

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 日高 慎二

(副査) 教授 西 圭史 教授 福岡 憲泰

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、医療デバイスの長期使用などにより感染が起こりやすく、死因の 3 割を感染症が占めている。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が懸念されるため、抗菌薬適正使用の推進が望まれている。抗菌薬適正使用を推進するための一環として、想定される起炎菌に広くスペクトラムを有する広域抗菌薬の投与を直ちに開始し、同定結果が得られた時点でより狭いスペクトラムを有する抗菌薬に変更する「de-escalation」療法が推奨されている。しかしながら、集中治療室（ICU）患者における de-escalation 療法の有用性については、敗血症や人工呼吸器関連肺炎などの特定の感染症患者に関する報告が多く、熱傷患者に特化したものはほとんど見当たらない。

本論文では、熱傷患者の感染症治療として適切な抗菌薬の初期選択や de-escalation 療法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（group D）と de-escalation 未実施群（group ND）の二群間で、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を探索した。

2013 年 10 月 1 日から 2020 年 9 月 30 日の間、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、深度Ⅱ度のものが 15%以上またはⅢ度のものが 2%以上あり、受傷後 24 時間以内に搬送され、ICU に 24 時間以上在室するとともに 72 時間以上生存し、感染症に対して抗菌薬が投与された 18 歳以上の 43 名を対象とし、電子カルテによる後方視的観察研究を行った。起炎菌について在室日数 7 日以内と 28 日以上で比較すると、検出割合（%）は *Pseudomonas aeruginosa* では 10 から 31、*Corynebacterium sp.* では 6 から 34、*Candida sp.* では 2 から 15 へといずれの菌においても在室日数とともに増加した。在室日数が長期化することでグラム陰性桿菌の薬剤感受性率は大幅に低下し、28 日以降に検出されたすべてのグラム陰性桿菌がいずれかの抗菌薬に対し耐性を示した。起炎菌である MSSA の検出割合は、group D (n=15) の 14.2%が group ND (n=28) の 5.6%に比べ多く ( $p=0.006$ )、一方 MRSA では group ND (6.1%) が group D (1.9%) に比べ多かった ( $p=0.047$ )。さらに微生物の検出状況を各群で比較して group D において MSSA が高い割合 (14.2% vs 5.6%  $p=0.006$ ) で検出されたこと、group ND において MRSA が高い割合 (1.9% vs 6.1%  $p=0.047$ ) で検出されたことを示した。

感染症を合併する熱傷患者における de-escalation の実施と抗菌薬の投与状況については、経験的治療で 2 剤以上投与した症例が group D で 75.0%を占め、group ND (33.3%) と比較して高い ( $p=0.003$ ) ことがわかった。さらに、多変量解析からも de-escalation を実施する要因として、「経験的治療で抗菌薬 2 剤以上の投与」(オッズ比=9.45, 95%信頼区間=2.50-35.77,  $p=0.001$ ) が選択された。de-escalation は死亡率に影響しないことが示され、安全性とともに有効性が認められたことから抗菌薬適正使用のために中等症以上の熱傷患者において安全に実行できる可能性が示唆された。

以上、感染症を合併した熱傷患者における感染症治療に必要な知見の集積及びそれに基づく感染症治療戦略は、患者予後に影響することなく実施可能であり、薬剤耐性菌対策に寄与することを明らかにした。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 5 年 1 月 12 日