

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン実施に向けた多剤耐性菌感染症治療薬の適正治療に関する研究
作成者(著者)	花井, 雄貴
公開者	東邦大学
発行日	2019.10.31
掲載情報	東邦大学大学院薬学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 吉尾 隆 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2921号
学位記番号	乙118号
学位授与年月日	2019.10.31
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD28093661">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD28093661</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

# 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン実施に向けた多剤耐性菌 感染症治療薬の適正使用に関する研究

東邦大学医療センター大森病院薬剤部 花井 雄貴

## 【背景・目的】

抗菌薬への薬剤耐性（AMR）は古くから報告があるが、近年では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）などの多剤耐性グラム陽性球菌、多剤耐性緑膿菌（MDRP）や多剤耐性アシネトバクター（MDRA）などの多剤耐性グラム陰性桿菌による医療関連感染症が世界的に広がり、大きな社会問題となっている。こうした状況を踏まえ、さらなる耐性菌を拮げないために世界各国で AMR に対する具体的なアクションプランが策定され、抗菌薬の適正使用が推奨されている。

リネゾリド（LZD）は、MRSA をはじめグラム陽性球菌全般に有効であり、組織移行率の高さや経口投与可能など優れた特性を有する。そのため、MRSA 感染症治療の第一選択薬として推奨されているが、漫然とした長期投与や過剰投与により耐性菌が出現し、骨髄抑制が高頻度に出現するため治療継続が困難となる症例も散見される。一方、コリスチン（CL）は既存の抗菌薬では効果が期待できない MDRP または MDRA 感染症の最終治療薬として位置付けられており、濃度依存的な殺菌能を有する。しかし、腎障害や神経障害などの副作用発現も濃度依存的であり、適正使用のためには薬物血中濃度モニタリング（TDM）が重要であるが、臨床現場での迅速な濃度測定を可能にする定量法は未だ確立されていない。

そこで、本研究は AMR 対策アクションプランの実施に向け、多剤耐性グラム陽性菌感染症における代表的な治療薬の LZD、および多剤耐性グラム陰性菌感染症における最終治療薬の CL に焦点を当て、その有効性及び安全性向上を目指した適正使用に関して、以下の目的を達成すべく行った。

## 第1章. LZD に伴う骨髄抑制のリスクファクターの検討<sup>1)</sup>

LZD による血小板減少症及び貧血に対して、関連するリスクファクターを明らかにすることに加え、血小板減少症及び貧血の発現時期や LZD の治療継続に対してリスクファクターが及ぼす影響を詳細に検討する。

## 第2章. LZD の臨床的有効性を考慮した MRSA 感染症の臨床経過に関する検討<sup>2)</sup>

LZD 投与の有効性を早期に評価し、投与の適格性判断が可能な評価項目及び評価時期を検討することに加え、有効性に関連する予測因子を同定する。

### 第3章. HPLCによる迅速・簡易なCL濃度定量法の確立と臨床症例への適用<sup>3)</sup>

臨床での日常業務において運用可能で、迅速かつ簡易な血中CL濃度の定量法を確立し、臨床症例へ本定量法を適応させる。

#### 【方法】

第1章及び第2章では、2004年1月から2014年12月までの期間にグラム陽性菌感染症と診断され、18歳以上かつ2日間以上LZDが投与された患者を対象としたレトロスペクティブなコホート研究を行った。第3章では、CLの蛍光誘導体化を行い、蛍光検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法を検討した。また、MDRP感染症に対してCL投与が開始された1例を対象とし、本定量法を用いたCL濃度測定を試みた。

本研究は、東邦大学医療センター大森病院における倫理審査委員会の承認を得て行った（承認番号：24-79，M17280）。

#### 【結果・考察】

##### 第1章. LZDに伴う骨髄抑制のリスクファクターの検討<sup>1)</sup>

LZDを投与された221例中、血小板減少症及び貧血を発現した症例は107例（48.4%）及び23例（10.4%）と高頻度に認められた。また、51例（23.1%）が血小板減少症により投与中止されていたことから、骨髄抑制は改めてLZDを投与する際に注意すべき副作用であることが確認された。さらに、本研究により腎機能低下（adjusted OR=0.94 [0.92-0.95]）、血液透析（adjusted OR=3.32 [1.14-9.67]）、およびLZD投与期間（adjusted OR=1.14 [1.07-1.21]）は血小板減少症の有意なリスクファクターであり、LZD治療が7日未満の投与期間であっても約4割の患者は血小板減少症を発現していた。特に腎機能については、新たに中等度以上の低下（CLcr<60 mL/min）を示す場合に極めてリスクが上昇することも明らかとなった（Fig. 1）。一方、

貧血はLZD投与期間（adjusted OR=1.04 [1.01-1.07]）のみが有意なリスクファクターであり、14日以上にわたりLZD治療を継続した場合に発現率が高まることを認めた。以上より、LZD投与

の際は骨髄抑制の好発時期（血小板減少症は7日以内、貧血は14日以上）を踏まえた検査値モニタリングによって副作用の回避ならびに重篤化の予防に寄与していくことが必要と考える。また、透析を含む中等度以上の腎障害患者は特に骨髄抑制に注意すべきである

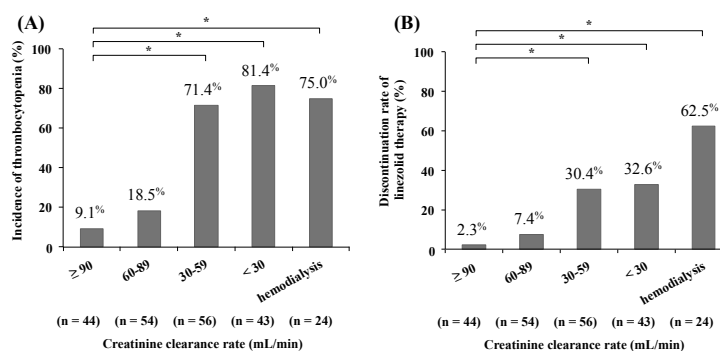


Fig. 1 腎機能別の血小板減少症発現率、治療中止率  
(A) 血小板減少症発現率, (B) 治療中止率, \*P<0.001

ことが示されたため、このような症例に対しては、必要に応じて LZD 投与量の減量も考慮すべきと思われる。

## 第2章. LZD の臨床的有効性を考慮した MRSA 感染症の臨床経過に関する検討<sup>2)</sup>

MRSA が同定された全 123 例のうち、LZD の有効率は 80.5% (99 例) と極めて高かった。また、LZD の有効性として最高体温の低下 (解熱) が他の炎症マーカー改善ならびに臨床検体からの MRSA 消失 (微生物学的有効) と比べて最も早期から得られることを認めた。加えて、LZD の有効性に対する有用な評価項目は最高体温及び CRP 値であることが明らかとなり、少なくとも 3-4 日間の継続投与後に上述の項目に基づき有効性を評価することで、より早期から LZD 投与の適格性を判断可能となる

ことが新たに示された (Fig. 2)。一方、臨床効果が遅発性に現れるリスクファクターの検討では、血液透析 (adjusted OR=5.36 [1.41-20.30])、CRP 高値 (adjusted OR=1.09 [1.01-1.17])、および非呼吸器感染症 (adjusted OR=0.09 [0.01-0.76]) が有意に関連していた。以上を踏まえた上で MRSA 感染症に対して LZD を使用することにより、漫然とした長期投与や過剰投与を避けることが可能となり、MRSA の耐性化リスクを最小に抑え、有効性の向上を目指した適正使用を実践することが可能になると考える。

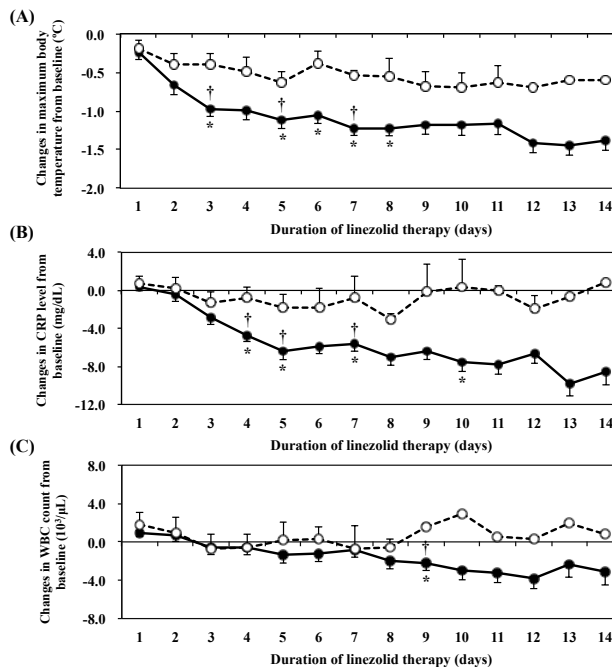


Fig. 2. リネゾリド投与後の炎症マーカーの経時的推移 (A) 最高体温の推移, (B) C反応性タンパクの推移, (C) 白血球数の推移  
●: 臨床的有効群, ○: 臨床的無効群, \*P<0.05, †: ホルム法による有意水準調整後の有意差あり

## 第3章. HPLC による迅速・簡易な CL 濃度定量法の確立と臨床症例への適用<sup>3)</sup>

今回確立した定量法 (Fig. 3) は、ショートサイズの分析カラム (Hydrosphere C18 (i.d., 4.6×50 mm, 5μm)) と蛍光誘導体化試薬 (9-fluorenylmethyl chloroformate) を用いた新しい CL 濃度の測定手法であり、迅速かつ簡易な HPLC 法を確立することができた。この定量法では必要な検体量は 200 μL であり、少量の採血にて血中濃度測定が可能である。また、酸性条件下での除蛋白と固相抽出カートリッジ内で直に蛍光誘導体化を行う手法を選択しており、操作が簡便で手技による測定誤差への影響も少なく、HPLC の分析時間もわずか 9 分程度と迅速な測定が可能である。定量範囲は 0.10~8.0 μg/mL であり、CL の有効治療域も含めて十分な濃度範囲をカバーしており、精度、正確度、安定性および頑健性も良好

であった。さらに、本定量法は臨床症例から得られた検体の CL 濃度測定も可能であり、生体成分の妨害ピークや併用薬による影響は認めらなかった。本症例は末期腎不全により血液透析 (HD) を施行しており、CL 濃度を 3.70-4.57  $\mu\text{g/mL}$  の範囲で維持することで7日間の投与期間中に有害事象を発現することなく無事に治療終了となったが、過去の報告では慢性腎不全患者の CL 濃度は個人差が大きいことや、CL の有効治療域と中毒域はオーバーラップしている可能性が示唆

されている。それ故に、CL の臨床効果を最大にし不必要な有害事象を防ぐために、特に HD を含む腎機能低下患者では個々に対して迅速な CL の TDM を行うことが極めて重要であることを確認した。本定量法によって得られた血中濃度等の因子を評価・解析することで、より患者個々に基づいた投与量の最適化が可能になると考える。

## 【結論】

本研究は、以下2点を明らかにしたことで、抗菌薬の濫用や耐性菌の蔓延を防ぎ、最大限の治療効果を導くと同時に有害事象を最小限にとどめたさらなる AMR 対策アクションプランを実施できることが特色である。

1. LZD による骨髄抑制の好発時期を踏まえた検査値モニタリング, 注意すべきリスクファクター, 早期からの有効性評価に必要な項目及び時期の提案
2. CL の臨床現場での積極的な TDM 実施に向けた迅速かつ簡易な HPLC 定量法の確立

## 【対象論文】

- 1) **Hanai Y**, Matsuo K, Ogawa M, Higashi A, Kimura I, Hirayama S, Kosugi T, Nishizawa K, Yoshio T. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia. *J Infect Chemother*. 2016; 22: 536-542. doi: 10.1016/j.jiac.2016.05.003.
- 2) **Hanai Y**, Matsuo K, Kusano A, Tsurumi R, Asano M, Ohashi H, Kimura I, Hirayama S, Kosugi T, Nishizawa K, Yoshio T. Evaluation of the clinical course of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in consideration of the efficacy of linezolid. *Jpn J Pharm Health Care Sci*. 2017; 43: 417-429. doi: 10.5649/jphcs.43.417.
- 3) **Hanai Y**, Matsuo K, Kosugi T, Kusano A, Ohashi H, Kimura I, Hirayama S, Nanjo Y, Ishii Y, Sato T, Miyazaki T, Nishizawa K, Yoshio T. Rapid, simple, and clinically applicable high-performance liquid chromatography method for clinical determination of plasma colistin concentrations. *J Pharm Health Care Sci*. 2018; 4: 22, 1-9. doi: 10.1186/s40780-018-0119-x.

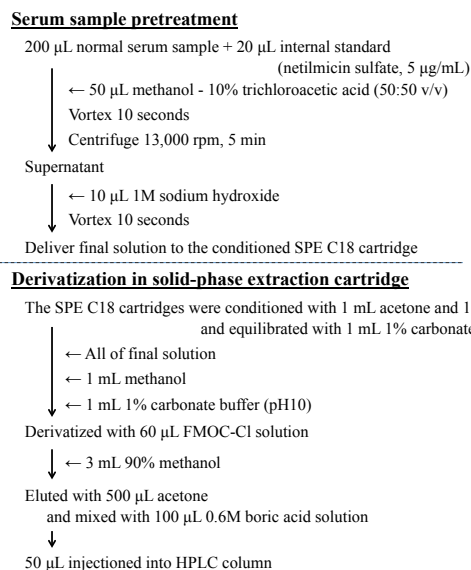


Fig. 3 蛍光誘導体化を用いたHPLC法によるCL濃度測定の前処理方法

## 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン実施に向けた 多剤耐性菌感染症治療薬の適正使用に関する研究

臨床薬学研究室 花井 雄貴

臨床薬学研究室所属の花井雄貴氏の博士論文“薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン実施に向けた多剤耐性菌感染症治療薬の適正使用に関する研究”の査読結果について述べる。

近年、日本国内においてもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) といった多剤耐性グラム陽性球菌、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) またはカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) といった多剤耐性グラム陰性桿菌による医療関連感染症が広がり、医療機関において大きな問題となっている。また、最近では医療機関内での耐性菌の問題に加え、医療機関外での市中感染型の多剤耐性菌感染症も増加している。

この様な現状から、2014年4月には世界保健機関 (WHO) が初めて耐性菌蔓延の状況を全世界に警鐘を鳴らし、AMR グローバルアクションプランの策定を各国に訴えた。

本研究は、多剤耐性菌感染症治療に使用される抗菌薬の最大限の治療効果を導くと同時に、有害事象をできるだけ最小限にとどめることを目的とし、多剤耐性グラム陽性菌感染症に用いられる抗MRSA薬のリネゾリド (LZD) と、多剤耐性グラム陰性菌感染症に用いられる抗MDRP及び抗MDRA薬のコリスチン (CL) における適正使用に関する研究を行い、AMR 対策アクションプランの実施に向け、多剤耐性菌感染症治療に使用される抗菌薬に焦点を当て、その有効性及び安全性向上を目指した適正使用に関する3つの研究から構成されている。

第1章では、LZDの安全性向上のために骨髄抑制が使用者の約半数に認められる注意すべき副作用であることを認識し、また、そのリスクファクターとして中等度腎機能低下 ( $CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$ )、血液透析及びLZD投与期間が有意因子であることを把握した上で、特に骨髄抑制の好発時期 (血小板減少症は7日以内、貧血は14日以上) を踏まえて検査値モニタリングすることの必要性を提案している。

第2章では、LZD使用時は最高体温の低下 (解熱) が最も早期から認められ、投与後3-4日程度の早期有効性の評価のためには最高体温及びCRP値を指標とすべきであることを提案している。また、LZDの有効性評価をより正確に行うためには投与期間として7日間を必要とし、さらに血液透析、投与前のCRP高値及び非呼吸器感染症を有する症例は効果発現が遅延する可能性を考慮した上で有効性評価を行うことにより、

漫然とした LZD 長期投与や過剰投与を避けて MRSA の LZD 耐性化リスクを抑えた適正使用が実践できることを提案している。

第 3 章では、簡易な前処理法に加え、固相抽出カートリッジ内で蛍光誘導体化し、ショートサイズの分析カラムにて分離を行うことにより、迅速、低コスト、高精度、安定性などを含む高い実用性を有する新しい CL 定量法を確立した。本定量法は 1 サンプルあたりの分析時間がわずか 9 分のため、臨床現場にて迅速に CL の血中濃度測定を行う手法として有用であり、得られた血中濃度を用いることで患者個別の CL 適正使用が可能になることを提案している。

本研究により、LZD による骨髄抑制のリスクファクター、早期からの有効性及び安全性評価に必要な項目及び時期を提案すること、また、CL の臨床現場での積極的な TDM 実施に向けた迅速かつ簡易な HPLC 定量法を確立したことで、AMR 対策アクションプラン実現のための具体的な対応策を提案しており、多剤耐性菌感染症治療に使用される抗菌薬の適正使用を行うことは、抗菌薬の濫用や耐性菌の蔓延を防ぎ、最大限の治療効果を導くと同時に有害事象を最小限にとどめた至適な投与計画を提供できるものと考えられる。

花井氏は現在、本学医療センター大森病院薬剤部に勤務し、臨床薬学研究室の訪問研究員として 4 年間の研究歴を有しているが、花井氏は明治薬科大学大学院薬学研究科（臨床薬学専攻）博士課程前期修了後、病院薬剤師として大森病院薬剤部試験研究室で研究を継続しており、十分な研究歴を有している。本研究は、実臨床における臨床薬学的な研究を基にした大変実践的なものであり、AMR 対策アクションプラン実現のための具体的な対応策を提案できていることは大変重要である。また、本研究に関しては、3 編の英文原著論文が専門誌に既に掲載されているが、3 編全てが病院薬剤部において収集したデータに基づき臨床薬学研究室においてまとめたものであり、臨床薬学研究室の特質を十分に反映したものであると考えられる。

論文作成及び論文審査の場面においては、指導教授及び副査の指摘や意見を真摯に受け止め、多くの質問に適切に答えていた。花井氏の研究は、今後、抗菌薬の濫用や耐性菌の蔓延を防ぎ、最大限の治療効果を導くと同時に、有害事象を最小限にとどめた至適な投与計画の提供を可能とし、国内の臨床現場のみならず、世界的な薬剤耐性（AMR）対策にも寄与することができるものと考えられる。よって、本論文は博士（薬学）を授与するに質、量共に相応しいものであると考える。

令和元年 9 月 18 日  
臨床薬学研究室 吉尾 隆