

国際交流助成

研究テーマ：

Transplant Children Antimicrobial Stewardship Program

氏名：北野泰斗

所属：Division of Infectious Diseases, The hospital for Sick Children at University of Toronto
(カナダトロント)

研究背景：

抗菌薬耐性菌は感染症領域において大きな脅威となっている。例えば米国では多剤耐性菌による感染症で年間 23,000~150,000 人亡くなっている (2010~2013 年) と見積もられている (1)。また、今のままのペースで抗菌薬耐性菌の問題が大きくなっていけば、2050 年には世界での多剤耐性菌による感染症の死者が年間 1000 万人、これによる経済的損失が 10 兆ドルになるとも見積もられている (2)。

小児領域において、この多剤耐性菌の感染症によって命を落としやすい群は基礎疾患、免疫抑制、過去の抗菌薬暴露などがある子供となり、小児移植患児はこの条件のすべてを満たすことがほとんどであるため、小児移植患児への抗菌薬耐性菌データの解析やそれをもとに抗菌薬適正使用を推進することが、移植患児の感染症予後改善のためには不可欠であるといえる。

アンチバイオグラムとは、その病院や施設において同定された微生物の各種抗菌薬に耐性率のまとめたデータである。欧米や日本においても施設内に細菌検査室がある病院においては各病院内でアンチバイオグラムを作成することで、その病院に来院した感染症患者に対しての初期抗菌薬の選択に役立てられていることも多い。しかしながら、先に述べた移植患者は、長期の抗菌薬暴露・入院歴・免疫抑制による感染症リスクなどのため、その施設全体の患者平均よりも効率に耐性菌を獲得している可能性が高い。この移植患者群における網羅的な抗菌薬耐性菌のデータ解析を行った研究は乏しく、成人中心の先行研究においては移植患者の感染症の原因菌は一般患者のものと比較して、高率に抗菌薬耐性菌であることが示されている (3)。小児移植患者群のアンチバイオグラムを作成することは、今後の抗菌薬耐性率のモニタリングや経験的抗菌薬選択において重要となる。

本研究は、The Hospital for Sick Children トロント大学小児病院において、移植患者専用のアンチバイオグラムを作成し、そのデータをもとに今後の耐性菌モニタリングや経験的な抗菌薬選択、抗菌薬適正使用を向上させ、最終的には小児移植患児の感染症に対する予後をさらに改善することを目的として行われている。

研究方法

2012年から2018年にThe Hospital for Sick Childrenで行われた小児固形移植（肝臓、腎臓、肺、心臓、小腸など）患者のリストをもとに、その患児が感染症に罹患した際に取られたサンプルから同定された菌の抗菌薬感受性のデータを抽出する。感受性検査はBD Phoenix™ automated identification and susceptibility testing system (Bruker Daltonics®, Germany). を用いて行われる。感受性の判定はClinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)の基準をもとに判断される。同一の患者においては、その年の中で最初に同定された菌種の感受性のみをデータとして採用し、2回目以降同じ菌種が同一の患者から同定された場合には重複として除外する。感受性データは1年ごとに計算され、各菌種のそれぞれの抗菌薬において記録される。この移植患者の抗菌薬感受性データをもとにアンチバイオグラムを作成する。CLSIが提唱するアンチバイオグラム作成時のサンプルサイズに近づけるために、移植患者のアンチバイオグラムにおいては2年のデータを1解析期間として採用する。また *Pseudomonas aeruginosa* においては、当院の過去の院内の一般患者のアンチバイオグラムから Cystic fibrosis 患者は有意に耐性菌獲得率が高いことが知られていたために Cystic fibrosis 患者はこの研究において除外された。

また、サンプルサイズが多い菌種において、各臓器（肝臓、腎臓、肺、心臓）別のアンチバイオグラムも作成し、臓器別に比較した。さらに、患児が臓器移植の前後のどのフェーズにいるかも抗菌薬感受性を決定する重要な因子となりうる可能性があるため、感染症発症時と臓器移植のタイミング別の感受性データも算出し（移植前、移植後1年以内、移植後1年以上）、比較した。

統計学的解析においては、chi-square または Fisher exact 検定によって p 値を計算し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

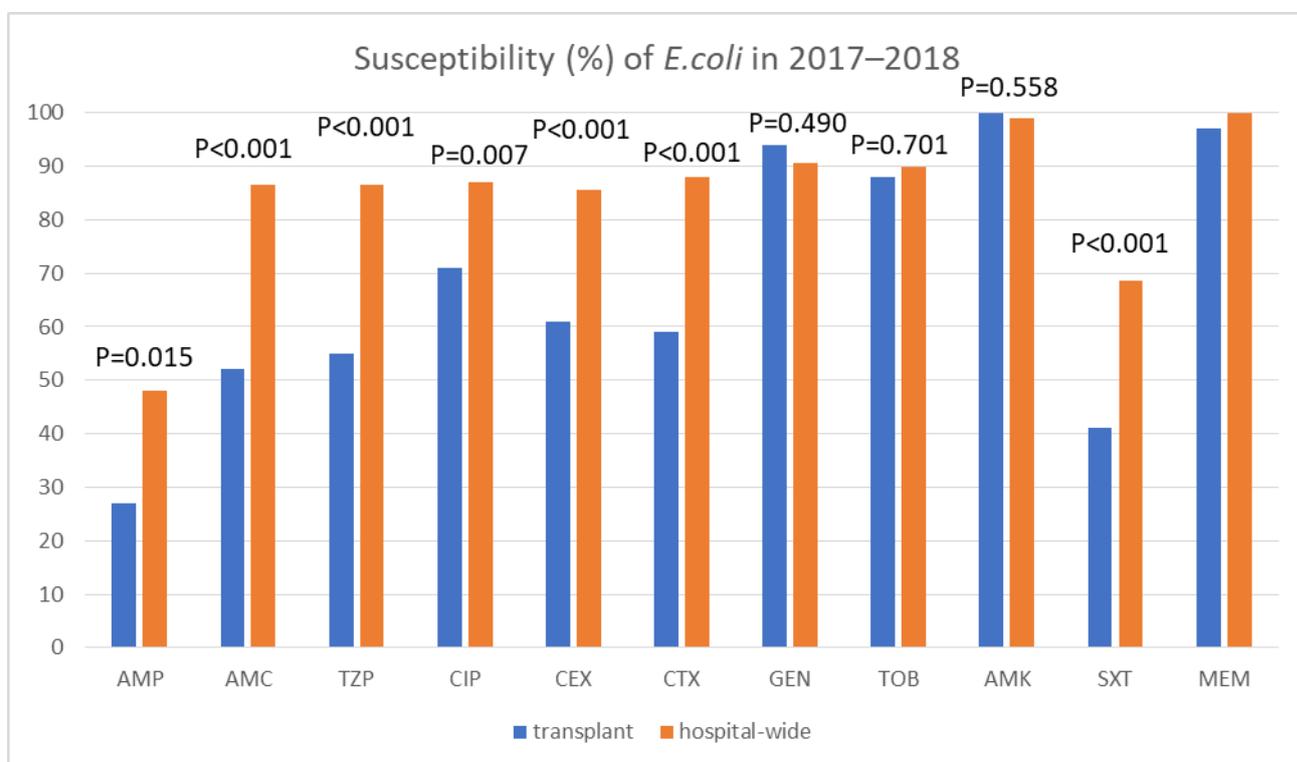
研究結果

移植患者の感染症で最も多く検出された菌は、1解析期間内の平均サンプルサイズが多い順に *Escherichia coli* (n=29), *Staphylococcus aureus* (n=28), *Pseudomonas aeruginosa* (Cystic fibrosis 患者を除く) (n=20), *Enterobacter cloacae* (n=18), *Klebsiella pneumoniae* (n=17)であった。最も多く検出された大腸菌では、ほとんどの抗菌薬で移植患者群の抗菌薬感受性は一般患者群の抗菌薬感受性より有意に低かった。2017-2018年の移植患者群と一般患者群の抗菌薬感受性は、ampicillin (27% vs 48%; $p=0.015$), piperacillin/tazobactam (55% vs 87%; $p<0.001$), cefotaxime (59% vs 88%; $p<0.001$), ciprofloxacin (71% vs 87%; $p=0.007$), cotrimoxazole (41% vs 69%; $p<0.001$), gentamicin (94% vs 91%; $p=0.490$), tobramycin (88% vs 90%; $p=0.701$), amikacin (100% vs 99%; $p=0.558$)となった。この傾向は2012年~2018年の全研究期間において確認された。

サンプルサイズが次におおかった、残りの4菌種においては移植患者群と一般患者群の抗菌薬感受性において有意な統計学的な差はみられなかった。臓器別のアンチバイオグラ

ムにおいては、腎臓・肝臓・心臓・肺の各臓器間で抗菌薬感受性に有意な差がある傾向は一部の抗菌薬を除いて確認されなかった。少数ながら有意差がみられた菌種と抗菌薬は、*K.pneumoniae*の trimethoprim-sulfamethoxazole (83% 腎臓, 54% 肺, 85% 心臓, 84% 肝臓; $p=0.009$), *S.aureus*の clindamycin (73% 腎臓, 46% 肺, 85% 心臓, 84% 肝臓; $p=0.019$) and erythromycin (45% in kidney, 47% in liver and 100% in heart transplant patients; $p<0.001$) であった。臓器移植のタイミング別の抗菌薬感受性においても、一部の菌種・抗菌薬において移植前の感受性が移植後の感受性よりも有意に高かった。

図1 移植患者群と一般患者群における大腸菌の抗菌薬感受性



AMK; amikacin, AMP; ampicillin, AMC; amoxicillin-clavulanic acid, CIP; ciprofloxacin, CEX cephalixin, CTX; cefotaxime, GEN; gentamicin, MEM; meropenem, SXT; trimethoprim-sulfamethoxazole, TOB; tobramycin, TZP; piperacillin-tazobactam

考察と今後の展望

本研究で、特に大腸菌では移植患者群と一般患者群の間で有意に抗菌薬感受性の差があることが確認された。今後も移植患者群の抗菌薬耐性率の状況は経時的にアンチバイオグラムを作成しながらモニタリングしていく必要がある。また、移植患者が敗血症などの感染症を発症した際の経験的抗菌薬の選択においても本研究は大きな役割を担っている。当院

において大腸菌を含めたグラム陰性桿菌を想定した敗血症の経験的治療は piperacillin-tazobactam や cefotaxime を使用しているケースも多いが、これらの抗菌薬は移植患者においては既に耐性を取られている可能性も考慮して診療を行う必要がある。しかしながら、移植患者全例に細菌感染症が疑われる際に初期の抗菌薬として広域抗菌薬をルーチンに使用するのには抗菌薬適正使用の観点からは慎むべきであるといえる。このジレンマに対して、今後高率に耐性菌を獲得している移植患者群が現在の経験的治療によってどのようなアウトカムとなっているのか、また移植患者群においてどのような因子が予後不良のアウトカムと関連しているのかを調査していく必要がある。

留学期間中のため、本研究は現在も進行している。従って記載内容はこれまでの研究の進捗状況にとどまる。また、論文発表前につき、主要な図表は一部省略したり、公表を控えさせていただいた。残された留学期間を有効に活用し、研究成果をより充実したものにできるべく務めていきたいと考えている。

謝辞：

留学にあたり、助成いただきました公益財団法人中山人間科学振興財団の皆様には厚く御礼申し上げます。また、留学期間中にご指導を賜りました先生方、留学前よりご指導を賜りました奈良県立医科大学 医学部小児科 嶋緑倫教授をはじめ医局の先生の皆様はこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Burnham JP, Olsen MA, Kollef MH. Re-estimating annual deaths due to multidrug-resistant organism infections. *Infection Control Hospital Epidemiology*. 2019;40(1):112-3.
2. O'Neill J. *Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations*. 2014.
3. Rosa R, Simkins J, Camargo JF, Martinez O, Abbo LM. Solid organ transplant antibiograms: an opportunity for antimicrobial stewardship. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. 2016 Dec;86(4):460-463.