

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：北野 夕佳

専攻分野：救急医学

指導教授：藤谷 茂樹

主論文の題目：

Clinical Outcomes of Urinary Tract Infection Caused by Extended Spectrum Beta-lactamase Producing Enterobacteriaceae (ESBL-E): A Retrospective Observational Study Comparing Patients with and without Systemic Inflammatory Response Syndrome

(ESBL 産生腸内細菌科細菌による尿路感染症の臨床転帰：全身性炎症反応症候群の有無で比較した後方視的観察研究)

共著者：

Haruaki Wakatake, Hiroki Saito, Ken Tsutsumi, Hideki Yoshida, Minoru Yoshida, Mumon Takita, Toru Yoshida, Yoshihiro Masui, Yasuhiko Taira, Shigeki Fujitani

緒言（目的）

背景として、尿路感染症（UTI）症例、特に重症症例では、感受性のある抗菌薬を、機を逸さずに投与することが重要である。近年の多剤耐性菌（multidrug resistant organisms, MDRO）、特に extended spectrum beta-lactamase 産生腸内細菌科細菌（ESBL-E）の増加に伴い、カルバペネムなど広域抗菌薬が経験的抗菌薬治療として多用される傾向にある。同時に、不必要な広域抗菌薬の乱用は更なる MDRO の増加につながりうるため、適正な抗菌薬使用が望まれる。

本研究では、ESBL-E による UTI において、初回抗菌薬に対する感受性に応じた転帰を、全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome, SIRS）を満たす群（SIRS 群）、SIRS を満たさない群（non-SIRS 群）において検討をした。

方法・対象

2012年6月から2017年7月の期間に聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院に受診したすべての成人UTI症例を抽出し、特にESBL-Eが分離された症例について検討した。患者背景、原因菌種、SIRS項目、初回投与抗菌薬および原因菌に対する感受性の有無、臨床転帰等を評価した。さらに、SIRS群とnon-SIRS群間、初回抗菌薬が原因菌に対して感性群と非感性群間での比較検討も行った。SIRS群においては、血液培養陽性群においても検討した。単変量解析およびSIRSの有無に応じた二変量解析を行った。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認2276号）の承認を得たものである。

結果

尿培養が 10^5 CFU/mL以上であった検体を集積し（n=1880）、診療記録の評価にて細菌性UTIのみを抽出し（n=844）、SIRS群とnon-SIRS群に分類した。SIRS群UTIは336例（うちESBL 43例, 12.8%）、non-SIRS群UTIは508例（うちESBL 64例, 12.6%）であり、ESBLの割合はSIRS群とnon-SIRS群間で有意差は認めなかった。

ESBL-EによるSIRS群のUTIにおいて、感性群は55.8%(24/43)で、うち91.7%(22/24)は初回抗菌薬投与下で軽快しており、悪化・死亡は8.3%(2/24)であった。SIRS群で非感性群は44.2%(19/43)で、うち47.4%(9/19)は初回抗菌薬投与下で軽快、47.4%(9/19)は抗菌薬変更後に軽快しており、悪化・死亡は5.3%(1/19)であった。悪化・死亡は、感性群と非感性群間で統計学的有意差は認めなかった。

SIRS群のうち、尿培養と同一菌が血液培養陽性となった症例は14例であった。その中で感性群は50.0%(7/14)で、うち85.7%(6/7)は初回抗菌薬投与下で軽快しており、悪化・死亡は14.3%(1/7)であった。非感性群は50.0%(7/14)で、うち57.1%(4/7)は初回抗菌薬投与下で軽快、

42.9% (3/7)は抗菌薬変更後に軽快しており、悪化・死亡は 0%(0/7)であった。悪化・死亡は、感性群と非感性群間で統計学的有意差は認めなかった ($p=0.55$)。

考察

本研究は、ESBL-E による UTI の初回抗菌薬の感受性と臨床転帰を観察した後向き観察研究である。ESBL-E が原因菌の可能性のある UTI に対する初回抗菌薬の明確な指針・ガイドラインは存在しないため、議論の分かれる領域である。

本研究から、ESBL-E を原因菌とする SIRS を満たす UTI に対して、初回抗菌薬の感受性がなかった場合でも、臨床経過を密に評価し、1) 軽快が認められない、2) 悪化している、3) 原因菌の感受性が判明した、のいずれかで速やかに抗菌薬を感性の抗菌薬に変更 (escalation) することで、94.7%(18/19)が軽快していることが示された。死亡率は 5.3%(1/19)であり、これは初回抗菌薬の感受性があつた場合の死亡率 8.3%(2/24)と統計学的有意差は認めなかった。このことは、SIRS を満たす UTI に対して、ESBL-E をカバーするためのカルバペネムをはじめとする広域抗菌薬が必ずしも必須ではないことを示唆しうる貴重な情報と考える。

より重症な血液培養陽性症例群についても同様に検討し、感性群と非感性群間で、死亡率に有意差を認めなかった。

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に単施設研究である。ESBL-E の分布は国、地域ごとに異なるが、本研究の ESBL-E の割合は本邦の既存の報告と大きく異なつてはおらず、本研究結果を日本での臨床に一般化できると考察する。

第 2 に後向き観察研究であり、経験的抗菌薬の選択が、患者の重症度により影響を受けた可能性はある。血液培養陽性症例の検討において、感性群の平均 SOFA スコアは 8.1 で非感性群の平均 SOFA スコアは 5.9 で

あり、統計学的有意差を認めなかった ($p=0.55$)。

本研究の強みと臨床的意義は以下である。UTI は临床上遭遇頻度の高い感染症であり、重症度としても幅が広い。敗血症性ショックを呈し昇圧剤が必要な症例であれば、ESBL-E にも感受性を有する広域抗菌薬の経験的選択はやむを得ない。しかし SIRS を満たす UTI 全例に広域抗菌薬を投与すればかなりの割合の症例が対象となり、AMR (薬剤耐性) 対策アクションプランに照らしても望ましくない。本研究は、SIRS を満たす ESBL-E による UTI においても、さらには血液培養陽性症例においても、初回抗菌薬の感受性がなくても密な臨床評価と適切な抗菌薬の escalation の判断を行えば、臨床転帰を悪化させない可能性を示しており、臨床救急における抗菌薬選択に必要不可欠な情報を示せたと考えている。

結論

ESBL-E による SIRS を満たす UTI に対して、狭域の初回抗菌薬の経験的投与は、密な臨床評価と適切な抗菌薬の escalation を行えば、臨床転帰を悪化させない可能性があり、広域抗菌薬の多用を防ぐことにつながる。