

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 大場 延浩

(副査) 教授 岸川 幸生

教授 辻 泰弘

教授 西 圭史

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、臨床におけるエビデンスが十分でないものがある。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い、以下の成果を示した。

第1章では、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を検証した。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,  $P < 0.001$ )。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)。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)。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とを明らかにした。

第2章では、高用量の 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予測精度を検証した。分析された共変量のうち、年齢と Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニンクリアランス (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。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。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) ことを示した。

第3章では、グリコペプチド感受性 *Enterococcus faecium* 菌血症における VCM に対する TEIC の傾向スコアを用いた非劣性比較研究により、TEIC の有効性および安全性を VCM と比較し評価した。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 164 人 (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。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。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。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を明らかにした。

以上、本論文は、臨床現場における抗MRSA薬の適正使用に寄与するエビデンス構築に有用な情報を提供した。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 6 年 1 月 12 日