

論文の内容の要旨

氏名：山口 諒

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：抗 MRSA 薬の適正使用に向けたエビデンス構築に関する研究

【緒言】

抗菌薬の不適正使用は、耐性菌の発生や拡散を助長し、治療効果の低下や治療期間の延長などの悪影響を引き起こす。抗 MRSA 薬は重篤な感染症を引き起こす重要な耐性菌である MRSA に抗菌活性をもつ数少ない薬剤であり、その適正使用が特に重要である。しかし、臨床現場において実施されている抗 MRSA 薬の適正使用支援活動や抗 MRSA 薬を用いた感染症治療の中には、実臨床でのエビデンスが十分でないものが複数存在する。本研究では、抗 MRSA 薬の適正使用に向けたエビデンス構築を目的として、1) 抗 MRSA 薬使用患者を対象とした抗菌薬適正使用支援チーム (AST) による前向き監査とフィードバック (PAF) の実施が de-escalation までの時間に及ぼす影響の検証、2) 高用量のバンコマイシン (VCM) 投与が必要な患者を特定するフローチャートの開発とその予測精度の検証、3) 抗 MRSA 薬の異なる菌種への応用として、グリコペプチド感受性 *Enterococcus faecium* (GSEF) 菌血症における VCM に対するテイコプラニン (TEIC) の傾向スコアを用いた非劣性比較研究を行った。

第1章 抗MRSA薬使用患者を対象とした抗菌薬適正使用支援チームによる前向き監査とフィードバックの実施が de-escalation までの時間に及ぼす影響の検証

【目的】感染症治療における PAF は、抗菌薬適正使用の推進に有効な手法とされている。しかし、PAF が抗菌薬の de-escalation に与える効果は明らかではない。本研究では、抗 MRSA 薬の de-escalation までの時間をアウトカムとして、PAF 実施の効果を評価することを目的とした。

【方法】東京大学医学部附属病院において、PAF 実施前 (2014 年 4 月 1 日から 2015 年 3 月 31 日) および PAF 実施後 (2015 年 4 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日) の期間に抗 MRSA 薬を使用した患者を対象とした後ろ向き準実験的研究を行った。de-escalation までの時間は、 Kaplan-Meier 法で推定し、Cox 比例ハザード分析を用いて、PAF 実施が de-escalation までの時間に与える影響を評価した。また、抗 MRSA 薬の使用量について分割時系列分析を用いて評価した。

【結果・考察】 de-escalation までの時間は、PAF 実施前と比較して PAF 実施後で有意に短縮した (中央値 7 日 vs. 6 日, $P < 0.001$) (図 1)。Cox 比例ハザード分析の結果、PAF の実施は、de-escalation までの時間の短縮の独立した因子であった (ハザード比 (HR) : 1.18、95%信頼区間 (CI) : 1.02 – 1.35) (表 1)。PAF 実施前後で、入院死亡率、30 日死亡率、および入院期間に有意差は認められなかった。分割時系列分析の結果、抗 MRSA 薬の使用量は PAF 実施後有意な減少傾向を示した (defined daily dose (DDD) のトレンド変化: -0.65 、95% CI : -1.20 – -0.11 、days of therapy (DOT) のトレンド変化: -0.74 、95% CI : -1.33 – -0.15) (図 2)。抗 MRSA 薬使用患者に対する日常的な PAF 実施は、臨床的に重要なアウトカムを悪化させることなく de-escalation までの時間の短縮および抗 MRSA 薬の使用量の低下をもたらした。これらの結果は、AST による PAF 実施の有用性を示すエビデンスとなりうる。

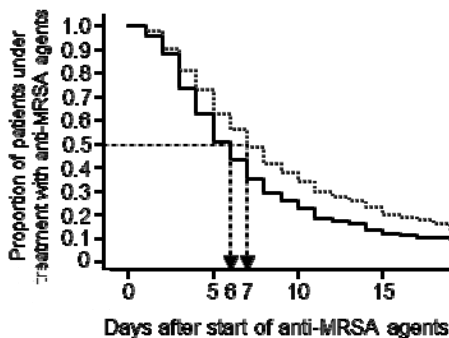


図 1. PAF の導入が抗 MRSA 薬の使用中止までの期間に及ぼす影響を示す Kaplan-Meier 曲線

点線は PAF 前 (n = 407)、実線は PAF 後 (n = 437) を示す。de-escalation までの期間は、PAF 前の期間より PAF 後の期間の方が有意に短かった (中央値 7 日 vs 6 日, $P < 0.001$ 、一般化ウイルコクソン検定)。破線は中央値を示す。

表 1. 抗 MRSA 薬の de-escalation までの時間に関する Cox 比例ハザード分析の結果

Variable n [%]	No. in pre-PAF (n = 407)	No. in post-PAF (n = 437)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
PAF	0 (0)	437 (100)	1.24 (1.08 – 1.42)	0.002	1.18 (1.02 – 1.35)	0.024
Age ≥ 65 years	190 (46.7)	219 (50.1)	1.04 (0.91 – 1.20)	0.54	-	-
Sex (male)	263 (64.6)	258 (59.0)	1.02 (0.89 – 1.17)	0.78	-	-
ICU stay	42 (10.3)	58 (13.3)	0.91 (0.74 – 1.12)	0.36	-	-
MRSA carrier	66 (16.2)	80 (18.3)	0.71 (0.59 – 0.85)	< 0.001	0.70 (0.58 – 0.85)	< 0.001
BC collected ^a	362 (88.9)	405 (92.7)	1.36 (1.08 – 1.73)	0.010	1.20 (0.94 – 1.53)	0.14
Diagnosis of infections, n [%]						
CSI	27 (6.6)	24 (5.5)	-		0.52 (0.38 – 0.72)	< 0.001
CRBSI	91 (22.4)	83 (19.0)	-		reference	-
FN	82 (20.1)	64 (14.6)	-		0.59 (0.47 – 0.74)	< 0.001
IAI	63 (15.5)	65 (14.9)	-		0.76 (0.60 – 0.96)	0.021
UTI	16 (3.9)	24 (5.5)	-	< 0.001	1.42 (1.00 – 2.00)	0.049
RTI	33 (8.1)	41 (9.4)	-		0.86 (0.65 – 1.13)	0.27
SSI	34 (8.4)	32 (7.3)	-		0.59 (0.44 – 0.79)	< 0.001
SSTI/BJI	50 (12.3)	46 (10.5)	-		0.65 (0.50 – 0.84)	< 0.001
Other infections	11 (2.7)	58 (13.3)	-		1.44 (1.08 – 1.91)	0.013

略語：前向き監査とフィードバック (PAF)，血液培養 (BC)，循環器感染症 (CSI)，カテーテル関連血流感染症 (CRBSI)，発熱性好中球減少症 (FN)，腹腔内感染症 (IAI)，尿路感染症 (UTI)，呼吸器感染症 (RTI)，手術部位感染症 (SSI)，皮膚軟部組織感染症/骨関節感染症 (SSTI/BJI)，

^a 抗 MRSA 薬投与前に採取された血液培養検体。

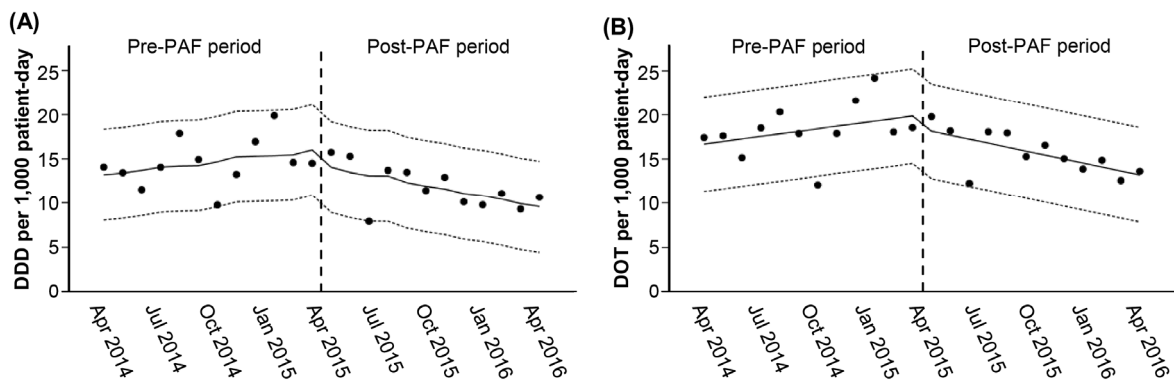


図 2. PAF 実施前後における抗 MRSA 薬の 1,000 延べ入院患者人当たりの月間の DDD 及び DOT 変化

抗 MRSA 薬の 1,000 延べ入院患者人当たりの月毎の DDD (パネル A) と DOT (パネル B) の変化を時間に対してプロットした。各パネルの縦破線は、PAF 実施開始時点を示している。黒丸は個々の月ごとの DDD と DOT を示している。実線は分割時系列分析による調査期間中の推定トレンドを示し、点線は 95%信頼区間の上限と下限である。PAF を実施することで、抗 MRSA 薬の DDD (-0.65 , 95%CI: -1.20 – -0.11 , $P = 0.029$) および DOT (-0.74 , 95%CI: -1.33 – -0.15 , $P = 0.024$) の両方のトレンドが有意に減少した。

第 2 章 高用量のバンコマイシン投与が必要な患者を特定するフローチャートの開発と予測精度の検証

【目的】バンコマイシン (VCM) の添付文書用量 (2 g/日、以下通常用量) では、正常な腎機能を有する患者において目標治療濃度を達成できないことがある。本研究では、治療濃度を達成するために高用量のバンコマイシン (> 2 g/日) が必要な患者を予測する要因を特定し、VCM 投与前にこれらの患者を選択するためのフローチャートを開発することを目的とした。

【方法】 Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニンクリアランス (eCCr) が 50 mL/min 以上で、VCM を投与された患者を推定セット (n = 146、2016 年 4 月から 9 月) と検証セット (n = 126、2016 年 10 月から 2017 年 3 月) の 2 つに分類した。それぞれのセットにおいて、目標トラフ濃度 (10 – 20 µg/mL) を維持するために必要な VCM の投与量が 2 g/日以下の患者を通常用量患者、2 g/日を超える投与が必要な患者を高投与量患者と定義した。単変量および多変量ロジスティック回帰分析を用いて高投与量患者を予測する要因を特定し、決定木分析を用いて高投与量患者を特定するためのフローチャートを開発した。

【結果・考察】 分析された共変量のうち、年齢と eCCr が高投与量患者を予測する独立した因子として特定された。さらに、決定木分析では、eCCr (カットオフ値 = 81.3 mL/min) が最も予測力のある因子であり、次いで年齢 (カットオフ値 = 58 歳) が続いた (図 3)。これらの知見に基づいて、eCCr が 81.3 mL/min 以上で年齢が 58 歳未満の患者を高投与量患者、それ以外の患者を通常投与量患者とするフローチャートを構築した (図 4)。次に、このフローチャートを検証セットに適用し、良好な予測性能を得た (陽性的中率および陰性的中率はそれぞれ 77.6%、84.4%であった)。これらの結果は、本研究で構築されたフローチャートが、eCCr 50 mL/min 以上の患者における VCM の投与量不足を回避する上で重要なエビデンスになると考えられる。

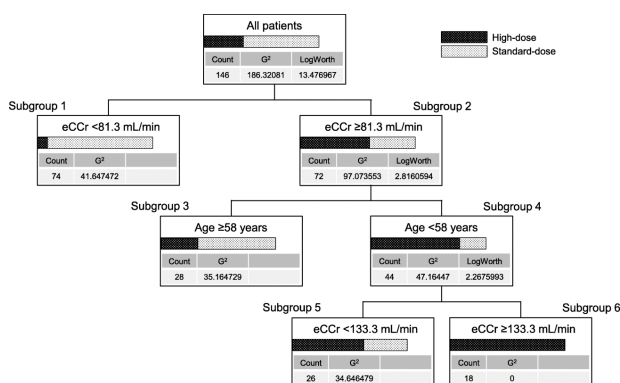


図 3. 決定木分析の結果

High-dose:高投与量, Standard-dose:通常投与量

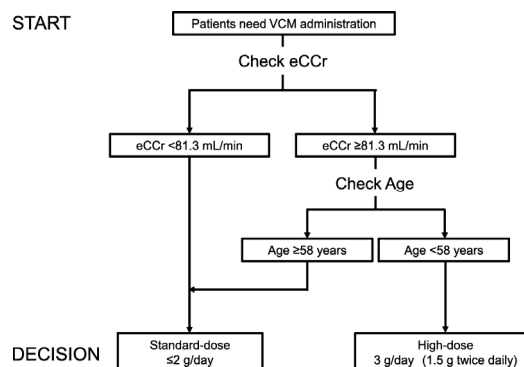


図 4. 高用量 VCM を必要とする患者を選択するためのフローチャート

High-dose:高投与量, Standard-dose:通常投与量

第3章 グリコペプチド感受性 *Enterococcus faecium* 菌血症におけるバンコマイシンに対するテイコプラニンの傾向スコアを用いた非劣性比較研究

【目的】 GSEF 菌血症の治療において、TEIC に関するエビデンスは不足している。本研究では、GSEF 菌血症の治療において、TEIC の有効性および安全性を VCM と比較し評価した。

【方法】 後ろ向き非劣性コホート研究を実施した。GSEF 菌血症を発症し、TEIC または VCM のいずれかを投与された 18 歳以上の患者を対象とした。主要な有効性のアウトカムは、治療終了時の臨床的成功であり、治療薬の選択に関する傾向スコアを共変量として一般化線形モデルを用いて解析した。非劣性マージンとして臨床的成功の絶対差 20%を使用した。主要な安全性のアウトカムである急性腎障害 (AKI) の発症は、多変量ロジスティック回帰を用いて評価した。

【結果・考察】 合計で 164 人の患者 (TEIC 群 74 人、VCM 群 90 人) を対象とした。TEIC 群では 64.9% (48/74)、VCM 群では 48.9% (44/90) の患者が主要有効性アウトカムを達成した (表 2)。一般化線形解析の結果、調整後の有効性の差は 9.9% (95%CI : -0.9 – 20.0%、 $P=0.07$) であり、TEIC は VCM に対して非劣性を示した (図 5)。TEIC 群と VCM 群での AKI 発症率は、それぞれ 8.1% (6/74) および 24.4% (22/90) であり、調整後のオッズ比は 0.242 (95%CI : 0.068 – 0.864、 $P=0.029$) で、TEIC 群の AKI リスクが VCM 群よりも有意に低いことを示した (表 3)。TEIC は、GSEF 菌血症の治療において、安全で有用な代替治療薬であることが示された。本研究結果は、GSEF 菌血症に対する治療薬の選択肢を増やす重要なエビデンスとなると考えられる。

表 2. TEIC と VCM の GSEF に対する臨床的有効性の比較

Outcome, n (%)	TEIC	VCM	P value
Primary Effectiveness Outcome			
Success at the end of treatment			
Full population	48/74 (64.9)	44/90 (48.9)	0.057
Sub-population	46/64 (71.9)	43/75 (57.3)	0.08
Secondary Effectiveness Outcome			
Success at 14 days after onset of bacteraemia	17/74 (23.0)	21/90 (23.3)	1.00
Microbiological success ^a	62/74 (83.8)	79/90 (87.8)	0.504
In-hospital mortality	16/74 (21.6)	23/90 (25.8)	0.583
30-day mortality	7/74 (9.5)	18/90 (20.0)	0.081
90-day mortality	23/74 (31.1)	31/90 (34.4)	0.739
Readmission	38/74 (51.4)	37/90 (41.1)	0.21
Readmission within 90 days after bacteraemia	26/74 (35.1)	19/90 (21.1)	0.054

^a 微生物学的成功は、治療中に採取された血液培養が陰性、または血液培養が繰り返されなかった場合に臨床的成功が得られたことと定義した。

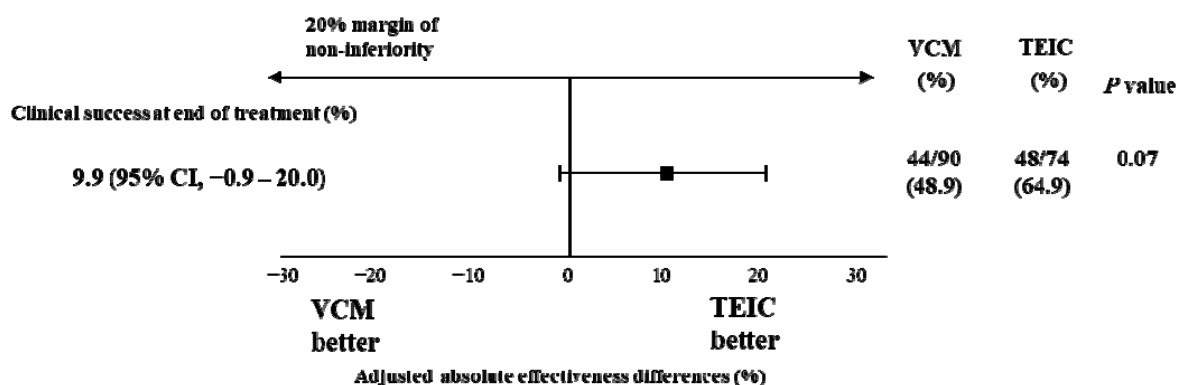


図 5. 主要アウトカムにおける調整後の有効性の差

表 3. 急性腎障害に対する多変量解析の結果 (全集団)

Variables	Univariable		Multivariable	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Teicoplanin	0.273 (0.104 – 0.715)	0.008	0.242 (0.068 – 0.864)	0.029
VCM C _{trough} > 15 mg/L	1.638 (0.589 – 4.167)	0.329	0.922 (0.329 – 2.583)	0.877
Propensity score	0.351 (0.096 – 1.274)	0.112	1.266 (0.225 – 7.14)	0.789

【総括】

本研究では、実臨床のデータを新たな観点から解析することで、抗 MRSA 薬の適正使用を推進する上で不足していたエビデンスを構築することに成功した。まず、抗 MRSA 薬使用患者に対する PAF 実施が、de-escalation までの時間の短縮および抗 MRSA 薬の使用量低下につながることを明らかにした。次に、高用量の VCM が必要な患者を予測する要因を特定し、VCM 投与前にこれらの患者を選択するためのフローチャートを開発した。最後に GSEF 菌血症の治療における、VCM に対する TEIC の後ろ向き非劣性比較を行い、TEIC は VCM に対して有効性の面で非劣性、安全性の面で優性であることを明らかにした。

これらの成果は、実臨床において抗 MRSA 薬の適正使用を推進する上で新たなエビデンスを提供するものであり、現在の抗 MRSA 薬による治療成績の向上のみならず、薬剤耐性菌を抑制することで、将来的な治療成績向上にも貢献するものと期待される。