

氏名	はぎわら だいき 萩原 大樹		
学位の種類	博士（薬学）		
報告番号	甲第 1938 号		
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	臨床における抗菌薬および生菌製剤の適正使用に関する研究		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	鹿志毛 信広
	(副査) 福岡大学	教授	江川 孝
	福岡大学	教授	神村 英利

内容の要旨

【緒言】

近年、多剤耐性アシネトバクター属菌や、幅広い菌種に効果のあるカルバペネム系抗菌薬に耐性の腸内細菌科細菌 (CRE) など、新たな薬剤耐性菌の増加が世界的な問題となっている^{1),2)}。この問題に対して、AMR 対策を講じる必要があり、各施設において抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship : AS) が推進されている。

薬剤師が適切な薬剤選択を行う上で「配合変化」「相互作用」「患者背景」などの情報を得ることは非常に重要であり、患者個人に合った用量・用法の選択を行うだけでは不十分である。注射薬、内服薬、外用薬など多くの種類がある中で、薬剤の組み合わせを理解し、医師や看護師に情報提供していくことが必要である。

近年、薬剤師に求められるものは数段レベルアップしている。業務の幅や薬の種類が増えていく中で抗菌薬の適正使用の推進、抗菌薬同士や他の薬剤との組み合わせについて研究することは、患者に安全な薬物治療を提供する上でも非常に重要であると考えられる。本研究では、感染制御における薬剤師の役割である AS 推進の効果について検討した。次に、注射薬における相互作用に着目し、VCM と広域抗菌薬併用における急性腎障害発生率について検討した。最後に、内服薬における相互作用に関して、簡易懸濁法 (SSM) における抗菌薬と生菌製剤の併用時における生菌製剤の生菌数の変化について検討した。

【方法】

(1) 特定抗菌薬に対する AS Team による週 1 回の早期介入の効果

本研究は、福岡大学病院で実施され、広域抗菌薬（TAZ/PIPC、カルバペネム系薬、注射用キノロン系薬）および抗 MRSA 薬（VCM、テイコプラニン：TEIC、ダプトマイシン：DAP、およびリネゾリド：LZD）に対する適正使用を目的とした抗菌薬適正使用ラウンドについて、1 回の介入間隔を変更せずに、特定抗菌薬を使用した全ての患者に対象を拡大した効果について比較検討した。対象の変化は Fig. 1 に示した。

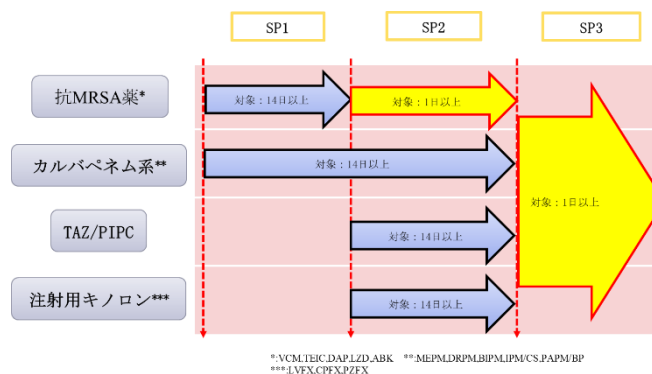


Fig.1 抗菌薬適正使用ラウンドの経時的対象変化

(2) バンコマイシンと広域抗菌薬併用における急性腎障害発生率の比較検討

2015年4月1日～2017年3月31日に、当院でTAZ/PIPC+VCM併用療法（TPV群）、MEPM+VCM併用療法（MV群）、CFPM+VCM併用療法（CV群）のいずれかが行われた患者を対象に、各群の急性腎障害（AKI）発生率を比較検討した。

(3) 簡易懸濁法における生菌製剤の生菌数への影響

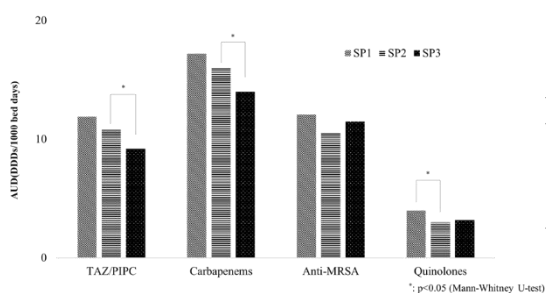
臨床現場において抗菌薬との併用される3つの生菌製剤を使用した。Antibiotics-Resistant *Enterococcus faecalis*（ビオフェルミンR散1g）と *Clostridium butyricum*（ミヤBM細粒1g）、*Bifidobacterium longum*（ラックビーR散1g）である。経口抗菌薬は、福岡大学西新病院の外来診療で処方量の多いセフェム系、キノロン系、ペニシリン系、マクロライド系から以下の4種類を使用した。同時に懸濁することで、簡易懸濁法（SSM）による生菌製剤に対する経口抗菌薬の影響を調査した。

【結果】

(1) 特定抗菌薬に対する AS Team による週 1 回の早期介入の効果

抗菌薬のAUDはTAZ/PIPC、カルバペネム系薬で優位に減少した（Fig. 2）。また、SP3でのTAZ/PIPCおよびカルバペネム系薬の長期使用は、SP2と比較して有意に減少した（Table. 1）。さらに、ASTが実施した1170件のラウンドの86.6%が適正であると判断された。また、13.4%は、不適正と判断され、抗菌薬の中止や変更などの提案が行われた。Fig. 3に示すように、不適正理由は11項目に分類され、治療期間（23.6%）および培養結

果と抗菌スペクトルの間の不一致 (21.6%) が、大部分を占めた。



	SP1	SP2	SP3
TAZ/PIPC	18.0%(130/723)	15.4% ^{a)} (89/578)	8.5% ^{b)} (46/542)
カルバペネム系	23.4%(116/496)	17.4% ^{a)} (80/461)	9.0% ^{b)} (48/534)
抗MRSA	24.2% ^{b)} (104/420)	18.7% ^{b)} (77/412)	16.9%(75/445)
注射用キノロン	12.5%(20/160)	6.9%(6/87)	5.2%(9/128)

a): p<0.001 b): p<0.05 a), b): x2-test

Fig.2 抗菌薬使用量

Table.1 長期使用率

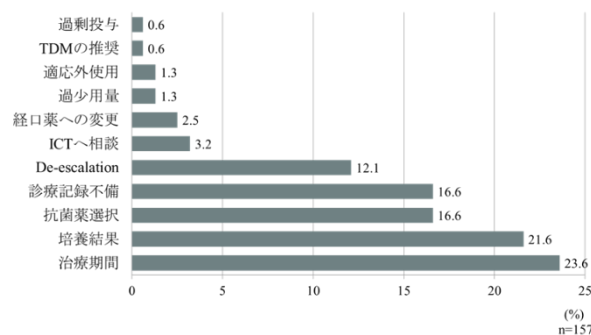


Fig.3 不適正理由の内訳

(2) バンコマイシンと広域抗菌薬併用における急性腎障害発生率の比較検討

AKI 発症率は、TPV 群で、29.7% (11 例/37 例)、MV 群で 6.0% (3 例/50 例)、CV 群で 6.3% (1 例/16 例) であり、TPV 群は、他の群に比べて高かった (Fig. 4)。

AKI の発症時期は併用療法開始後平均 3.4 日 (中央値 : 3 日) であった。TAZ/PIPC が先行して投与されている例に AKI の発症が多かったが、有意な差はなかった。

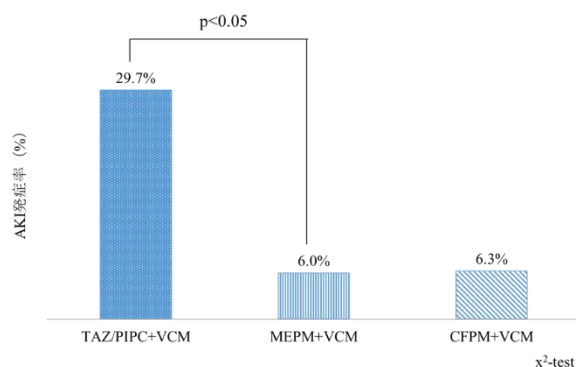


Fig.4 AKI 発症率

(3) 簡易懸濁法における生菌剤の生菌数への影響

Fig. 5 は、各生菌剤の生菌数の変化を示した。各生菌剤のコントロール群の生菌数は、時間の経過とともに増加した。

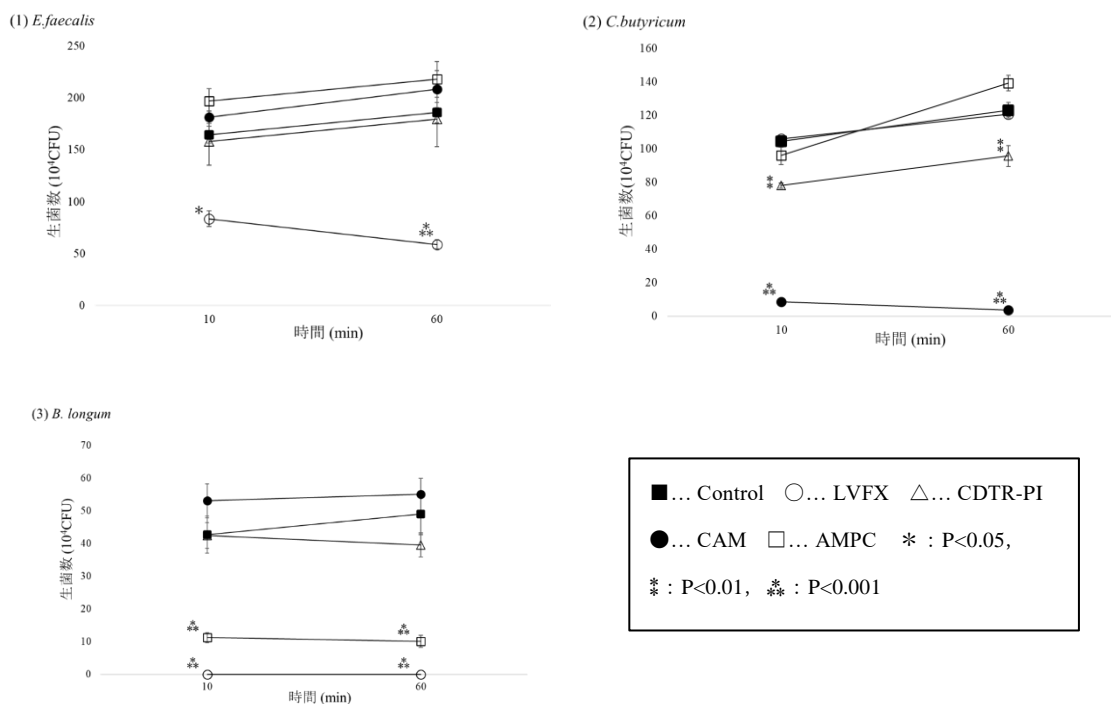


Fig.5 生菌数の変化

【総括】

近年、抗菌薬が濫用され、薬剤耐性菌が増加することで薬剤耐性菌による感染症患者の治療の選択肢が非常に少なくなり、危機的な状況となっている。世界的に開発も滞っている抗菌薬をいかに適正に使用するのが大きな課題となっている。そのような状況で薬の専門家である薬剤師の役割は大きい。本研究では、病院において、感染制御に関して専門的な知識を有する薬剤師の抗菌薬適正使用推進への介入効果を調べ、さらに、臨床現場で問題となっている抗菌薬に関する注射薬・内服薬の相互作用に焦点を絞り、検討を行った。

第一章において、ASTによる週1回の介入の効果について検討した。抗菌薬を使用している全ての患者を対象とすることが困難な場合でも、特定の抗菌薬を使用している患者を対象とし、その使用初期から介入することで、患者の臨床転帰に影響を及ぼすことなく、薬剤使用量や薬剤費、長期使用率、薬剤耐性率を低下させることが示唆された。さらに、人員不足により介入を毎日行うことが難しい場合においても、週1回の介入で効果が期待できる。この結果は、抗菌薬適正使用の推進において、非常に重要である。

第二章および第三章においては、VCMと広域抗菌薬の併用によるAKI発症率とSSMにおける経口抗菌薬が生菌剤に与える影響を検討した。副作用の発現は患者の予後に大きな影響を与える。VCMとTAZ/PIPCの併用は他の抗菌薬併用の組み合わせ比べ、AKI発症率が

高く、早期からの腎機能をモニタリングする必要がある。副作用を未然に防ぐことは薬剤師の重要な役割であり、薬剤の組み合わせを理解する意義は大きいと言える。SSMの指導に対する加算「経管投薬支援料」が新設され、今後、さらに高齢者などを対象に普及していくと考えられる。近年、SSMの普及に伴い、複数の医薬品を同時に懸濁した場合における配合変化の問題が指摘されているが、SSMにおける薬剤の相互作用に関する報告は少ない。本研究では、生菌製剤と経口抗菌薬をSSMで同時に混合させることで生菌製剤の生菌数を減少させる組み合わせがあることを示した。今回、*in vitro*試験ではあるが、SSMを用いて同時に混合した生菌製剤と経口抗菌薬を投与する場合、その生菌製剤と経口抗菌薬の組み合わせを考慮する必要があると考えられる。

近年、薬剤師に求められているものは大きく変化している。基本的な調剤業務だけではなく、患者への服薬指導、医師・看護師など他の医療スタッフへの薬剤に関する情報提供・提案、チーム医療での薬学的介入など多岐にわたり、さらには、様々な場面を想定し、患者に適切な薬剤、服用方法を選択していくことが求められている。本研究の成果は、臨床現場において、薬剤師による抗菌薬適正使用の推進や相互作用を考慮した患者個人に合わせた薬物治療の実施に貢献できるものと期待される。

【参考文献】

- 1) World Health Organization (WHO). WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance.2001. http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf
Accessed 2 Dec. 2019.
- 2) Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(3): 813–821.

審査の結果の要旨

近年、抗菌薬が濫用され、薬剤耐性菌が増加することで薬剤耐性菌による感染症患者の治療の選択肢が非常に少なくなり、危機的な状況となっている。また、世界的に開発も滞っている抗菌薬をいかに適正に使用するかが大きな課題になっている。そのような状況で薬の専門家である薬剤師の役割は重要である。本論文では、病院において、感染制御に関して専門的な知識を有する薬剤師の抗菌薬適正使用推進への介入効果を調べ、さらに、臨床現場で問題となっている抗菌薬に関して、注射薬の副作用や内服薬の相互作用に焦点を絞り検討を行っている。

第一章においては、抗菌薬の使用に際しての抗菌薬適正使用支援チーム（AST）による週1回の早期介入の効果について検討している。抗菌薬を使用している全ての患者を対象とすることが困難な場合でも、特定の抗菌薬を使用している患者を対象とし、その使用初期から介入することで、患者の臨床転帰に影響を及ぼすことなく、薬剤使用量や薬剤費、長期使用率、薬剤耐性率を低下させることが示唆された。さらに、人員不足により介入を毎日行うことが難しい場合においても、週1回の介入でも効果が期待できる。以上の結果は、抗菌薬適正使用の推進における重要な指針となり得る。

第二章においては、バンコマイシン（VCM）と広域抗菌薬の併用による急性腎障害（AKI）発症率に関して検討している。副作用の発現は患者の予後に大きな影響を与えるが、VCMとタゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）の併用は他の抗菌薬併用の組み合わせ比べ、AKI発症率が高く、早期からの腎機能をモニタリングする必要がある。以上の結果、今回の腎機能を含め、薬剤投与中の患者の生理機能のモニタリングにより副作用を未然に防ぐことは薬剤師の重要な役割であり、また、薬剤の組み合わせを理解する意義は大きいと言え、これらの知見は、安全な感染症薬物療法の実施に関して重要な指針となるものである。

第三章においては、簡易懸濁法（Simple Suspension Method: SSM）における経口抗菌薬が生菌製剤に与える影響を検討した。近年、急速に普及しているSSMにおいて、複数の医薬品を同時に懸濁した場合の配合変化の問題が指摘されているが、SSM実施時における薬剤の相互作用に関する報告は少ない。本研究では、生菌製剤と経口抗菌薬をSSMで同時に混合させることで生菌製剤の生菌数を減少させる組み合わせがあることを示した。今回、*in vitro*試験ではあるが、SSMを用いて同時に混合した生菌製剤と経口抗菌薬を投与する場合、その生菌製剤と経口抗菌薬の組み合わせを考慮する必要があることが示唆された。SSMの指導に対する加算「経管投薬支援料」が新設され、今後、さらに高齢者などを対象に普及していくと考えられるので、このような基礎研究により、事前に薬物相互作用を発見できれば、安全かつ効率の良い薬物療法の提供に貢献できると思われる。

近年、薬剤師に求められているものは大きく変化している。基本的な調剤業務だけでなく、患者への服薬指導、医師・看護師など他の医療スタッフへの薬剤に関する情報

提供・提案、チーム医療での薬学的介入など多岐にわたり、さらには、様々な場面を想定し、患者に適切な薬剤、服用方法を選択していくことが求められている。本論文の成果は、臨床現場において、薬剤師による抗菌薬適正使用の推進や相互作用を考慮した患者個人に合わせた薬物治療の実施に貢献できるものと期待され、博士（薬学）の学位論文として十分に評価できる。本論文の研究内容は3報の査読付き学術論文として学術雑誌に掲載されており、また、公聴会における申請者の質疑応答能力も非常に高いものであった。以上、本申請論文は、博士（薬学）の学位を授与するのに適切であると判定された。