

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

東京大学医学部附属病院 薬剤部

山口 諒

Ryo Yamaguchi

はじめに

この度は、日本医療薬学会 2025 年度 Postdoctoral Award という名誉ある賞をいただき、選考委員の先生方ならびにご指導いただいた先生方に心より御礼申し上げます。病院薬剤師として日々の業務に邁進する中で取り組んできた研究が評価されたことは、私にとってこの上ない喜びです。本稿では、受賞対象となった学位研究の概要と、完成までの決して平坦ではなかった道のりについてご紹介させていただきます。

研究のきっかけ

薬剤耐性菌（AMR）は、現代医療における最も深刻な脅威の一つです。2050 年までに AMR による死亡者数が世界で年間 1,000 万人に達するという推計も示されており、抗菌薬の適正使用は喫緊の課題となっています。中でも、抗 MRSA 薬は重篤な MRSA 感染症に対して有効な選択肢が限られる中で、治療の要となる薬剤です。さらに、抗 MRSA 薬は MRSA の治療にとどまらず他のグラム陽性菌感染症にも用いられるため、その適正使用は特に重要です。しかし、臨床現場で日常的に行われている抗 MRSA 薬による治療戦略や適正使用支援活動の中には、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ことに気づきました。「現場では当たり前として行われている介入や治療であっても、文献を辿ると実臨床データ

による裏づけが十分とは言い難いのではないか」という現場での素朴な疑問が、本研究の出発点となりました。

研究の概要

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、3つの観点から検討を行いました。

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（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を検証しました。後ろ向き準実験的研究の結果、PAF 導入は臨床的アウトカムを悪化させることなく、de-escalation までの時間を有意に短縮させ、抗 MRSA 薬の使用量を減少させることができました。

第2章では、高用量（ > 2 g/日）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予測精度の検証に取り組みました。治療濃度域達成のために高用量を必要とする患者の予測因子を探索した結果、eCCr（推算クレアチニンクリアランス）と年齢が独立した因子であることを特定しました。これらを基に開発した「 $eCCr \geq 81.3$ mL/min かつ年齢 < 58 歳」を高用量（3 g/日）投与の目安とするフローチャートは、良好な予測精度を示し、高用量 VCM を必要とする患者を簡便に推定することを可能にしました。

第3章では、グリコペプチド感受性 *Enterococcus faecium* (GSEF) 菌血症に対するテイコプラニン (TEIC) の有効性と安全性を VCM と比較しました。傾向スコアを用いた解析の結果、TEIC は VCM に対し有効性の観点で非劣性を示しただけでなく、急性腎障害の発症リスクが有意に低く、安全性の面で優れていることが示されました。さらに、この結果を PK/PD の観点から深掘りすべく、TEIC の PK/PD パラメータ (fAUC/MIC) と治療効果の関係を調査し、fAUC/MIC \geq 462 が治療失敗のリスク低下と関連していることを見出しました。

研究の道のりと苦勞

本研究の基盤となったのは、合計約 1,800 名に及ぶ膨大なカルテ調査です。患者背景、検査値、治療経過を一つひとつ拾い上げ、データの欠損や定義の揺らぎに何日も悩む日々でした。電子カルテの情報を一つずつ抽出する作業は、当初思い描いていた「研究」の華やかさとは程遠いものでした。

研究の過程で特に痛感したのは、事前の研究計画の重要性です。十分な研究計画を練らずにカルテ調査を始めてしまったため、データを何度も見返すことになり、調査終了後に「あの項目も取っておけばよかった」と後悔することもありました。緻密な計画なしには、どんなに膨大な調査もその価値を十分に発揮できません。この経験を通じて、臨床データの不完全さや研究デザインの重要性を身をもって学びました。研究計画書の段階で起こりうる問題を予測し、データ収集項目を網羅的に検討することの重要性は、今後研究に取り組む若手薬剤師に必ず伝えていきたい教訓です。

また、2020 年以降の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックにより、研究は一時的に中断せざるを得ませんでした。AST 専従薬剤師として COVID-19 の対応に追われ、連日の業務に疲弊し、大きなストレス下で学位取得を諦

めかけたこともありました。しかし、指導教員の先生方からの温かい励ましや、同僚の理解と協力により、少しずつ研究を再開することができました。この困難な時期を乗り越えられたのは、周囲の支えがあったからです。研究は決して一人で完遂できるものではないということを、改めて実感しました。

今後の展望

本研究を通じて構築したエビデンスは、抗 MRSA 薬の適正使用の一助となることを期待しています。しかし、臨床の問いは尽きることがありません。耐性菌は常に姿を変え、治療法は絶えず更新されていきます。だからこそ、現場の違和感や疑問を見逃さず、科学的方法論で検証し、共有可能な知見へと昇華する研究的視点を常に持ち続けたいと思います。今後は、本研究で得られた知見を実臨床にフィードバックし、患者アウトカムの改善に貢献していきたいと考えています。

また、自らの失敗から学んだ研究デザインの重要性は、次の世代にしっかりと伝えていきたいと考えています。臨床と研究の両立は容易ではありませんが、現場の疑問をエビデンスへと変えていく過程には、他では得られないやりがいがあります。今後は若手薬剤師が臨床研究に挑戦しやすい環境づくりにも貢献していきたいと思っています。

謝辞

本研究の遂行にあたり、終始ご指導を賜りました高田龍平先生、山本武人先生、鈴木洋史先生、堤 武也先生ならびに薬剤部、感染症内科、感染制御部の皆様に心より御礼申し上げます。また、学位論文の執筆にあたりご指導いただきました日本大学薬学部の大場延浩先生、辻 泰弘先生、西圭史先生、岸川幸生先生に深く御礼申し上げます。最後に、いかなる時も私を支え続けてくれた家族に、心からの感謝を捧げます。