

学位論文の内容の要旨

学位論文題目 救急集中治療領域における感染症薬物治療の適正化を
目的とする研究

指導教員 佐藤 秀紀

学位申請者 伊部 裕太



救急・集中治療領域における感染症治療は、不適切な抗菌薬投与が死亡率上昇や薬剤耐性菌の発現を招く。さらに、重症感染症では、サイトカインストームによる急性呼吸促迫症候群や多臓器不全など予後不良な病態を呈するため、抗菌薬治療だけでなく集学的な治療も重要となる。重症感染症に対する薬物治療の適正化には、薬剤耐性菌への適切な抗菌薬選択や投与設計、病態の重症度を考慮した集学的な治療への介入時期を明らかにする必要がある。本研究では、救急・集中治療領域における感染症治療として、薬剤耐性緑膿菌感染症に対するタゾバクタム/セフトロザンと低用量トブラマイシンによる併用療法の有効性を示し、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）重症化を防ぐためのデキサメタゾンの適切な投与開始時期を調査した。さらに、COVID-19 後の二次感染として救急・集中治療領域で問題となるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対するバンコマイシンの目標血中濃度-時間曲線下面積達成に関連する因子について検討した。

1. 広範囲薬剤耐性緑膿菌による持続菌血症を呈した重症熱傷患者に対するタゾバクタム/セフトロザンと低用量トブラマイシンの併用療法

31 歳男性、全体表面積の 52%を占める重症熱傷のため高度救命救急センターに搬送された。第 27 病日、熱傷創部および喀痰培養からカルバペネム耐性緑膿菌が検出された（表 1）。アミカシン（AMK）単剤による治療を開始したが、第 37 病日の血液培養から、 β -ラクタム系抗菌薬および AMK 耐性の緑膿菌が検出された。相乗効果を目的にメロペネム（MEPM）と AMK による併用療法を開始したが（図 1）、抗菌薬相乗効果試験の結果、低用量での MEPM と AMK の併用は相

乗効果が示されなかった（図 2）。

表 1 緑膿菌の薬剤感受性結果

抗菌薬	第 27 病日		第 37 病日		第 41 病日		第 50 病日		第 56 病日	
	熱傷創 / 喀痰		血液		血液		血液		血液	
	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	判定	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	判定	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	判定	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	判定	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	判定
PIPC	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R
TAZ/PIPC	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R
CAZ	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R
CFPM	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R
AZT	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R
IPM/CS	> 8	R	> 8	R	> 8	R	> 8	R	> 8	R
MEPM	> 8	R	> 8	R	> 8	R	> 8	R	> 8	R
AMK	= 8	S	> 32	R	> 32	R	= 32	I	= 32	I
GM	= 4	S	= 4	S	> 8	R	= 8	I	= 8	I
TOB	≤ 4	S	≤ 4	S	≤ 4	S	≤ 4	S	≤ 4	S
CL	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S
LVFX	≤ 0.5	S	= 2	S	≤ 0.5	S	= 2	S	= 2	S
CPFX	≤ 1	S	= 1	S	≤ 0.25	S	= 0.5	S	= 0.5	S

第 27 病日は熱傷創および喀痰培養，第 37，41，50，56 病日は血液培養から検出された緑膿菌の薬剤感受性結果を示した。

PIPC, ピペラシリン；TAZ/PIPC, タゾバクタム/ピペラシリン；CAZ, セフトジジム；CFPM, セフェピム；AZT, アズトレオナム；IPM/CS, イミペネム/シラスタチン；MEPM, メロペネム；AMK, アミカシン；GM, ゲンタマイシン；TOB, トブラマイシン；CL, コリスチン；LVFX, レボフロキサシン；CPFX, シプロフロキサシン；MIC, 最小発育阻止濃度；S, susceptible；I, intermediate；R, resistant.

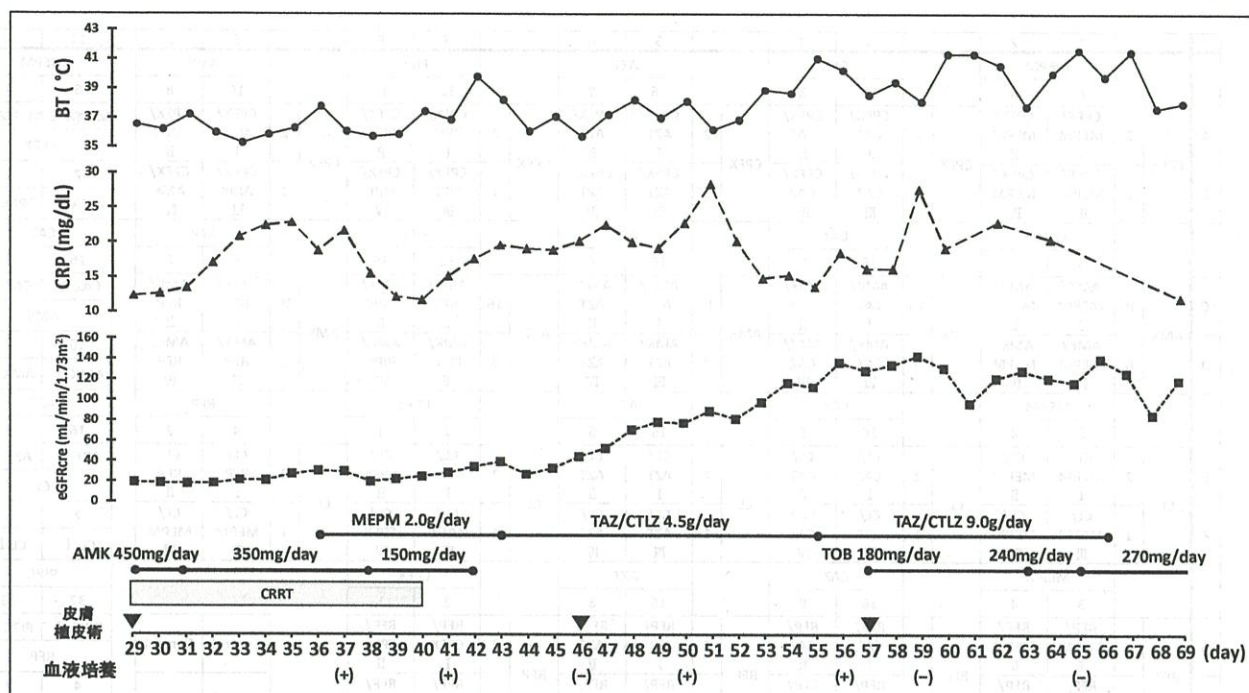


図1 臨床経過表

カルバペネム耐性緑膿菌検出後の治療経過を示す。

BT, 体温 ; CRP, C 反応性蛋白 ; eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量 ; CRRT, 持続的腎代替療法 ; AMK, アミカシン ; MEPM, メロペネム ; TOB, トブラマイシン ; TAZ/CTLZ, タゾバクタム/セフトロザン。

		1	2		3	4		5	6		7	8		9	10		11	12
		MEPM			CAZ			AZT			PIPC			AMK			MEPM	
		8	4		16	8		16	8		32	16		16	8		8	4
A	CPFX	CPFX/MEPM I	CPFX/MEPM II	CPFX	CPFX/CAZ I	CPFX/CAZ II	CPFX	CPFX/AZT I	CPFX/AZT II	CPFX	CPFX/PIPC I	CPFX/PIPC II	CPFX	CPFX/AMK I	CPFX/AMK II		MEPM I	MEPM II
B		CPFX/MEPM III	CPFX/MEPM IV		CPFX/CAZ III	CPFX/CAZ IV		CPFX/AZT III	CPFX/AZT IV		CPFX/PIPC III	CPFX/PIPC IV		CPFX/AMK III	CPFX/AMK IV		CPFX I	CPFX II
		MEPM			CAZ			AZT			PIPC			RFP			CAZ	
		8	4		16	8		16	8		32	16		4	2		16	8
C	AMK	AMK/MEPM I	AMK/MEPM II	AMK	AMK/CAZ I	AMK/CAZ II	AMK	AMK/AZT I	AMK/AZT II	AMK	AMK/PIPC I	AMK/PIPC II	AMK	AMK/RFP I	AMK/RFP II		CAZ I	CAZ II
D		AMK/MEPM III	AMK/MEPM IV		AMK/CAZ III	AMK/CAZ IV		AMK/AZT III	AMK/AZT IV		AMK/PIPC III	AMK/PIPC IV		AMK/RFP III	AMK/RFP IV		AMK I	AMK II
		MEPM			CAZ			AZT			CPFX			RFP			AZT	
		8	4		16	8		16	8		2	1		4	2		16	8
E	CL	CL/MEPM I	CL/MEPM II	CL	CL/CAZ I	CL/CAZ II	CL	CL/AZT I	CL/AZT II	CL	CL/CPFX I	CL/CPFX II	CL	CL/RFP I	CL/RFP II		AZT I	AZT II
F		CL/MEPM III	CL/MEPM IV		CL/CAZ III	CL/CAZ IV		CL/AZT III	CL/AZT IV		CL/CPFX III	CL/CPFX IV		CL/MEPM III	CL/MEPM III		CL I	CL II
		MEPM			CAZ			AZT			CPFX						PIPC	
		8	4		16	8		16	8		2	1					32	16
G	RFP	RFP/MEPM I	RFP/MEPM II	RFP	RFP/CAZ I	RFP/CAZ II	RFP	RFP/AZT I	RFP/AZT II	RFP	RFP/CPFX I	RFP/CPFX II		Control	Control		PIPC I	PIPC II
H		RFP/MEPM III	RFP/MEPM IV		RFP/CAZ III	RFP/CAZ IV		RFP/AZT III	RFP/AZT IV		RFP/CPFX III	RFP/CPFX IV		Control	Control		RFP I	RFP II

図 2 抗菌薬相乗効果試験

第 37 病日に血液培養から検出された緑膿菌の抗菌薬相乗効果試験の結果を示す。斜線は緑膿菌に対する相乗効果を認めないまたは耐性を示す。グレーの網掛けは、薬剤希釈濃度 ($\mu\text{g/mL}$) を示す。

AMK, アミカシン; AZT, アズトレオナム; CAZ, セフトアジジム; CL, コリスチン; CPFX, シプロフロキサシン; MEPM, メロペネム; PIPC, ピペラシリン; RFP, リファンピシン。

MEPM と AMK の併用が相乗効果を示さないため、タゾバクタム/セフトロザン (TAZ/CTLZ) 1.5g/q8h に変更をしたが、第 50 病日に採取した血液培養から β -ラクタム系抗菌薬耐性緑膿菌が検出され、第 56 病日の血液培養も持続して緑膿菌が検出された。第 57 病日、相乗効果を目的にトブラマイシン (TOB) を 180mg/q24h (3mg/kg) の低用量で追加した。TAZ/CTLZ と低用量 TOB の併用療法開始後に採取した血液培養は、2 回連続の陰性であり、その後は TOB 単剤に切り替え治療を終了した。広範囲薬剤耐性緑膿菌に対する TAZ/CTLZ とアミノグリコシド系抗菌薬による併用療法の有効性はいくつか報告されているが、いずれも高用量のアミノグリコシド系抗菌薬の併用であり、本症例では、低用量の

TOB を追加したことで血液培養が陰性化し、重症熱傷患者の救命に成功したことは臨床的に重要な知見である。

2. 新型コロナウイルス感染症に対する酸素投与開始時のデキサメタゾン投与遅延と症状増悪に関連する因子の検討

救急・集中治療領域では原因不明の感染症と遭遇する機会が多く、感染症の重症化は治療を複雑にする。重症感染症では、過剰に産生されたサイトカインによるサイトカインストームによって、急性呼吸促迫症候群（ARDS）や多臓器不全など予後不良の病態を呈する。そのため、救命には適切な抗菌薬治療だけではなく、ARDS に対して有効性が示されているデキサメタゾン（DEX）による抗炎症治療などの集学的な治療が重要となる。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症化を防ぐ目的として DEX の最適な投与開始時期を検討した。2020 年 10 月から 2021 年 5 月までに、DEX の経口投与および酸素投与を受けた COVID-19 患者を対象とし、DEX 早期投与群と後期投与群における症状増悪の累積発生割合と増悪に関連する因子を調査した。症状増悪は、症状発現から 28 日以内の死亡または機械的人工呼吸器の開始と定義した。DEX の開始時期の検討は、症状増悪に対する DEX 投与開始までの日数について至適カットオフ値を算出し、(a) 症状発現から 9 日以上、(b) 酸素投与開始から 2 日以上、(c) SpO₂ 95%未満の低下から 5 日以上であった。

至適カットオフ値をもとに早期投与群と後期投与群に分類し、累積増悪割合を検討した（図 3）。(a) 症状発現から DEX 投与開始までの日数（ $p=0.167$ ）は有意な差は認められず、(b) 酸素投与開始（ $p<0.001$ ）および、(c) SpO₂ 95%未満の低下から（ $p=0.015$ ）DEX 投与開始までの日数は、早期投与群での累積増悪割合が有意に低い結果であった。症状増悪に関連する因子について多変量 Cox 比例ハザード回帰分析を行った結果（表 2）、年齢、性別、BMI、チャールソン併存疾患指数と、酸素投与開始からの治療遅延で調整したモデル 1 は、酸素投与開始からの治療遅延（HR：6.66, 95%CI：2.24-19.83）が独立したリスク因子であった。続いて、酸素投与開始からの治療遅延を SpO₂ 95%未満の低下からの治療遅延に変更し調整したモデル 2 では、SpO₂ 95%未満の低下からの治療遅延（HR：3.01, 95%CI：1.12-8.07）が独立したリスク因子であった。さらに、

全ての因子で調整したモデル 3 では、酸素投与開始からの治療遅延が、増悪に関連する有意なリスク因子であった。

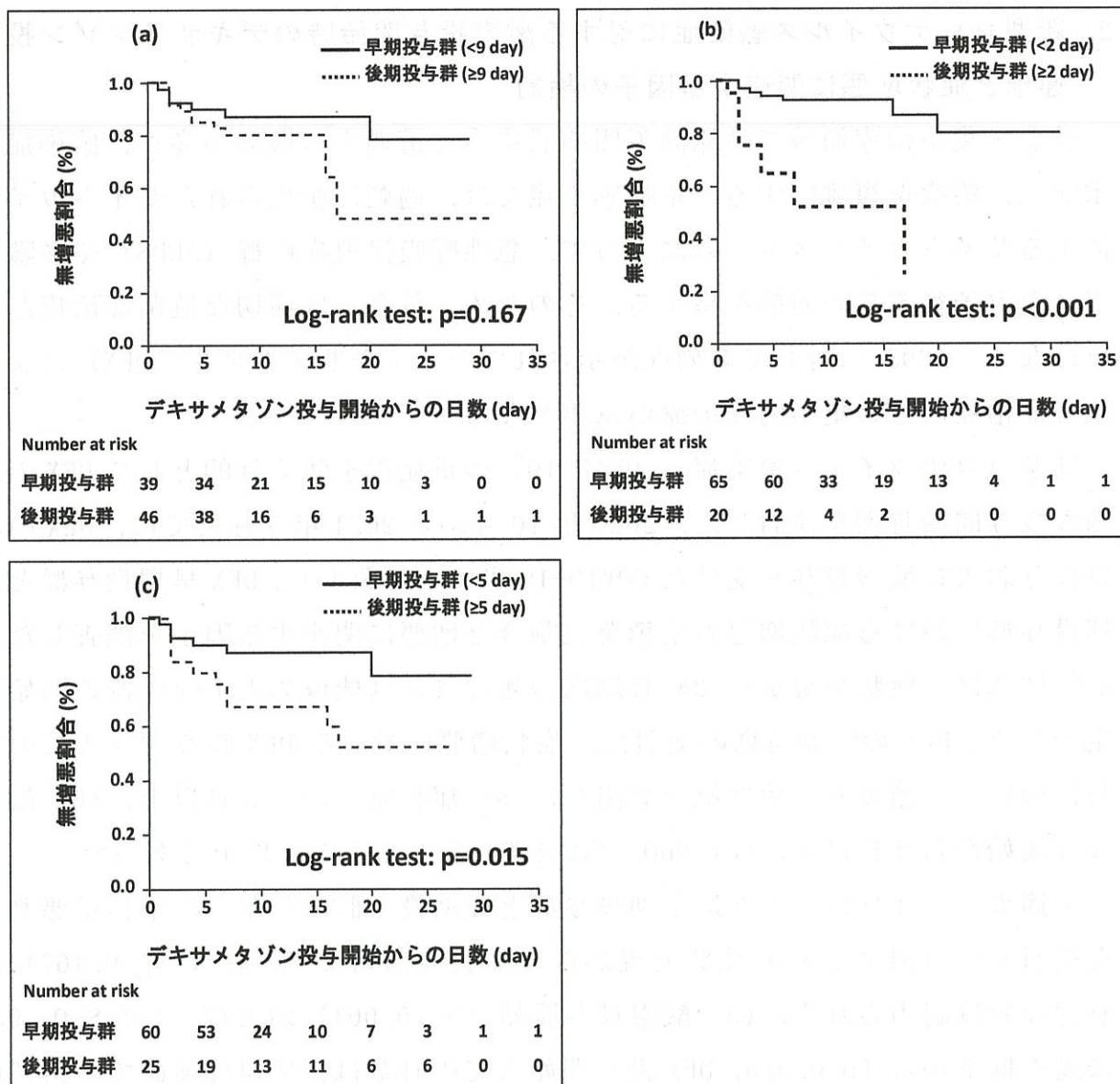


図 3 デキサメタゾン投与開始からの累積無増悪割合

増悪は、症状発現から 28 日以内の死亡または機械的人工呼吸器の開始と定義した。(a) 症状発現から、(b) 酸素補給投与から、(c) SpO₂ 95%未満の低下から、デキサメタゾン投与開始までの日数の至適カットオフ値に基づいて、早期投与群と後期投与群に分類した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

表 2 症状増悪を目的変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

	単変量			多変量 model 1			多変量 model 2			多変量 model 3		
	HR	(95%CI)	p 値	HR	(95%CI)	p 値	HR	(95%CI)	p 値	HR	(95%CI)	p 値
年齢	1.05	1.00-1.09	0.035	1.03	0.98-1.07	0.235	1.03	0.99-1.08	0.180	1.03	0.98-1.07	0.264
性別; 男性	1.87	0.54-6.51	0.326	2.11	0.57-7.85	0.264	2.13	0.58-7.87	0.258	2.38	0.62-9.21	0.208
BMI; ≥ 25 kg/m ²	0.98	0.37-2.58	0.967	0.78	0.28-2.17	0.633	1.05	0.39-2.85	0.925	0.77	0.28-2.14	0.619
CCI score; ≥ 1 point	2.69	0.87-8.32	0.084	1.38	0.41-4.67	0.606	2.29	0.69-7.55	0.551	1.57	0.45-5.48	0.482
酸素投与開始からの 治療遅延; ≥ 2 day	7.25	2.61-20.13	<0.001	6.66	2.24-19.83	<0.001				5.51	1.79-16.91	0.002
SpO ₂ 95%未満の低下から 治療遅延; ≥ 5 day	3.13	1.18-8.33	0.022				3.01	1.12-8.07	0.029	2.04	0.74-5.64	0.167

p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。

HR, ハザード比; CI, 信頼区間; BMI, body mass index. CCI score, チャールソン併存疾患指数。

COVID-19 において症状増悪に関連するリスク因子として、酸素投与開始から DEX の 2 日以上の投与遅れが明らかとなった。本研究で示した DEX 投与開始の指標は、COVID-19 をはじめとするウイルス性肺炎や、重症感染症に合併する ARDS などのサイトカイン過剰状態に対して DEX を投与するための重要な知見である。

3. 集中治療室入室患者を対象にバンコマイシンのトラフ濃度とピーク濃度を用いたシミュレーションによる定常状態での目標血中濃度-時間曲線下面積達成に関する研究

集中治療室 (ICU) 入室患者では、広域抗菌薬の頻用や治療の長期化から、薬剤耐性菌の選択圧が高まる。また、COVID-19 に関連した入院患者の急増が、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) などの薬剤耐性菌の増加と関連することも報告されている。MRSA 治療薬のバンコマイシン (VCM) は腎排泄型薬剤であり、ICU 入室患者のような循環動態が不安定な患者では、シミュレーションと実測の血中濃度で乖離が生じることが散見される。

ICU 入室患者を対象に VCM の定常状態における薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 達成に関連する因子について検討した。2017 年 1 月から 2023 年 3 月

までに VCM が投与された ICU 入室患者を対象に，初回の治療薬物モニタリング（TDM）時に，定常状態の推定 AUC を算出方法に応じて 2 群に分類し（トラフ濃度のみ：1-point 群，トラフおよびピーク濃度：2-point 群），定常状態における目標 AUC $400\text{--}600\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の達成率を評価した．

定常状態での目標 AUC 達成率は，113 例のうち 69 例（61.1%）が達成しており，初回 TDM 時の目標 AUC の達成割合に有意な差はなかった（54% vs. 71%， $p=0.084$ ）（図 4a）が，フォローアップ TDM 時は，2-point 群が有意に高い達成率であった（51%対 78%， $p=0.005$ ）（図 4b）．

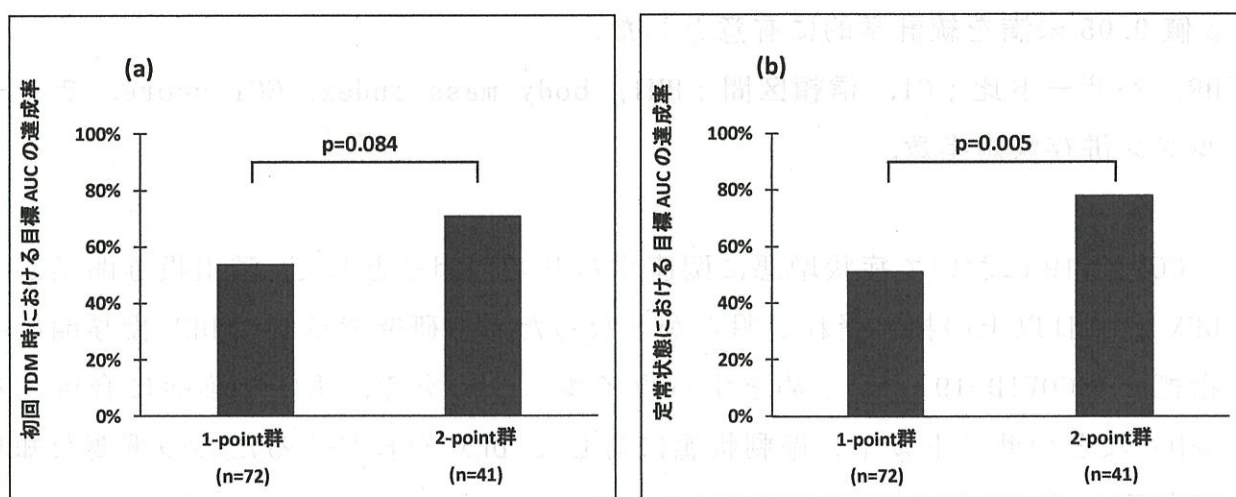


図 4 1-point 群と 2-point 群による目標 AUC 達成率の比較

目標 AUC は $400\text{--}600\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ とした．(a) 初回 TDM 時における目標 AUC 達成率の比較．(b) 定常状態における目標 AUC 達成率の比較． p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした．AUC，薬物血中濃度-時間曲線下面積；TDM，治療薬物モニタリング．

初回 TDM とフォローアップ TDM での腎機能の変化率と AUC の乖離率は負の相関が認められた ($R^2=0.234$, $p<0.001$)．この結果から，フォローアップ TDM における目標 AUC 達成に対する至適カットオフ値を算出した（表 3）．初回 TDM とフォローアップ TDM におけるクレアチニンクリアランス (CCr) 変化のカットオフ値は 18.1%，初回 TDM からフォローアップ TDM までの日数は 4 日であった．CCr 変化率は，CCr が 20% 以上の上昇または低下した状態とし，腎機能変化と

定義した。

表 3 定常状態における目標 AUC 達成に関連する至適カットオフ値

	AUC _{ROC}	Cut-off	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
初回 TDM 時と 2 回目 TDM 時の CCr の変化率	0.63	18.1	0.77	0.50	0.76	0.58
初回 TDM から 2 回目 TDM まで日数	0.66	4	0.77	0.48	0.70	0.57

AUC_{ROC}, 曲線下面積 ; CCr, クレアチニンクリアランス ; TDM, 治療薬物モニタリング.

定常状態における目標 AUC 達成に関連する因子について, 多変量ロジスティック回帰分析を行った (表 4). 単変量解析で p 値 0.05 未満の因子で調整し, 2-point 群 (OR: 2.89, 95%CI: 1.06-7.84) および腎機能変化 (OR: 0.25, 95%CI: 0.09-0.67) が目標 AUC 達成に関連する因子であった.

ICU 入室患者では, トラフ濃度とピーク濃度による AUC の評価は, 定常状態における目標 AUC の達成率を高めるが, CCr が 20% 以上の上昇または低下するような腎機能変化は, 定常状態における目標 AUC 非達成のリスク因子として同定された. したがって, 腎機能変化が想定される ICU 入室患者は, 早期 TDM によるフォローアップと 2-point 採血による AUC 評価を推奨する.

表 4 目標 AUC 達成に関連する因子を目的変数としたロジスティック回帰分析

	単変量解析			多変量解析		
	OR	(95% CI)	p 値	OR	(95% CI)	p 値
年齢	1.00	0.97-1.03	0.848	1.00	0.97-1.04	0.901
性別; 女性	1.23	0.54-2.80	0.626	0.99	0.35-2.83	0.984
BMI; ≥ 25 kg/m ²	0.54	0.23-1.25	0.150			
APCHE II score	1.00	0.96-1.05	0.909			
SOFA score	1.02	0.95-1.11	0.519			
敗血症の有無	0.71	0.33-1.53	0.385			
熱傷の有無	0.23	0.04-1.26	0.090			
ヨード系造影剤の使用	2.11	0.84-5.28	0.112			
2-point群	3.36	1.41-8.04	0.006	2.89	1.06-7.84	0.038
腎機能変化	0.37	0.16-0.84	0.017	0.25	0.09-0.67	0.006
初回TDMから2回目TDMまでの日数; >4day	0.33	0.15-0.75	0.008	0.44	0.18-1.09	0.075
CRRTの使用	0.55	0.23-1.29	0.169			
カテコラミンの使用	1.13	0.53-2.40	0.756			
利尿剤の使用	2.25	1.04-4.86	0.040	2.25	0.95-5.37	0.067
TAZ/PIPCの使用	1.78	0.63-4.95	0.284			

p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。

OR, オッズ比; CI, 信頼区間; BMI, body mass index; APCHE II score, acute physiology and chronic health evaluation II score; SOFA, sequential organ failure assessment; CCr, クレアチニンクリアランス; CRRT, 持続的腎代替療法; TDM, 治療薬物モニタリング; TAZ/PIPC, タゾバクタム/ピペラシリン。

結 語

我々は、薬剤耐性緑膿菌による持続菌血症を呈した重症熱傷患者に対し、TAZ/CTLZ と低用量 TOB を併用することで薬剤耐性緑膿菌による持続菌血症を制御し救命に成功した。我々が知る限り、相乗効果を目的とした低用量のアミノグリコシド系抗菌薬と TAZ/CTLZ 併用療法の有効性に関する報告はなく、薬剤耐性緑膿菌に対する新たな抗菌薬治療の一つとなり得る可能性を示した。酸素投与を要する COVID-19 に対する DEX の適切な投与開始時期を調査した結果、酸素投与開始後 2 日未満に DEX を投与することで、症状増悪を防げる可能性が示唆された。ウイルス性肺炎に対する、発症早期のステロイド投与はウイルス量増加や予後悪化と関連するため、適切な投与時期を見極める必要がある。敗血症や重症ウイルス性肺炎では ARDS のような重症病態を呈するため、本研究で得られた知見はステロイド開始時期の重要な指標となり得る。ICU 入室患者を対象に、VCM の定常状態における AUC の達成率について調査した結果、トラフおよびピーク濃度から推定した AUC は、定常状態における目標 AUC 達成率が高かった。一方、腎機能変化率は AUC 乖離率と負の相関を示し、CCr が 20% 以上の上昇または低下するような腎機能変化は、定常状態における目標 AUC 非達成の独立したリスク因子として明らかとなった。薬物動態の変化が大きい重症患者は、2-point 採血による AUC の推定、および腎機能の経時的変化を考慮した投与設計が重要となる。

本研究で、広範囲薬剤耐性緑膿菌に対して抗菌薬併用療法の新たな選択肢を示し、COVID-19 によるウイルス性肺炎に対する DEX の最適な投与開始時期の指標を提唱した。さらに、重症患者における VCM の定常状態での目標 AUC 達成に関連する因子を明らかにした。本研究により、救急・集中治療領域に従事する薬剤師は、エビデンスに基づいた治療薬の選択・提案だけではなく、臨床研究を通してより適切な治療方法を検討し、感染症薬物治療に対応することが患者の救命につながる。