

学位論文

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

山口 諒

2023

目次

略語一覧	1
序章.....	4
基礎となる原著論文	8
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.....	9
第1節 緒言	9
第2節 方法	10
第3節 結果	15
第4節 考察	27
第5節 小括	30
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	31
第1節 緒言	31
第2節 方法	33
第3節 結果	36
第4節 考察	49
第5節 小括	54
第3章 グリコペプチド感受性 <i>Enterococcus faecium</i> 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.....	55
第1節 緒言	55
第2節 方法	56
第3節 結果	64
第4節 考察	79

第 5 節 小括	84
総括.....	85
謝辞.....	87
引用文献	88

略語一覽

ADR : adverse drug reaction

AIBW : adjusted ideal body weight

AKI : acute kidney injury

AMR : antimicrobial resistance

ANC : absolute neutrophil count

ARC : augmented renal clearance

ASP : antimicrobial stewardship programs

AST : antimicrobial stewardship team

AUC₂₄ : 24-h area under the concentration-time curve

BC : blood culture

BE : bayesian estimation

BUN : blood urea nitrogen

BW : body weight

CCr : creatinine clearance

CI : confidence interval

CRBSI : catheter related blood stream infection

CRE : carbapenem-resistant *Enterobacterales*

CRP : c-reactive protein

CSI : cardiovascular system infection

C_{trough} : trough concentration

DAP : daptomycin

DDD : defined daily dose

DOT : days of therapy

eCCr : estimated creatinine clearance

eGFR : estimated glomerular filtration rate

FN : febrile neutropenia

GLM : generalized liner model

GSEF : glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium*

HR : hazard ratio

IAI : intraabdominal infection

ICU : intensive care unit

IDSA : Infectious Diseases Society of America

LZD : linezolid

MALDI-TOF MS : matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry

MDRA : multi-drug resistant *Acinetobacter*

MDRP : multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*

MIC : minimum inhibitory concentration

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

NLR : negative likelihood ratio

NPV : negative predictive value

PAF : prospective audit and feedback

PCR : polymerase chain reaction

PD : patient-days

PIPC/TAZ : piperacillin/tazobactam

PK/PD : pharmacokinetics/pharmacodynamics

PLR : positive likelihood ratio

PPK : Population Pharmacokinetics

PPV : positive predictive value

PS : propensity score

RTI : respiratory tract infection

SCr : serum creatinine

SSI : surgical site infection

SSTI/BJI : skin and soft tissue infection/ bone and joint infection

UTI : urinary tract infection

VCM : vancomycin

VREF : vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

WBC : white blood cell

WHO : World Health Organization

序章

近年、薬剤耐性菌が世界的に増加傾向にあり、公衆衛生上の脅威とされている。世界保健機構（World Health Organization : WHO）の報告によれば、2050年までに薬剤耐性菌による死亡者数は世界で約1000万人に達すると推計され、国際的な問題となっている¹⁾。近年では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA）だけでなく、多剤耐性アシネトバクター属菌（multi-drug resistant *Acinetobacter* : MDRA）や、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（carbapenem-resistant *Enterobacterales* : CRE）など、新たな薬剤耐性菌の出現が問題となり、医療を遂行する上で重大な脅威である^{2,3)}。薬剤耐性菌増加の主な要因の1つは、抗菌薬の不適切な使用である⁴⁾。米国では、急性期医療施設における抗菌薬処方の約30%が不要または不適切であるとの報告があり、抗菌薬適正使用を促進するための体制の確立が求められている^{5,6)}。抗菌薬適正使用には、適切な抗菌薬の選択、投与量や投与期間の最適化、起因菌同定後の迅速な de-escalation などが必要とされ、これらの要素を含めた総合的なアプローチが求められる。抗菌薬の適正使用の促進により、感染症の治癒率を向上させるとともに、MRSA や CRE、MDRA などの薬剤耐性菌増加のリスクを最小限に抑えることが可能となる⁷⁾。

抗菌薬の中でも、抗 MRSA 薬は市中・院内ともに重篤な感染症を引き起こす重要な耐性菌である MRSA に対して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、臨床現場において日常的に行われている抗 MRSA 薬に対する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。以下に抗 MRSA 薬に関する3つの不足したエビデンスを挙げる。

まず、感染症治療の前向き監査とフィードバック（prospective audit and feedback : PAF）において不足しているエビデンスを挙げる。PAF は抗菌薬に特化した専門的なチームにより医師の処方を日常的にモニタリングし、必要時に適切な薬剤変更や投与方法の提案を行う方策である⁸⁾。PAF の実施により、適切な抗菌薬選択が促進されると共に、広域抗菌薬の使

用量が減少し、耐性菌による感染症発生率の減少が過去の研究で示されていることから、PAF は抗菌薬適正使用ガイドラインの中核として強く推奨されている⁷⁻⁹⁾。しかし、PAF の戦略の一つとして最適治療としての抗菌薬の狭域化、すなわち de-escalation が日常的に推奨されているが、PAF の実施により de-escalation が促進されるか否かを検証した研究は乏しい⁷⁾。さらに、de-escalation の結果、むしろ二次感染の増加による抗菌薬投与期間の延長につながったとの報告もあることから¹⁰⁾、de-escalation を促進することが患者予後の改善に繋がるかは不明である。したがって、PAF の実施により、de-escalation が促進されるか、その結果として患者予後にどのような影響が出るかを十分な患者数で明確に検証することが必要である。さらに PAF 導入により抗 MRSA 薬の de-escalation までの時間が短くなれば、抗 MRSA 薬の使用量の減少が見込まれるため、この臨床的疑問を解決することの意義は大きいと考えられる。

次に、抗 MRSA 薬の投与量設計において不足しているエビデンスを挙げる。抗 MRSA 薬の中でもバンコマイシン (vancomycin : VCM) は MRSA に対する第 1 選択薬とされ、臨床で広く使用されている¹¹⁾。静脈内投与された VCM の 80%以上は未変化体として尿中に排泄されるため、患者の腎機能に応じて VCM の投与量を個別に設定することが必要である¹²⁾。これまでに、血液浄化療法中の患者を含む腎機能低下患者における VCM の投与量調節の方法論は広く検討されており、クレアチニークリアランス (creatinine clearance : CCr) で層別化した詳細な投与量ノモグラムが利用可能である¹³⁾。一方、CCr が 50 mL/min を超える患者には、VCM の添付文書上の標準用量である 2 g/日 (すなわち、12 時間ごとに 1 g) が初期用量として選択されることが多い¹⁴⁾。しかし、重症患者や心不全患者を対象としたいくつかの研究では、標準用量 (2 g/日) を投与しても治療域に到達しないことが報告されており、その要因として、過大腎クリアランス (augmented renal clearance : ARC) の存在や年齢、敗血症などが挙げられる¹⁵⁻¹⁸⁾。これらの因子は、薬物動態学的な観点から非重症患者や非心不全患者にも起こっている可能性があるが、それを裏付ける報告は十分ではない。した

がって、重症患者に限定しない患者集団において、トラフ値を治療域（10–20 µg/mL）に維持するために 2 g/日を超える高用量の VCM を必要とする患者をより正確に予測する方法論の開発が強く求められている。

最後に、抗 MRSA 薬の MRSA 以外の菌種に対する有効性に関して不足しているエビデンスを挙げる。抗 MRSA 薬は、MRSA 以外の異なるグラム陽性菌に対しても活性を有しているが、MRSA と比較するとその臨床的有効性を示した研究は乏しい。例えば、グリコペプチド感受性 *E. faecium* (glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium* : GSEF) は免疫不全患者を中心に重篤な感染症を引き起こす腸管の常在菌であり¹⁹⁾、*in vitro* での殺菌・静菌活性から、抗 MRSA 薬が経験的に有効とされている^{20,21)}。実際、代表的な抗 MRSA 薬である VCM は、GSEF 感染症の治療における標準抗菌薬と考えられているが、高い腎毒性が問題となっている²²⁾。一方、同系統のテイコプラニン (teicoplanin : TEIC) は VCM よりも腸球菌に対する *in vitro* 活性が高く²³⁾、腸球菌による感染性心内膜炎に対する有効性の点で優位性が示されている²⁴⁾。さらに VCM よりも腎毒性が低いことも報告されており²⁵⁾、VCM に替わる GSEF 菌血症に対して有効な代替薬となることが期待されている。しかしながら、GSEF 菌血症に対する TEIC の有効性と安全性を示した臨床的エビデンスは不足しているため²⁶⁾、臨床の場で検証することは意義が大きいと言える。

以上のように、抗 MRSA 薬の適正使用をより推進するためには、上述した不足している臨床的エビデンスを構築することが重要である。そこで、本研究では、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 (antimicrobial stewardship team : AST) による PAF の実施が de-escalation の適切な実行へ及ぼす効果の検証、2) 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の検証、3) GSEF 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に焦点を当てて検討を行った。まず第 1 章においては、多職種で構成された AST による PAF の実施が de-escalation の適切な実行へ及ぼす効果について、後ろ向きコホート研究を行った。続いて第 2 章においては、VCM の投

与量設計に焦点を当て治療早期に高用量の VCM が必要となる患者を特定するためのフローチャートの作成を行い、その予測精度の検証を試みた。さらに第 3 章では、GSEF 菌血症患者を対象に、傾向スコアを用いた非劣性コホート研究で、TEIC の有効性および安全性を VCM と比較し評価した。

基礎となる原著論文

1. **Yamaguchi R**, Yamamoto T, Okamoto K, Tatsuno K, Ikeda M, Tanaka T, Wakabayashi Y, Sato T, Okugawa S, Moriya K, Suzuki H.

Prospective audit and feedback implementation by a multidisciplinary antimicrobial stewardship team shortens the time to de-escalation of anti-MRSA agents.

PLoS One. 2022;17(7):e0271812.

2. **Yamaguchi R**, Kani H, Yamamoto T, Tanaka T, Suzuki H.

Development of a decision flowchart to identify the patients need high-dose vancomycin in early phase of treatment.

J Pharm Health Care Sci. 2022;8(1):3.

3. **Yamaguchi R**, Yamamoto T, Okamoto K, Harada S, Echizenya M, Tsutsumi T, Takada T.

Teicoplanin and vancomycin as treatment for glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium* bacteraemia: a propensity score-adjusted non-inferior comparative study.

J Antimicrob Chemother. 2023;78(5):1231-40.

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

第1節 緒言

新規抗菌薬の開発が停滞傾向にある中、薬剤耐性（antimicrobial resistance：AMR）は国際的な公衆衛生上の重大な課題として認識されている²⁷⁾。この状況を受けて、2015年5月のWHO総会において、AMRに関するグローバル・アクションプランが採択された²⁸⁾。グローバル・アクションプランでは、AMRの発生を未然に防ぐために、抗菌薬の使用を最適化することが目標の一つとして掲げられている。この点において、抗菌薬適正使用支援プログラム（antimicrobial stewardship programs：ASP）は、MRSAや多剤耐性緑膿菌（multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*：MDRP）などの耐性菌発現のリスクを最小限に抑えながら、安全かつ効果的な抗菌薬治療を実施するために、抗菌薬の選択、投与量、投与期間を最適化するための主要な戦略の一つと考えられている²⁹⁾。米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）と米国医療疫学会は、ASPガイドラインを策定しており^{5,7)}、事前承認制およびPAFが、ASPの中核的な構成要素として強く推奨されている。

これまでの研究により、PAF実施により経験的治療における抗菌薬の適切な選択を促進し、広域抗菌薬の消費量を減少させることが報告されている⁹⁾。また、PAFの実施が薬剤耐性菌による感染症の発症率を減少させ³⁰⁾、抗菌薬による治療期間の短縮に寄与することが報告されている^{31,32)}。一方で、PAF実施の重要な目標の一つに、カルバペネム系抗菌薬や抗MRSA薬などの広域抗菌薬による経験的治療に対して迅速にde-escalationを行い、抗菌薬を最適化することがあげられるが、PAFの実施がde-escalationまでに要する時間へ及ぼす影響を評価した研究は少ない⁷⁾。

東京大学医学部附属病院（以下、当院）では、2015年4月1日以降、抗MRSA薬を使用した患者を対象に、多職種から構成されるASTによるPAFを実施している。我々は、PAF

の実施により適切な抗菌薬使用が促進され、結果的に de-escalation までの時間が短縮するという仮説を立てた。この仮説を検証するために、抗 MRSA 薬を使用した患者に対する日常的な PAF 実施の効果を、de-escalation までの時間をアウトカムとして評価した。

第2節 方法

1. 倫理的配慮

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理審査委員会の承認を受け実施した（承認番号：2529）。また、本研究は1964年のヘルシンキ宣言およびその後改訂された倫理基準に従って実施した。

2. 研究の背景と対象

当院は1,217床を有する三次救急指定医療機関である。当院において、PAFの開始前後1年間の抗MRSA薬の使用状況を比較するために、単施設、後ろ向き、準実験的研究を実施した。当院では2015年4月1日にPAFを開始したため、2014年4月1日から2015年3月31日までをPre-PAF、2015年4月1日から2016年3月31日までをPost-PAFと定義した。

2014年4月1日から2016年3月31日までの間に、抗MRSA薬を使用した全入院患者を対象にした。対象は静脈内投与された抗MRSA薬（VCM、TEIC、リネゾリド（linezolid：LZD）、ダプトマイシン（daptomycin：DAP）、アルベカシン）であり、経口投与製剤は除外した。また、手術部位感染症予防のために抗MRSA薬を使用した患者や、個人情報の保護のために診療記録にアクセスできなかった患者は、本研究から除外した。研究期間中に当院に再入院し、再度抗MRSA薬が投与された患者については、それぞれの治療を別の症例として解析した。

3. PAF の実施手順

当院では、抗菌薬の適正使用を促進する取り組みの一環として、2008 年以降、抗 MRSA 薬の投与前に、電子オーダーリングシステムを通じて主治医が AST に届出書（図 1）を提出する仕組みを導入している。

2015 年 4 月 1 日以前、AST は抗 MRSA 薬投与患者に対して週 1 回の PAF を行っていた。また、並行して感染症専門医 1 名が血液培養（blood culture : BC）陽性患者を毎日フォローし、必要時には適宜治療介入を実施していた。2015 年 4 月 1 日以降、抗 MRSA 薬使用患者に対する PAF の実施頻度を週 1 回から週 5 回（土日休日を除く平日）に変更した。AST は、感染症専門医 1 名、薬剤師 3 名、微生物検査技師 1 名で構成されており、PAF の頻度変更前後で担当者の変更はなかった。新規で抗 MRSA 薬による治療を開始した患者を、毎業務日に抽出し、抗 MRSA 薬開始翌日および AST が定めた任意の期間を過ぎたタイミングで使用状況を確認した。以下の状況において抗 MRSA 薬が継続投与されている場合を潜在的に不適切と判断した：1) 細菌培養検査結果で MRSA が検出されない場合、2) 好中球減少症や他の免疫抑制状態がない場合、3) 臨床的に正当な理由なく推奨治療期間を超えている場合。抗 MRSA 薬の使用が不適切と判断された場合、AST は対面または電話で主治医に対して抗菌薬による治療計画の是正を提案した。また、起因菌の薬剤感受性結果が判明しており、抗 MRSA 薬の必要性が低いと判断された場合は de-escalation を推奨した。

4. De-escalation の定義

本研究において、「de-escalation」とは以下の 2 つの状況において抗 MRSA 薬を中止することと定義した：1) 不要な抗 MRSA 薬を中止すること（例えば、VCM とピペラシリン/タゾバクタム（piperacillin/tazobactam : PIPC/TAZ）の併用療法から PIPC/TAZ 単剤療法に変更する、あるいは感受性結果に基づいて VCM をセファゾリンに変更するなど）、2) 経口抗菌薬へ切り替えること（例えば、VCM から経口のスルファメトキサゾール/トリメトプリムへ

切り替えなど)³³⁾。

5. データ収集とアウトカム

患者の年齢、性別、集中治療室 (intensive care unit : ICU) 入室の有無、MRSA 保菌 (鼻腔ぬぐい検体を含む任意の部位からの MRSA 検出と定義)、感染症専門医による感染症の診断を診療録から収集した。感染症の診断は、以下のカテゴリーに分類した : 心血管系感染症 (cardiovascular system infection : CSI)、カテーテル関連血流感染症 (catheter related blood stream infection : CRBSI)、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN)、腹腔内感染症 (intraabdominal infection : IAI)、尿路感染症 (urinary tract infection : UTI)、呼吸器感染症 (respiratory tract infection : RTI)、手術部位感染症 (surgical site infection : SSI)、皮膚軟部組織感染症/骨・関節感染症 (skin and soft tissue infection/ bone and joint infection : SSTI/BJI)、その他の感染症。

主要評価項目を de-escalation までの時間、副次評価項目を抗 MRSA 薬の使用量 (defined daily dose : DDD)、院内死亡率、30 日死亡率、入院期間、抗 MRSA 薬の治療期間、抗 MRSA 薬中止理由、副作用 (adverse drug reaction : ADR) の発生割合、MRSA 分離率、および *S. aureus* 分離株中の MRSA の割合とした。BC 検体は BacT/Alert システム (bioMérieux, Lyon, France) を用いて培養し、MicroScan WalkAway 96 plus System (Beckman Coulter, Brea, CA) および MALDI Biotyper 1.0 (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) を用いて同定した。

2014 年 4 月から 2016 年 3 月までの抗 MRSA 薬の DDD は、WHO の Anatomical Therapeutic Chemical Classification System version 2017 を用いて算出した³⁴⁾。抗 MRSA 薬の使用日数 (days of therapy : DOT) は月毎の DOT を集計した。DDD、DOT 共に、1,000 在院患者延数 (patient-days : PD) で補正した。MRSA 分離率は、1,000 PD あたりの MRSA 分離数として算出した。

6. 統計解析

すべての統計解析は、SPSS ver. 24.0 (IBM, Armonk, NY) を使用した。カテゴリー変数は、

ピアソンのカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて比較した。連続変数は対応のない t 検定、またはマン・ホイットニーの U 検定を用いて比較した。残差分析は、感染症の診断および PAF 前後における中止理由の違いを評価するために実施した。すべての統計解析は両側検定で行い、 $P < 0.05$ を統計的に有意とした。

De-escalation までの時間は、 Kaplan-Meier 法を用いて推定し、一般化ウィルコクソン検定を用いて比較した。De-escalation までの時間に影響を与える因子を特定するために、Cox 比例ハザード分析を用いて評価した。評価した変数は、PAF 実施、年齢、性別、ICU 入室の有無、MRSA 保菌、BC 採取、および感染症の診断とした。単変量解析で $P < 0.1$ の変数を多変量解析に含めた。また、PAF 開始直前および直後に得られたデータの意図しない影響を排除するために、PAF 開始直前および直後の 1 か月以内に得られたデータを除外して、De-escalation までの時間を推定した(除外後の期間は Pre-PAF が 2014 年 4 月から 2015 年 2 月、Post-PAF が 2015 年 5 月から 2016 年 3 月)。

PAF による抗 MRSA 薬使用量への影響を確認するために、Pre-PAF と Post-PAF の月毎の DDD および DOT について、分割時系列分析を用いて評価した³⁵⁾。また、Pre-PAF と Post-PAF の DDD および DOT のトレンドの変化(すなわち、時間に対してプロットされた DDD および DOT の傾き)と DDD および DOT の即時変化の大きさを決定するために線形回帰モデルを使用した。さらに、抗 MRSA 薬の使用量と PAF との関係性を評価するために自己回帰和分移動平均モデルを用いた。

Check sheet for use of anti-MRSA agents

Date of submission:

Name of physician:

Phone number:

Patient ID	Clinical department	Clinical ward	Date of admission
Anti-MRSA agents (select from list)	<input type="checkbox"/> Teicoplanin <input type="checkbox"/> Vancomycin <input type="checkbox"/> Arbekacin <input type="checkbox"/> Linezolid <input type="checkbox"/> Daptomycin		
Initial dosage	_____ g every _____ hours		
TDM schedule (if applicable)			
Scheduled duration of treatment	_____ days from _____		
Blood culture tests	<input type="checkbox"/> Submitted: <input type="checkbox"/> 2 sets <input type="checkbox"/> 1 sets <input type="checkbox"/> Not submitted		
	Culture result: _____		
(Speculated) Source of infection	<input type="checkbox"/> Source of infection: _____ <input type="checkbox"/> Unknown source		
Reason(s) for use of anti-MRSA agents (select form list)	<input type="checkbox"/> Confirmed diagnosis of MRSA infection <input type="checkbox"/> Suspect MRSA infection <input type="checkbox"/> Infection with gram-positive bacteria other than MRSA (e.g., methicillin resistant <i>S. epidermidis</i> , ampicillin resistant Enterococci) <input type="checkbox"/> Other reason: _____		

図 1. 当院における抗 MRSA 薬の届出書

第3節 結果

1. 患者背景とASTによる推奨

抗MRSA薬による治療を受けた合計1,400人（Pre-PAF：n=702、Post-PAF：n=698）の患者が、組入れ基準を満たした（図2）。使用した抗MRSA薬は、VCM（63.0%）とTEIC（31.2%）が主であり、アルベカシンは両期間とも使用者はいなかった。Pre-PAFとPost-PAFにおける患者背景を表1に示す。ICU入室の有無について、Pre-PAFがPost-PAFと比較して有意に少なかった（9.1% vs 13.3%、 $P=0.013$ ）。MRSA保菌者の割合は、Pre-PAFがPost-PAFより有意に高かった（23.1% vs 17.6%、 $P=0.011$ ）。BC採取割合はPre-PAFよりもPost-PAFで有意に高かった（86.5% vs 91.8%、 $P=0.001$ ）。また、感染部位はPre-PAFとPost-PAFの間に有意差があった。抗MRSA薬のde-escalationが行われた数は、Pre-PAFとPost-PAFでそれぞれ407例（58.0%）および437例（62.6%）であった。de-escalationが行われたケースでは、Pre-PAFとPost-PAFの間で年齢、性別、ICU入室の割合、MRSA保菌者の割合に有意差は認められなかった。一方、感染部位は両期間で有意に異なっていた。

ASTからの推奨の概要を表2に示した。ASTは698件中337件（48.3%）で介入を行った。そのうち、ASTは49件でde-escalationを、105件で治療期間の短縮を主治医に推奨し、推奨の受入率は約94%であった。

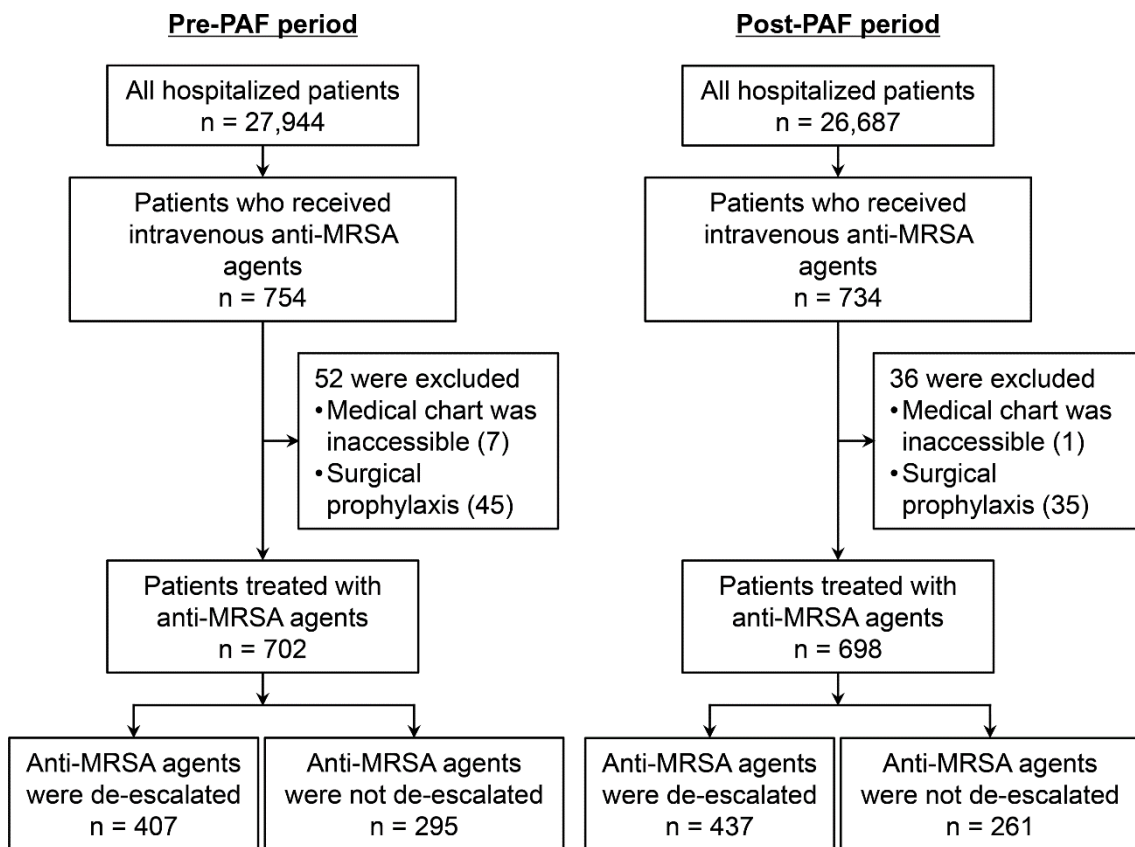


図 2. 患者選択のためのフローチャート

表 1. 患者背景

Characteristics	All			De-escalation		
	pre-PAF (n=702)	post-PAF (n=698)	<i>P</i> value	pre-PAF (n=407)	post-PAF (n=437)	<i>P</i> value
Age	64 (43 – 74)	64 (42 – 73)	0.96	64 (44 – 73)	65 (43 – 73)	0.73
Male sex	451 (64.2)	442 (63.3)	0.72	263 (64.6)	258 (59.0)	0.096
ICU stay	64 (9.1)	93 (13.3)	0.013	42 (10.3)	58 (13.3)	0.19
MRSA carrier	162 (23.1)	123 (17.6)	0.011	66 (16.2)	80 (18.3)	0.42
BC collected ^a	607 (86.5)	641 (91.8)	0.001	362 (88.9)	405 (92.7)	0.060
De-escalation ^b	407 (58.0)	437 (62.6)	0.077	-	-	-
Diagnosis of infections			< 0.001			< 0.001
CSI	51 (7.3)	45 (6.4)	0.54	27 (6.6)	24 (5.5)	0.49
CRBSI	178 (25.4)	151 (21.6)	0.10	91 (22.4)	83 (19.0)	0.23
FN	121 (17.2)	88 (12.6)	0.015	82 (20.1)	64 (14.6)	0.035
IAI	108 (15.4)	93 (13.3)	0.27	63 (15.5)	65 (14.9)	0.81
UTI	21 (3.0)	38 (5.4)	0.022	16 (3.9)	24 (5.5)	0.29
RTI	59 (8.4)	64 (9.2)	0.61	33 (8.1)	41 (9.4)	0.51
SSI	69 (9.8)	56 (8.0)	0.24	34 (8.4)	32 (7.3)	0.58
SSTI/BJI	70 (10.0)	64 (9.2)	0.61	50 (12.3)	46 (10.5)	0.42
Other infections	25 (3.6)	99 (14.2)	< 0.001	11 (2.7)	58 (13.3)	< 0.001

連続変数は中央値（四分位）、カテゴリー変数は n（%）で記載した。

^a 抗 MRSA 薬投与前に BC が採取された数。

^b 抗 MRSA 薬が de-escalation された人数。

表 2. AST からの推奨

Recommendation	Number of recommendations (%)
De-escalation	49 (14.5)
Shorten the duration of therapy	105 (31.2)
Discontinuation of antibiotic treatment because of negative diagnosis of infection	23 (6.8)
Discontinuation of anti-MRSA agents because of lack of clinical indications for their use	132 (39.2)
Other recommendations ^a	28 (8.3)
Total	337 (100)

^a その他の推奨事項：感染症専門医への相談の検討（7 例）、投与量の最適化（11 例）、escalation の検討（4 例）、カテーテルの抜去（6 例）。

2. ASTによるPAFの臨床アウトカム

de-escalation までの中央値は、Post-PAF が Pre-PAF よりも有意に短かった（7 日 vs 6 日、 $P < 0.001$ 、一般化ウィルコクソン検定）（図 3）。また、介入の前後 1 か月を除外した解析でも、de-escalation までの中央値は Post-PAF において有意に短縮した（図 4）。多変量解析において、PAF 導入（ハザード比（hazard ratio : HR）: 1.18、95%信頼区間（confidence interval : CI）: 1.02–1.35）、UTI（HR : 1.42、95%CI : 1.00–2.00）、およびその他の感染症（HR : 1.44、95%CI : 1.08–1.91）は、de-escalation までの時間の短縮と有意に関連していることが示された（表 3）。一方で、MRSA 保菌（HR : 0.70、95%CI : 0.58–0.85）、CSI（HR : 0.52、95%CI : 0.38–0.72）、FN（HR : 0.59、95%CI : 0.47–0.74）、IAI（HR : 0.76、95%CI : 0.60–0.96）、SSI（HR : 0.59、95%CI : 0.44–0.79）、および SSTI/BJI（HR : 0.65、95%CI : 0.50–0.84）は、de-escalation までの時間の延長と有意に関連していた（表 3）。PAF 導入後の de-escalation までの時間の変化は、de-escalation の定義により異なっていた。すなわち、「中止」のケースでは、Post-PAF は Pre-PAF と比較して de-escalation までの時間が有意に短かった（6 日 vs 5 日、 $P = 0.002$ ）（図 5A）一方で、「経口切り替え」のケースでは、de-escalation までの時間は 2 つの期間で有意な違いはなかったが、PAF 導入後に de-escalation までの時間が短くなる傾向が認められた（12 日 vs 10 日、 $P = 0.082$ ）（図 5B）。

PAF 導入の副次的臨床効果への影響を表 4 に示した。全症例において、Post-PAF で抗 MRSA 薬の治療期間が有意に短く（8 日 vs 7 日、 $P < 0.001$ ）、ADR の発生割合が有意に低かった（12.5% vs 7.4%、 $P = 0.002$ ）。また、院内死亡率、30 日死亡率、および入院期間に有意差はなかった。de-escalation 症例の解析では、PAF 導入後の期間で抗 MRSA 薬の治療期間が有意に短かった（7 日 vs 6 日、 $P < 0.001$ ）。一方で、他の臨床アウトカム（院内死亡率、30 日死亡率、および入院期間）は、両期間で有意差は認められなかった。

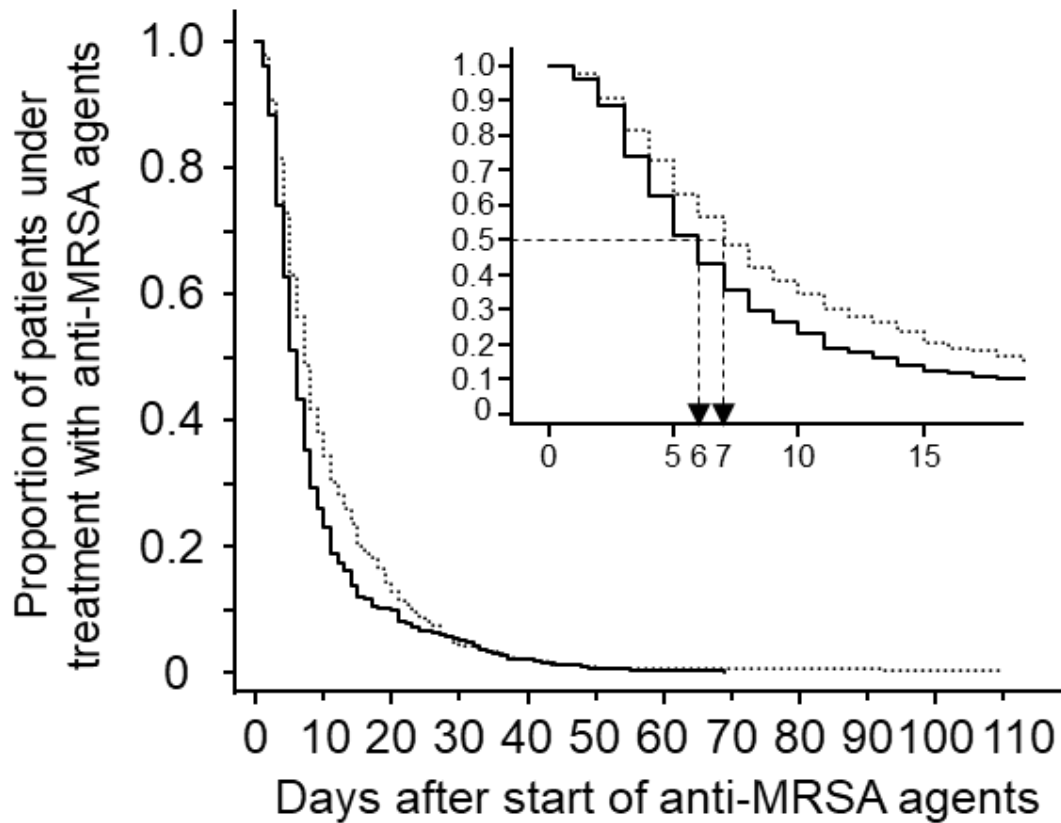


図 3. 抗 MRSA 薬の de-escalation までの時間における PAF の影響を示した Kaplan-Meier 曲線

点線は Pre-PAF (n=407)、実線は Post-PAF (n=437) を示す。De-escalation までの期間は、Pre-PAF と比較して Post-PAF で有意に短かった (中央値 7 日 vs 6 日、 $P < 0.001$ 、一般化ウィルコクソン検定)。グラフの挿入図は、同じデータを横軸に拡大したものである。挿入図の破線は中央値を示す。

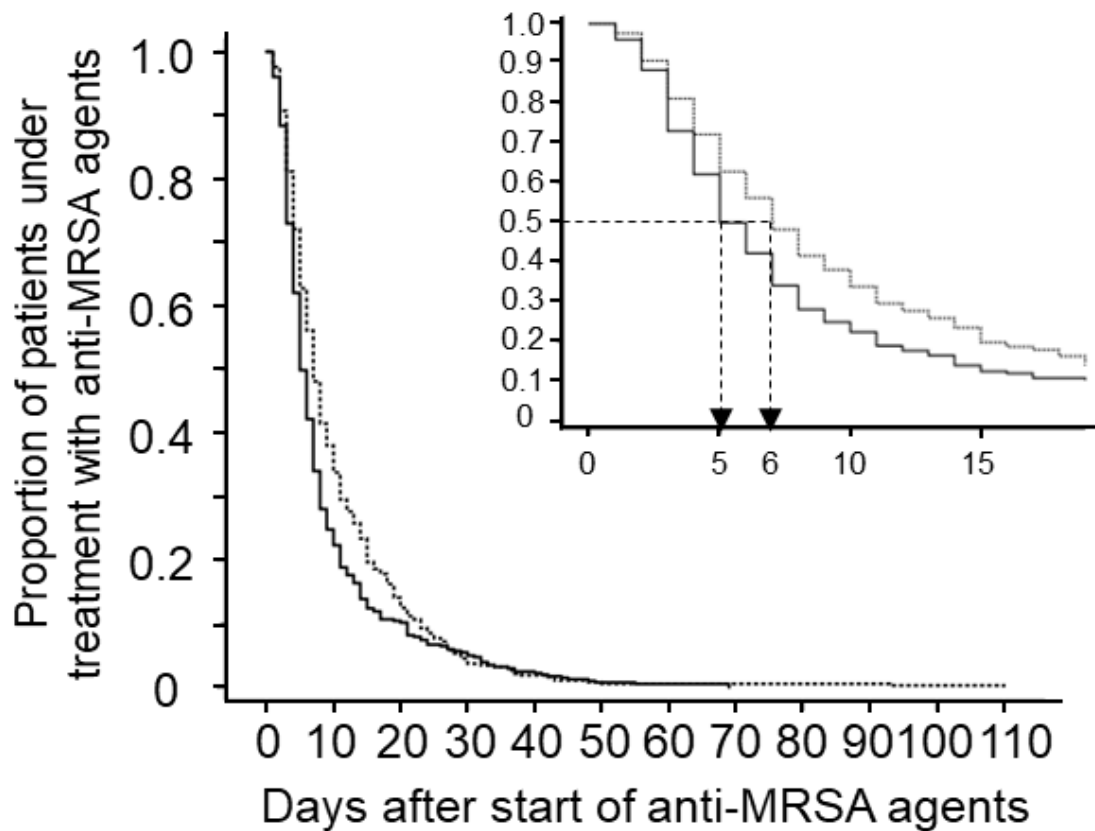


図 4. 抗 MRSA 薬の de-escalation までの時間における PAF の影響を示した Kaplan-Meier 生存曲線 (PAF 開始前後 1 カ月の期間を除外)

点線は Pre-PAF (2014 年 4 月–2015 年 2 月、 $n=376$)、実線は Post-PAF (2015 年 5 月–2016 年 3 月、 $n=403$) を示す。De-escalation までの期間は、Pre-PAF と比較して Post-PAF で有意に短かった (中央値 6 日 vs 5 日、 $P < 0.001$ 、一般化ウィルコクソン検定)。グラフの挿入図は、同じデータを横軸に拡大したものである。挿入図の破線は中央値を示す。

表 3. De-escalation までの時間に対する多変量解析の結果

Variable	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						
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)	-	< 0.001	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)	-		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

^a 抗 MRSA 薬投与前に採取された BC 検体。

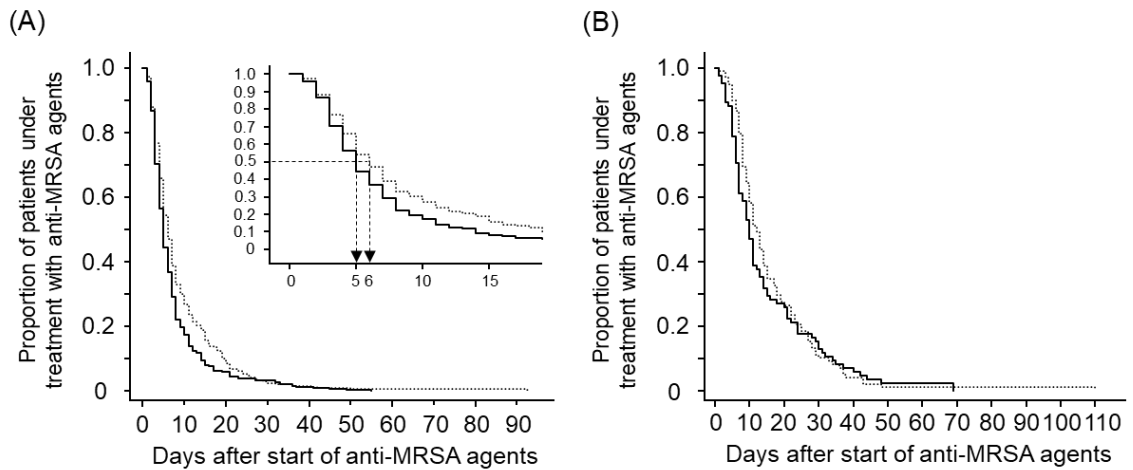


図 5. 抗 MRSA 薬の de-escalation までの時間における PAF の影響のサブグループ解析

Kaplan-Meier法を用いて 2 つのサブグループにおける de-escalation までの時間を推定した。パネル A と B はそれぞれ「中止」と「経口切り替え」のカプランマイヤー曲線である。「中止」のグループでは、PAF 前後でそれぞれ 309 例と 352 例が含まれ、「経口切り替え」のグループには、PAF 前後でそれぞれ 98 例と 85 例が含まれた。点線は Pre-PAF、実線は Post-PAF の Kaplan-Meier 曲線である。PAF の導入により、「中止」のグループでは、de-escalation までの時間が有意に短縮した（中央値 6 日 vs. 5 日、 $P = 0.002$ 、一般化ウィルコクソン検定）。一方、「経口切り替え」のグループでは、PAF の導入は de-escalation までの時間に有意な影響を及ぼさなかった（中央値 12 日 vs 10 日、 $P = 0.082$ ）。パネル A の挿入図は、同じデータを横軸に拡大したものである。パネル A 挿入図の破線は中央値を示す。

表 4. 副次的臨床的アウトカムにおける PAF 導入の効果

	All cases			De-escalated cases		
	Pre-PAF (n=702)	Post-PAF (n=698)	<i>P</i> value	Pre-PAF (n=407)	Post-PAF (n=437)	<i>P</i> value
In-hospital mortality	112 (16.0)	105 (15.0)	0.64	55 (13.5)	57 (13.0)	0.84
30-day mortality ^a	53 (7.5)	57 (8.2)	0.67	14 (3.4)	26 (5.9)	0.086
Length of stay [day]	62 (37 – 106)	56 (32 – 102)	0.11	62 (37 – 107)	58 (34-98)	0.25
DOT [day]	8 (5 – 14)	7 (4 – 11)	< 0.001	7 (4 – 14) ^d	6 (3 – 10) ^d	< 0.001
Reason of discontinuation			0.12			-
De-escalation	407 (58.0)	437 (62.6)	0.077	407 (100)	437 (100)	-
Completion of treatment	168 (23.9)	153 (21.9)	0.37	-	-	-
Switch to other anti-MRSA agents	75 (10.7)	52 (7.4)	0.035	-	-	-
Death	29 (4.1)	23 (3.3)	0.41	-	-	-
Transfer to other hospital	17 (2.4)	19 (2.7)	0.72	-	-	-
Other reasons ^b	6 (0.9)	14 (2.0)	0.076	-	-	-
ADRs ^c	88 (12.5)	52 (7.4)	0.002	29 (7.1)	19 (4.3)	0.082

連続変数は中央値（四分位）、カテゴリー変数は n（%）で記載した。

^a 抗 MRSA 薬による治療開始から 30 日間の死亡率。

^b その他の理由としては、実際には感染していなかった症例が PAF 前後でそれぞれ 4 例と 8 例、積極的治療の中止が PAF 前後でそれぞれ 2 例と 6 例であった。

^c 主治医が記録した症例をカウントした。

^d これらのデータは図 3 にも示した。

3. 抗 MRSA 薬の使用量と MRSA 分離率の変化

抗 MRSA 薬の月毎の DDD および DOT は、それぞれ $14.6 \pm 2.7/1,000$ PD から $11.8 \pm 2.4/1,000$ PD (平均 \pm 標準偏差、 $P = 0.015$) および $18.3 \pm 3.0/1,000$ PD から $15.7 \pm 2.4/1,000$ PD (平均 \pm 標準偏差、 $P = 0.029$) に減少した。分割時系列分析では、PAF 導入前後の期間で、DDD (トレンド変化： -0.65 、95%CI： $-1.20 - -0.11$) および DOT (トレンド変化： -0.74 、95%CI： $-1.33 - -0.15$) のトレンドが有意に減少していた。一方で、DDD ($6.26/1,000$ PD、95%CI： $-1.51 - 14.03/1,000$ PD) および DOT ($7.58/1,000$ PD、95%CI： $-0.88 - 16.03/1,000$ PD) の両方に関して、PAF 実施後の即時変化は有意ではなかった (図 6)。MRSA の分離率およびすべての *S. aureus* 分離株中の MRSA の割合は、両期間で有意差はなかった ($0.24/1,000$ PD vs $0.29/1,000$ PD、 $P = 0.20$ および 20% vs 21% 、 $P = 0.51$)。

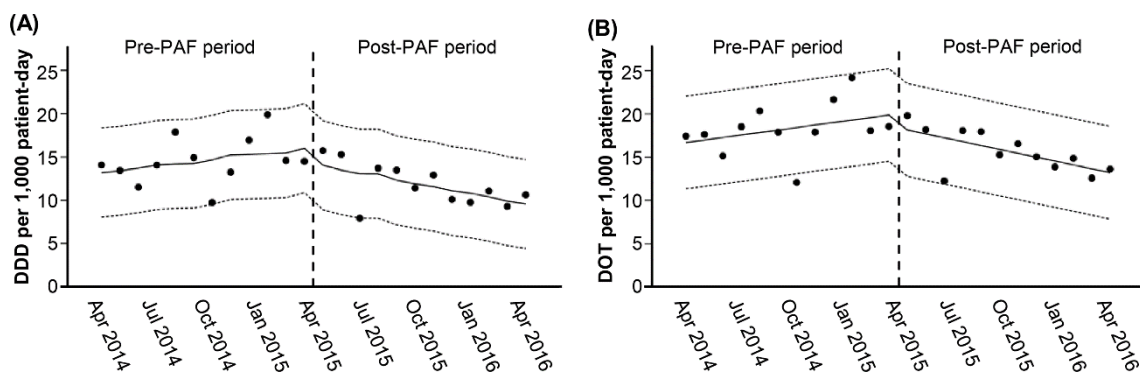


図 6. PAF の導入が抗 MRSA 薬の使用量に及ぼす影響

2014年4月から2016年3月までの抗MRSA薬の1,000PD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実施開始時点を示す。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推定トレンドを示し、点線は95%CI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4節 考察

本研究において、抗 MRSA 薬使用患者に対する PAF の実施が de-escalation までの時間を有意に短縮し、臨床的アウトカムの悪化を起こすことなく抗 MRSA 薬の使用量を減少させることを明らかにした。さらに、本研究では PAF 実施後に ADR（腎障害、薬疹、薬剤熱）の発生割合が有意に減少した。VCM の腎障害の好発時期は7日程度と報告されていることから（PMID: 22411630）、de-escalation までの時間を1日でも縮められたことが、ADR の低下につながったと考えられる。我々の知る限り、本研究は抗 MRSA 薬の de-escalation までの時間に対する PAF の効果を評価し、多職種で構成された AST による PAF 実施の有用性のエビデンスを示した最初の研究である。

我々のコホートにおいて、de-escalation までの時間は、PAF 実施後、7日から6日に短縮した（図3）。また、PAF 開始前後の1ヶ月を解析から除外しても、結果は同様であった（図4）。一般的に、抗菌薬の感受性結果は経験的治療の開始後3-5日に判明することが多いため、3-5日が de-escalation を検討する最適なタイミングであると考えられている。実際、Liu らは、広域抗菌薬が投与された多くの患者で4日以内に狭域抗菌薬に de-escalation が行われたことを報告している³⁶⁾。本研究と既報における de-escalation までの時間の違いは、以下の2つの理由によると考えられる。第一に、BCの結果が確定するまでの培養時間に違いがあったことが影響していると考えられる。当院では、BCが陰性と確定するまでに7日を要するため、臨床的な抗 MRSA 薬の必要性が必ずしも高くない患者の一部で7日間投与継続された可能性がある。過去の研究では、BacT/Alert システムを使用した臨床的に有意な微生物の検出には、5日間の培養で十分であることが示されている^{37,38)}。BC採取後5日で最終培養結果が報告されていた場合、de-escalation までの時間がさらに短縮した可能性は否定できない。結果に関わらず、微生物検査結果の迅速化は広域抗菌薬の使用日数を減らすことにつながる可能性があり、実際に微生物検査技師によって実施されるマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間質量分析法（matrix-assisted laser desorption ionization-time of

flight mass spectrometry : MALDI-TOF MS) およびポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction : PCR) 法に基づく AST の介入は、よりタイムリーな抗菌薬の最適化を可能にし、入院期間の短縮につながる事が報告されている^{39,40)}。現在、我々は MALDI-TOF MS および PCR 法を含む迅速診断検査を使用して、不要な抗 MRSA 薬をさらに削減し、早期の de-escalation を試みている。第二の理由として「de-escalation」の定義に違いがあったことが挙げられる。本研究では、「de-escalation」の定義に、「経口薬への切り替え」が含まれていた。通常、経口薬への切り替えは点滴での抗 MRSA 薬を十分な期間投与した後に行われる¹¹⁾。したがって、「de-escalation」の定義に「経口薬への切り替え」が含まれていた場合、de-escalation までの時間は長くなると考えられる。実際、「de-escalation」から「経口薬への切り替え」を含むケースを除外したサブグループ解析では、de-escalation までの中央値は、Pre-PAF と比較して Post-PAF で有意に短縮した (図 5)。

多変量解析では、PAF 実施だけでなく、MRSA の保菌および感染症の診断が、de-escalation までの時間に影響を与える独立した因子であった (表 3)。過去の後ろ向き研究では、多剤耐性菌の保菌が de-escalation の遅延と関連していたことが示されており⁴¹⁾、これは我々の結果と一致している。主治医は検査結果に関わらず、MRSA の感染歴および保菌歴がある患者では BC 検査結果が確定するまでの 7 日間抗 MRSA 薬を続けた結果、これらの患者では de-escalation までの時間が遅延したと考えられる。感染症の診断に関しては、FN、CSI、IAI、SSI および SSTI/BJI が de-escalation までの時間を有意に延長し、UTI およびその他の感染症が de-escalation までの時間を有意に短縮した。感染症の種類と de-escalation までの時間の関係については、いくつかの研究が報告されている。De Waele らは、IAI が de-escalation までの時間が長くなる原因の 1 つであると報告している⁴¹⁾。一方、Liu らは、UTI に対して SSTI よりも 72 時間以内に抗菌薬が de-escalation される患者の割合が有意に高かったことを報告している³⁶⁾。これらの先行研究の結果は、我々の結果と一致している。我々の知る限り、FN、CSI および SSI と de-escalation までの時間の関連について報告された研究はない。

FN の患者では、微生物学的検査結果に加えて、好中球数や患者の全身状態に基づいて、de-escalation を検討することが一般的である⁴²⁾。したがって、FN の患者では、他臓器の感染症の患者に比べて de-escalation までの時間が長くなることが予想される。

PAF 実施は、院内死亡率、30 日死亡率、および入院期間といった臨床的アウトカムに有意な影響を与えなかった。de-escalation は、臨床的必要性に乏しい広域抗菌薬を標的とする微生物のみにターゲットを絞った狭域抗菌薬に変更する行為であり、de-escalation が臨床的アウトカムに与える影響は小さいため、これらの結果は妥当であると考えられる。実際、過去のメタ解析では、de-escalation 群と非 de-escalation 群の死亡率が同程度であったことが報告されている⁴³⁾。さらに、AST 活動に関する系統的レビューでは、PAF による死亡率の有意な減少を認めたのは、10 文献中 1 文献のみであり、入院期間の有意な減少を示した文献は見出されなかった⁴⁴⁾。これらの先行研究の結果は、我々の結果と一致している。一方で、我々のコホートでは、ADR（腎障害、薬疹、薬剤熱）の発生割合が PAF 開始後に有意に減少した。抗 MRSA 薬の治療期間と ADR のリスクとの関係を調査した研究は少ないが、いくつかの研究では、抗 MRSA 薬の治療期間が長いほど ADR のリスクが高くなることを示唆している^{45,46)}。したがって、抗 MRSA 薬の治療期間の短縮（8 日 vs 7 日、 $P < 0.001$ 、表 4）が ADR の発生割合の減少に寄与した可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、アウトカムに影響を与える交絡因子について、既報で挙げられている因子を可能な限り含めたが、後ろ向きの準実験的研究であったため、未測定交絡因子が存在する可能性は否定できない。次に、本研究は日本の単施設の大学病院で行われたため、本研究の結果を他の施設に直接適用するには注意が必要である。さらに、Sequential Organ Failure Assessment（SOFA）スコアや Acute Physiology and Chronic Health Evaluation（APACHE）II といった重症度を解析に含めていない点も本研究の限界と言える。しかし、本研究では ICU 入室の有無を重症度の代替指標として含めて解析した結果、de-escalation までの時間と ICU 入室の有無に有意な関連は認められなかったことから、その影

響は小さいと考えている。また、**de-escalation** までの時間に影響を与える可能性がある合併症や併用薬を解析に組み入れていない点にも注意が必要である。これらの要因が結果にどのような影響を与えるかは不明であり、さらなる研究が必要である。また、ADR の発生は、担当医の診療録の記載に基づいて評価したため、真の発生割合を反映していない可能性がある。PAF 実施が ADR 発生割合の減少に寄与するかどうかを適切に評価するためには、さらなる追加調査が必要である。

第 5 節 小括

本章では、PAF の実施により **de-escalation** までの時間が短縮するという仮説を検証するために、抗 MRSA 薬使用患者に対する PAF 実施の効果を、**de-escalation** までの時間をアウトカム指標として評価した。その結果、抗 MRSA 薬使用患者に対する PAF 実施は、臨床的に重要なアウトカムに影響を与えることなく、**de-escalation** までの時間を有意に短縮し、抗 MRSA 薬使用量の減少につながることを明らかにした。本研究結果は、多職種で構成された AST による PAF 実施の有用性を示す新たなエビデンスになると考えられる。

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

第 1 節 緒言

VCM は、MRSA による感染症の治療に広く使用されているグリコペプチド系抗菌薬である⁴¹⁾。過去の報告で、24 時間の薬物血中濃度時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve : AUC₂₄) と微生物の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) の比 (AUC₂₄/MIC) が VCM の臨床効果を予測する最適な薬物動態/薬力学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics : PK/PD) 指標であることが示されている^{47,48)}。そのため、最新の IDSA ガイドラインでは、従来のトラフ濃度 (trough concentration : C_{trough}) ガイドの投与に代わり、AUC₂₄/MIC 400 – 600 を目標とした AUC ガイドの投与を推奨している⁴⁹⁾。しかし、AUC₂₄ を計算するには、複数回の血液採取および専用ソフトウェアを使用した薬物動態学解析が必要であり、多くの時間と費用を要することから、C_{trough} から AUC₂₄ を推定することを目的として、C_{trough} と AUC₂₄ の関係を調べた研究が多く報告されている。例えば、Clark らは、C_{trough} が 12 – 18 µg/mL の場合、AUC₂₄ は 502 – 656 µg · h/mL に相当することを報告している⁵⁰⁾。さらに、高齢者において、C_{trough} > 10 µg/mL が、AUC₂₄ > 400 µg · h/mL の予測因子であることが複数の研究で示されている^{51,52)}。一方、C_{trough} は VCM の腎毒性の予測因子としても知られている。Lodise らは、C_{trough} が 20 µg/mL を超えると腎毒性のリスクが 33% 上昇することを報告している⁵³⁾。さらに、AUC ガイドの投与の優越性に関していくつかのメタ解析が行われているが^{54,55)}、Tsutsuura らによる最近のメタ解析では⁵⁵⁾、95%CI が大きいいため、有効性および安全性において、AUC ガイドの投与の C_{trough} ガイドの投与に対する優越性は示されていない。これらの報告を考慮すると、AUC ガイドの投与が普及しつつある現在においても、C_{trough} 10 – 20 µg/mL を目安とした投与設計は一定の臨床的意義を持つと考えられる。

静脈内投与された VCM の 80%以上が、未変化体として尿中に排泄され、尿細管分泌や再吸収を受けないため¹²⁾、VCM の投与量は患者の腎機能に応じて個別化する必要がある。血液浄化療法を受けている患者を含む腎機能障害患者における、VCM の投与量調整法は広く研究されており、CCr によって分類された詳細な投与量ノモグラムが利用可能である¹³⁾。一方、CCr が 50 mL/min を超える患者では、添付文書の標準投与量である 1 日 2 g (すなわち、12 時間ごとに 1 g) が、初回投与量として頻繁に選択される¹⁴⁾。しかし、重篤な患者や心不全患者を対象としたいくつかの研究では、ARC、年齢、敗血症が、標準量 (1 日 2 g) の投与後に目標治療濃度域を達成できないリスク因子であると報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。これらのリスク因子は、薬物動態学的あるいは生理学的観点から重症でない患者や心不全のない患者にも発生しうると考えられるが、これを裏付ける報告は十分ではない。一方で、母集団薬物動態 (population pharmacokinetics : PPK) 解析の手法を用いて、 C_{trough} に関連する患者の特徴が調査されている。例えば、安原らは PPK 解析により、腎機能正常患者 (CCr > 100-120 mL/min) の場合、標準量 (12 時間ごとに 1 g) の投与では、 C_{trough} が 10 μ g/mL を下回ることを示したが⁵⁶⁾、解析対象となった患者が少ないため、一般化可能性の検証は不十分である。さらに、今井らは、推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR)、年齢、BMI を予測因子として用いて、eGFR が 50 mL/min/1.73m² 以上の患者に対する最適な投与量を決定するために機械学習アプローチを採用したが⁵⁷⁾、検証群の解析では、33.5%の患者において C_{trough} が 10 μ g/mL 未満となることが予測されており、その精度には改善の余地があると考えられる。また、Leu らは、 C_{trough} が 15-20 μ g/mL を達成するための投与量ノモグラムを提案し、CCr が 70 mL/min を超える患者には VCM の 1 日 3 g を推奨しているが⁵⁸⁾、このノモグラムを用いて VCM 投与量を調整した患者のうち、23.5%で C_{trough} が 20 μ g/mL を超えたことを報告している。このような背景もあり、重症患者に限定されない患者集団で、 C_{trough} を治療範囲内 (10-20 μ g/mL) に維持するために、高用量の VCM の投与 (> 2 g/日) が必要となる患者をより正確に予測する方法が求められている。

本研究では、CCr が 50 mL/min 以上の患者で、高用量の VCM が必要な患者を予測する因子を特定し、そのカットオフ値を決定することを目的とした。また、カットオフ値に基づいた簡易的な判断フローチャートを開発し、そのフローチャートの有用性を検証群のデータを用いて評価した。

第2節 方法

1. 倫理的配慮

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理審査委員会の承認を受け実施した（承認番号：2529）。情報公開はオプトアウト方式で行い、各患者からの書面によるインフォームド・コンセントは省略した。また、本研究は 1964 年のヘルシンキ宣言およびその後改訂された倫理基準に従って実施した。

2. 研究デザインと患者

本研究は、当院で実施された後ろ向き観察研究である。2016 年 4 月から 2017 年 3 月までの間に VCM を静脈内投与された患者のうち、VCM 投与直前の Cockcroft-Gault 式で推定したクレアチンクリアランス（estimated creatinine clearance : eCCr）が 50 mL/min 以上であり⁵⁹⁾、少なくとも 1 回は定常状態における VCM の C_{trough} が測定された患者を対象とした。除外基準は以下の通りである：1) 18 歳未満の患者、2) VCM 投与開始から 2 日以内に最初の C_{trough} が測定された患者^{56, 60, 61)}、3) 最初の C_{trough} 測定前に VCM の投与量が変更された患者、4) VCM 治療中に腎機能の変動した患者。腎機能の変動は、血清クレアチニン（serum creatinine : SCr）が VCM 投与開始後 7 日以内に基準値から 1.5 倍以上増加、または 48 時間以内に基準値から 0.3 mg/dL 以上増加と定義し、Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ガイドラインに従った⁶²⁾。

対象患者のうち、2016 年 4 月から 2016 年 9 月までに VCM を投与された患者は、フロー

チャートの開発のためのグループ（解析群）に、2016年10月から2017年3月までにVCMを投与された患者は、フローチャートの予測精度検証のためのグループ（検証群）にそれぞれ割り当てられた。

3. データ収集

年齢、性別、診療科、体重（body weight : BW）、BMI、SCr、VCM投与量、およびVCMの C_{trough} を、患者の診療録から抽出した。eCCrは、Cockcroft-Gault式（式1）に基づいて、VCMの投与直前に測定されたSCrに基づいて計算した⁵⁹⁾。

$$\text{eCCr [mL/min]} = (140 - \text{Age [years]}) \times \text{BW [kg]} / (72 \times \text{SCr [mg/dL]}) \quad \dots \text{式1}$$

女性患者の場合、計算値に0.85を乗じた。

なお、肥満患者において、式1で算出されるeCCrは実際のCCrを過大評価することが示されているため^{63,64)}、BMIが 30 kg/m^2 以上の肥満患者のeCCrを計算する際には、以下の式2で算出される調整された理想体重（adjusted ideal body weight : AIBW）を算出し⁶⁵⁾、式1のBWをAIBWに置き換えた⁶⁴⁾。

$$\text{AIBW[kg]} = \text{IBW[kg]} + 0.4 \times (\text{BW} - \text{IBW}) \quad \dots \text{式2}$$

ここで、IBWは以下の式（式3A、3B）で計算された理想体重である。

$$\text{IBW (Male) [kg]} = 50.0 + 0.9 \times (\text{height [cm]} - 152.4) \quad \dots \text{式3A}$$

$$\text{IBW (Female) [kg]} = 45.5 + 0.9 \times (\text{height [cm]} - 152.4) \quad \dots \text{式3B}$$

4. 高用量および標準用量群の定義

本研究では、 C_{trough} を $10 \mu\text{g/mL}$ 以上に維持するために必要な VCM の投与量に基づいて、患者を高用量群と標準用量群の 2 つに分類した。すなわち、定常状態において C_{trough} を $10 \mu\text{g/mL}$ 以上に維持するために必要な VCM の投与量が、1 日あたり 2 g 以下の患者を標準用量群、1 日あたり 2 g を超える量（例えば、12 時間毎に 1.5 g または 8 時間毎に 1 g ）が必要な患者を高用量群と定義した。本研究では、同じ投与量で 3 日以上続けて投与された後に得られた C_{trough} を定常状態の値とみなし、定常状態での C_{trough} が測定されていない場合や測定された C_{trough} が全て治療範囲 ($10-20 \mu\text{g/mL}$) を外れていた場合は、ベイズ推定法 (bayesian estimation : BE) を用いて、定常状態での C_{trough} を治療範囲内に維持するために必要な VCM 投与量を計算した。BE による解析には、SHIONOGI-VCM-TDM E-edition ver. 2.04 ソフトウェア (塩野義製薬株式会社、日本) を使用し⁶⁶⁾、VCM の母集団薬物動態パラメータは Rodvold らの報告値を用いた⁶⁷⁾。

5. 決定木分析

再帰的パーティショニングに基づく決定木分析は、JMP ver. 14.2.0 (SAS Institute Inc., NC, USA) を用いて行った。単変量ロジスティック回帰分析で有意となった因子を決定木分析に含めた。また、ノード内の患者数が 20 未満になった段階で分割を停止した。

6. フローチャートの構築と検証

解析群から得られた最終的な決定木に基づいて、高用量 VCM が必要な患者を特定するためのフローチャートを構築した。その後、検証群にフローチャートを適用し、感度、特異度、陽性的中率 (positive predictive value : PPV)、陰性的中率 (negative predictive value : NPV)、陽性尤度比 (positive likelihood ratio : PLR)、陰性尤度比 (negative likelihood ratio : NLR) を計算した。

7. 統計解析

解析群と検証群、高用量および標準用量群間の患者特性を比較するために、連続変数には対応のない t 検定またはマン・ホイットニーの U 検定を用い、カテゴリー変数にはカイ二乗検定を用いた。

単変量および多変量ロジスティック回帰分析を用いて、高用量患者を予測する潜在的な因子を特定した。過去の報告において VCM の C_{trough} が低値 ($\leq 10 \mu\text{g/mL}$) となることに関連する因子を単変量解析に含め、有意となった因子を決定木分析での予測因子として使用した。同時に、単変量解析で $P < 0.1$ となった因子を多変量ロジスティック回帰分析（ステップワイズ法）に含め、その結果を決定木分析の結果と比較した。説明変数の独立性を確保するために、各説明変数間におけるピアソンの相関係数を調べることで、多重共線性を確認した。

すべての有意性検定は両側検定であり、 $P < 0.05$ を統計的に有意とした。決定木分析を除く本研究の統計解析は、SPSS ver. 24.0 (IBM, Armonk, NY) を用いて実施した。

第3節 結果

1. 患者の背景情報

研究期間中に VCM の投与を受け、適格基準を満たした 371 人の患者のうち、272 人が研究対象として抽出された。272 人の患者のうち、146 人が解析群（高用量群： $n=49$ 、標準用量群： $n=97$ ）、126 人が検証群（高用量群： $n=50$ 、標準用量群： $n=76$ ）に割り当てられた（図 7）。表 5 に解析群および検証群に割り当てられた患者の特徴を示した。検証群の SCr および eCCr が解析群よりも有意に高かったが、他の項目は同様の結果であった。年齢、BW、BMI、初回 TDM までの日数、初回の C_{trough} 、診療科、想定される感染部位に有意差はなかった。BE は解析群の 59 人（40.4%）および検証群の 62 人（49.2%）にそれぞれ適用した。

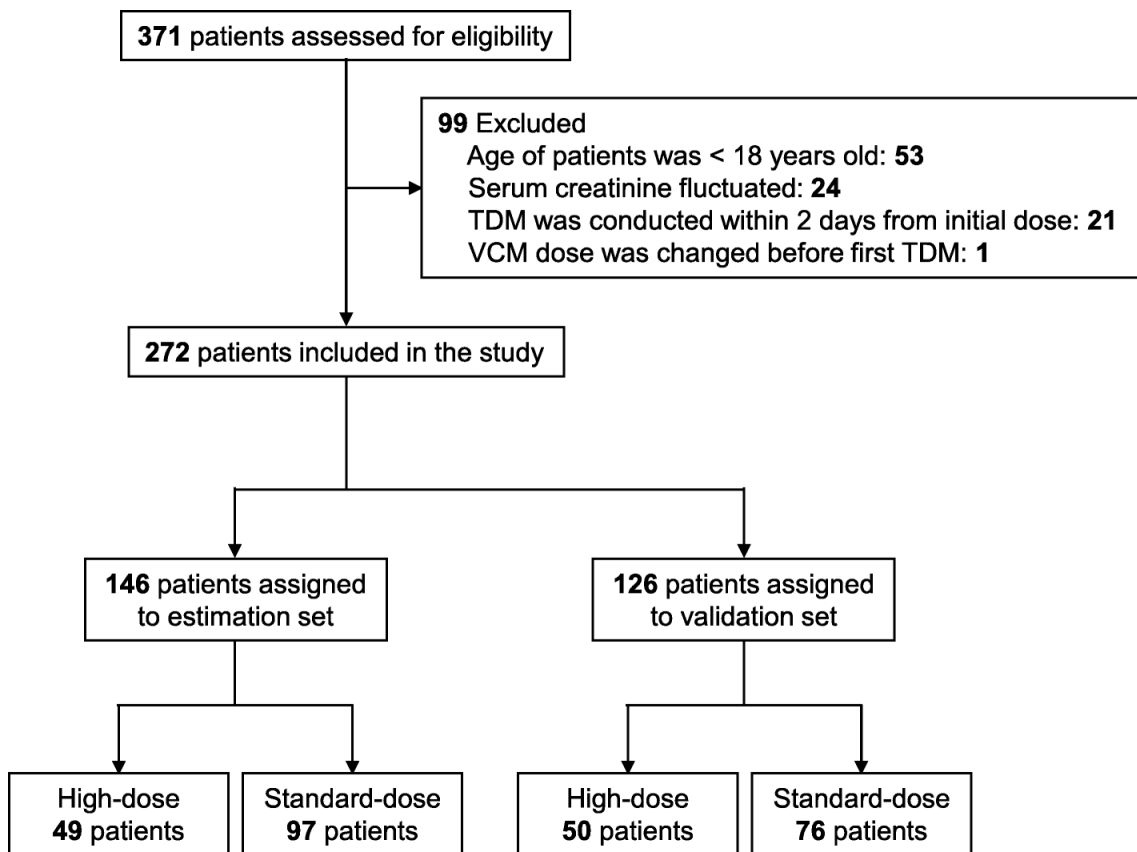


図 7. 患者選択のフローチャート

表 5. 解析群と検証群における患者背景

Characteristics		Estimation set (n=146)	Validation set (n=126)	P value
Male, n (%)		96 (65.8)	74 (58.7)	0.233
Age [years] ^a		60.7 ± 15.0	57.8 ± 17.8	0.146
BW [kg] ^a		58.3 ± 12.9	56.6 ± 14.1	0.615
BMI [kg/m ²] ^a		21.9 ± 3.9	21.5 ± 4.8	0.459
SCr [mg/dL] ^a		0.69 ± 0.23	0.63 ± 0.24	0.025
eCCr [mL/min] ^a		95.9 ± 43.8	109.6 ± 60.3	0.034
Initial VCM dose				0.049
> 2 g/day	n ^b	11 (10/1/0)	19 (17/2/0)	
	range [g/day]	2.5-4	2.25-3.75	
= 2 g/day	n ^b	108 (0/107/1)	77 (0/77/0)	
	range [g/day]	NA ^d	NA ^d	
< 2 g/day	n ^b	27 (1/19/7)	30 (2/23/5)	
	range [g/day]	1-1.6	0.5-1.5	
Days until First TDM [days] ^c		4 (2-7)	3 (2-6)	0.334
First C _{trough} [μg/mL] ^a				
All patients		13.0 ± 6.0	12.1 ± 5.4	0.185
> 2 g/day		13.2 ± 3.5	13.6 ± 4.1	0.821
= 2 g/day		13.3 ± 6.1	11.6 ± 5.5	0.056
< 2 g/day		11.8 ± 6.6	12.3 ± 5.7	0.743
BE conducted, n (%)		59 (40.4)	62 (49.2)	0.146
Clinical department, n				0.890
Hematology		27	19	
Gastroenterology		13	10	
Cardiology		12	12	
Orthopedics		11	9	
Neurosurgery		12	15	
Cardiac surgery		9	5	
Other		62	56	
Suspected infection sites, n				0.246
CRBSI		25	27	
FN		25	16	
SSI		24	20	

Pneumonia	12	10
Peritonitis	10	1
Cholangitis	9	6
UTI	6	4
Cellulitis	5	5
Others	30	37

^a データは平均値±標準偏差で示す。

^b 括弧内の数字は、投与間隔が左からそれぞれ 8 時間、12 時間、その他の患者数を示す。

^c データは中央値（範囲）で示す。

^d 2 g/day 群の全患者が一様に 2 g/day の VCM を投与されたため該当なし。

2. 単変量および多変量ロジスティック回帰分析

表 6 に、解析群に割り当てられた患者の特徴をまとめた。高用量群と標準用量群との間で年齢、BW、BMI、SCr、および eCCr に有意差が認められた。各因子間におけるピアソンの相関係数を求めたところ、BW と BMI の間に強い正の相関 ($r=0.842$) が観察された。多重共線性のリスクを確認するために、BW と BMI をそれぞれ別々に多変量ロジスティック回帰分析に投入したが、結果は同じであり、年齢と eCCr が高用量群に対する独立した因子として抽出された。

表 6. 解析群における単変量・多変量ロジスティック回帰分析

Characteristics	All patients (n=146)	High-dose (n=49)	Standard-dose (n=97)	P value	
				Univariate	Multivariate
Male, n (%)	96 (65.8)	31 (63.3)	65 (67.0)	0.653	
Age [years] ^a	60.7 ± 15.0	52.0 ± 15.2	65.0 ± 12.9	< 0.001	0.020
BW [kg] ^a	58.3 ± 12.9	63.1 ± 13.7	55.8 ± 11.9	0.002	-
BMI [kg/m ²] ^a	21.9 ± 3.9	23.1 ± 4.3	21.3 ± 3.5	0.011	-
SCr [mg/dL] ^a	0.69 ± 0.23	0.62 ± 0.19	0.73 ± 0.24	0.003	-
eCCr [mL/min] ^a	95.9 ± 43.8	123.0 ± 40.4	82.2 ± 38.9	< 0.001	0.001
Initial VCM dose, n ^b				< 0.001	
> 2 g/day	11 (10/1/0)	11 (10/1/0)	0 (0/0/0)		
= 2 g/day	108 (0/107/1)	34 (0/34/0)	74 (0/73/1)		
< 2 g/day	27 (1/19/7)	4 (1/2/1)	23 (0/17/6)		
Day until first TDM [days] ^c	4 (2-7)	3 (2-7)	4 (3-6)	0.213	
First C _{trough} [μg/mL] ^a					
All patients	13.0 ± 6.0	8.2 ± 3.8	15.5 ± 5.5	< 0.001	
> 2 g/day	13.3 ± 3.5	13.3 ± 3.5	-	-	
= 2 g/day	13.3 ± 6.1	6.8 ± 2.1	16.3 ± 4.9	< 0.001	
< 2 g/day	11.8 ± 6.7	5.8 ± 3.5	12.8 ± 6.5	0.047	
BE conducted, n (%)	59 (40.4)	33 (67.3)	26 (26.8)	< 0.001	

^a データは平均値±標準偏差で示す。 ^b 括弧内の数字は、投与間隔が左からそれぞれ 8 時間、12 時間、その他の患者数を示す。

^c データは中央値（範囲）で示す。

3. 決定木分析

決定木分析による高投与量群の予測とカットオフ値の推定を図 8 に示した。評価された 4 つの要因（年齢、BW、SCr、および eCCr）のうち、年齢と eCCr が有意な予測因子として特定され、これらの結果は多変量ロジスティック回帰分析（表 6）の結果と一致した。最終的に年齢と eCCr を使用した 4 つのサブグループ（サブグループ 1、3、5、および 6）に分類された（図 8）。JMP ソフトウェアは、サブグループ 1、3 および 5、6 の患者をそれぞれ標準用量群および高用量群として自動的に分類した。解析群の感度、特異度、PPV、NPV、PLR、および NLR は、それぞれ 69.4、89.7、77.3、85.3%、6.74、および 0.34 であった（表 7）。

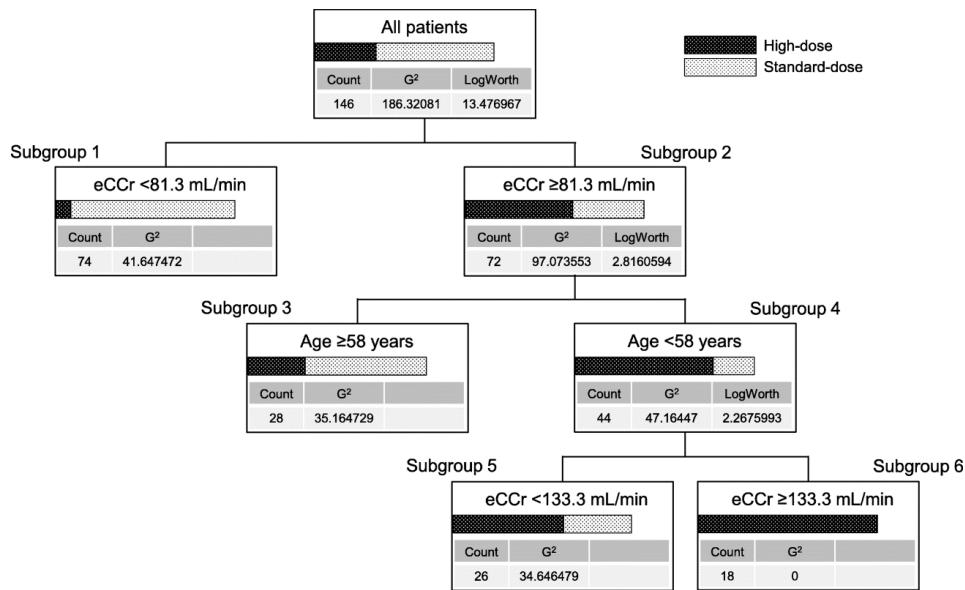


図 8. 決定木分析による高投与量群の予測とカットオフ値の推定

3つの層と2つの予測因子（年齢とeCCr）を持つ決定木分析の結果を示した。分割のカットオフ値は、LogWorthを最大化することによって決定される。G²値は各サブグループのランダム性を示す（G²=0は完全な適合を意味する）。決定木分析の結果、eCCrが予測因子のトップで、年齢がそれに続くことが明らかになった。

表 7. 決定木分析に基づく解析群の分割表

		Decision flowchart		
		High-dose	Standard-dose	Total
Observed	High-dose	34	15	49
	Standard-dose	10	87	97
	Total	44	102	146

感度 : 69.4%、特異度 : 89.7%、PPV : 77.3%、NPV : 85.3%、PLR : 6.74、NLR : 0.34。

4. フローチャートの構築と検証

決定木分析の結果に基づいて、eCCr と年齢を基にした実用的なフローチャートを構築した (図 9)。決定木分析のサブグループ 4 (eCCr が 81.3 mL/min 以上で年齢が 58 歳未満の患者) において、JMP ソフトウェアのアルゴリズムに基づき、133.3 mL/min を閾値としてサブグループ 5 および 6 にさらに分割したが (図 8)、フローチャートでは、簡便性を重視しサブグループ 4 で分割を止めた。

次に、フローチャートを検証群に適用した。検証群の患者背景を、表 5 および表 8 に示した。検証群における高用量および標準用量群間で、年齢、BW、SCr、CCr、および初期 VCM 投与量に有意差が認められた (表 8)。これらの結果は、解析群内で示された結果と同様であった。このフローチャートの検証群に対する感度、特異度、PPV、NPV、PLR、および NLR は、それぞれ 76.0、85.5、77.6、84.4%、5.24、および 0.28 であった (表 9)。

START

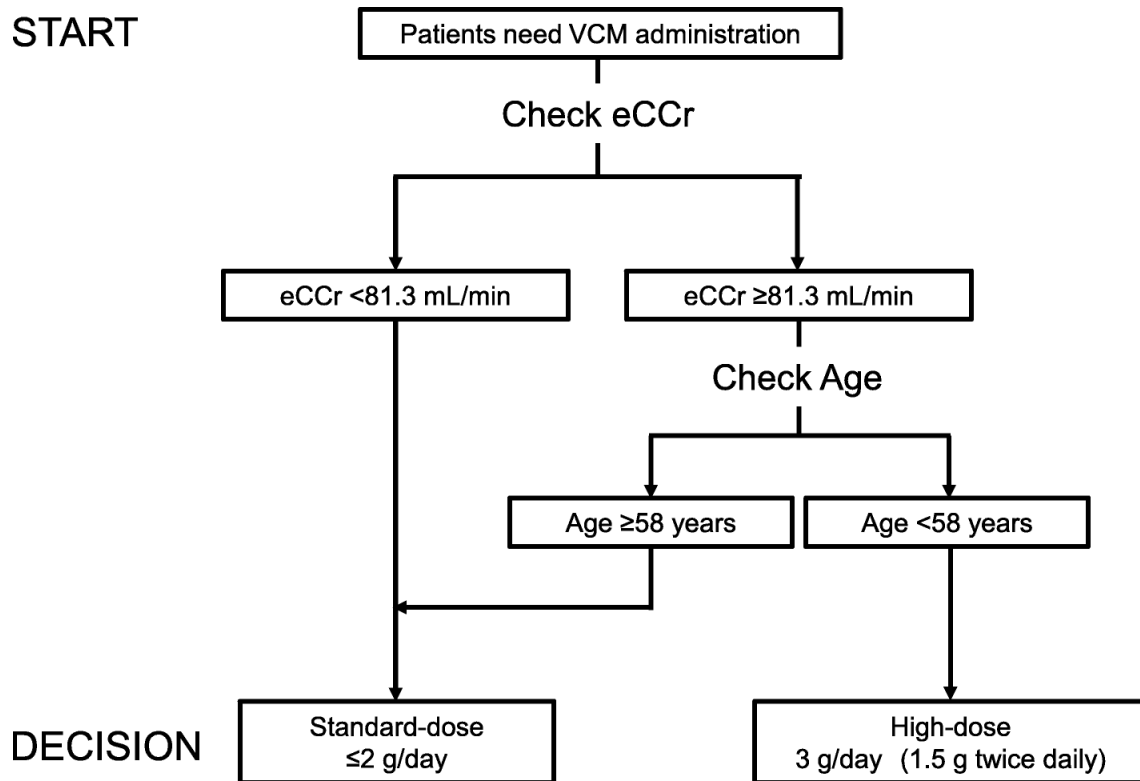


図9. 高用量VCMが必要な患者を選択するためのフローチャート

本フローチャートは、eCCrが50 mL/min以上の患者に使用するために作成した。年齢が58歳未満でeCCrが81.3~133.3 mL/minの患者は、3 g/日のVCMを投与された場合、年齢が58歳未満でeCCrが133.3 mL/minを超える患者よりも過量投与のリスクが高い。したがって、このような患者には、患者の状態に応じて2 g/日の投与が考慮される。

表 8. 検証群の患者背景

Characteristics	All patients (n=126)	High-dose (n=50)	Standard-dose (n=76)	P value
Male, n (%)	74 (58.7)	25 (50.0)	49 (64.5)	0.331
Age [years] ^a	57.8 ± 17.8	46.5 ± 14.6	65.1 ± 15.5	< 0.001
BW [kg] ^a	56.6 ± 14.1	60.8 ± 15.1	53.9 ± 12.7	0.009
BMI [kg/m ²] ^a	21.5 ± 4.8	22.5 ± 5.7	20.9 ± 4.0	0.096
SCr [mg/dL] ^a	0.63 ± 0.24	0.54 ± 0.20	0.69 ± 0.25	< 0.001
eCCr [mL/min] ^a	109.6 ± 60.3	145.8 ± 56.4	85.9 ± 50.3	< 0.001
Initial VCM dose, n ^b				< 0.001
> 2 g/day	19 (17/2/0)	16 (14/2/0)	3 (3/0/0)	
= 2 g/day	77 (0/77/0)	29 (0/29/0)	48 (0/48/0)	
< 2 g/day	30 (2/23/5)	5 (1/4/0)	25 (1/19/5)	
Days until first TDM [days] ^c	3 (2 – 6)	3 (3 – 5)	3 (2 – 6)	0.962
First C _{trough} [μg/mL] ^a				
All patients	12.1 ± 5.4	8.5 ± 4.2	14.4 ± 4.8	< 0.001
> 2 g/day	13.6 ± 4.1	13.0 ± 4.0	16.8 ± 4.0	0.140
= 2 g/day	11.6 ± 5.5	6.8 ± 2.1	14.6 ± 4.8	< 0.001
< 2 g/day	12.3 ± 5.7	4.6 ± 2.1	13.9 ± 4.9	< 0.001
BE conducted, n (%)	62 (49.2)	30 (60.0)	32 (42.1)	0.049

^a データは平均値±標準偏差で示す。 ^b 括弧内の数字は、投与間隔が左からそれぞれ 8 時間, 12 時間, その他の患者数を示す。

^c データは中央値 (範囲) で示す。

表 9. 決定木分析に基づく検証群の分割表

		Decision flowchart		
		High-dose	Standard-dose	Total
Observed	High-dose	38	12	50
	Standard-dose	11	65	76
	Total	49	77	126

感度 : 76.0%、特異度 : 85.5%、PPV : 77.6%、NPV : 84.4%、PLR : 5.24、NLR : 0.28。

第4節 考察

本研究では、年齢と eCCr を基に、高用量 (3 g/日) の VCM が必要とされる患者を予測するための簡易的なフローチャートを開発した。本フローチャートを検証群に適用したところ、高い精度で高用量の VCM が必要とされる患者を予測できることを確認した。本研究の対象者では、36.4% (99/272) の患者が高用量群に分類された。この結果から、eCCr 50 mL/min 以上の患者の 36.4% が、標準用量の VCM (2 g/日) で治療されると、用量不足 (すなわち、 C_{trough} 10 $\mu\text{g/mL}$ 未満) になる可能性がある。

牧らは、eCCr が 50 mL/min 以上の患者のうち 31% が、標準用量の VCM (2 g/日) の投与後、 C_{trough} 10 $\mu\text{g/mL}$ に達しなかったと報告している¹⁴⁾。また、Rosini らは、平均 BW (87 kg) を基に 2.6 g/日の投与量に相当する 15 mg/kg の VCM を 12 時間ごとに投与し、36 時間のタイミングにおいて、約 40% の患者で C_{trough} が 10 $\mu\text{g/mL}$ に達しなかったことを報告している⁶⁸⁾。eGFR が 90 mL/min/1.73m² 以上の患者を対象とした研究でも、同様の結果が報告されている⁶⁹⁾。これらの結果は、本研究の結果と一致しており、多くの患者で C_{trough} を 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上にするために高用量の VCM が必要であることを示している。

本研究において、年齢は eCCr が 81.3 mL/min 以上の患者でのみ有意な予測因子であった (図 8)。年齢と C_{trough} 低値の関係を示すいくつかの報告がある。Revilla らは、65 歳未満で eCCr が 60 mL/min を超える重症患者に対して、2 g/日の VCM を投与した場合、目標とする PK/PD パラメータ ($\text{AUC}_{24}/\text{MIC} > 400$) を達成した患者は 33.4% に留まったことを報告している⁷⁰⁾。また、石井らは < 50 歳が C_{trough} 低値のリスク因子であったと報告している⁷¹⁾。しかし、eCCr に依存して年齢の影響が異なることは、本研究が初めて見出した結果である。eCCr に依存して年齢の影響が異なる根底にあるメカニズムは不明であるが、eCCr が高い高齢者の腎機能の過大評価が部分的に関与している可能性がある。過去の研究では、高齢者では筋肉量の減少によりクレアチニン産生が減少し、その結果、SCr から算出される eCCr が実際の腎機能を過大評価する傾向があると示されている⁷²⁾。eCCr が 81.3 mL/min 以上の高

年齢患者における SCr 低値は、腎機能の増加よりも筋肉量の減少を反映している可能性があり、これらの患者の eCCr と実際の腎機能との乖離は eCCr が 81.3 mL/min 未満の患者よりも大きいと考えられる。

解析群と検証群では患者背景にいくつかの違いがあったが（表 5）、検証群における PPV と NPV はそれぞれ 77.6%と 84.4%であり、解析群の値（77.3%および 85.3%）と同程度の結果であった。この結果は、本研究で開発されたフローチャートの予測性の高さと頑健性を示唆している。今井らの報告と比較すると⁵⁷⁾、本研究のフローチャートは、過大投与のリスクが高く（22.7% vs 15.8%）、過少投与のリスクが低い（14.7% vs 33.5%）。用量を過大評価する理由は不明であるが、サブグループ 5（58 歳未満、eCCr 81.3–133.3 mL/min の患者）が一様に高用量群として分類されたことが一つの可能性として考えられる。実際、サブグループ 5（年齢 < 58 歳、CCr 81–133 mL/min）の患者を標準用量と判断した場合、PPV と NPV はそれぞれ 86.2%（過大投与のリスクが 13.8%）と 74.2%（過少投与のリスクが 25.8%）に変わり、今井らの報告で示された結果に近づいた（表 10）。VCM の用量を過大評価することにより、急性腎障害（acute kidney injury : AKI）のリスクが上昇する可能性があるが、本研究で示したフローチャートを日常臨床に適用したときの AKI のリスクは不明である。そのため、VCM 投与患者の中で、特に予測性が低いサブグループ 5 に分類される患者に我々のフローチャートを適用する際には、過剰投与を避けるために慎重な検討が必要である。図 8 に示すように、サブグループ 5 の高用量および標準用量の患者の割合はそれぞれ 61.5%と 38.5%であった。すなわち、サブグループ 5 に分類される患者に対して一様に VCM 3 g/日が選択された場合、約 40%の患者が過剰投与のリスクにさらされる可能性がある。したがって、サブグループ 5 の患者には、患者の背景（例：脱水症状、カルシニューリン阻害剤、アミノグリコシド、PIPC/TAZ などの腎毒性のある薬剤との併用）に応じて、2 g/日の用量を検討する必要がある。さらに、VCM に関連した AKI は、初回投与から 4 日目以降に発生する傾向があることが報告されているため^{73, 74)}、治療開始 3~4 日目に TDM を実施し、用量を

調整することで、AKI のリスクを最小限に抑えることが期待できる。

本研究では、過去の研究に基づいて、治療的 C_{trough} を $10 - 20 \mu\text{g/mL}$ と定義した⁵⁰⁻⁵²⁾。しかし、最新の IDSA ガイドラインでは、腎毒性のリスクを最小限に抑えるため、 $15 \mu\text{g/mL}$ を超えた C_{trough} は推奨されなくなっている⁴⁹⁾。また、Oda らは最近、 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の患者で AUC_{24} を $400 - 560$ に維持するために必要な推定 C_{trough} は $9.3 - 14.8 \mu\text{g/mL}$ であると報告している⁷⁵⁾。これらの最近の報告を考慮すると、 $C_{\text{trough}} 10 - 15 \mu\text{g/mL}$ は、 $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ の予測指標としての臨床的価値があると考えるが、 $C_{\text{trough}} 15 - 20 \mu\text{g/mL}$ は AKI のリスクを増加させる可能性があり、避けるべきである。一方で、本研究において、高用量群に分類された患者の平均 C_{trough} は、推定群と検証群の両方で 2 g/日 の投与量に対して $6.8 \mu\text{g/mL}$ であった。したがって、投与量を 3 g/日 に増やしても、 C_{trough} は依然として $10 - 15 \mu\text{g/mL}$ の範囲内に制御できると推定される。仮に 3 g/日 で投与したとしても、 C_{trough} が $10 - 15 \mu\text{g/mL}$ に留まれば、AKI のリスクは低いと考えられるため、我々のフローチャートで高用量群として分類された患者には、VCM 3 g/日 が推奨される (図 9)。日常臨床では、VCM 1 g を 8 時間ごと (1 日 3 回) または 1.5 g を 12 時間ごと (1 日 2 回) が、VCM の投与の容易さと投与単位 (0.5 g/バイアル) を考慮した投与方法である。しかし、薬物動態学の原理に基づくと、1 日 2 回の投与 (1.5 g/12 時間ごと) は、1 日 3 回の投与 (1 g/8 時間ごと) よりも C_{trough} が低くなるため、 1.5 g/12 時間ごと を選択する方が安全であると思われる。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究は単施設の後ろ向き観察研究であるため、意図しない選択バイアスが存在する可能性があり、結果の妥当性は前向き研究で確認していくべきである。第二に、本研究では臨床的な有効性や安全性は評価していない。しかし、高用量患者 ($\text{VCM} > 2 \text{ g/日}$) の平均 C_{trough} が $15 \mu\text{g/mL}$ 未満 (解析群では $13.3 \pm 3.5 \mu\text{g/mL}$ 、検証群では $13.0 \pm 4.0 \mu\text{g/mL}$ (表 6,8)) であったことから、腎毒性のリスクは許容範囲内であると考えられる。第三に、診療録から敗血症の診断が困難であったため、決定木分析において、敗血症を C_{trough} の予測因子として評価できていない点が挙げられる。そのため、敗血症の影

響を加味した追加調査が今後の研究で必要となる。第四に、高用量群と標準用量群を識別するために、BE を患者の半数に対して適用したことが挙げられる。しかし、本研究に含まれる患者は eCCr が 50 mL/min 以上であり、治療開始後少なくとも 3 日後に最初の C_{trough} が測定されていたことから、BE の結果は信頼性があると考えられる。第五に、本研究に含まれる患者はローディングドーズを受けていないことが挙げられる。本研究では定常状態の C_{trough} を使用しているため、ローディングドーズを受けた患者にも 2 回目の投与から本フローチャートを適用可能と考えるが、ローディングドーズを受けた患者に適用した時の予測性能を示すにはさらなる研究が必要である。

表 10. サブグループ 5 を標準用量群として判断した時の検証群の分割表

		Decision flowchart		
		High-dose	Standard-dose	Total
Observed	High-dose	25	25	50
	Standard-dose	4	72	76
	Total	29	97	126

感度 : 50.0%、特異度 : 94.7%、PPV : 86.2%、NPV : 74.2%、PLR : 9.43、NLR : 0.53。

第5節 小括

本章では、eCCrが50 mL/min以上の患者を対象に、高用量（>2 g/日）のVCMが必要な患者を予測する因子を特定し、そのカットオフ値を決定することを目的に検討を行った。また、カットオフ値に基づいた簡易的なフローチャートを開発し、そのフローチャートの有用性を検証群のデータを用いて評価した。その結果、eCCrと年齢を用いたフローチャートの開発に成功した。本フローチャートは、eCCrが50 mL/min以上の患者においてVCMの用量不足の回避に貢献すると考えられる。

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

第1節 緒言

Enterococcus は腸管内の常在菌であるが、免疫不全患者を中心に重篤な感染症を引き起こすことがある¹⁹⁾。*Enterococcus* 菌血症に関連する死亡率は、20–40%であると報告されている⁷⁶⁻⁷⁸⁾。European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) データベースによると、*Enterococcus faecium* (*E. faecium*) 菌血症の症例数は、2002年から2008年の間に急速に増加し、年間増加率は19.3%であったことが報告されており、*E. faecium* 菌血症に対する適切な治療の重要性が高まっている⁷⁹⁾。

E. faecium は感受性の違いでVCMに耐性の*E. faecium* (vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* : VREF) とGSEFの主に2つに分けられ、特にVREFの頻度は国によって大きな差がある(米国:>70%⁸⁰⁾、ヨーロッパ:16.8%⁸¹⁾、韓国:34.0%⁸²⁾、日本:1.4%⁸³⁾)。これまでに、*E. faecium* 菌血症に対する抗菌薬の有効性に関して多くの報告があるが、そのほとんどは米国からの報告で、VREFに焦点を当てている⁸⁴⁾。これに対して、アジアやヨーロッパで*E. faecium* 菌血症の症例の大半を占めるGSEF菌血症における、抗菌薬治療の有効性についてのエビデンスは不十分である^{81, 85)}。

質の高いエビデンスは不足しているものの、VCMは医師の経験やPK/PD理論、および*in vitro*での活性に基づいて、GSEF菌血症治療の標準薬とされている^{20, 21)}。しかし、VCMは腎毒性の頻度が高いことが知られている²²⁾。実際、最近のメタ解析では、VCMと非グリコペプチド系抗MRSA薬との比較で、VCMに関連するAKIの相対リスクは2.45であったことが報告されている²²⁾。LZDとDAPも、GSEF菌血症の治療薬候補になるが^{86, 87)}、これらの抗菌薬はVREF菌血症治療の有効性に関して相反する結果が報告されており^{86, 88, 89)}、GSEF菌血症の治療薬として臨床で実際に使用できるかは議論の余地がある。また、これら

の抗菌薬には特徴的な ADR があり、LZD では血小板減少症、DAP ではクレアチンホスホキナーゼ上昇が報告されている⁹⁰⁾。したがって、VCM に代わる効果的で安全な代替薬が求められている。

TEIC は VCM よりも *Enterococcus* に対する *in vitro* 活性が高く、消失半減期が長い²³⁾ため 1 日 1 回の投与が可能であることから、ヨーロッパおよび日本を含むアジア太平洋地域で広く使用されている²³⁾。メタ解析では、TEIC は MRSA 感染症の治療において VCM と同等の有効性を持つだけでなく、VCM よりも腎毒性が低いことが報告されている²⁵⁾。また、過去の後ろ向き研究では、*Enterococcus* による感染性心内膜炎の治療において、TEIC の有用性が示されている²⁴⁾。しかし、この研究はサンプルサイズが小さく、*Enterococcus faecalis* 感染症が半数以上を占めていた。さらに、事後解析では、GSEF 菌血症の臨床転帰に関して TEIC と VCM の間に有意差は認められなかったが、検出力が不十分であり、かつ安全性についても評価していないという欠点があった²⁶⁾。我々の知る限り、GSEF 菌血症の治療において、TEIC の有効性と安全性を、十分な検出力を持つ非劣性コホート研究で VCM と比較した報告は存在しない。

本研究では、GSEF 菌血症の治療において、TEIC が VCM に対して有効性の面で非劣性、腎毒性の面で優性であると仮定し、この仮説を検証することを目的とした。

第 2 節 方法

1. 倫理的配慮

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理審査委員会の承認を受け実施した（承認番号：2529）。情報公開はオプトアウト方式で行い、各患者からの書面によるインフォームド・コンセントは省略した。また、本研究は 1964 年のヘルシンキ宣言およびその後改訂された倫理基準に従って実施した。

2. 研究デザイン

本研究は、2009年4月1日から2021年9月30日までの期間で、GSEF菌血症の治療におけるTEICの有効性と安全性をVCMと比較した後ろ向き非劣性コホート研究である。当院において、研究期間中のBC陽性患者リストから、少なくとも1回GSEFが陽性となった患者を抽出した。対象は18歳以上かつBCでGSEFが1回以上陽性となり、少なくとも48時間TEICまたはVCMによる治療を受けた患者とした。GSEF菌血症は、アンピシリン耐性かつTEICおよびVCM感受性の*E. faecium*が1回以上のBCで陽性となり、かつ先行研究に基づき想定される感染部位に対応する感染の徴候および症状がある場合と定義した^{86, 91)}。また、複数菌感染を有する患者も対象とした。GSEF菌血症の複数の治療がある患者では、最初のエピソードのみを対象とした。本研究では、すべての適格基準を満たす全集団と、治療効果に関連しない理由で抗菌薬が切り替えられた患者を除外したサブ集団の2つの集団を設定した。

3. データ収集

以下の臨床情報と患者背景を診療録から収集した：年齢、性別、身長、BW、感染の区分（市中感染または院内感染）、PIPC/TAZまたは他の腎毒性薬の併用、ICU入室の有無、合併症、Charlson Comorbidity Index (CCI)、Pitt菌血症スコア、および検査データ（SCr、血清アルブミン、ヘモグロビン、血清全ビリルビン、血液尿素窒素（blood urea nitrogen : BUN）、C反応性タンパク質（c-reactive protein : CRP）、および白血球（white blood cell : WBC）、好中球絶対数（absolute neutrophil count : ANC）および血小板数）。これらの臨床情報と患者背景は、GSEF陽性となった最初のBCが採取された日またはその直前の日に記録されたデータを使用した。市中感染と院内感染は、GSEF陽性となったBCが最初に採取された日を起点として、それぞれ入院48時間以内、48時間以降として定義した。eGFRは、日本腎臓学会が推奨している計算式を用いて計算した⁹²⁾。好中球減少症は、ANCが500 cells/mm³未満と

定義した⁹³⁾。免疫不全は、GSEF 陽性の最初の BC が得られる前の 30 日間に、がん化学療法、放射線療法、カルシニューリン阻害剤あるいはコルチコステロイドを含む免疫抑制剤が投与された患者として定義した⁸⁷⁾。菌血症の感染源は、微生物学のおよび臨床的基準に基づいて診断した⁹¹⁾。治療期間は TEIC または VCM が投与された期間として定義した。感染源のコントロール（例：内視鏡的逆行性胆管膵管造影、経皮経肝胆道ドレナージ、および中心静脈カテーテルの除去）は、治療中に実施されたあらゆる処置やドレナージまたはデブリードマンとして定義した。さらに、VCM および TEIC の定常状態の C_{trough} (VCM または TEIC の開始後少なくとも 3 日後に測定) を、AUC の代替指標として収集した。VCM および TEIC の目標 C_{trough} は、ガイドラインの推奨に従って、それぞれ 10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 15–30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定した^{13,94)}。当院の抗菌薬適正使用ガイドラインでは、VCM がグリコペプチド感受性菌による感染症の第一選択薬として推奨されているが、TEIC も VCM の代替薬として制限なく推奨されている。したがって、TEIC または VCM の選択は、主治医の裁量に委ねられた。当院では、腎機能に応じた抗菌薬投与量ガイドを作成しており、腎機能正常患者に対して次の投与量が推奨されている（VCM は初回ローディングとして 20–25 mg/kg で投与し、その後 1000 mg/body の維持用量を投与する。TEIC は、腎機能に関係なく、ローディングとして最初の 2 日間に 8–10 mg/kg を 3 回投与し、3 日目以降は 1 日 1 回、6 mg/kg を投与する。）。ただし、実際の投与量は主治医の裁量によって決定された。TEIC または VCM の用量は、TDM を実施し薬剤師が日常業務の範囲で調整を行った。抗菌薬治療の適切性は、陽性の BC が採取された後 24 時間以内に、同定されたすべての微生物に対して感受性のある抗菌薬が静脈内投与された症例として定義した^{95,96)}。

4. 微生物学的検査

BC 検体は、BACTEC FX システム (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD, USA) を使用して処理した。BC から分離された *Enterococcus* 属は、MALDI Biotyper 1.0 (Bruker

Daltonics, Bremen, Germany) を使用して *E. faecium* と同定した。アンピシリン、LZD、TEIC、VCM に対する抗菌薬の感受性は、MicroScan Walkaway System (Beckman Coulter Japan、東京、日本) を用いて検査し、Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) (M100-S26) の定めた判定基準に従って判別した⁹⁷⁾。複数菌感染は、同じ BC から *E. faecium* 以外の微生物が 1 つ以上分離され、かつ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の定義に基づきコンタミネーションの症例を除外した血流感染症と定義した⁹¹⁾。

5. 有効性アウトカム

本研究の主要有効性アウトカムは、GSEF 菌血症に対する TEIC または VCM 治療終了時の臨床的成功とした。臨床的成功は、診断時に存在した感染徴候または症状の改善および治療終了時に追加の抗菌薬が必要でないことと定義した^{86,87)}。具体的には、感染徴候または症状の改善には、解熱 (体温 <37.5°C)、悪寒・戦慄の消失、血圧の上昇、および疼痛緩和が含まれた。

副次的有効性アウトカムは、陽性となった BC 採取日から 14 日目の臨床的成功、微生物学的成功 (定義: GSEF 菌血症の治療開始後に採取された最後の BC が陰性もしくは BC が繰り返されなかった場合は臨床的成功)、30 日および 90 日間の全死亡率 (定義: 最初の GSEF 陽性の BC 採取日からそれぞれ 30 日および 90 日以内のあらゆる原因による死亡)、院内死亡率 (定義: 入院中に発生したあらゆる原因による死亡)、研究期間中の再入院、および最初の GSEF 陽性の BC 採取日から 90 日以内の再入院とした。すべてのアウトカムは、盲検化されていない感染症を専門とする薬剤師が評価した。

6. 安全性アウトカム

主要安全性アウトカムは、KDIGO 基準に基づいて診断された AKI の発生割合と定義した。具体的には、TEIC または VCM 投与後の基準値から 7 日以内に SCr が 1.5 倍以上増加、

または 48 時間以内に ≥ 0.3 mg/dL 増加と定義した⁹⁸⁾。副次的安全性アウトカムは、1) TEIC または VCM 投与中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が ≥ 90 U/L またはアラニンアミノトランスフェラーゼ値が ≥ 126 U/L (≥ 3 倍の上限閾値に相当) として定義した肝障害の発症割合⁹⁹⁾、2) GSEF 菌血症に対する TEIC または VCM の使用と関連が証明または疑われる ADR の発症とした⁸⁶⁾。

7. 統計解析

カテゴリー変数は、パーセンテージで表示し、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて比較した。連続変数は、中央値 (IQR) で表示し、マン・ホイットニーの U 検定を用いて比較した。TEIC 群と VCM 群の患者背景における潜在的な交絡因子を調整するために、TEIC もしくは VCM の選択に関連していると考えられる 46 因子の傾向スコア (propensity score : PS) を多変量ロジスティック回帰分析で算出し (表 11)、その後の一般化線形モデル (generalized liner model : GLM) に含めた¹⁰⁰⁾。

主要有効性アウトカムは、全集団とサブ集団で評価し、他の副次的アウトカムは全集団でのみ評価した。主要有効性アウトカムの分析では、非劣性の直感的な理解を可能にするために、調整済み絶対効果差を、確率分布に二項分布、リンク関数に identity を指定した GLM を用いて評価した。調整済み絶対効果差の推定に用いた GLM は、従属変数として臨床的成功、独立変数に抗菌薬選択 (VCM または TEIC)、PS、感染源コントロール、抗菌薬治療の適切性、および複数菌感染症を指定し解析した。主要安全性アウトカム (AKI の発症割合) は、多変量ロジスティック回帰分析 (すなわち、確率分布に二項分布、リンク関数に logit を指定した GLM) を用いて評価した。多変量ロジスティック回帰分析は、従属変数として AKI 発症、独立変数に抗菌薬選択 (VCM または TEIC)、PS および VCM の C_{trough} (≥ 15 または < 15 $\mu\text{g/mL}$) を指定し解析した⁵⁵⁾。

有効性アウトカムは、非劣性を確認するために $P=0.025$ の片側検定で評価した。*E. faecium*

菌血症の治療に関する非劣性試験のエビデンスが不足していたため、*Staphylococcus aureus* の菌血症治療に関する過去の非劣性試験を参考に、非劣性マージンを絶対値 20%に設定した¹⁰¹⁾。本研究では、有効性の差の 95%CI の下限値が 20%以内であった場合に非劣性とした。また事後解析として、有効性の差の 95%CI の下限値を 10%とした評価も行った。事前のサンプルサイズ設計として、両群の臨床成功割合を 75%と仮定し¹⁰²⁾、統計的な検出力が 80%となるためには各群に 74 人が必要であると推定した。安全性アウトカムの解析は両側検定で行い、 $P < 0.05$ を統計的に有意とした。すべての統計解析は、JMP ver. 14.2.0 (SAS Institute Inc., NC, USA) を使用した。

表 11. PS の算出に用いた多変量ロジスティック回帰分析による係数と 95%CI

Variables	Coefficients (95%CI)	P value
Male sex	0.46 (-0.34 – 1.29)	0.27
Age (years)	0.03 (-0.01 – 0.08)	0.13
Height (cm)	0.03 (-0.05 – 0.11)	0.41
BW (kg)	0.01 (-0.05 – 0.06)	0.80
ICU stay	0.71 (-0.32 – 1.79)	0.18
Hospital acquired infection	-0.15 (-0.86 – 0.53)	0.66
Charlson Comorbidity Index	0.11 (-0.09 – 0.32)	0.27
Pitt bacteremia score	-0.23 (-0.57 – 0.1)	0.18
Hemodialysis	3.42 (0.82 – 6.37)	0.02
Hypertension	-0.11 (-0.86 – 0.63)	0.78
Chemotherapy	0.69 (-0.13 – 1.61)	0.11
Chronic obstructive pulmonary disease	-0.89 (-2.15 – 0.22)	0.13
WBC count ($\times 10^3$ cells/ μ L)	0.12 (-0.16 – 0.43)	0.42
Neutrophil count ($\times 10^3$ cells/ μ L)	-0.12 (-0.48 – 0.2)	0.47
SCr (mg/dL)	1.04 (-0.07 – 2.38)	0.09
Serum albumin level (mg/dL)	1.67 (0.53 – 2.95)	0.01
Hemoglobin (g/dL)	-0.28 (-0.61 – 0.03)	0.09
Total bilirubin (mg/dL)	-0.07 (-0.2 – 0.04)	0.25
BUN (mg/dL)	-0.01 (-0.04 – 0.03)	0.78
Neutropenia	-1.68 (-3.91 – -0.03)	0.08
Immunosuppressed state	-0.83 (-1.6 – -0.13)	0.02
Platelet count ($\times 10^3$ / μ L)	-0.03 (-0.08 – 0.02)	0.24
CRP (mg/dL)	0 (-0.11 – 0.1)	0.93
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0 (-0.02 – 0.02)	0.82
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	0.28 (-1.2 – 1.82)	0.71
Angiotensin II receptor blockers	0.14 (-0.72 – 1.04)	0.76
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	-1.08 (-1.87 – -0.4)	0.004
Piperacillin/tazobactam	-0.73 (-1.31 – -0.2)	0.01
Sulfamethoxazole-trimethoprim	-0.26 (-1.33 – 0.9)	0.64
Aminoglycosides	1.56 (-0.26 – 3.52)	0.10
Liposomal amphotericin B	0.43 (-0.98 – 1.87)	0.56
Allopurinol	1.41 (0.19 – 2.82)	0.03

Calcineurin inhibitors	-0.52 (-1.41 – 0.34)	0.24
Methotrexate ^a	10.46 (-14160.82 – 14181.73)	1
Antiviral drugs	0.12 (-0.66 – 0.91)	0.76
Chemotherapeutic agents	-0.2 (-1.34 – 0.96)	0.73
Vasopressor	-1.7 (-3.27 – -0.38)	0.02
Diuretics	0.19 (-0.37 – 0.78)	0.51
Contrast media	0.33 (-0.21 – 0.91)	0.24
Hepatobiliary	-0.3 (-2.11 – 1.46)	0.72
Intravascular catheter	0.43 (-1.51 – 2.33)	0.64
Febrile neutropenia	2.85 (0.47 – 5.52)	0.02
Intra-abdominal	-0.8 (-2.68 – 1.04)	0.37
Surgical site	-0.52 (-2.52 – 1.42)	0.58
Unknown	0.34 (-2.12 – 3.27)	0.80
Others ^b	reference	-

^a テイコプラニン群では n=0 のため不安定。

^b 呼吸器感染症 (2 例)、尿路感染症 (1 例)。

第3節 結果

1. 患者背景

E. faecium 菌血症患者 223 人を同定し、うち 164 人 (TEIC 群 : 74 人、VCM 群 : 90 人) が全集団に割り当てられた ((図 10)。全集団から、ADR (15 例) または静注から経口投与への切り替え (10 例) が理由で抗菌薬を変更した患者を除外し、139 人 (TEIC 群 : 64 人、VCM 群 : 75 人) がサブ集団に割り当てられた。全集団における患者背景を表 12 に示した。TEIC 群の eGFR は、VCM 群よりも有意に低かった (60.0 vs 81.8 mL/min/1.73 m²、 $P=0.006$)。また、PIPC/TAZ やカルシニューリン阻害剤の併用は、TEIC 群で VCM 群よりも有意に高かった (PIPC/TAZ : 54.1% vs 34.4%、 $P=0.017$ 、カルシニューリン阻害薬 : 43.2% vs 18.9%、 $P=0.001$)。菌血症の感染源は、両群間で有意差はなかった。また、統計学的に有意でないものの、複数菌感染は TEIC 群で VCM 群よりも多い傾向があった (31.1% vs 17.8%、 $P=0.071$)。VCM の MIC 値は、両群のすべての *E. faecium* 株で 2 µg/mL 以下であった。一方、TEIC の MIC 値は、VCM 群の 1 株 (MIC = 8 µg/mL) を除いて 4 µg/mL 以下であった。TEIC 群の治療期間の中央値は、VCM 群よりも有意に長く (18 vs 14 日、 $P<0.001$)、感染源のコントロールは、TEIC 群で VCM 群よりも多かった (79.5% vs 61.6%、 $P=0.016$)。

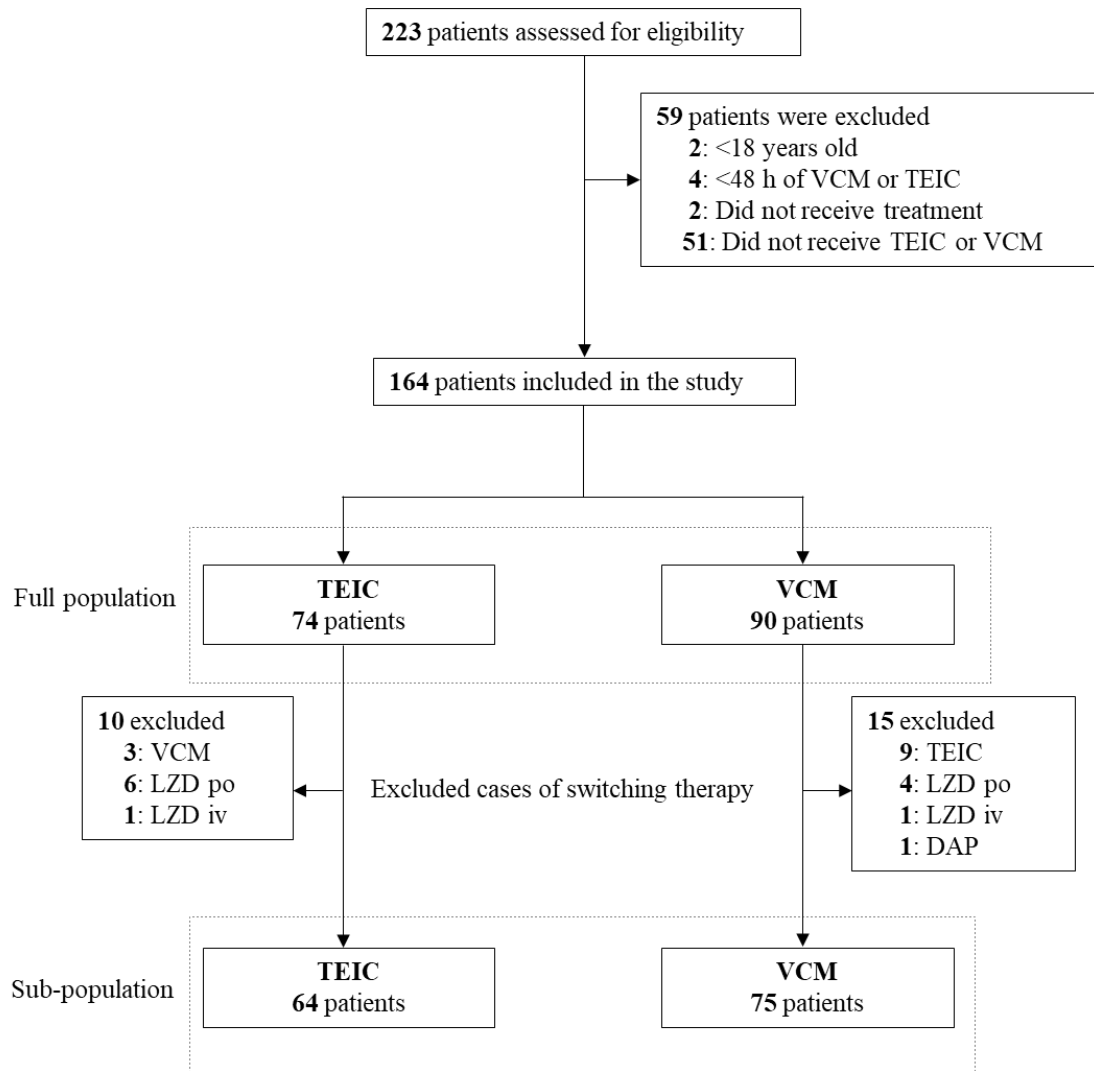


図 10. 患者選択のフローチャート

主要有効性アウトカムは全集団（Full-population）とサブ集団（Sub-population）の2つのコホートで評価した。その他のアウトカムは全集団のみで評価した。

表 12. 患者背景

Characteristic	TEIC (n=74)	VCM (n=90)	P value
Male sex*	48 (64.9)	63 (70.0)	0.506
Age (years)*	61 (52 – 72)	69 (55 – 77)	0.054
Height (cm)*	163 (156 – 171)	163 (155 – 168)	0.445
BW (kg)*	60 (48 – 67)	53 (46 – 63)	0.045
BMI	21.8 (19.5 – 24.7)	20.2 (18.2 – 23.4)	0.071
ICU stay*	19 (25.7)	18 (20.0)	0.454
Hospital acquired infection ^{a,*}	61 (82.4)	76 (84.4)	0.833
Charlson Comorbidity Index*	4 (3 – 6)	4 (3 – 7)	0.738
Pitt bacteraemia score*	1 (0 – 3)	1 (0 – 3)	0.811
Haemodialysis*	3 (4.1)	4 (4.4)	1.00
Hypertension*	21 (28.4)	31 (34.4)	0.500
Chemotherapy*	13 (17.8)	27 (30.0)	0.099
Chronic obstructive pulmonary disease*	4 (5.4)	4 (4.4)	1.00
WBC count ($\times 10^3$ cells/mm ³)*	8.1 (5.3 – 12.1)	8.0 (3.0 – 12.3)	0.572
Neutrophil count ($\times 10^3$ cells/mm ³)*	6.2 (3.6 – 10.9)	5.9 (1.4 – 10.5)	0.584
SCr (mg/dL)*	0.96 (0.66 – 1.42)	0.70 (0.56 – 0.96)	0.002
Serum albumin level (mg/dL)*	2.9 (2.5 – 3.2)	2.4 (2.1 – 2.9)	< 0.001
Haemoglobin (g/dL)*	8.6 (7.6 – 9.9)	8.9 (7.7 – 10.2)	0.574
Total bilirubin (mg/dL)*	1.6 (0.9 – 3.1)	1.2 (0.6 – 2.9)	0.042
BUN*	20.4 (14.1 – 36.7)	15.4 (11.3 – 25.2)	0.014
Neutropenia ^{b,*}	10 (13.5)	18 (20.0)	0.303
Immunosuppressed state ^{c,*}	46 (62.2)	46 (51.1)	0.206
Platelet count ($\times 10^3$ /mm ³)*	10.9 (4.5 – 20.2)	14.9 (3.6 – 24.0)	0.538
CRP (mg/dL)*	6.0 (2.6 – 8.9)	6.8 (3.0 – 12.6)	0.080
eGFR (mL/min/1.73 m ²)*	60.0 (41.6 – 88.4)	81.8 (59.0 – 101.6)	0.006
Nephrotoxins			
Angiotensin-converting enzyme inhibitors*	2 (2.7)	4 (4.4)	0.691
Angiotensin II receptor blockers*	6 (8.1)	10 (11.1)	0.603
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*	14 (18.9)	15 (16.7)	0.837
PIPC/TAZ*	40 (54.1)	31 (34.4)	0.017
Sulfamethoxazole-trimethoprim*	4 (5.4)	10 (11.1)	0.264
Aminoglycosides*	2 (2.7)	4 (4.4)	0.691
Liposomal amphotericin B*	5 (6.8)	6 (6.7)	1.00

Allopurinol*	2 (2.7)	7 (7.8)	0.187
Calcineurin inhibitors*	32 (43.2)	17 (18.9)	0.001
Methotrexate*	0 (0.0)	2 (2.2)	0.502
Antiviral drugs*	17 (23.0)	17 (18.9)	0.565
Chemotherapeutic agents*	6 (8.1)	6 (6.7)	0.77
Vasopressor*	11 (14.9)	8 (8.9)	0.327
Diuretics*	40 (54.1)	37 (41.6)	0.119
Contrast media*	35 (47.3)	43 (47.8)	1.00
Source of infection			
Hepatobiliary*	41 (55.4)	39 (43.3)	
Intravascular catheter*	11 (14.9)	16 (17.8)	
FN*	2 (2.7)	16 (17.8)	
Intra-abdominal*	12 (16.2)	9 (10.0)	0.056
Surgical site*	6 (8.1)	5 (5.6)	
Unknown*	1 (1.4)	3 (3.3)	
Others*, d	1 (1.4)	2 (2.2)	
Polymicrobial infections	23 (31.1)	16 (17.8)	0.071
Appropriateness of therapy	51 (68.9)	50 (55.6)	0.08
VCM MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
≤ 2	74 (100)	90 (100)	1.00
TEIC MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
≤ 4	74 (100)	89 (98.9)	
> 4	0 (0)	1 (1.1)	1.00
Duration of therapy	18 (13.8 – 29.3)	14 (9 – 19.3)	< 0.001
Source control ^e	58 (79.5)	53 (61.6)	0.016
Length of hospital stay	63.5 (33 – 101.3)	46.5 (25.8 – 93.3)	0.165
VCM C _{trough} ($\mu\text{g/mL}$)			
None	-	3 (3.3)	-
< 10	-	23 (25.6)	-
10 – 20	-	50 (55.6)	-
> 20	-	14 (15.6)	-
TEIC C _{trough} ($\mu\text{g/mL}$)			
None	2 (2.7)	-	-
< 15	21 (28.4)	-	-
15 – 30	45 (60.8)	-	-
> 30	6 (8.1)	-	-

データは指定のない限り、連続変数は中央値 (IQR)、カテゴリー変数は n (%) で示した。

^a 入院 48 時間以降の菌血症。

^b 好中球減少は $ANC = 500/mm^3$ 未満と定義。

^c 菌血症前 1 ヶ月以内に化学療法 (40) および/または免疫抑制薬 (コルチコステロイド (79)、シクロスポリン/タクロリムス (97)) を使用。

^d 呼吸器感染 (2)、尿路感染 (1)。

^e 切開、ドレナージ、デブリードマン (内視鏡的逆行性胆管膵管造影、経皮経肝胆道ドレナージ、中心静脈カテーテルの抜去を含む)。

*これらの変数は傾向スコアの算出に使用した。

2. 有効性アウトカム

表 13 に全集団の有効性アウトカムを示した。主要有効性アウトカムは、TEIC 群で 64.9% (48/74)、VCM 群で 48.9% (44/90) であった ($P = 0.057$)。TEIC 群と VCM 群の 30 日死亡率は、それぞれ 9.5% (7/74)、20.0% (18/90) であった ($P = 0.081$)。一方、他の有効性アウトカムは、両群間で同程度の結果であった。

図 11 に GLM 解析で評価した主要有効性アウトカムの調整後の絶対効果差を示した。全集団における、調整後の絶対効果差は 9.9% (95%CI : -0.9 - 20.0%、 $P = 0.07$) で、95%CI の下限は予め設定された非劣性マージンの-20%以内であり、TEIC は VCM に対して非劣性であることが示された。さらに、サブ集団においても TEIC は VCM に非劣性であった (調整後の絶対効果差 8.0%、95%CI : -4.3 - 20.4%、 $P = 0.21$)。

図 12 および図 13 に、全集団における副次的有効性アウトカムの調整後の絶対効果差とリスク差を示した。すべての副次的アウトカムの 95%CI の下限は、予め設定された非劣性マージンの-20%以内であった。

また、事後解析として、有効性の差の 95%CI の下限値を 10%で比較した結果、主要有効性アウトカムおよび副次的アウトカム (菌血症後 90 日以内の再入院を除く) において、TEIC は VCM に対して非劣性であった (図 14 - 16)。

3. 安全性アウトカム

表 14 に示すように、AKI の発生率は TEIC 群で VCM 群よりも有意に低く (TEIC 群 : 8.1% (6/74)、VCM 群 : 24.4% (22/90)、 $P = 0.006$)、TEIC の使用は AKI リスクを低下させる独立した因子であった (調整後のオッズ比 : 0.242、95%CI : 0.068 - 0.864、 $P = 0.029$) (表 15)。一方、他の副次的安全性アウトカムの発生割合は両群間で同様の結果であった (表 14)。

表 13. 有効性アウトカム

Outcome	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微生物学的成功とは、治療中に採取された BC が陰性、または BC が繰り返されなかった場合、臨床的成功が得られたことと定義した。

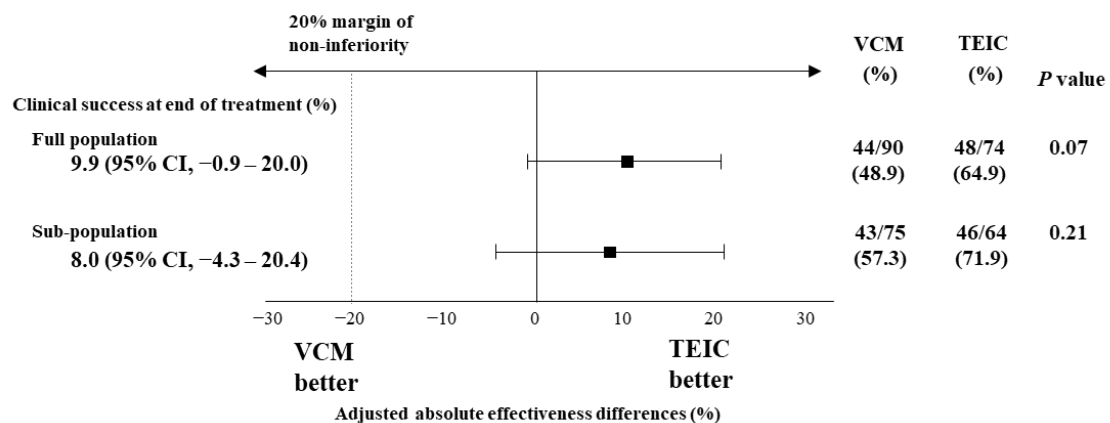


図 11. 主要有効性アウトカムにおける調整済み絶対効果差

塗りつぶした四角と横線はそれぞれ点推定値と 95%CI を示す。点線の縦線は非劣性マージン 20%を示す。

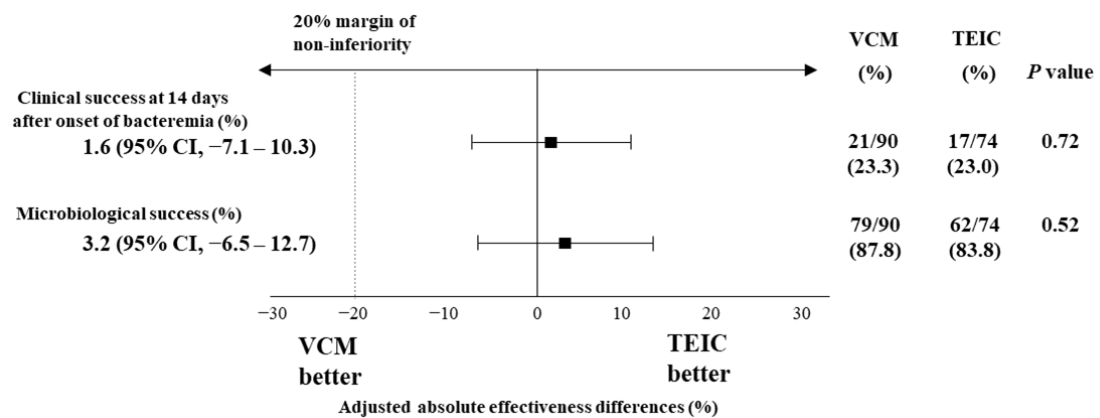


図 12. 副次的有効性アウトカムにおける調整済み絶対効果差

塗りつぶした四角と横線はそれぞれ点推定値と 95%CI を示す。点線の縦線は非劣性マージン 20%を示す。

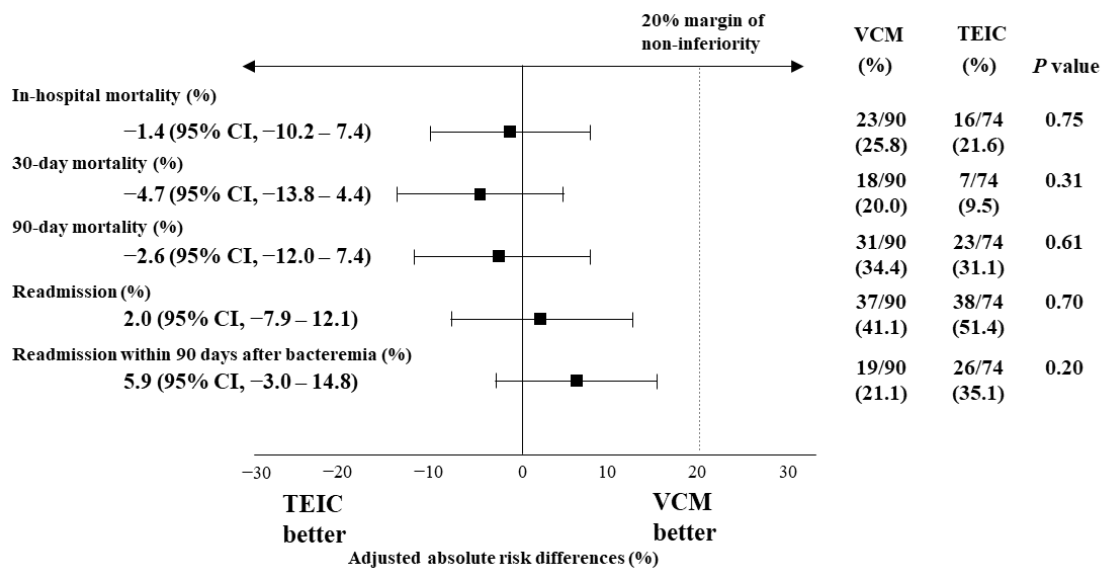


図 13. 死亡率と再入院率における調整済み絶対リスク差

塗りつぶした四角と横線はそれぞれ点推定値と 95%CI を示す。点線の縦線は非劣性マージン 20%を示す。

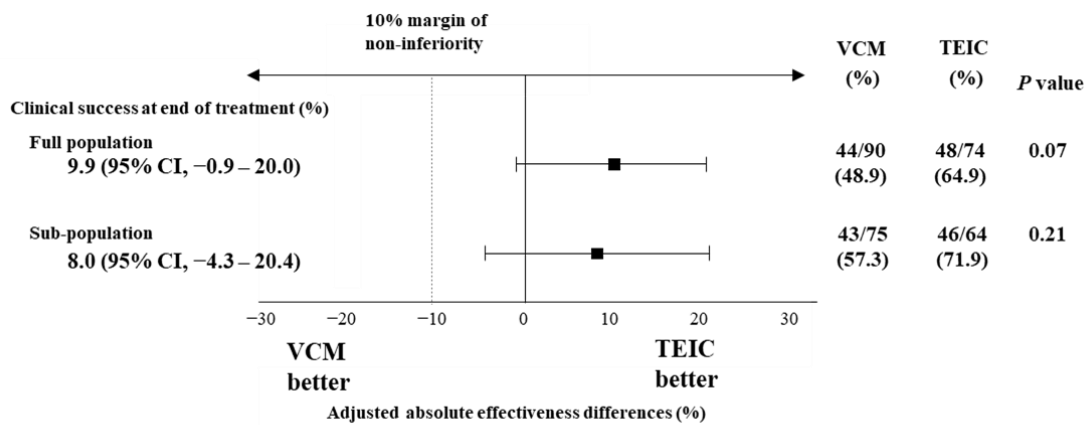


図 14. 主要有効性アウトカムにおける調整済み絶対効果差（非劣性マージン 10%）

塗りつぶした四角と横線はそれぞれ点推定値と 95%CI を示す。点線の縦線は非劣性マージン 10%を示す。

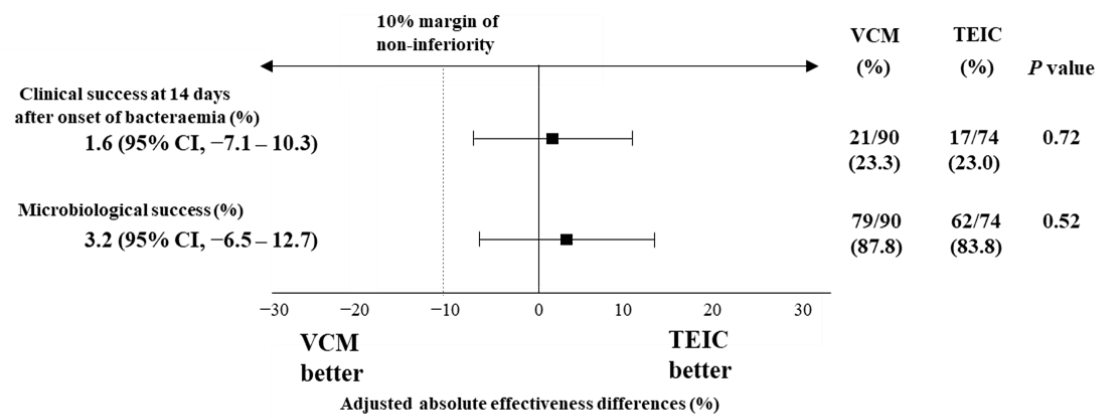


図 15. 副次的有効性アウトカムにおける調整済み絶対効果差（非劣性マージン 10%）

塗りつぶした四角と横線はそれぞれ点推定値と 95%CI を示す。点線の縦線は非劣性マージン 10%を示す。

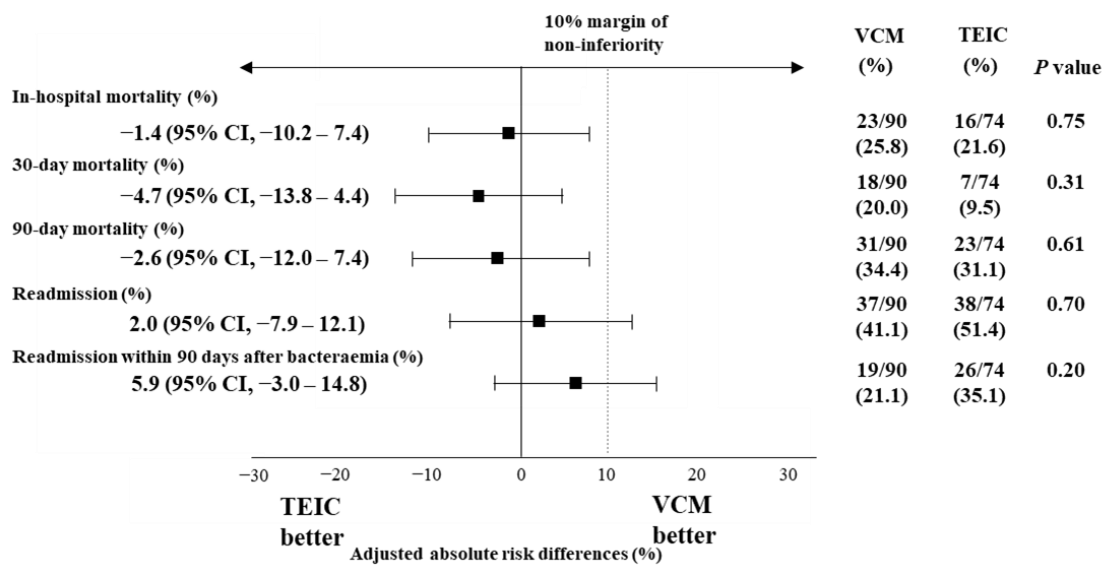


図 16. 死亡率と再入院率における調整済み絶対リスク差（非劣性マージン 10%）

塗りつぶした四角と横線はそれぞれ点推定値と 95%CI を示す。点線の縦線は非劣性マージン 10%を示す。

表 14. 安全性アウトカム

Outcomes	TEIC	VCM	P value
Primary Safety Outcome			
AKI, <i>n</i> (%)	6/74 (8.1)	22/90 (24.4)	0.006
Secondary Safety Outcomes			
Liver injury, <i>n</i> (%)	4/74 (5.4)	7/90 (7.8)	0.756
Others adverse events, <i>n</i> (%)	3/74 (4.1) ^a	6/90 (6.7) ^b	0.515

^a 薬疹 (2)、血小板減少 (1)。

^b AKI の定義を満たさない血清クレアチニン上昇 (2)、注射部位の疼痛 (1)、薬疹 (1)、薬剤熱 (1)、アルカリホスファターゼ上昇 (1)。

表 15. AKI に対する多変量解析 (全集団)

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

第4節 考察

本研究では、GSEF 菌血症の治療において TEIC が VCM に対して有効性の面で非劣性であり、かつ TEIC の AKI の発生割合は VCM よりも有意に低かったことを明らかにした。これらの知見は、TEIC が GSEF 菌血症の治療において VCM に代わる安全で有用な選択肢であることを示唆している。

TEIC 群と VCM 群において、治療成功率は 64.9%および 48.9%、30 日死亡率は 9.5%および 20.0%であった。Echeverria-Esnal らは、GSEF 菌血症に対するグリコペプチド系抗菌薬の治療成功率は 46.4%であったと報告している⁸⁷⁾。また、過去のいくつかの臨床研究において、30 日死亡率は 18%から 35.0%の範囲であった^{26, 96)}。これらの研究と比較すると、本研究では治療成功率が高く、30 日死亡率が低かった。先行研究と比較した治療成功率の差は、患者背景の違いに起因している可能性がある。本研究の対象となった患者の半数は、治療失敗のリスクが比較的低い肝胆道系感染による菌血症であった^{24, 95)}。また、本研究の対象者の Pitt 菌血症スコアの中央値は低値であり（中央値 1、IQR0 – 3）（表 12）、さらに、67.7%（111/164）が治療成功率を高める外科的処置を受けており、これらが治療成功率の向上につながったと考える。また、先行研究では TEIC および VCM の血中濃度について明確な記述がないため比較はできないが、本研究において治療域下限（TEIC C_{trough} 15 $\mu\text{g/mL}$ 、VCM C_{trough} 10 $\mu\text{g/mL}$ ）を上回った割合は TEIC、VCM とともに 70%程度と高く、有効濃度の達成率が予後に影響した可能性もある。

PS を用いた交絡因子の調整後も、TEIC の VCM に対する非劣性が示された。Laura Escolà-Vergé らは、TEIC が腸球菌による感染性心内膜炎治療の代替薬になると報告している²⁴⁾。しかし、この研究は n 数が少ない上、VCM との比較研究ではなく、また *E. faecalis* が半数以上を占めていた。本研究は、GSEF 菌血症の治療において十分な検出力を持つ非劣性コホート研究であり、これらの欠点に対処した。最近、Ha らは、本研究結果と同様、GSEF 菌血症の治療において、TEIC と VCM の有効性に有意差がないことを報告しているが²⁶⁾、我々

の研究では適切な検出力を持つ非劣性コホート研究として検証した点が特徴である。さらに、治療効果とは関係のない理由で抗菌薬を切り替えた患者を除外したサブ集団を置き、TEIC と VCM の有効性を比較したことにより、VCM の ADR による治療効果への影響を排除することができた。サブ集団の解析においても、TEIC は VCM に対して非劣性であることが確認され (図 11)、すべての副次的アウトカムも VCM に対して非劣性であることが示された。本研究結果は、GSEF 菌血症治療における TEIC の有効性について新たなエビデンスを提供するものであると考える。非劣性研究を実施する際には、事前に有効性の割合と非劣性マージンを設定することが重要である。過去の報告を踏まえ¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾、本研究においては 20%の非劣性マージンと 75%の有効性が適切であると考え、GSEF 菌血症に対するグリコペプチド系抗菌薬の有効率は議論の余地があり、最適な非劣性マージンは確立されていない。そこで、非劣性マージン 10%とした事後解析も実施した。事後解析においても、菌血症後 90 日以内の再入院を除き、TEIC は VCM に対して非劣性であったが (図 14-16)、検出力が十分でない点には注意を要する。GSEF 菌血症の治療において、TEIC の有効性をさらに明らかにするためには、今後、サンプルサイズを増やし、非劣性マージンを狭くした研究が必要である。統計的に有意ではないが、治療成功率は TEIC 群で高い傾向にあった (表 13)。これは、以下の患者背景の違いによる可能性がある: 1) 治療失敗のリスクが比較的低いとされる肝胆道感染⁹⁵⁾が TEIC 群でより多かった (55.4% vs 43.3%、 $P=0.056$)、2) TEIC 群において外科的処置の実施割合が高かった (79.5% vs 61.6%、 $P=0.016$)、3) 適切な経験的療法を受けた患者の割合が TEIC 群で VCM 群より高かった (68.9% vs 55.6%、 $P=0.080$)。また、本研究では治療終了時の臨床的成功が評価されたため、治療期間も有効性の評価に影響を与えた可能性がある。表 12 に示したように、TEIC 群では VCM 群よりも治療期間が有意に長く (18 日 vs 14 日、 $P<0.001$)、TEIC 群の有効性が過大評価された可能性がある。TEIC 群において治療期間が長かった理由は、一般的に長期治療を要する腹腔内感染症や手術部位感染症の患者の割合が多くを占めていたためと考える (16.2% vs 10%、 $P=0.056$)。実際、

腹腔内感染症の患者では、他の感染症に比べて治療期間が長かった(23日 vs 15日、 $P=0.017$)。両群で治療期間の中央値は14日を超えていたことから、本研究結果は、腸球菌による合併症のないCRBSI(7~14日)や胆管炎(14日)など、治療期間が比較的短い感染症の患者に直接適用できない可能性がある点に注意を要する^{105,106}。

また、本研究ではTEICおよびVCMの血中濃度も評価した結果、最初の C_{trough} の達成率は両群で同程度の値であった(60.8% vs 55.6%) (表12)。しかし、VCM群の患者の25.6%が治療濃度域を下回る C_{trough} であった。先行研究では、VCMの $AUC/MIC \geq 389$ が死亡率の低下と関連していることが報告されている¹⁰⁷。同研究では、 $AUC/MIC \geq 389$ および < 389 の患者群で、VCMの C_{trough} がそれぞれ12.0および8.4 $\mu\text{g/mL}$ であった。これらの先行研究の結果を考慮すると、VCM群では $C_{trough} \leq 10 \mu\text{g/mL}$ の患者が約25%存在したことにより、VCM群の治療成功率を過小評価した可能性がある。VCMもしくはTEIC濃度が治療成功率に与える影響は、更なるPK/PD研究で明らかにする必要がある。

もう一つの重要な知見は、TEIC群のAKIの発生率が、VCM群よりも有意に低かったことである(8.1% vs 24.4%)。先行研究においても、TEICはVCMと比較してAKIの発生率が低いことが報告されている。例えば、TEICとVCMの安全性を比較したメタ解析では、TEICはVCMよりもAKIのリスクが低いことが示されている(相対リスク0.44)²⁵。また他の腎毒性をもつ薬剤との併用が、VCMおよびTEICに関連したAKIのリスクを高めることが知られている。特にPIPC/TAZの併用は、VCMに関連したAKIのリスク因子であることが報告されている¹⁰⁸。本研究では、TEIC群においてVCM群よりも有意にPIPC/TAZを多く併用していたが、AKIの発生率はTEIC群の方がVCM群よりも有意に低かった(表12および表14)。この結果は、TEICを投与した患者では、PIPC/TAZ併用の影響が小さかったことを示唆している。実際、先行研究では、TEICとPIPC/TAZの併用は、他の抗緑膿菌活性を持つ β -ラクタム系抗菌薬との併用に比べて、AKIのリスク増加と関連がなかったことが示されている¹⁰⁹。GSEFは肝胆道系および腹腔内感染を引き起こす重要な病原体であり、

グラム陰性桿菌に対処するために、PIPC/TAZ が経験的または標的治療としてしばしばグリコペプチド系抗菌薬と併用される。したがって、PIPC/TAZ の併用頻度が多い肝胆道系および腹腔内感染の治療において、TEIC は AKI のリスクを低減する点で VCM よりも優位であると考えられる。一方で、PIPC/TAZ 以外の代表的な腎毒性薬剤の使用も、PS の算出に取り入れたが、全ての腎毒性のある薬剤の使用を PS に含まれていない。そのため、本研究において、未測定 of 腎毒性のある薬剤との併用が AKI のリスクを高める可能性がある¹¹⁰⁾。さらに、脱水、アルブミン尿、糖尿病などの患者要因も AKI のリスクを高める可能性がある¹¹⁰⁾。そのため、これらの未測定交絡因子の影響を今後の研究で明らかにしていく必要がある。また、本研究において、過敏症反応を起こした患者は TEIC 群で 0 人、VCM 群で 1 人のみだったが、過去の研究では VCM がヒスタミン放出によるレッドネック症候群を引き起こすことが報告されている¹¹¹⁾。一方で、TEIC は VCM と比較して投与時の過敏症反応のリスクが低いと報告されているため¹¹²⁾、TEIC は投与時の過敏症反応のリスクを低減する点でも、VCM よりも優位性があると考えられる。

本研究の結果は重要な臨床的意義を持つが、いくつかの限界がある。まず、本研究では、46 の因子を使用して PS を計算し、多変量解析に含めることで VCM 群と TEIC 群の患者背景を調整したが、非ランダム化研究であるため、未測定交絡因子の影響を完全に排除することはできず、それらが VCM と TEIC の有効性と安全性に影響を与えた可能性がある。第二に、臨床的成功を主要有効性アウトカムとして評価したが、その定義は主観的であるため、後ろ向き、非盲検化の研究においては情報バイアスを引き起こす可能性がある。しかし、副次的有効性アウトカムである死亡率や再入院などの客観的指標においても、TEIC は VCM に対して非劣性であったことから、研究結果の頑健性は高いと考えられる。第三に、本研究は単施設の大学病院で行われた研究であるため、異なる特性を持つ患者に対して一般化できるとは限らない。特に、本研究の患者の半数以上が免疫抑制状態にあった点は他施設で適用する際に注意すべきである。第四に、AKI の発生率は、定義によって異なる可能性がある

る。本研究では、最も新しい AKI の定義である KDIGO 基準を用いたが、Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal failure (RIFLE) 基準および Acute Kidney Injury Network (AKIN) 基準が用いられている研究もある¹¹³⁾。しかし、KDIGO 基準は、RIFLE 分類や AKIN 分類よりも院内死亡率の予測能が高いと報告されているため、AKI の評価において最も適切であると考えられる¹¹⁴⁾。第五に、MIC 値に関しては当院で採用している同定・薬剤感受性パネル自動測定装置で検査された濃度範囲での値であるため、正確な MIC 値ではない。そのため、GSEF に対する正確な MIC 値と臨床的有効性との関連は明らかでなく、今後の PK/PD 研究が必要である。以上のような限界はあるものの、本研究は、GSEF 菌血症の治療において、TEIC の有効性と安全性を VCM と比較した最初の非劣性研究である。本研究結果は、GSEF 菌血症の治療において TEIC の有用性を支持するエビデンスになると考えられる。

第5節 小括

本章では、GSEF 菌血症の治療において、TEIC が VCM に対して有効性の面で非劣性、腎毒性の面で優性であると仮定し、この仮説を検証することを目的に非劣性比較研究を実施した。その結果、TEIC は VCM に対して GSEF 菌血症の治療において非劣性であることを明らかにし、さらに AKI の発生率は TEIC 使用患者で有意に低かった。したがって、GSEF 菌血症の治療において、TEIC は VCM の代替薬として有用であると考えられる。

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、第 1 章では、抗 MRSA 薬使用患者を対象とした PAF 導入が de-escalation までの時間に及ぼす影響を評価した。その結果、抗 MRSA 薬使用患者に対する PAF の導入は、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示した。続いて第 2 章では、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。本フローチャートを活用することで、腎機能正常患者に対する VCM の過小投与を回避することが可能となり、VCM による治療成績向上に貢献できると考えられる。最後に第 3 章では 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研究を行い、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。GSEF 菌血症の治療において、TEIC は VCM と比較して安全で有用な代替薬になることが期待される。これら 3 つの成果は、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に貢献するものと期待される。

一方で、第 1 章で示した PAF の効果は人的資源に大きく影響されることが報告されており¹¹⁵⁾、より効率的な PAF の実施が求められている。我々は過去に、経口第 3 世代セファロスポリン系薬の適正使用を推進するために、包括的な教育的介入に加え、“Handshake stewardship”と呼ばれる手法を用いた標的介入の有用性を報告している¹¹⁶⁾。“Handshake stewardship”は、処方医師への対面式フィードバックにより処方医との信頼関係を築き、診療科が主体となって抗菌薬適正使用に取り組むことを支援する手法である¹¹⁷⁾。この手法を抗 MRSA 薬に対する PAF に応用することで、より効率的な PAF の実施と更なる de-escalation の推進が期待される。また、近年 MALDI-TOF MS および PCR 法を含む迅速診断検査などが臨床に導入され、検体採取から菌名同定、感受性判定までの時間が大きく短縮している。

これら最新機器を活用した PAF の実施と臨床的アウトカムの関係についても今後の検討課題である。

また、第 3 章では GSEF 菌血症に対する TEIC の有効性と安全性を示したが、TEIC の PK/PD パラメータ (AUC/MIC) と治療効果の関係およびその目標値は明らかになっておらず、GSEF 菌血症に対する投与量設計は MRSA に対する投与法を外挿して行われているのが現状である。菌種が異なると目標とする PK/PD パラメータが異なる例があることから¹¹⁸⁾、GSEF 菌血症においても最適とする PK/PD パラメータは MRSA とは異なる可能性があり、より最適な AUC/MIC を明らかにする必要がある。現在、我々は GSEF 菌血症患者を対象に、TEIC の AUC/MIC と治療効果との関係を明らかにするとともに、最適な AUC/MIC の目標値を設定することを目的に更なる研究を進めている。

本研究で得られた成果を臨床現場で活用し、今後更なるエビデンスを提供することで、抗菌薬適正使用の推進に貢献するものと期待される。

謝辞

本研究を行うに際して、終始ご指導とご鞭撻を賜りました日本大学薬学部 薬剤疫学研究室 大場 延浩 教授に謹んで深い感謝の意を表します。また、論文の審査にあたりご指導とご鞭撻を賜りました日本大学薬学部 辻 泰弘 教授、西 圭史 教授、岸川 幸生 教授に御礼申し上げます。

本論文をまとめるに際し、ご丁寧なご指導を賜りました東京大学医学部附属病院 薬剤部 高田 龍平 教授、東京大学医学部附属病院 副薬剤部長 山本 武人 先生に厚く御礼申し上げます。また、これまでの研究に際して、様々な御助言を賜り、臨床研究の細部に亘り多大な御指導、御協力を頂きました PMDA レギュラトリーサイエンスセンター長・審査センター長 鈴木 洋史 先生（前 東京大学医学部附属病院 薬剤部長・教授）、東京医療保健大学 感染制御学教育研究センター センター長 森屋 恭爾 先生（前 東京大学医学部附属病院 感染制御部長・教授）、東京大学医学部附属病院 感染制御部 堤武也 教授、感染症内科 奥川 周 准教授、東邦大学医学部 微生物・感染症学講座 原田 壮平 准教授、東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科統合臨床感染症学分野 岡本 耕 准教授、三井記念病院 感染制御部長 龍野 桂太 先生、帝京大学医学部附属病院 感染症内科 若林 義賢 講師、東京大学医学部附属病院 感染症内科 池田 麻穂子 先生、国際医療福祉大学成田病院 検査部 臨床検査技師長 佐藤 智明 先生に深く感謝致します。また、データ抽出に多大なご助力を頂きました東京大学医学部附属病院薬剤部 田中 雄大 先生、越前谷 美穂 先生、元東京大学医学部附属病院薬剤部 可児 紘子 先生に厚く御礼申し上げます。さらに、本研究に多大なるご協力を賜りました東京大学医学部附属病院 感染症内科、感染制御部、感染対策チーム、薬剤部の皆様に心より感謝申し上げます。

最後に、本論文作成にあたり、終始応援し様々な面で支えてくれた家族に心から感謝いたします。

引用文献

- 1 O'NEILL J. TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE. 2016. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. Accessed 2023/11/17.
- 2 Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):813-21.
- 3 Organization WH. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf?sequence=1. Accessed 2023/11/17.
- 4 Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;340:c2096.
- 5 Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-77.
- 6 Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(9):194-200.
- 7 Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
- 8 Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic

- management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(9):699-706.
- 9 Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):354-61.
- 10 Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanese J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1399-408.
- 11 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18-55.
- 12 Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(4):257-82.
- 13 Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother.* 2013;19(3):365-80.
- 14 Maki N, Ohkuchi A, Tashiro Y, Kim MR, Le M, Sakamoto T, et al. Initial dose of vancomycin based on body weight and creatinine clearance to minimize inadequate trough levels in Japanese adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(10):2537-43.
- 15 Adnan S, Ratnam S, Kumar S, Paterson D, Lipman J, Roberts J, et al. Select critically ill patients at risk of augmented renal clearance: experience in a Malaysian intensive care unit. *Anaesth Intensive Care.* 2014;42(6):715-22.
- 16 Udy AA, Jarrett P, Stuart J, Lassig-Smith M, Starr T, Dunlop R, et al. Determining the mechanisms

- underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care*. 2014;18(6):657.
- 17 Shimamoto Y, Fukuda T, Tominari S, Fukumoto K, Ueno K, Dong M, et al. Decreased vancomycin clearance in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):449-57.
 - 18 Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K, Komori K, Sadamitsu D. Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1247-52.
 - 19 Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266-78.
 - 20 Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy TJJSCGGtCMoIDPCSwg, Arakawa S, Kasai M, Kawai S, Sakata H, Mayumi T. The JAID/JSC guidelines for management of infectious diseases 2017 - Sepsis and catheter-related bloodstream infection. *J Infect Chemother*. 2021;27(5):657-77.
 - 21 Rosselli Del Turco E, Bartoletti M, Dahl A, Cervera C, Pericas JM. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):364-71.
 - 22 Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu ASL. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(12):2132-40.
 - 23 Gorzynski EA, Amsterdam D, Beam TR, Jr., Rotstein C. Comparative in vitro activities of teicoplanin, vancomycin, oxacillin, and other antimicrobial agents against bacteremic isolates of gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(11):2019-22.
 - 24 Escola-Verge L, Fernandez-Hidalgo N, Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Gonzalez-Lopez JJ, Bartolome R, et al. Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: A retrospective observational study from a referral centre in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(2):165-70.
 - 25 Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus

- teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(10):4069-79.
- 26 Ha S, Huh K, Chung DR, Ko JH, Cho SY, Huh HJ, et al. Efficacy of teicoplanin in bloodstream infections caused by *Enterococcus faecium*: posthoc analysis of a nationwide surveillance. *Int J Infect Dis.* 2022;122:506-13.
- 27 World Health Organisation W. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organisation. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf. Accessed 2023/11/17.
- 28 World Health Organisation W. Global action plan on antimicrobial resistance 2015. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>. Accessed 2023/11/17.
- 29 Gerding DN. The search for good antimicrobial stewardship. *Jt Comm J Qual Improv.* 2001;27(8):403-4.
- 30 DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control.* 2012;40(6):526-9.
- 31 Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efird LE, Bartlett JG, et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1581-7.
- 32 Jenkins TC, Knepper BC, Sabel AL, Sarcone EE, Long JA, Haukoos JS, et al. Decreased antibiotic utilization after implementation of a guideline for inpatient cellulitis and cutaneous abscess. *Arch Intern Med.* 2011;171(12):1072-9.
- 33 Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis.* 2016;62(8):1009-17.
- 34 WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and

- DDD assignment 2017. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 2023/11/17.
- 35 Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(4):299-309.
- 36 Liu P, Ohl C, Johnson J, Williamson J, Beardsley J, Luther V. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):751.
- 37 Hardy DJ, Hulbert BB, Migneault PC. Time to detection of positive BacT/Alert blood cultures and lack of need for routine subculture of 5- to 7-day negative cultures. *J Clin Microbiol.* 1992;30(10):2743-5.
- 38 Wilson ML, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP, Reimer LG. Recovery of clinically important microorganisms from the BacT/Alert blood culture system does not require testing for seven days. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993;16(1):31-4.
- 39 Cairns KA, Doyle JS, Trevillyan JM, Horne K, Stuart RL, Bushett N, et al. The impact of a multidisciplinary antimicrobial stewardship team on the timeliness of antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3276-83.
- 40 Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84(2):159-64.
- 41 De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, Blot SI, Decruyenaere J, Vogelaers D. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: fiction or reality? *J Crit Care.* 2010;25(4):641-6.
- 42 Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European

- guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
- 43 Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:71-9.
- 44 Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(10):1209-28.
- 45 Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther*. 2007;29(6):1107-15.
- 46 Mackowiak PA. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. *Am J Med Sci*. 1987;294(4):275-86.
- 47 Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, et al. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1654-63.
- 48 Gawronski KM, Goff DA, Brown J, Khadem TM, Bauer KA. A stewardship program's retrospective evaluation of vancomycin AUC₂₄/MIC and time to microbiological clearance in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *Clin Ther*. 2013;35(6):772-9.
- 49 Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious

- Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-64.
- 50 Clark L, Skrupky LP, Servais R, Brummitt CF, Dilworth TJ. Examining the Relationship Between Vancomycin Area Under the Concentration Time Curve and Serum Trough Levels in Adults With Presumed or Documented Staphylococcal Infections. *Ther Drug Monit.* 2019;41(4):483-8.
- 51 Bel Kamel A, Bourguignon L, Marcos M, Ducher M, Goutelle S. Is Trough Concentration of Vancomycin Predictive of the Area Under the Curve? A Clinical Study in Elderly Patients. *Ther Drug Monit.* 2017;39(1):83-7.
- 52 Lanke S, Yu T, Rower JE, Balch AH, Korgenski EK, Sherwin CM. AUC-Guided Vancomycin Dosing in Adolescent Patients With Suspected Sepsis. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(1):77-84.
- 53 Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4):507-14.
- 54 Aljefri DM, Avedissian SN, Rhodes NJ, Postelnick MJ, Nguyen K, Scheetz MH. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):1881-7.
- 55 Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):153.
- 56 Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit.* 1998;20(2):139-48.
- 57 Imai S, Takekuma Y, Miyai T, Sugawara M. A New Algorithm Optimized for Initial Dose Settings of Vancomycin Using Machine Learning. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(1):188-93.
- 58 Leu WJ, Liu YC, Wang HW, Chien HY, Liu HP, Lin YM. Evaluation of a vancomycin dosing nomogram in achieving high target trough concentrations in Taiwanese patients. *Int J Infect Dis.* 2012;16(11):e804-10.

- 59 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- 60 Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society Of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev*. 2010;31(1):21-4.
- 61 Kouroggi Y, Ogata K, Takamura N, Tokunaga J, Setoguchi N, Kai M, et al. Establishment of a new initial dose plan for vancomycin using the generalized linear mixed model. *Theor Biol Med Model*. 2017;14(1):8.
- 62 Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
- 63 Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(7):642-8.
- 64 Park EJ, Pai MP, Dong T, Zhang J, Ko CW, Lawrence J, et al. The influence of body size descriptors on the estimation of kidney function in normal weight, overweight, obese, and morbidly obese adults. *Ann Pharmacother*. 2012;46(3):317-28.
- 65 Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Moranne O, Mariat C, Boffa JJ, Vrtovsni F, et al. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(2):349-61.
- 66 Okada N, Fushitani S, Azuma M, Nakamura S, Nakamura T, Teraoka K, et al. Clinical Evaluation of Pharmacist Interventions in Patients Treated with Anti-methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Agents in a Hematological Ward. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(2):295-300.
- 67 Rodvold KA, Pryka RD, Garrison M, Rotschafer JC. Evaluation of a two-compartment Bayesian forecasting program for predicting vancomycin concentrations. *Ther Drug Monit*. 1989;11(3):269-

75.

- 68 Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB. A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *Ann Pharmacother.* 2015;49(1):6-13.
- 69 Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, et al. Vancomycin loading dose is associated with increased early clinical response without attainment of initial target trough concentration at a steady state in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(4):682-90.
- 70 Revilla N, Martin-Suarez A, Perez MP, Gonzalez FM, Fernandez de Gatta Mdel M. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(2):201-12.
- 71 Ishii H, Hirai K, Sugiyama K, Nakatani E, Kimura M, Itoh K. Validation of a Nomogram for Achieving Target Trough Concentration of Vancomycin: Accuracy in Patients With Augmented Renal Function. *Ther Drug Monit.* 2018;40(6):693-8.
- 72 Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(9):1791-8.
- 73 Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(1):31-7.
- 74 Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med.* 2010;123(12):1143-9.
- 75 Oda K, Katanoda T, Hashiguchi Y, Kondo S, Narita Y, Iwamura K, et al. Development and evaluation of a vancomycin dosing nomogram to achieve the target area under the concentration-time curve. A retrospective study. *J Infect Chemother.* 2020;26(5):444-50.
- 76 Cheah AL, Spelman T, Liew D, Peel T, Howden BP, Spelman D, et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clin Microbiol Infect.*

2013;19(4):E181-9.

- 77 Garbutt JM, Ventrapragada M, Littenberg B, Mundy LM. Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2000;30(3):466-72.
- 78 McBride SJ, Upton A, Roberts SA. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia--a five-year retrospective review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(1):107-14.
- 79 de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):860-8.
- 80 CDC. Antibiotic Resistance Threats in The United States 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>. Accessed 2023/11/17.
- 81 ECDC, WHO Europe. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 (2020 data). 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>. Accessed 2023/11/17.
- 82 Liu C, Yoon EJ, Kim D, Shin JH, Shin JH, Shin KS, et al. Antimicrobial resistance in South Korea: A report from the Korean global antimicrobial resistance surveillance system (Kor-GLASS) for 2017. *J Infect Chemother*. 2019;25(11):845-59.
- 83 Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS). Annual Open Report 2020 (All Facilities). CLSI 2012 version. Clinical Laboratory Division. 2021. Available from: https://janis.mhlw.go.jp/english/report/open_report/2020/3/1/ken_Open_Report_Eng_202000_clsi_2012.pdf. Accessed 2023/11/17.
- 84 Chuang YC, Wang JT, Lin HY, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for treatment of

- vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2014;14:687.
- 85 Shrestha S, Kharel S, Homagain S, Aryal R, Mishra SK. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Asia-A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(5):1226-37.
- 86 Balli EP, Venetis CA, Miyakis S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):734-9.
- 87 Echeverria-Esnal D, Sorli L, Prim N, Conde-Estevez D, Mateu-De Antonio J, Martin-Ontiyuelo C, et al. Linezolid vs glycopeptides in the treatment of glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium* bacteraemia: A propensity score matched comparative study. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(5):572-8.
- 88 Patel R, Gallagher JC. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia pharmacotherapy. *Ann Pharmacother.* 2015;49(1):69-85.
- 89 Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis.* 2015;61(6):871-8.
- 90 Bloem A, Bax HI, Yusuf E, Verkaik NJ. New-Generation Antibiotics for Treatment of Gram-Positive Infections: A Review with Focus on Endocarditis and Osteomyelitis. *J Clin Med.* 2021;10(8).
- 91 Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.
- 92 Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):982-92.
- 93 Gudiol C, Ayats J, Camoez M, Dominguez MA, Garcia-Vidal C, Bodro M, et al. Increase in

- bloodstream infection due to vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* in cancer patients: risk factors, molecular epidemiology and outcomes. *PLoS One*. 2013;8(9):e74734.
- 94 Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, Mayumi T, Hamada Y, Kimura T, et al. Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of teicoplanin: a consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(4):869-79.
- 95 Pena C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):208-16.
- 96 Pinholt M, Ostergaard C, Arpi M, Bruun NE, Schonheyder HC, Gradel KO, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006-2009: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):145-51.
- 97 CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing—Twenty-Sixth Edition: M100. 2016.
- 98 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1–138.
- 99 Senior JR. Monitoring for hepatotoxicity: what is the predictive value of liver "function" tests? *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(3):331-4.
- 100 D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998;17(19):2265-81.
- 101 Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355(7):653-65.

- 102 Lodise TP, McKinnon PS, Tam VH, Rybak MJ. Clinical outcomes for patients with bacteremia caused by vancomycin-resistant enterococcus in a level 1 trauma center. *Clin Infect Dis.* 2002;34(7):922-9.
- 103 Harbarth S, von Dach E, Pagani L, Macedo-Vinas M, Huttner B, Olearo F, et al. Randomized non-inferiority trial to compare trimethoprim/sulfamethoxazole plus rifampicin versus linezolid for the treatment of MRSA infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):264-72.
- 104 Echeverria-Esnal D, Sorli L, Prim N, Martin-Ontiyuelo C, Horcajada JP, Grau S. Daptomycin versus Glycopeptides for the Treatment of Enterococcus faecium Bacteraemia: A Cohort Study. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(6).
- 105 Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45.
- 106 Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):3-16.
- 107 Jumah MTB, Vasoo S, Menon SR, De PP, Neely M, Teng CB. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Determinants of Vancomycin Efficacy in Enterococcal Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(3).
- 108 Navalkele B, Pogue JM, Karino S, Nishan B, Salim M, Solanki S, et al. Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):116-23.
- 109 Tai CH, Shao CH, Wang CC, Lin FJ, Wang JT, Wu CC. Nephrotoxicity of teicoplanin-based combination therapy: focus on piperacillin/tazobactam and other anti-pseudomonal beta-lactams. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(2):499-506.

- 110 Perazella MA, Rosner MH. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(8):1220-33.
- 111 Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care.* 2003;7(2):119-20.
- 112 Sahai J, Healy DP, Shelton MJ, Miller JS, Ruberg SJ, Polk R. Comparison of vancomycin- and teicoplanin-induced histamine release and "red man syndrome". *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(5):765-9.
- 113 Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committe ADM. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1569-74.
- 114 Li Z, Cai L, Liang X, Du Z, Chen Y, An S, et al. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS One.* 2014;9(12):e114369.
- 115 Doernberg SB, Dudas V, Trivedi KK. Implementation of an antimicrobial stewardship program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: a quasi-experimental study using time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4:54.
- 116 Yamaguchi R, Okamoto K, Yamamoto T, Harada S, Tanaka T, Suzuki H, et al. Impact of targeted intervention using a collaborative approach for oral third-generation cephalosporins: An interrupted time-series analysis. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2022;2(1):e115.
- 117 Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(10):1104-10.
- 118 Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 2001;33 Suppl 3:S233-7.