

学位論文

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

小濱 弥真斗

2023

目次

1.	序論.....	1
2.	方法.....	4
2-1.	調査対象	4
2-2.	調査項目	4
2-3.	定義	5
2-4.	統計解析	6
2-5.	倫理的配慮	7
3.	結果.....	8
3-1.	患者背景	8
3-2.	微生物検出状況.....	12
3-3.	抗菌薬使用状況.....	17
3-4.	評価項目	18
3-5.	de-escalation の内容	18
4.	考察.....	21
5.	総括.....	27
6.	略語一覧	29
7.	謝辞.....	31
8.	引用文献	32
9.	基礎となる原著論文	37

1. 序論

1920年代にアレクサンダー・フレミングがペニシリンを発見したことを契機に、数多くの抗菌薬が開発され、感染症治療は大きく進歩した。その結果、先進国における主な死因は感染症から癌や心疾患などの非感染性疾患へ変化している。しかしながら、医療技術の進歩に伴う手術や医療機器に関連した医療関連感染が増加した結果、薬剤耐性（Anti-Microbial Resistance：AMR）を獲得した微生物の増加という新たな問題に直面している。本邦においても、1980年頃からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（Vancomycin-Resistant *Enterococci*：VRE）、多剤耐性緑膿菌（Multi-Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*：MDRP）、多剤耐性アシネトバクター（Multi-Drug-Resistant *Acinetobacter*：MDRA）などを中心に医療関連感染が増加し、現在も医療機関において大きな問題となっている。その一方、新規抗菌薬の開発は減少しており、AMRについてこのまま何も対策がなされなければ、死亡者数は年々増加していき2050年には全世界での年間死亡者数が1000万人を超えることが危惧されている¹⁾。このような状況から世界的にAMR対策が求められ、2015年の世界保健総会では「AMRに関するグローバル・アクションプラン」が採択された。本邦でも厚生労働省より「AMR対策アクションプラン」が打ち出され、具体的な数値目標として微生物の薬剤耐性率の低下や抗微生物薬使用量削減が設定されている²⁾。このAMR対策アクションプランを受けて、医療機関では様々な

取り組みがされており、抗菌薬適正使用支援チームによる介入によって抗菌薬使用量の削減や薬剤感受性率の改善が報告されている^{3,4)}。抗菌薬適正使用支援には適切な抗菌薬の選択や PK/PD 理論に基づいた投与量の設定、感染臓器に応じた適切な投与期間の設定が挙げられる⁵⁾。適切な抗菌薬を選択するための取り組みの一環として、関与している可能性のある全ての病原体をカバーするために経験的治療として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へ de-escalation（段階的縮小）する考え方が臨床で取り入れられている⁶⁾。

救急・集中治療領域においては、人工呼吸器や中心静脈カテーテル、尿道留置カテーテルなど複数の医療デバイスが挿入されることが多く、医療関連感染のリスクが高い。特に熱傷患者では、皮膚のバリア機能破綻⁷⁾や T 細胞機能低下による免疫機能障害⁸⁾、外科的な処置、医療デバイス使用による長期入院⁹⁾などによって感染症を合併しやすく、日本熱傷学会のレジストリーによると死因の 3 割を感染症が占めていることが報告されている¹⁰⁾。重症感染症において早期からの有効抗菌薬の投与は予後を改善させる有効な因子であり^{11,12)}、原因菌に対しスペクトラムの外れた抗菌薬の使用は死亡率の増加と関連している¹³⁾。そのため、経験的治療では耐性菌を含むグラム陽性球菌からブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性桿菌、偏性嫌気性菌など広域な抗菌スペクトラムを有する抗菌薬が選択される。しかしながら広域抗菌薬の過剰使用は耐性菌の出現¹⁴⁾やコストの増大¹⁵⁾と関連していることが報告されており、抗菌薬適正使用が望まれている。救

命・集中治療領域での感染症治療における de-escalation 実施の有効性、安全性に関しては、人工呼吸器関連肺炎（Ventilator-Associated Pneumonia : VAP）や菌血症などの特定の感染臓器に焦点を当てた報告^{16,17)}及び集中治療室（Intensive Care Unit : ICU）などの病棟に焦点を当てた報告¹⁸⁾が多く、熱傷患者のような易感染状態の患者を対象にした報告は限定的である¹⁹⁾。そのため、熱傷患者における de-escalation 実施について評価することは熱傷患者の予後改善、抗菌薬適正使用の推進に大きな意味をもつと考えられる。

そこで本研究では、熱傷患者における感染症治療として de-escalation 実施の有効性・安全性を明らかにするため、後方視的観察研究として de-escalation が実施された群と実施されなかった群に分け、患者予後を含む臨床的影響や抗菌薬使用状況の変化を比較し、さらに de-escalation 実施可能とする因子について検討した。また、適切な抗菌薬を選択するために得られた培養情報より菌名、感受性率と ICU 在室日数との関係についても検討した。

本研究は臨床現場における抗菌薬適正使用を推進することで AMR 対策に寄与し、今後の感染症治療戦略及び方向性を論じるものである。

2. 方法

2-1. 調査対象

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、ICU在室時間が24時間以上、72時間以上生存、ICU在室中に感染症に対して抗菌薬が開始された18歳以上の患者を対象とした。そのうち、化学熱傷・電撃傷の患者は除外した。

2-2. 調査項目

データは電子カルテより収集した。収集したデータはインターネットから独立したパソコンにパスワードをかけて保管した。主要評価項目として28日以内死亡率、副次的評価項目としてICU在室日数、耐性菌検出率とした。また患者背景〔年齢、性別、身長、体重、体表面積、免疫抑制剤使用・慢性腎不全・糖尿病の有無、βラクタム系抗菌薬アレルギーの有無〕、熱傷の重症度〔熱傷深度、%TBSA、気道熱傷の有無〕、ICU入室時点・抗菌薬開始時点における患者状態〔Glasgow Coma Scale (GCS)、体温、人工呼吸器の有無、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア、白血球数、血清クレアチニン (Serum Creatinine: SCr)、C反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP)、プロカルシトニン値〕、感染関連情報〔抗菌薬レジメン、感染臓器、培養結果〕について収集した。なお、

感染症治療として抗菌薬の投与終了後 48 時間以降に抗菌薬投与が開始された場合、新たな感染エピソードとして感染関連情報を収集した。抗菌薬レジメンに関する情報は投与された抗菌薬の種類、投与量、開始日、中止日を含めて収集された。感染臓器はカルテに記載された診断に基づいて推定した。培養結果に関する情報は採取日、採取部位、菌名、薬剤感受性を含めて収集した。

抗菌薬の経験的治療について当院ではプロトコル化はされておらず、担当医が患者の病歴、状態、想定される感染部位などから決定した。また、de-escalation 実施に関するプロトコルも無いため、担当医が患者の臨床経過や細菌の同定、薬剤感受性を確認し、適宜行った。毎朝、感染症治療を含めた治療方針について、医師、看護師、薬剤師や理学療法士でカンファレンスを行い決定している。

2-3. 定義

de-escalation は①抗菌薬数の減少、②より狭域なスペクトラムを有する抗菌薬への変更、③抗菌薬治療の早期終了とした。このいずれかの項目が実施された患者を de-escalation 実施群 (group D) とし、実施されなかった患者を de-escalation 未実施群 (group ND) とした。①は、感染治療開始 5 日以内もしくは培養判明後に投与されている複数抗菌薬のうち 1 剤以上の中止とした。②は、抗 MRSA 薬から抗メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (*Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus*: MSSA) 活性のある抗菌薬、もしくは抗緑膿菌活性のある抗菌薬から抗緑膿菌活性のない抗菌薬への変更とした。③は、

感染でないと診断された場合や抗菌薬治療不要を判断された場合による治療開始 3 日目以内の抗菌薬投与の中止とした。

耐性菌は、MRSA、メチシリン耐性コアグラマーゼ陰性 *Staphylococci*、 β ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌、ピペラシリン/タゾバクタム・セフトジジム・カルバペネム系抗菌薬・フルオロキノロン系抗菌薬・アミノグリコシド系抗菌薬のいずれかに耐性を有するブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌とした。

適切な経験的治療は、少なくともひとつの抗菌薬が感染の原因菌に対して感受性がある場合とした。

2-4. 統計解析

連続変数は平均値（±標準偏差）もしくは中央値（四分位範囲）で示し、カテゴリー変数は数値と百分率（%）で示した。連続変数の解析は t 検定、カテゴリー変数の解析は χ^2 検定を適応し、いずれも有意確率 5%未満を統計的に有意とした。de-escalation 実施に影響する因子の探索として多変量ロジスティック回帰分析を行った。なお、変数選択はステップワイズ法を用い、 $p < 0.2$ の全ての変数を多変量ロジスティック回帰モデルに投入した。統計解析は JMP Pro ver.15 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。

2-5. 倫理的配慮

この研究は「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、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(B191200052)。また、本研究は電子カルテを用いた後方視的な観察研究かつ患者を特定できない形で実施しているため患者個人に不利益は生じない。

3. 結果

3-1. 患者背景

期間中に熱傷が原因で救命 ICU に入室した 218 名のうち 175 名が除外され、対象患者は 43 名であった。そのうち、group D として 15 名、group ND として 28 名が分類された。除外理由の内訳は軽症熱傷が 92 名、ICU 在室中に抗菌薬投与無しが 27 名、18 歳未満が 22 名、ICU 在室期間 24 時間以内が 15 名、72 時間以内の死亡が 10 名、化学熱傷もしくは電撃症が 9 名であった (図 1)。

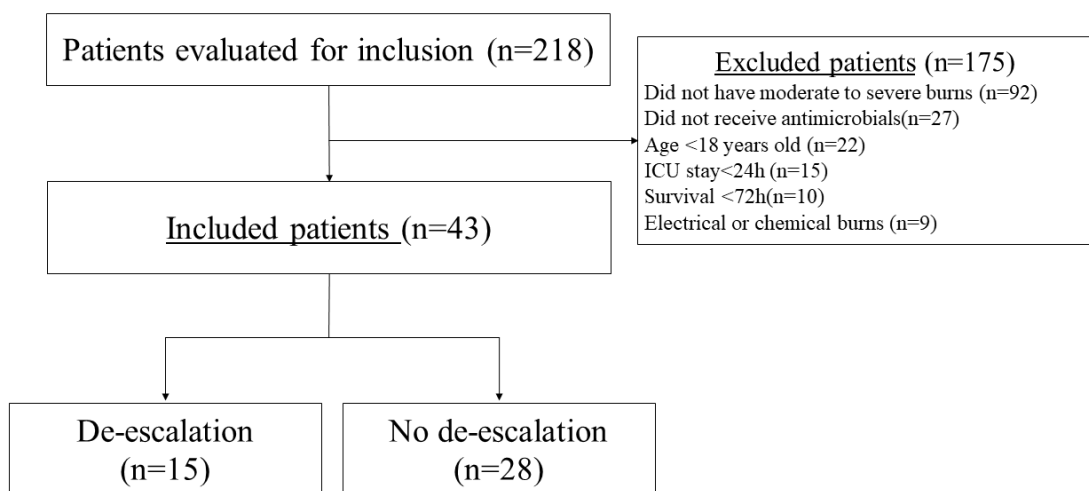


図 1 患者選択フロー

ICU 在室時における両群の患者背景を表 1 に示す。平均年齢は group D で 63.1 歳，group ND で 63.6 歳，男性の割合が group D で 53.3%，group ND で 67.9%であった。その他基本情報について両群間で差は認められなかった。%TBSA はそれぞれ group D で 22.5%，group ND で 26.3%，気道熱傷を有する症例は group D で 9 例（60.0%），group ND で 17 例（60.7%）であり，熱傷の重症度に関連する項目において差は認められなかった。ICU 入室時点での SOFA スコアは group D で 7.2，group ND で 7.1 であり，患者状態に関する項目も両群間で差は認められなかった（表 1）。

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，白血球数や SOFA スコア，プロカルシトニン値等の患者状態に関する項目は両群間に差は無かった（表 2）。感染臓器は両群ともに皮膚軟部組織，肺，血管カテーテルが多くみられた。特に group D では皮膚・軟部組織の割合が 75.0%と group ND（39.4%）よりも高かった（ $p=0.015$ ）。その他の感染臓器に関して違いは見られなかった（表 2）。

表 1 患者背景と ICU 入室時点の患者状態

	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
Height, cm	163.0 ± 12.1	162.1 ± 11.9	163.4 ± 12.3	0.73
Body surface area, m ²	1.6 ± 0.3	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.3	0.69
Beta-lactam allergy	2 (4.7%)	1 (6.7%)	1 (3.6%)	1.00
Comorbid conditions				
Diabetes disease	7 (16.3%)	3 (20.0%)	4 (14.3%)	0.68
Receive an immunosuppressant	1 (2.3%)	0 (0%)	1 (3.6%)	1.00
Chronic Kidney Disease	1 (2.3%)	1 (6.7%)	0 (0%)	0.35
RRT	15 (34.9%)	4 (26.7%)	11 (39.3%)	0.51
%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
GCS	9.3 ± 3.6	9.7 ± 3.7	9.0 ± 3.7	0.56
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

Values are number of patients (%), mean ± standard deviation or median (interquartile range) where appropriate.

表 2 感染症関連情報と抗菌薬開始時点の患者状態

	All (n=57)	Group D (n=24)	Group ND (n=33)	<i>p</i>
Days in hospital 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
Source of infection				
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
Characteristics of patients				
GCS	9.0 (7.5–10.0)	9.0 (8.0–10.0)	8.0 (6.3–10.0)	0.34
Ventilator	54 (94.7%)	22 (91.7%)	32 (97.0%)	0.38
Body temperature, °C	38.5 ± 1.2	38.8 ± 1.2	38.2 ± 1.1	0.06
Leucocytes, ×10 ³ /μL	8.9 (6.3–14.3)	8.2 (5.5–13.2)	10.3 (8.0–17.1)	0.14
SCr, mg/dL	0.8 (0.6–1.4)	0.5 (0.6–1.2)	0.8 (0.5–1.8)	0.69
CRP, mg/dL	15.3 (9.0–20.7)	17.8 (12.5–24.6)	12.4 (6.0–18.9)	0.006*
Procalcitonin, ng/mL	0.9 (0.3–3.3)	1.0 (0.3–4.0)	0.9 (0.3–3.0)	0.79
SOFA score	9.0 ± 3.3	9.2 ± 3.6	8.9 ± 3.1	0.77

Values are number of patients (%), mean ± standard deviation or median (interquartile range) where appropriate.

* *p*<0.05 statistically significant.

3-2. 微生物検出状況

在室日数と培養から検出された微生物検出割合について図 2 に示す。在室 7 日以内ではグラム陽性球菌である MSSA が 26%と最も多い割合で検出されており、次いで *Pseudomonas aeruginosa* が 10%、*Enterococcus* sp.が 9%であった。その他、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。在室日数が 28 日を超えると MSSA の検出割合は 5%まで低下し、反対に *Pseudomonas aeruginosa* (在室日数 7 日以内：10%→在室日数 28 日以降：31% $p=0.0004$)、*Corynebacterium* sp. (在室日数 7 日以内：6%→在室日数 28 日以降：34% $p<0.0001$) や *Candida* sp. (在室日数 7 日以内：2%→在室日数 28 日以降：15% $p=0.0009$) の検出割合は高くなった。

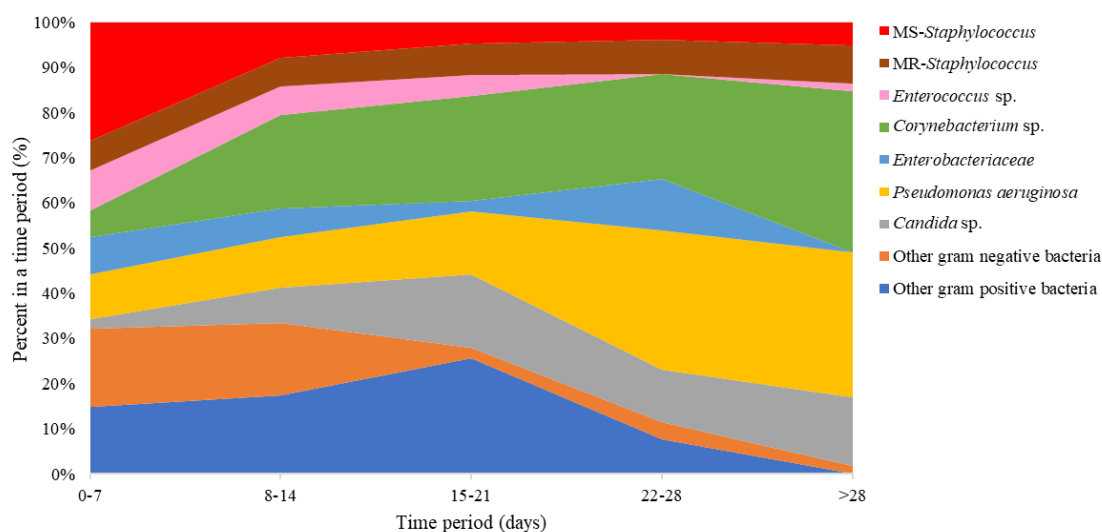


図 2 在室日数と微生物の検出割合

また、在室日数が 0～21 日目までに検出されたグラム陰性桿菌のうち 70～90%は通常治療に用いられる全ての抗菌薬に対し感受性があった。しかしながら、在室 22-28 日に検出されたグラム陰性桿菌の薬剤感受性率は 9%まで低下し、28 日以降では全て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 (図 3)。グラム陰性桿菌のうち、*Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌薬系統別薬剤感受性の変化について図 4 に示す。カルバペネム系抗菌薬の対する感受性は在室 7 日以内では 80%であったが在室 28 日以降では 26%まで低下した。アミノグリコシド系、ピペラシリン/タゾバクタムに対する感受性は在室日数が延長しても大きく変化しなかった。また、在室 22 日以降では検出された全ての *Pseudomonas aeruginosa* においてアミノグリコシド系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬、ピペラシリン/タゾバクタム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 4)。

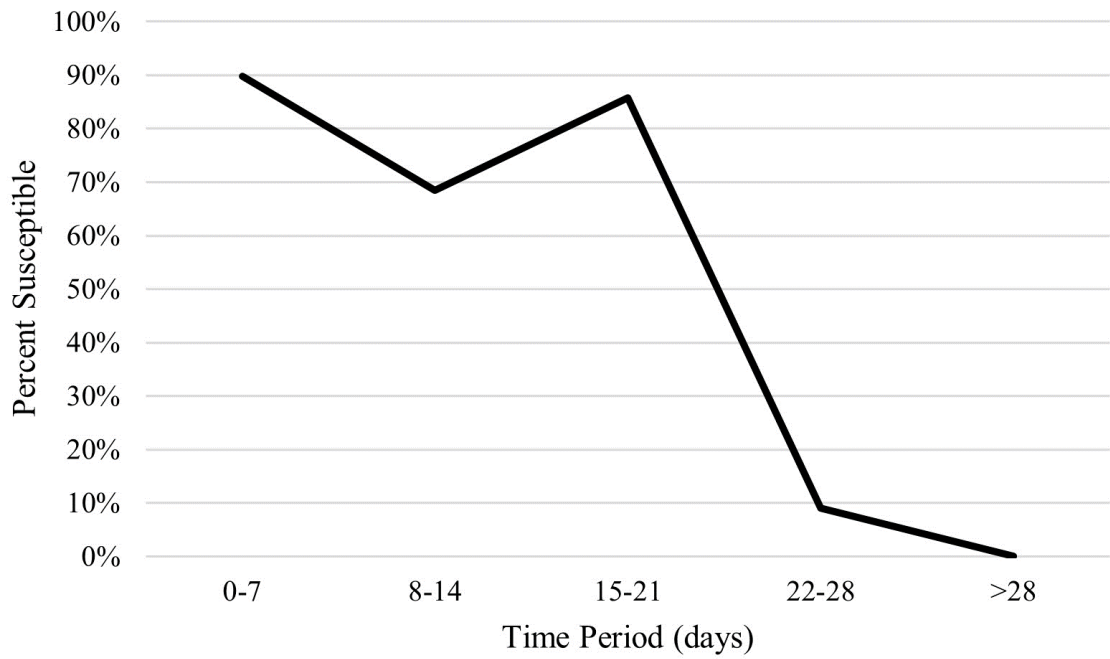


図3 在室日数とグラム陰性桿菌の薬剤感受性率の変化

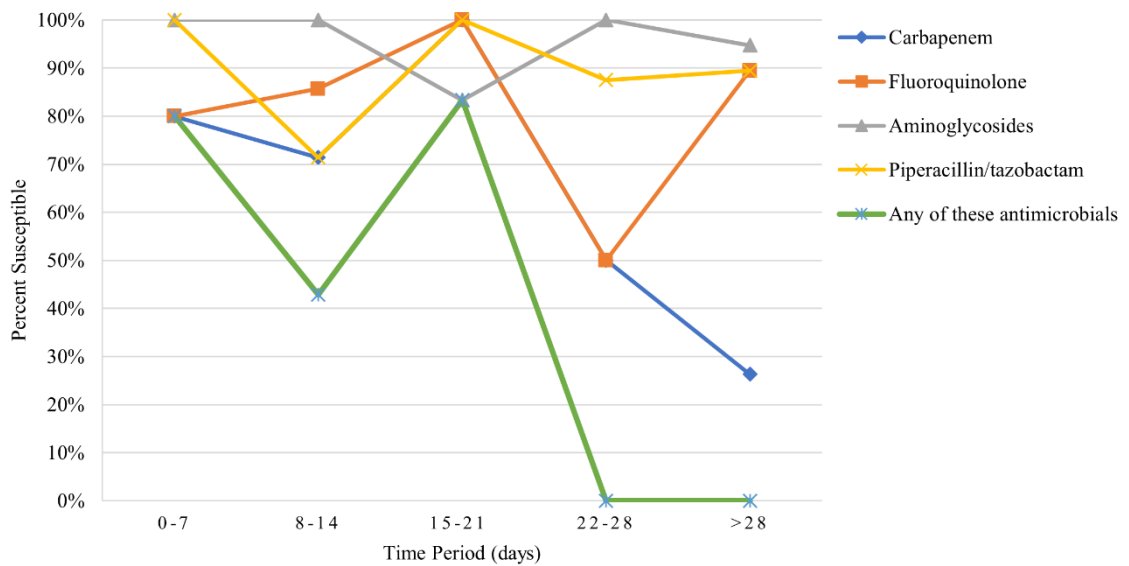


図4 在室日数と *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤別感受性率の変化

微生物情報について両群で比較すると、group D では 23 症例 (95.8%)、group ND では 28 症例 (84.8%) で提出された培養のいずれかが陽性となった。採取部位は両群とも喀痰、創部、血液、カテーテル先端、尿の順で多く、それぞれ有意な差は無かった。検出された微生物名は group D では *Corynebacterium sp.* が最も多く、MSSA、*Pseudomonas aeruginosa* の順であった。group ND では *Pseudomonas aeruginosa* が最も多く、*Corynebacterium sp.*、*Stenotrophomonas maltophilia* の順であった。group D において MSSA が 14.2% で検出され、group ND に比べ高い割合で検出された ($p=0.006$)。group ND においては MRSA が 6.1% で検出され、group ND と比較し高かった ($p=0.047$) (表 3)。

表 3 微生物情報

	All	Group D	Group ND	<i>p</i>
Detected bacteria	342	162	180	
Culture source				
Sputum	97 (28.3%)	43 (26.5%)	54 (30.0%)	0.48
Wound swab	79 (23.1%)	40 (24.7%)	39 (21.7%)	0.51
Blood	60 (17.5%)	32 (19.8%)	28 (15.6%)	0.31
Catheter tip	50 (14.6%)	21 (13.0%)	29 (16.1%)	0.41
Urine	29 (8.5%)	13 (8.0%)	16 (8.9%)	0.93
Others	27 (7.9%)	13 (8.0%)	14 (7.8%)	0.77
Pathogens				
<i>Corynebacterium</i> sp.	59 (17.3%)	25 (15.4%)	34 (18.9%)	0.40
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	55 (16.1%)	20 (12.3%)	35 (19.4%)	0.07
MSSA	33 (9.6%)	23 (14.2%)	10 (5.6%)	0.006*
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	19 (5.6%)	7 (4.3%)	12 (6.7%)	0.34
<i>Enterococcus faecalis</i>	15 (4.4%)	9 (5.6%)	6 (3.3%)	0.32
MRSA	14 (4.1%)	3 (1.9%)	11 (6.1%)	0.047*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (3.8%)	9 (5.6%)	4 (2.2%)	0.11
<i>Enterobacter cloacae</i>	12 (3.5%)	6 (3.7%)	6 (3.3%)	0.85
MRSE	10 (2.9%)	5 (3.1%)	5 (2.8%)	0.87
<i>Escherichia coli</i>	9 (2.6%)	6 (3.7%)	3 (1.7%)	0.24
Others	76 (22.2%)	39 (24.1%)	37 (21.0%)	0.96

Values are number of patients (%).

* $p < 0.05$ statistically significant.

3-3. 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 (表 4)。

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 ($p=0.003$)。

表 4 経験的治療

	All (n=57)	Group D (n=24)	Group ND (n=33)	<i>p</i>
Broad-spectrum antimicrobial	39 (68.4%)	17 (70.8%)	22 (66.7%)	0.74
Anti MRSA agent	27 (47.4%)	13 (54.2%)	14 (42.4%)	0.38
Carbapenems	15 (26.3%)	8 (33.3%)	7 (21.2%)	0.30
Fluoroquinolones	2 (3.5%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	1.00
Piperacillin/tazobactam	17 (29.8%)	7 (29.2%)	10 (30.3%)	0.93
Cefepime	3 (5.3%)	0 (0.0%)	3 (9.1%)	0.13
Others	22 (38.6%)	9 (37.5%)	13 (39.4%)	0.88
More than two antibiotics	29 (50.9%)	18 (75.0%)	11 (33.3%)	0.003*
Inadequate empiric therapy	4 (7.0%)	1 (4.2%)	3 (9.1%)	0.63

Values are number of patients (%).

Broad-spectrum antimicrobials are glycopeptides, linezolid, daptomycin, carbapenems, fluoroquinolones, piperacillin/tazobactam, aminoglycosides and cefepime.

Anti MRSA agent are Glycopeptides, linezolid, daptomycin.

* $p<0.05$ statistically significant.

3-4. 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 ($p=0.003$) (表 5)。

表 5 評価項目

	All	Group D	Group ND	<i>p</i>
28-day mortality	7 (16.3%)	1 (6.7%)	6 (21.4%)	0.39
ICU length of stay	23.0 (9.0-31.0)	19.0 (9.0-26.0)	25.0 (9.0-34.0)	0.47
Antimicrobial resistant bacteria	68 (19.9%)	21 (13.0%)	47 (26.1%)	0.003*

Values are number of patients (%) or median (interquartile range) where appropriate.

* $p<0.05$ statistically significant.

3-5. de-escalation の内容

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%), 狭域抗菌薬への変更かつ抗菌薬数の減少が 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 (表 6)。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 7)。得られた回帰式は $\text{Logit}(p)=0.26-0.09 \times \text{「感染治療開始までの在室日数」}+1.12 \times \text{「経験的治療に抗菌薬 2 剤以上の使用」}$ であり, 適合度は $p=0.0004$, 寄与率 (R^2) は 0.20, 判別の的中率は 79.0%であった。

group ND において de-escalation が行われなかった理由として狭域抗菌薬の使用が 17 例 (51.5%), 適切な抗菌薬選択が 4 例 (12.1%), 患者状態の改善無しが 4 例 (12.1%), 耐性菌検出が 5 例 (15.2%), 不明が 3 例 (9.1%) であった。そのうち, de-escalation が可能と考えられる症例は 4 例 (12.1%) であった。

表 6 de-escalation 実施に影響する因子の変数選択

	<i>p</i>
Age	0.94
Male	0.52
%TBSA	0.21
Prognostic burn index	0.57
Number of days in hospital at start of antimicrobial	0.02*
SOFA score at start of antimicrobial	0.51
Leucocytes at start of antimicrobial	0.52
More than two antibiotics as empiric therapy	0.01*
Antimicrobial resistant bacteria	0.36

* $p < 0.2$ selected as variables to be entered into a logistic regression analysis.

表 7 de-escalation 実施に影響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*

* $p < 0.05$ statistically significant.

4. 考察

本研究は後ろ向き観察研究として、熱傷によって ICU に入室した患者の感染症治療戦略として de-escalation 実施の評価を行ったものである。得られた結果より、中等症以上の熱傷患者に対する感染治療として de-escalation 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。熱傷治療に対して入院を要する患者に限定するために本研究における対象患者は、本邦の熱傷ガイドライン¹⁰⁾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%以上とした。また、de-escalation にはコンセンサスが得られた定義がないため、本研究では先行研究にならい「抗菌薬数の減少」、「より狭域なスペクトラムを有する抗菌薬への変更」、「抗菌薬治療の早期終了」のいずれかと定義した^{18,20)}。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¹⁴⁾、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。

本研究では全体の 42%の症例で de-escalation が実施された。過去の報告では ICU 入室患者において de-escalation 実施率は 8~58%とされており^{18,19,21-23)}、本研究もほぼ同等の実施率であった。ICU 入室患者における de-escalation 実施は、28 日以内死亡率の低下に寄与することが報告されている^{24,25)}。本研究では 28 日以内死亡率の低下に関して示すことはできなかったが患者の予後に悪影響を与えることなく de-escalation の実施が可能であることが示唆された。感染臓器は肺炎や皮膚軟部組織感染、カテーテル関連感

染およびそれらの複合感染が疑われる症例が多くを占めていた。熱傷患者は皮膚のバリア機能の破綻や免疫機能の低下、ICU 管理によるカテーテル長期留置によってこれらの感染が起りやすく、さらに%TBSA が 20~30%を超えると創部感染や肺炎、菌血症発症リスクが増加することが報告されており^{26,27)}、今回の結果に矛盾しない。このため、感染臓器によらず de-escalation 実施について評価することは臨床上適切と考えられる。

de-escalation 実施に影響する因子について多変量解析を行なった結果、「経験的治療に抗菌薬 2 剤以上の使用」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 を含む *Staphylococcus aureus* や *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* とされている²⁸⁻³⁰⁾。特に重症患者において、培養結果が判明していない初期治療ではこれらの菌を治療対象とするため、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 *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとする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。

また、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。バンコマイシンは治療域が狭く、治療薬物モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring : TDM) が必要とされている腎排泄型薬剤である。熱傷患者は、血管透過性が亢進し血管外への水分貯留による分布容積の増大²⁷⁾や糸球体濾過量の増大や腎尿細管分泌の増加によるバンコマイシンのクリアランスが増大^{31,32)}の影響を受け、予測より

も血中濃度が低値を示し、有効血中濃度に到達しない可能性がある。一方で、熱傷患者は38%で急性腎機能障害（AKI）が発生し³³⁾、さらにバンコマイシンとピペラシリン/タゾバクタムの併用はAKIのリスクを高めることが報告されている³⁴⁾。AKIが起こればバンコマイシンの排泄が遅延することで血中濃度が高値となり、さらなる腎機能悪化やその他の副作用を引き起こすリスクが高くなる。このように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やピペラシリン/タゾバクタム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。また、group Dにおいて皮膚軟部組織感染が多く見られたが、創部から検出されたMRSAは4例のみであったため抗MRSA薬が早期に中止されたことが要因だと考えられる。

感染症を引き起こした熱傷患者の臨床培養から検出された菌は初期では複数のグラム陽性菌やグラム陰性菌が検出されていたが、在室日数が長期になるにつれて*Pseudomonas aeruginosa*、*Corynebacterium* sp.や*Candida* sp.の検出割合が高くなっていった。*Pseudomonas aeruginosa*や*Candida* sp.は、院内感染の主要な原因菌であり、これらは日和見感染や菌交代が起きていることを示していると考えられる。在室日数の増加と*Pseudomonas aeruginosa*の検出割合の増加については他の研究でも報告されており³⁵⁻
³⁷⁾、在室日数の増加に伴う院内感染における*Pseudomonas aeruginosa*に対する感染対策

の重要性がさらに支持される。在室 8 日目以降で割合が増加した *Corynebacterium sp.* や *Candida sp.* は免疫不全の患者や長期の人工物留置などが感染のリスク因子となることが知られている。また、*Corynebacterium sp.* はグリコペプチド系抗菌薬以外の抗菌薬に耐性を有すること、*Candida sp.* は真菌であるので抗菌薬自体が無効であることから、抗菌薬の曝露によって選択的に増加するため、抗菌薬投与も感染のリスク因子とされている³⁸⁾。そのため、本研究においても在室日数の増加に伴い抗菌薬に曝露される時間が増えた結果、これらの微生物の検出される割合が増加していると考えられる。熱傷患者から検出される細菌の経時的な変化に関して、創部から定期的なスクリーニング培養に関する報告³⁹⁾やグラム陰性桿菌にのみ絞った報告³⁶⁾はされているが、グラム陽性菌も含めた臨床培養から検出される割合の経時的な変化については検討されていないため、本研究で得られた結果は原因菌を想定する上で有用である。

また、グラム陰性桿菌において、在室日数が長期化すると薬剤感受性率が低下することが示された。熱傷患者における入院日数の増加とグラム陰性桿菌の薬剤感受性低下については Wanis らによって報告³⁶⁾されており、本研究の結果は妥当なものとする。また、*Pseudomonas aeruginosa* も在室日数が長期化すると共に薬剤感受性率が低下することが示された。厚生労働省院感染対策サーベイランスによると 2020 年、入院患者より検出された *Pseudomonas aeruginosa* におけるメロペネムの感受性は 84.8%、レボフロキサシンの感受性は 84.7%、ゲンタマイシンの感受性は 86.1%であり、在室 21 日目まで

の感受性は同程度であったものの、22 日目以降の感受性は全国と比較し低い傾向にあることが分かった。グラム陰性菌は、外膜と呼ばれるリン脂質二重層からなる構造物を有しており、物質の菌体内への透過を制限している。そのため、抗菌薬は外膜にあるポーリン孔と呼ばれる通過孔を介して菌体内に侵入し、抗菌作用を発揮する。これに対し、グラム陰性菌は通過孔の欠損や薬剤排出ポンプの高発現などによって抗菌薬に対し耐性を獲得する。耐性獲得機序はそれ以外にも抗菌薬の標的部位の変化や抗菌薬に対する分解酵素の産生、プラスミドを介した外来性遺伝子の獲得などが挙げられる。特にグラム陰性桿菌はグラム陽性菌に比べて薬剤感受性パターンが変化しやすい⁴⁰⁾ため、今回の研究では薬剤感受性の変化についてはグラム陰性桿菌のみで検討した。本研究結果において在室日数の増加によって薬剤感受性低下することが示唆されたため、抗菌薬治療を行う場合には薬剤感受性に注意し適切な抗菌薬を選択する必要があることが示された。

本研究の限界として、単施設のため症例数が限られていること、後方視的観察研究であるため治療日数や耐性菌について正確に評価することは困難であることが挙げられる。しかしながら、熱傷患者に焦点を置いた **de-escalation** 実施に関する研究は、日常診療の全体像を把握するという点では有用である。得られた結果を基に中等度以上の熱傷患者において、特に経験的治療として抗菌薬 2 剤以上使用している場合において積極的な **de-escalation** 実施を薬剤師として提案していくこと、引き続き症例の集積を行い結果

のフィードバックを行っていくことが必要である。

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。

5. 総括

本研究では、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いて、de-escalation 実施が有用であることを明らかにするため、院内でのデータを基に解析を行なった。

感染症を合併した熱傷患者について de-escalation を実施した group D と実施しなかった group ND の 2 群に分け、解析を行なった。両群を比較すると 28 日以内死亡率や ICU 在室日数は group D において低かったが統計学的有意差は無かった。一方、group D において耐性菌検出率が有意に低いことが示された。以上より、感染症を合併した熱傷患者においても 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が示唆された。多変量ロジスティック回帰分析を行い、de-escalation 実施に影響する独立した因子として「経験的治療に抗菌薬 2 剤以上の使用」を示した。

また、感染を合併した熱傷患者の疫学的データや臨床培養から分離された菌名、感受性などの微生物疫学データを分析した。在室日数の増加とともに *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium sp.* や *Candida sp.* の検出割合が増加し、在室日数と微生物の検出割合が変動の関係について明らかとした。また、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見出した。この結果、感染症治療時において原因菌の想定や抗菌薬の選択する際には、在室日数を考慮する必要があることを示した。

ここに報告する研究は、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およびそれに基づく感染症治療戦略が、安全に実施可能であり、AMR 対策に寄与す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に貢献することができた。

6. 略語一覧

略号は原則、各章の文章中の初めに登場する際に記載したが、頻用される用語については、下記に一覧として示す。

%TBSA: %Total Body Surface Area %体表面積

AKI: Acute Kidney Injury 急性腎障害

AMR: Anti-Microbial Resistance 薬剤耐性菌

CRBSI: Catheter-Related Blood Stream Infection カテーテル関連感染

CRP: C-reactive protein C反応性蛋白

GCS: Glasgow Coma Scale グラスゴー・コーマ・スケール

ICU: Intensive Care Unit 集中治療室

MDRA: Multi-Drug resistant *Acinetobacter* 多剤耐性アシネトバクター

MDRP: Multi-Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* 多剤耐性緑膿菌

MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

MRSE: Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* メチシリン耐性表皮ブドウ球菌

MSSA: Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* メチシリン感受性黄色ブドウ球菌

RRT: Renal Replacement Therapy 腎代替療法

SCr: Serum Creatinine 血清クレアチニン

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

TDM: Therapeutic Drug Monitoring 治療薬物モニタリング

VAP: Ventilator-Associated Pneumonia 人工呼吸器関連肺炎

VRE: Vancomycin-Resistant Enterococci バンコマイシン耐性腸球菌

7. 謝辞

本論文の作成に際し、本研究の機会を与えていただき、その遂行に当たっては多大なるご指導とご鞭撻を頂いた 日本大学薬学部 日高慎二教授，荒川基記専任講師に深謝の意を表します。また，本論文のご検閲とご助言を賜りました日本大学薬学部 西圭史教授，福岡憲泰教授に感謝の意を表します。

また，学位取得の機会を与えていただいた公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター病院長 榊原秀也先生，統括薬剤部長 佐橋幸子先生，副薬剤部長 小杉三弥子先生，前薬剤部長 橋本真也先生をはじめ，薬剤部の皆様に感謝申し上げます。

最後に，長期間に亘って支えてくれた妻 愛，息子 眞ノ介に感謝致します。

8. 引用文献

1. Chaired by Jim O'Neill. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations The Review on Antimicrobial Resistance 2014
2. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議: 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン2016-2020. 2016
3. 齋藤佑輔, 林由紀子, 海崎佳史ら. Antimicrobial Stewardship Team介入とその効果. 日本病院薬剤師会雑誌 2017;53(6):681-686.
4. 倉田 賢生, 堀内 寿志, 斧沢 京子. 中規模病院外来部門における抗菌薬適正使用支援による経口抗菌薬使用量および検出微生物の抗菌薬耐性率低減への効果. 日本環境感染学会誌 2021;36(6):257-263.
5. 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会(公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会・一般社団法人日本環境感染学会・一般社団法人日本臨床微生物学会・公益社団法人日本薬学会・一般社団法人日本医療薬学会・一般社団法人日本 TDM 学会・一般社団法人日本医真菌学会): 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンス. 2017;32(5):1-38.
6. Silva BNG, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013(3).
7. Barret JP, Herndon DN. Effects of Burn Wound Excision on Bacterial Colonization and Invasion. Plast Reconstr Surg 2003;111(2):744-750.
8. Faunce DE, Gamelli RL, Choudhry MA, Kovacs EJ. A role for CD1d-restricted NKT cells in injury-associated T cell suppression. J Leukoc Biol 2003;73(6):747-755.
9. Brusselaers N, Monstrey S, Snoeij T, et al. Morbidity and mortality of bloodstream infections in patients with severe burn injury. Am J Crit Care 2010;19(6):81-87.
10. 熱傷診療ガイドライン (改訂第3版) 作成委員会. 熱傷診療ガイドライン (改訂第3版) . 日本熱傷学会. 2021;47:S1-108.

11. Yokota PKO, Marra AR, Martino MD V., et al. Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy for Patients with Severe Sepsis and Septic Shock – A Quality Improvement Study. *PLoS One* 2014;9(11):e104475.
12. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589–1596.
13. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(11):4851–4863.
14. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselín J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med* 2003;29(1):49–54.
15. Kollef MH, Micek ST. Antimicrobial stewardship programs: mandatory for all ICUs. *Crit Care* 2012;16(6):179.
16. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia*. *Crit Care Med* 2004;32(11):2183–2190.
17. Kano K, Shime N, Nishiyama K. Implementation of an empirical antimicrobial protocol in a critical care setting: A single-center retrospective observational cohort study in bacteremic patients. *J Infect Chemother* 2018;24(12):965–968.
18. Morel J, Casotto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010;14(6):R225.
19. Nauriyal V, Rai SM, Joshi RD, et al. Evaluation of an antimicrobial stewardship program for wound and burn care in three hospitals in Nepal. *Antibiotics* 2020;9(12):1–11.

20. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2016;62(8):1009–1017.
21. De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, Blot SI, Decruyenaere J, Vogelaers D. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: Fiction or reality? *J Crit Care* 2010;25(4):641–646.
22. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med* 2012;40(5):1404–1409.
23. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. Strategies of initiation and streamlining of antibiotic therapy in 41 French intensive care units. *Crit Care* 2011;15(1):R17.
24. Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(12):3665–3674.
25. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escosca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40(1):32–40.
26. Rafla K, Tredget EE. Infection control in the burn unit. *Burns* 2011;37(1):5–15.
27. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn Wound Infections. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(2):403–434.
28. Mentzelopoulos SD, Pratikaki M, Platsouka E, et al. Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2007;33(9):1524–1532.
29. Ho AL, Chambers R, Malic C, Papp A. Universal contact precautions do not change the prevalence of antibiotic resistant organisms in a tertiary burn unit. *Burns* 2017;43(2):265–272.

30. Bahemia IA, Muganza A, Moore R, Sahid F, Menezes CN. Microbiology and antibiotic resistance in severe burns patients: A 5 year review in an adult burns unit. *Burns* 2015;41(7):1536–1542.
31. Dolton M, Xu H, Cheong E, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns* 2010;36(4):469–476.
32. Elligsen M, Walker SAN, Walker SE, Simor A. Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients. *Burns* 2011;37(3):406–414.
33. Folkestad T, Brurberg KG, Nordhuus KM, et al. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24(1):2.
34. Hundeshagen G, Herndon DN, Capek KD, et al. Co-administration of vancomycin and piperacillin-tazobactam is associated with increased renal dysfunction in adult and pediatric burn patients. *Crit Care* 2017;21(1):318.
35. Rajput A, Saxena R, Singh KP, et al. Prevalence and antibiotic resistance pattern of metallo- β -lactamase- producing pseudomonas aeruginosa from burn patients-experience of an Indian tertiary care hospital. *J Burn Care Res* 2010;31(2):264–268.
36. Wanis M, Walker SAN, Daneman N, et al. Impact of hospital length of stay on the distribution of Gram negative bacteria and likelihood of isolating a resistant organism in a Canadian burn center. *Burns* 2016;42(1):104–111.
37. Daneman N, Elligsen M, Walker SAN, Simora A. Duration of hospital admission and the need for empirical antipseudomonal therapy. *J Clin Microbiol* 2012;50(8):2695–2701.
38. Dudoignon E, Alanio A, Anstey J, et al. Outcome and potentially modifiable risk factors for candidemia in critically ill burns patients: A matched cohort study. *Mycoses* 2019;62(3):237–246.
39. Erol S, Altoparlak U, Akcay MN, Celebi F, Parlak M. Changes of microbial flora and wound colonization in burned patients. *Burns* 2004;30(4):357–361.

40. Rodriguez JC. Criteria of time and antibiotic susceptibility in the elimination of duplicates when calculating resistance frequencies. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(1):132–134.

9. 基礎となる原著論文

1. Yamato Kohama, Miyako Kosugi, Motoki Arakawa, Shinji Hidaka. Evaluating the impact of de-escalating antimicrobial therapy in burn patients: a retrospective cohort study. *Die Pharmazie* 2022;77(5):311-315.