

京都大学	博士 (医学)	氏名	佐藤 朝日
論文題目	Bundled Strategies Against Infection After Liver Transplantation: Lessons From Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (肝移植後感染対策バンドル: 多剤耐性緑膿菌からの教訓)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】</p> <p>肝移植は末期肝疾患の唯一の根治治療である一方、患者は背景疾患や術後免疫抑制療法の影響により感染症に罹患する危険性が高い。肝移植後入院中の死亡原因の 62.5%は感染症に起因するとされている。したがって、肝移植の成績を向上するためには感染症をいかに克服するかが重要であるが、抗生剤の濫用はしばしば耐性菌出現の原因ともなる。</p> <p>京都大学医学部附属病院では 2012 年に多剤耐性緑膿菌(multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: MDRP) のアウトブレイクを経験した。この際、成人肝移植治療を一時的に中止し、3 つの感染対策、すなわち①術前運動機能評価とリハビリテーション、②標準予防策の徹底と監視システムの構築、③プロカルシトニン(PCT) 測定が「感染対策バンドル」として導入された。本研究の目的は、これらの対策を包括的に行うことによる、肝移植後の感染性合併症や予後の改善効果を評価することである。</p> <p>【方法】</p> <p>2011 年 1 月から 2014 年 10 月までに京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 で肝移植を受けた成人患者 130 人を対象とし、肝移植中止期間前、後の患者をそれぞれ A 群 (77 例)、B 群 (53 例) として、患者背景、感染症関連因子と予後の比較を行った。</p> <p>感染対策の具体的な内容は以下の通りである。</p> <p>① 全患者について術前に運動機能評価を行い、自立歩行困難な患者については、歩行能力の獲得を目標としたリハビリテーションを行うことを義務付けた。</p> <p>② 全スタッフの病室への入退室時に手指消毒を必ず行うこととし、院内感染対策チーム(ICT)による遵守率の監視とフィードバックを行うことにした。また、腹部エコーを行う際に手袋の装着と、プローベへの使い捨てビニール袋の装着を義務付けた。</p> <p>③ 術後 2 もしくは 3、5、7、14、21、28 日目に PCT の採血を行い、また患者の症状に応じて採血を追加することで挙動を細かく追えるようにした。</p> <p>個々の対策について、②については多剤耐性菌検出数と手指消毒施行率の推移の調査、③については菌血症を呈した患者とその他の患者(非イベント群、拒絶反応群)との PCT 値の比較を行った。</p> <p>【結果】</p> <p>A 群と B 群において、ABO 適合性、術前肝機能の指標である Child-Pugh 分類や MELD スコア、背景肝疾患の内訳に有意差を認めなかった。対策②について、手指消毒の遵守率の向上に伴い、多剤耐性菌の検出数は低下する傾向が認められた。また、対策③について、菌</p>			

血症を呈した患者では PCT の最高値が非イベント群、拒絶反応群よりも有意に高い傾向が認められた (p=0.002、0.021)。

肝移植後 1 年後の全生存率は B 群において有意に良好であった (71% : 94% ; p=0.001)。また、感染症による死亡率 (12% : 2% ; p=0.04)、菌血症発症率 (44% : 26% ; p=0.03)、複数菌の検出率 (18% : 4% ; p=0.01)、術後在院日数 (85.4 日 : 63.5 日 ; p=0.048)、抗生剤投与日数 (42.3 日 : 25.1 日 ; p=0.002)、カルバペネム系抗生物質投与日数 (15.1 日 : 5.2 日 ; p<0.001) においても有意な改善を認めた。

【結論】

肝移植後感染対策バンドルは、肝移植後の予後改善と感染性合併症の減少に有用であった。

(論文審査の結果の要旨)

成人生体肝移植の 1 年生存率は約 80%であり、特に術後短期成績が不良である。末期肝疾患患者は易感染性宿主であり、在院死の多くは感染症に起因するため、感染症の克服が予後改善のために重要である。

本申請者は、京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科における多剤耐性緑膿菌 (MDRP) のアウトブレイクを契機に、①新たに「自立歩行可能であること」を肝移植適応に追加し、周術期リハビリテーション・栄養介入を行う、②接触予防策の徹底、③重症細菌感染症のバイオマーカーであるプロカルシトニン(PCT)測定の導入、という肝移植周術期感染対策バンドルを提案し、バンドルの導入前後において、その効果の検討を行った。

手指消毒の遵守率の向上とともに、多剤耐性菌の検出数は減少した。術後 7 日目以降の最大 PCT 値は、菌血症群において非イベント群、拒絶反応群と比較して有意に高値であった。感染症による死亡率、菌血症発症率、血液培養における多種菌の検出率、術後在院日数、抗生剤投与日数、カルバペネム投与日数のいずれも有意な改善を認め、さらに肝移植後 1 年の全生存率も有意に改善した。

以上のことから、肝移植周術期感染対策バンドルの介入は、肝移植後の予後改善や感染症の減少に有用であることが証明された。

以上の研究は肝移植後の適切な感染症制御方法の樹立に貢献し、肝移植の予後改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 3 月 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。