺炎発症の抑制効果は、統計学的に有意ではなかった。症例数が28例と少数の試験となり、介入による効果の検出力が低かったことが考えられる。本効果を正確に評価するためには、より適した症例数を組み入れた大規模な比較試験が必要である。