

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	堤 育代
論文題目	Impact of oral voriconazole during chemotherapy for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a Japanese nationwide retrospective cohort study (急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群の化学療法における経口ボリコナゾールの影響：国内後ろ向きコホート研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) および骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) の化学療法中の侵襲性真菌症は致命的であり、国内外のガイドラインで抗真菌薬の予防投与が推奨されている。従来第1世代のアゾール系抗真菌薬であるフルコナゾール (fluconazole, FLCZ) およびイトラコナゾール (itraconazole, FLCZ) が多く用いられているが、第2世代であるボリコナゾール (voriconazole, VRCZ) の経口予防薬としての有効性は未だ明らかではない。本研究の目的は、第1世代経口アゾール薬と経口 VRCZ との、化学療法中の AML/MDS 患者における有効性における差異を明らかにすることである。</p> <p>本研究は 2010 年 6 月から 2015 年 3 月までの DPC データを用いた後ろ向きコホート研究である。包含基準は入院時 18 歳以上；入院時病名が AML または MDS；1 日以上抗悪性腫瘍薬を使用；化学療法開始 7 日以内に無菌管理加算算定；化学療法開始 7 日以内に FLCZ, ITCZ, VRCZ のいずれかを 3 連続日以上使用、とした。除外基準は、複数の抗真菌薬を併用；造血幹細胞移植の加算を含む；入院契機病名が感染症；入院期間が 14 日未満；入院から 28 日以降に化学療法開始、とした。主要評価項目は化学療法開始から 30 日以内の点滴抗真菌薬使用、副次評価項目は在院日数および入院中死亡とした。</p> <p>統計解析は二段階最小二乗法による操作変数法を使用した。解析データは同一患者の繰り返し入院を含むためパネルデータとして解析した。共変量は臨床的に重要な因子として年齢、性別、初発/再発、入院時併存症（糖尿病、心疾患、肝疾患、脳血管障害、精神疾患、慢性肺疾患、肺炎、浅在性真菌感染症、腎障害）、輸血日数、顆粒球コロニー刺激因子使用日数、抗悪性腫瘍薬投与日数、入院から化学療法開始までの日数とした。操作変数は各施設の VRCZ 処方の選好（全 AML/MDS 症例数に対する VRCZ 処方を受けた AML/MDS 症例数の割合）とした。</p> <p>解析対象となる 18 歳以上の AML/MDS 入院症例 1176 施設 107761 例のうち、選択基準に合致したのは 417 施設 8642 例であり、このうち 142 施設 5517 例を操作変数法で解析した。第1世代経口アゾール処方群は 5046 例 (91.5%)、経口 VRCZ 処方群は 471 例 (8.5%) であった。点滴抗真菌薬使用は経口 VRCZ 処方群で第1世代経口アゾール処方群よりも 21.0% 低く (95%信頼区間: -33.4 to -8.6; p = 0.001)、サブグループ解析では 65 歳未満の群 (-40.6%, 95%信頼区間: -63.2 to -17.9) の方が 65 歳以上の群 (-21.9%, 95%信頼区間: -35.8 to -8.1) よりも減少幅が大きい傾向があった。また、化学療法開始 3 日以内に経口 VRCZ を処方された群では有意な減少が見られた (-32.9%, 95%信頼区間: -46.7 to -19.2) が、4 日目以降での処方群では有意な減少は認めなかった (-9.0%, 95%</p>			

信頼区間: -33.7 to 15.7)。在院日数および入院中死亡と経口 VRCZ 処方との間に有意な関連は認めなかった。

本研究は化学療法中の AML/MDS 患者において、経口 VRCZ 処方が従来の第一世代アゾール系抗真菌薬と比べて点滴抗真菌薬使用をより減少させることを示した。本研究は AML/MDS 患者の化学療法における予防的経口抗真菌薬の選択に参考となる新たなエビデンスを創出したものと考ええる。

(論文審査の結果の要旨)

急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群の化学療法中の侵襲性真菌症は致命的であり抗真菌薬の予防投与が推奨される。本研究は従来の第1世代経口アゾール薬に対する、第2世代薬ボリコナゾール(VRCZ)の化学療法開始早期からの処方の有効性を明らかにする目的で、2010年6月から2015年3月までのDPC調査研究班データベースを用いた後ろ向きコホート研究を行い、経口 VRCZ 処方と化学療法開始 30 日以内の点滴抗真菌薬使用、在院日数および入院中死亡との関連を検証した。

解析対象 1176 施設 107761 例のうち 142 施設 5517 例を二段階最小二乗法による操作変数法で解析した。操作変数は各施設の VRCZ 処方の選好とし、侵襲性真菌感染の臨床的リスク因子を共変量とした。点滴抗真菌薬使用は経口 VRCZ 処方群で第1世代経口アゾール処方群よりも 21.0% 低く、より強い関連が見られた (95%信頼区間: -33.4 to -8.6; p = 0.001) が、在院日数および入院中死亡と経口 VRCZ 早期処方との間に有意な関連は認めなかった。

本研究は経口 VRCZ の化学療法開始早期からの処方が第1世代経口アゾール薬処方と比べて化学療法開始 30 日以内の点滴抗真菌薬使用を減少させることを示した。在院日数および入院中死亡との関連が認められなかったのは、これらが真菌症発症後の治療経過や原病の臨床経過の影響をより強く受けるためと考えられた。

以上の研究は化学療法開始早期の経口ボリコナゾール処方が急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群患者に及ぼす影響の解明に貢献し急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群の診療の質の向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (社会健康医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和元年12月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日: 年 月 日以降