

## 論文の内容の要旨

氏名：小濱 弥真斗

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：熱傷患者における感染症治療戦略の de-escalation 実施に関する有用性の評価

### 背景

熱傷患者は皮膚のバリア機能破綻や免疫機能低下、外科的な処置、医療デバイス長期使用などにより感染が起こりやすく、感染症が死因の 3 割を占めている。原因菌として Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む *Staphylococcus aureus* や *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* などが報告されており、経験的治療では広域な抗菌スペクトラムを有する抗菌薬が選択される。一方で、広域抗菌薬の過剰使用は耐性菌の出現やコストの増大と関連しており、抗菌薬適正使用の推進が望まれている。抗菌薬適正使用に関する取り組みの一環として、関与している可能性のあるすべての病原体をカバーできる広域抗菌薬を直ちに開始し、培養結果が得られた時点でより狭域スペクトラムを有する抗菌薬に変更する de-escalation が臨床で取り入れられている。しかしながら、集中治療室 (ICU) 患者における de-escalation 実施の有用性に関する報告は、菌血症や人工呼吸器関連肺炎などの特定の感染症患者が多く、熱傷患者を対象にした報告は限られている。そこで本研究では、熱傷患者の感染症治療として適切な初期抗菌薬の選択や de-escalation 実施の有用性を明らかにするため、後方視的観察研究として de-escalation 実施群と未実施群に分け、患者予後を含む臨床的影響や抗菌薬使用状況の変化、検出された微生物情報を比較した。さらに de-escalation 実施を可能とする因子について検討した。

### 方法

2013 年 10 月 1 日から 2020 年 9 月 30 日までに横浜市立大学附属市民総合医療センター救命 ICU に入室した熱傷患者のうち、全体表面積に占める熱傷面積の割合 (%Total Body Surface Area : %TBSA) として、熱傷深度 II 度のものが 15% 以上または熱傷深度 III 度のものが 2% 以上、受傷後 24 時間以内に搬送され、ICU 入室中に感染症と診断されて抗菌薬が開始された 18 歳以上の患者を対象とし、電子カルテを用いた後方視的観察研究を行った。de-escalation 実施された群 (group D) と実施されなかった群 (group ND) に分け、患者予後を含む臨床的影響や微生物検出状況、抗菌薬使用状況の変化について比較した。de-escalation 実施に影響する因子について多変量ロジスティック回帰分析で検討を行った。統計解析は JMP Pro ver.15 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。本研究は、独立行政法人横浜市立大学臨床研究審査委員会の承認を受けて実施した (承認番号: B191200052)。

### 結果

#### 患者背景

熱傷患者 218 名のうち 175 名が除外され、対象患者は 43 名であった。年齢、性別、既往歴などの基本情報や熱傷の重症度、患者状態に関する項目について両群間で差は認められなかった。(表 1)。

表 1. 患者背景

	All (n=43)	Group D (n=15)	Group ND (n=28)	<i>p</i>
Gender				0.50
Male	27 (62.8%)	8 (53.3%)	19 (67.9%)	
Female	16 (37.2%)	7 (46.7%)	9 (32.1%)	
Age, year	63.4 ± 16.2	63.1 ± 19.8	63.6 ± 14.3	0.92
Body weight, kg	60.8 ± 16.2	59.4 ± 15.2	61.5 ± 16.9	0.68
%TBSA	23.0 (17.0-35.0)	22.5 (20.0-27.0)	26.3 (15.4-43.0)	0.75
Prognostic burn index	82.5 ± 18.5	80.5 ± 18.6	83.6 ± 18.6	0.60
Airway burn	26 (60.5%)	9 (60.0%)	17 (60.7%)	1.00
Ventilator	41 (95.3%)	14 (93.3%)	27 (96.4%)	1.00
SOFA score	7.2 ± 3.5	7.2 ± 4.2	7.1 ± 3.2	0.96

group D で中央値として在室 5 日目、group ND で在室 4 日目に感染症治療として静注抗菌薬が投与開始となり、投与期間の中央値は group D で 14 日間、group ND で 13 日間であった。感染症治療開始時点のCRPが group D において 17.8 (12.5-24.6), group ND において 12.4 (6.0-18.9) と group D で高かった ( $p=0.006$ )。その他の患者状態に関する項目は両群間に差は無かった。感染臓器は group D では皮膚・軟部組織の割合が group ND と比較し高かった ( $p=0.015$ ) (表 2)。

表 2. 感染関連情報

	All (n=57)	Group D (n=24)	Group ND (n=33)	p
Days in ICU at start of antimicrobial	5.0 (2.0-10.5)	5.0 (3.3-9.3)	4.0 (2.0-14.0)	0.75
Days of antibiotic therapy	13.0 (8.0-13.0)	14.0 (9.0-17.8)	13.0 (7.5-22.0)	0.82
<b>Source of infection</b>				
Respiratory	29 (50.9%)	10 (41.7%)	19 (57.6%)	0.29
Skin and soft tissue	31 (54.4%)	18 (75.0%)	13 (39.4%)	0.015*
CRBSI	18 (31.6%)	9 (37.5%)	9 (27.3%)	0.56
Urinary tract	8 (14.0%)	5 (20.8%)	3 (9.1%)	0.26
Peritonitis	2 (3.5%)	1 (4.2%)	1 (3.0%)	1.00
Undetermined	3 (5.3%)	1 (4.2%)	2 (6.1%)	1.00
<b>Characteristics of patients</b>				
CRP, mg/dL	15.3 (9.0-20.7)	17.8 (12.5-24.6)	12.4 (6.0-18.9)	0.006*
SOFA score	9.0 ± 3.3	9.2 ± 3.6	8.9 ± 3.1	0.77

微生物検出状況

在室7日以内ではMethicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*(MSSA)が最も多い割合で検出されていた。その他にもグラム陽性球菌やグラム陰性桿菌など多くの種類の菌が検出されていたが、在室日数が28日を超えると*Pseudomonas aeruginosa* (在室日数7日以内:10%→在室日数28日以降:31%), *Corynebacterium sp.* (在室日数7日以内:6%→在室日数28日以降:34%) や*Candida sp.* (在室日数7日以内:2%→在室日数28日以降:15%) の割合が高くなった (図1)。

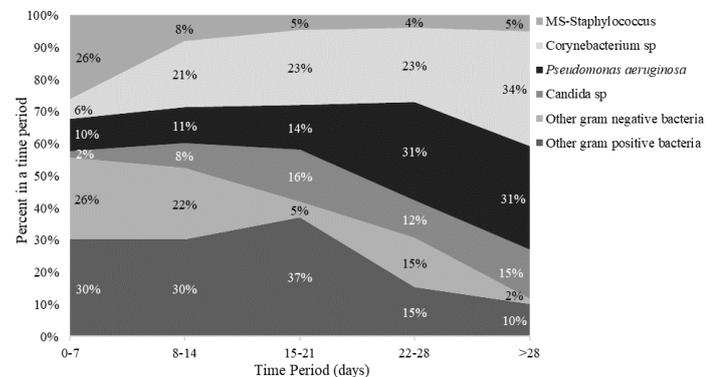


図 1. 在室日数と検出された微生物の分布状況

また、在室日数が長期化するとグラム陰性桿菌の薬剤感受性率は大幅に低下し、28日目以降に検出されたすべてのグラム陰性桿菌においていずれかの抗菌薬に対し耐性を示した。*Pseudomonas aeruginosa*においてカルバペネム系抗菌薬の対する感受性は在室28日以降で26%まで低下した。在室22日目以降では検出されたすべての*Pseudomonas aeruginosa*において、有効抗菌薬のうち少なくとも一つ以上の抗菌薬に対して耐性を示した (図2)。また、微生物の検出状況を両群で比較すると group D においてMSSAが多く (14.2% vs 5.6%,  $p=0.006$ ), group ND においてMRSAが多かった (1.9% vs 6.1%,  $p=0.047$ )。

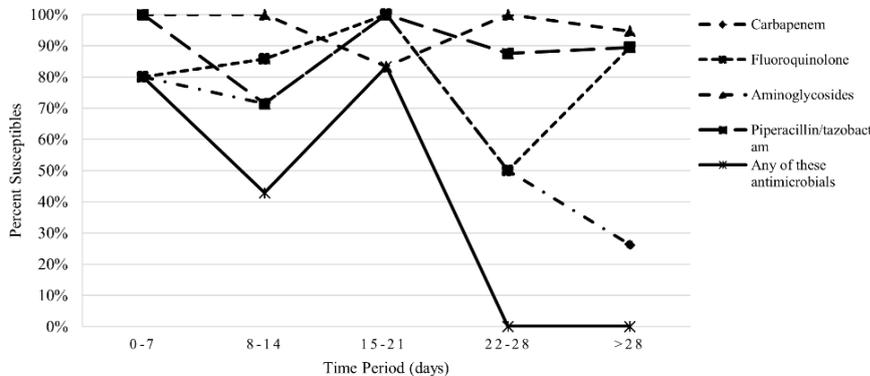


図 2. 在室日数と *Pseudomonas aeruginosa* の感受性率

## 評価項目

28日以内死亡率 (1 (6.7%) vs 6 (21.4%),  $p=0.39$ ), ICU在室日数 (19.0 days (9.0-26.0) vs 25.0 days (9.0-34.0),  $p=0.47$ ) はgroup Dにおいて低かったが、統計学的に有意な差は無かった。耐性菌の検出率は group Dでは13.0%であり、group NDと比較し低かった ( $p=0.003$ )。

## 抗菌薬使用状況

group D, group ND の両群において経験的治療として使用された抗菌薬は抗 MRSA 薬 (グリコペプチド系, リネゾリド, ダプトマイシン), カルバペネム系抗菌薬, ピペラシリン/タゾバクタムが多く使用されており、両群間に差は認められなかった。また、group D において 75.0%の症例で経験的治療に抗菌薬を 2 剤以上併用しており、group ND と比較し高かった ( $p=0.003$ )。

## de-escalation

de-escalation の内容としては 24 症例のうち狭域抗菌薬への変更が 7 例 (29.2%), 抗菌薬数の減少が 6 例 (25.0%), 早期終了が 1 例 (4.2%), 抗菌薬の減少かつ狭域抗菌薬への変更が 10 例 (41.7%) であった。de-escalation によって、中止, 変更された抗菌薬は抗 MRSA 薬が最も多く 14 例 (58.3%), カルバペネム系抗菌薬が 10 例 (41.7%), ピペラシリン/タゾバクタムが 8 例 (33.3%) であった。

次に、de-escalation 実施に影響する要因の探索として多変量ロジスティック回帰分析を行った。投入する変数の選択にはステップワイズ法を用い、 $p<0.2$  であった「感染治療開始までの在室日数 ( $p=0.02$ )」, 「経験的治療に抗菌薬 2 剤以上の使用 ( $p=0.01$ )」を選択した。この 2 つの変数同士での相関係数は 0.14 であり、相関関係は無かった。この 2 つの変数を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比を算出したところ「経験的治療に抗菌薬 2 剤以上の使用」がオッズ比 9.45, 95%信頼区間=2.5-35.8 となり、de-escalation 実施に独立して影響していた ( $p=0.001$ ) (表 3)。

表 3. de-escalation 療法に関連する要因の多変量ロジスティック回帰分析

	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>
Number of days in ICU at start of antimicrobial	0.92 (0.84–1.00)	0.06
More than two antibiotics as empiric therapy	9.45 (2.50–35.77)	0.001

## 考察

本研究は後方視的観察研究として、熱傷によって ICU に入室した患者の感染症治療戦略の評価を行ったものである。本研究における対象患者は、熱傷治療に対し入院を要する患者に限定するために本邦の熱傷ガイドラインにおいて入院基準となっている Artz の基準に基づき、%TBSA として熱傷深度 II 度のものが 15%以上もしくは III 度のものが 2%以上と設定した。また、de-escalation にはコンセンサスが得られた定義はないが、本研究では先行研究にならぬ de-escalation 療法は狭域スペクトラム抗菌薬への変更, 抗菌薬数の減少, 抗菌薬治療の早期終了のいずれかと定義した。広域抗菌薬の不適切な使用や抗菌薬の長期使用は細菌の薬剤耐性獲得に関連しており、この 3 つの定義は抗菌薬適正使用の方法として有用である。

本研究より、中等症以上の熱傷患者に対する感染治療として de-escalation 療法は死亡率を上昇させることなく安全に実施が可能であり、耐性菌の出現を抑制する可能性が示唆された。本研究では全体の 42%の症例で de-escalation が実施され、先行研究と同程度の割合で実施された。

多変量解析を行なった結果、「経験的治療に抗菌薬 2 剤以上」が de-escalation 実施と独立して関連していることが示された。熱傷患者での感染で特に注意が必要となる細菌は MRSA や *Pseudomonas aeruginosa* とされており、初期治療ではこれらの菌を治療対象とするためにカルバペネム系抗菌薬やピペラシリン/タゾバクタムなどのグラム陰性桿菌に広く抗菌活性を有する広域抗菌薬と抗 MRSA 薬を組み合わせることから 2 剤以上の使用が多かったと考えられる。de-escalation を実施した際に中止・薬剤変更された抗菌薬はバンコマイシンが最多であった。抗 MRSA 薬であるバンコマイシンは熱傷患者において治療域濃度を保つことが難しい一方、カルバペネム系抗菌薬の様に広域スペクトラムを有していないため培養から MRSA 等の検出がなければ積極的に中止・変更を選択しやすいことが de-escalation 実施に影響したと考えられる。

在室日数の増加によって検出される微生物検出割合の変動や薬剤感受性低下が示されたため、適切な抗菌薬を選択する上で在室日数を考慮する必要があることが示唆された。

本研究の限界として単施設であり症例数が限定的であること、後方視的観察研究であるため治療日数や耐性菌発現に関する影響を明確に評価することが困難であることが挙げられる。前向き研究による調査が今後の検討課題と考えている。

結論として、抗菌薬適正使用の一環として **de-escalation** は中等症以上の熱傷患者において、安全に実施でき、耐性菌検出を抑制する可能性が示唆された。

## 総括

本論文は抗菌薬適正使用推進の推進させるために、感染症を合併した熱傷患者における ICU 在室日数と検出菌の変化、さらに感染の治療上重要となる薬剤感受性の変化、そして感染症治療戦略の一環として **de-escalation** の有用性について検討を行った。

- 在室日数の増加とともに検出される菌の割合が変化し、グラム陰性桿菌において在室日数増加とともに薬剤感受性率が低下することを明らかにした。
- **de-escalation** は安全に実施でき、耐性菌検出を抑制する可能性があることを明らかにした。

以上、本研究では感染症治療を行う上で重要な知見を得ることができ、抗菌薬適正使用推進への貢献の一端を示すことができた。