

学位論文

救急集中治療領域における感染症薬物治療の適正化を
目的とする研究

2024 年 3 月

北海道科学大学 大学院

伊部 裕太

目次

用語の定義	IV
緒言	1
第1章 広範囲薬剤耐性緑膿菌による持続菌血症を呈した重症熱傷患者に対するタゾバクタム/セフトロザンと低用量トブラマイシンの併用療法	1
第1節 序論	1
第2節 症例提示	2
第3節 考察	10
第2章 新型コロナウイルス感染症に対する酸素投与開始時のデキサメタゾン投与遅延と症状増悪に関連する因子の検討	14
第1節 序論	14
第2節 方法	15
2-1 研究デザインと対象患者	15
2-2 治療と定義	15
2-3 臨床転帰	15
2-4 研究のサブグループ	15
2-5 統計解析	16
第3節 結果	17
3-1 患者背景	17
3-2 臨床転帰と有害事象	19
3-3 デキサメタゾン投与開始までの日数	21
3-4 臨床転帰に関連する至適カットオフ値	21
3-5 早期投与群と後期投与群の臨床転帰	24
3-6 臨床転帰に関連するリスク因子解析	24

第4節 考察	28
第3章 集中治療室入室患者を対象にバンコマイシンのトラフ濃度とピーク濃度を用いたシミュレーションによる定常状態での目標血中濃度-時間曲線下面積達成に関する研究	31
第1節 序論	31
第2節 方法	33
2-1 研究デザインと研究対象	33
2-2 VCMの投与量と薬力学的データ	33
2-3 主要評価項目	34
2-4 統計解析	34
第3節 結果	36
3-1 対象患者の比較	36
3-2 定常状態における目標AUCの達成率	40
3-3 腎機能とAUCの関連	41
3-4 定常状態における目標AUCの達成に関連する因子解析	42
3-5 腎機能変化の有無による患者背景の比較	42
第4節 考察	45
第4章 本研究の総括	49
謝辞	50
参考文献	51

用語の定義

本論文においては以下の略語を用いた（アルファベット順）

略語・略号表

本論文においては以下の略語および略号を用いた．（アルファベット順）

AKI	急性腎障害	acute kidney injury
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
AMK	アミカシン	amikacin
AMR	薬剤耐性	antimicrobial resistance
ARC	過大腎クリアランス	augmented renal clearance
ARDS	急性呼吸促迫症候群	acute respiratory distress syndrome
AST	抗菌薬適正使用支援チーム	antimicrobial stewardship team
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	aspartate aminotransferase
AUC	曲線下面積	area under the curve
AUC	薬物血中濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve
AZT	アズトレオナム	aztreonam
BMI	body mass index	body mass index
BT	ボディマスインデックス	body temperature
BUN	血中尿中窒素	blood urea nitrogen
CAZ	セフトジジム	ceftazidime
CCI	チャールソン併存疾患指数	charlson comorbidity index
CCr	クレアチニンクリアランス	creatinine clearance
CFPM	セフェピム	cefepime
CI	信頼区間	confidence interval
CL	コリスチン	colistin
CL	クリアランス	clearance
CPFX	シプロフロキサシン	ciprofloxacin
CRP	C反応性蛋白	c-reactive protein
CRRT	持続的腎代替療法	continuous renal replacement therapy
CT	コンピュータ断層撮影	computed tomography
DEX	デキサメタゾン	dexamethasone
ECMO	体外式膜型人工肺	extra corporeal membrane oxygenation

eGFRcre	クレアチニンベースの推定糸球体濾過量	estimated glomerular filtration rate creatinine
FPV	ファビピラビル	favipiravir
GM	ゲンタマイシン	gentamicin
HR	ハザード比	hazard ratio
ICT	感染制御チーム	infection control team
ICU	集中治療室	intensive care unit
IPM/CS	イミペネム／シラスタチン	imipenem/cilastatin
IQR	四分位範囲	interquartile range
LVFX	レボフロキサシン	levofloxacin
LZD	リネゾリド	linezolid
MEPM	メロペネム	meropenem
MIC	最小発育阻止濃度	minimally inhibitory concentration
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	methicillin-resistant Staphylococcus aureus
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	NSAIDs
OR	オッズ比	odds ratio
PCR	巢状ポリメラーゼ連鎖反応	nested polymerase chain reaction
PCT	プロカルシトニン	procalcitonin
PD	薬力学	pharmacodynamics
RFP	リファンピシン	rifampicin
PIPC	ピペラシリン	piperacillin
PK	薬物動態学	pharmacokinetics
ROC	受信者操作特性	receiver operatorating characteristic
SBT/ABPC	スルバクタム／アンピシリン	sulbactam/ampicillin
Scr	血清クレアチニン	serum creatinine
SD	標準偏差	standard deviation
SIRS	全身性炎症反応症候群	sytemic inflammatory response syndrome
TAZ/CTLZ	タゾバクタム/セフトロザン	tazobactam/ceftolozane
TAZ/PIPC	タゾバクタム/ピペラシリン	tazobactam/piperacillin
TDM	治療薬物モニタリング	therapeutic drug monitoring
TOB	トブラマイシン	tobramycin

緒言

救急・集中治療領域で遭遇する感染症の多くは、重篤で予後不良な敗血症の病態を呈する。敗血症は、世界で毎年 4700～5000 万人が発症し¹⁾、推定 1100 万人が敗血症を関連とした原因により死亡している²⁾。日本版 敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2020 では³⁾、2016 年に改定された Sepsis-3 に準じて、敗血症は「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」、敗血症性ショックは、「敗血症に急性循環不全を伴い、細胞障害および代謝異常が重度となる状態」として、それぞれ定義されている⁴⁾。これら敗血症や敗血症性ショックを伴う重症感染症に対する不適切な抗菌薬治療は、死亡率の上昇や入院期間の延長⁵⁾、さらには薬剤耐性菌の発現⁶⁾と関連する。

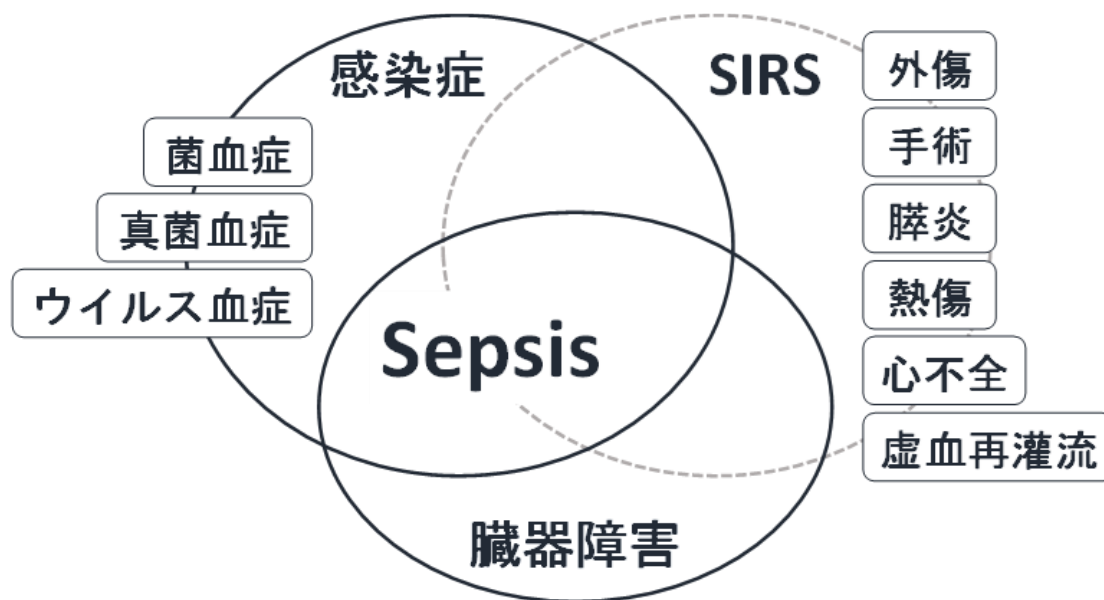


図1 感染症と SIRS と臓器障害の関連性（Sepsis-3）

SIRS (sytemic inflammatory response syndrome) , 全身性炎症反応症候群。

抗菌薬治療は、敗血症を引き起こす原疾患の根治治療として重要である。敗血症診療ガイドラインでは、患者予後の改善には広域抗菌薬を可及的早期から開始することを推奨している^{7,8)}。一方、抗菌薬適正使用の観点から、経験的な抗菌薬治療においてルーチンの併用療法は行わないこと⁹⁾や、経験的な抗菌薬投与からの de-escalation などの項目があげられている¹⁰⁾。広域抗菌薬の長期

使用や不必要な抗菌薬の併用療法は、薬剤耐性菌の選択圧を高めるだけではなく、耐性菌の発生や伝播につながる¹¹⁾。そのため、適切な感染症治療の実践には、感染臓器の特定、原因微生物の推定、選択抗菌薬のスペクトルを考慮した抗菌薬治療が重要となる。さらに、救急・集中治療領域では、特殊病態や持続的腎代替療法（CRRT）、体外式膜型人工肺（ECMO）などの体外循環使用による薬物動態（PK）の変動も考慮する必要がある。救急・集中治療領域に従事する薬剤師は、重症感染症の治療において「救命」と「耐性菌出現の抑制」を両立するために、適切な抗菌薬の投与計画が求められる。

抗菌薬の投与量や投与方法を決定する際に、重要となるのが PK と薬力学（PD）である¹²⁾。特に、重症患者において PK を大きく変動させる病態として、敗血症や熱傷、頭部外傷などの重症病態である。これらの病態は、薬剤の分布容積やクリアランスを経時的に変化させる。敗血症や重症熱傷では、急性腎障害（AKI）を合併する頻度が高く¹³⁾、抗菌薬のクリアランスの低下によって水溶性抗菌薬の血中濃度上昇がするため、腎機能に応じた投与量の調整が必要となる。一方、重症頭部外傷や敗血症を呈する重症感染症の初期では、腎クリアランスの一時的な上昇が報告されており¹⁴⁾、水溶性抗菌薬の血中濃度低下が懸念される。この腎クリアランスの増加を過大腎クリアランス（ARC）と呼び、抗菌薬の投与量不足の原因となる¹⁵⁾。ARC のリスク因子として、敗血症、頭部外傷、若年、男性、集中治療室（ICU）入室などが報告されている¹⁶⁾。クリアランスが低下した症例では、投与間隔の延長や投与量の減量など腎機能に応じた用法用量の調整が可能であるが、ARC では、用法用量や投与量に関するエビデンスが乏しいため、ARC の病勢を捉え、リスク因子を考慮した投与設計を行うことも重要となる。また、CRRT や ECMO など体外循環の使用による PK の変化にも注意しなければならない。CRRT 施行中の薬剤投与設計では、尿量や残腎機能を考慮する必要がある。無尿かつ腎機能が廃絶している保存期腎不全患者であれば薬剤のクリアランスは CRRT に依存していると考えられるが¹⁷⁾、尿量が保たれているような残腎機能がある患者では、残腎機能のクリアランスを考慮した投与設計が必要である。ECMO 施行中の患者では、脂溶性薬物の ECMO 回路への薬剤吸着によって血中濃度低下が報告されている¹⁸⁾。重症患者の予後を保ちつつ抗菌薬適正使用を推進するためには、特殊な患者背景や体外灌流など、

抗菌薬のクリアランスに影響を及ぼす諸因子を考慮する必要がある。

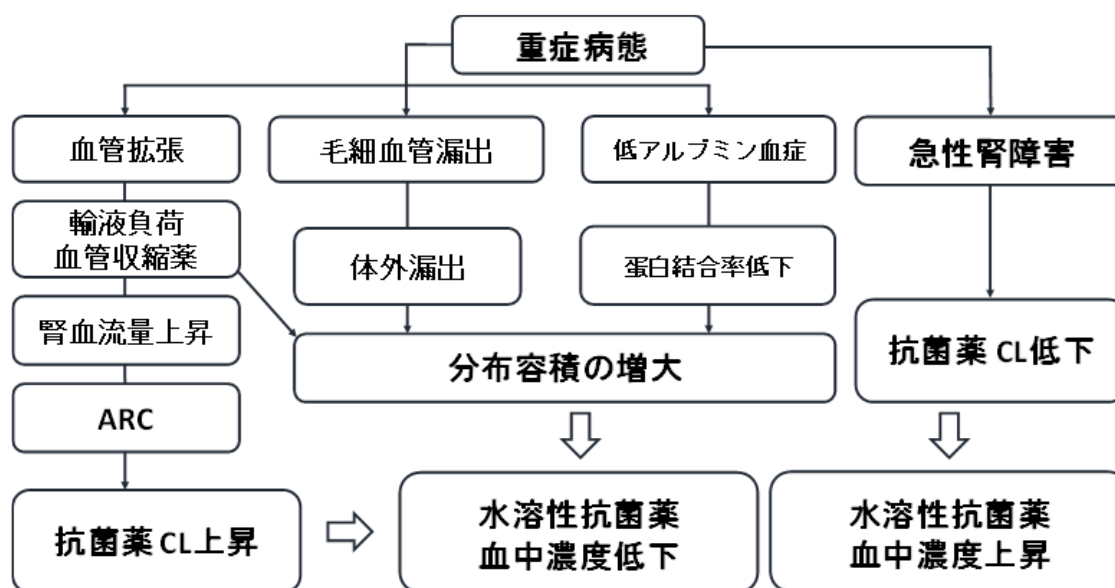


図2 水溶性抗菌薬の薬物動態に影響を与える因子

ARC (augmented renal clearance), 過大腎クリアランス ; CL (clearance), クリアランス。

敗血症を呈する重症感染症では、抗菌薬の早期投与が救命につながる¹⁹⁾。しかし、救急・集中治療領域では、原因微生物が特定できない症例も見受けられ、敗血症では20～30%で感染源が不明とされている²⁰⁾。そのため、不必要な広域抗菌薬の継続が、耐性菌の出現や抗菌薬関連の副作用増加につながる^{11, 21, 22)}。起炎菌が同定でき、薬剤感受性試験の結果が判明すれば、すみやかに de-escalation を行うことが推奨されるが、救急・集中治療領域において de-escalation が行われている頻度は、22～50%程度と報告間で幅がある²³⁾。また、良好な臨床効果が得られない場合や培養結果が陰性であった場合も、de-escalation を行うことが困難な要因となる。抗菌薬治療に難渋するような症例では、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) や感染制御チーム (ICT) と連携し、抗菌薬の妥当性や de-escalation の可否を評価することで感染治療の適正化につながる。いくつかの観察研究では、AST や ICT に抗菌薬治療を相談することで、ガイドラインに基づく診療の遵守率の向上と、患者の予後の改善が報告さ

れている^{24, 25)}。その中で、救急・集中治療領域に専従する薬剤師は、ATS や ICT と連携することで、患者の病態や治療経過に関連する情報の提供や PK/PD 理論に基づいた投与設計の立案、治療薬物モニタリング (TDM) による投与量の調整など、薬学的な治療介入は、感染症薬物治療の適正化に極めて重要な役割を担っている^{26, 27)}。

感染症治療では、原因微生物に応じた適切な抗菌薬治療を求められるが、救急・集中治療領域では、原因不明の感染症と遭遇する機会も多く、病態の重症化は治療をさらに複雑にする。重症感染症の病態では、過剰に産生されたサイトカインによるサイトカインストームが引き起こされ、敗血症や敗血症性ショック、急性呼吸促迫症候群 (ARDS)、多臓器不全など予後不良の病態を呈する²⁸⁾。昨今、救急・集中治療領域では、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) による重症ウイルス肺炎を契機とした ARDS が救急医療体制逼迫の問題となった²⁹⁾。COVID-19 は世界的なパンデミックを引き起こし、未だ感染終息の兆しがみえない。COVID-19 による重症ウイルス性肺炎は、過剰に産生されたサイトカインによって、ARDS やサイトカインストームによる多臓器不全に至り予後不良となる。COVID-19 の治療は、病期や重症度分類に応じて推奨される薬物療法が異なるが、症状発症初期では、抗ウイルス薬や中和抗体薬の投与が推奨される^{30, 31)}。病態が進行すると、抗炎症作用を期待して免疫抑制・調節薬の使用が推奨される³¹⁾。中でも、副腎皮質ステロイド薬であるデキサメタゾン³²⁾は、ARDS に対する有効性が示されており³²⁾、COVID-19 治療薬としても重要な役割を担っている。このように、救急・集中治療領域における重症感染症に対する薬物療法は、抗菌薬や抗ウイルス薬、抗真菌薬による治療だけではなく、集学的な治療による全身的管理が患者予後の改善につながる。敗血症や重症感染症における「集学的な治療」とは、「抗炎症治療」、「呼吸・循環管理」、「ECMO や透析など体外循環装置の使用」、「栄養・血糖管理」と、複数の治療方法を組み合わせる治療である。抗菌薬治療の適正化だけではなく、多職種と連携し集学的な治療の適正化に薬剤師が貢献することは、患者の救命に極めて重要である。

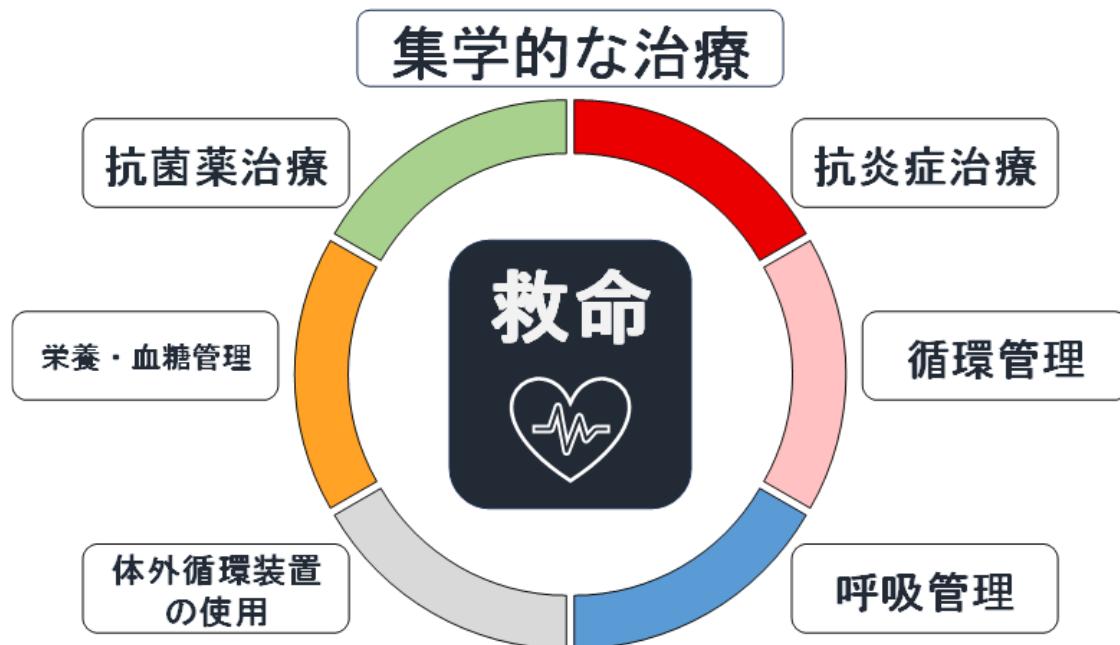


図3 敗血症，重症感染症に対する集学的な治療

最近では，COVID-19 発症後の肺アスペルギルス症³³⁾や薬剤耐性菌による二次感染が問題となっている³⁴⁾．COVID-19 によって ICU に入室した患者では，非 ICU 入室患者と比較して細菌感染のリスクが高く，薬剤耐性菌の発現もより多くみられる^{35,36)}．ICU 入室患者では，機械的換気や血管内アクセスなどの侵襲的介入を必要とするため，院内感染や抗菌薬による治療を受けることで薬剤耐性菌が選択される可能性が高まる．また，COVID-19 に関連した入院患者の急増が，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌などの薬剤耐性菌の増加と関連することも報告されている³⁶⁾．2020 年には，米国における MRSA 感染症は，COVID-19 のパンデミックによる医療現場への負担が増大したことで，前年と比較して 41%の大幅な増加が生じたことが報告されている³⁷⁾．一方，日本においても厚生労働省が薬剤耐性（AMR）対策の取り組みとして，AMR ワンヘルス動向調査を実施している³⁸⁾．その中で MRSA 分離頻度は，COVID-19 パンデミック後の 2020 年が 48.1%に対して 2021 年は 46.5%と減少傾向にあるが，MRSA の分離率（対象菌の分離患者数÷検体提出患者数

×100) は、5.87%と、病院内で分離される耐性菌の中で MRSA の割合が最も高い値を示している。また、ICU 部門における感染症別原因菌として、人工呼吸器関連肺炎やカテーテル関連血流感染においても MRSA の分離頻度は高い傾向にある³⁹⁾。したがって、救急・集中治療領域における MRSA 感染症の制御は極めて重要となる。MRSA 感染症に対する治療薬である、バンコマシイン (VCM)、テイコプラニン、アルベカシンは有効性と副作用発現防止のために血中濃度の測定が行われる。その中でも VCM は、幅広い適応症と長い使用経験があり、治療エビデンスも豊富であることから、さまざまな感染症に対して第一選択薬として使用されている。敗血症治療においても、MRSA カバーを目的とした経験的抗菌薬治療として VCM の投与が推奨されている³⁾。昨今、抗菌薬 TDM ガイドラインが改定され、VCM の血中濃度指標がトラフ濃度から薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) へ変更となった⁴¹⁾。特に、ICU 入室患者では、薬物動態や腎機能の不安定さから AUC を指標とした TDM が推奨されている^{41, 42)}。このように、重症患者に対して VCM の有効性と安全性を担保するためには、目標 AUC を維持することが重要となる。

救急・集中治療領域に専従する薬剤師は、薬学的な専門性をいかした投与設計の立案、薬剤耐性菌や患者の重症度に応じた薬物治療の選択、抗菌薬関連による副作用の防止など感染症薬物治療の中心となり、感染症治療の適正化に貢献することで、救急・集中治療領域における最大の目的である患者の「救命」につながる。また、薬剤耐性菌に対する抗菌薬治療は、選択可能な抗菌薬に限られるため、新規の治療選択を提供することは使用可能な抗菌薬の選択肢を広げ、耐性菌発現の抑制にもつながると考える。

本研究では、初めに薬剤耐性菌に対する新規の治療法による有効性の検討として、広範囲薬剤耐性緑膿菌による持続菌血症を呈した重症熱傷患者に対して、タゾバクタム/セフトロザンと低用量のトブラマイシンによって救命に成功した1例を報告する。また、救急・集中治療領域で遭遇する重症感染症では、適切な抗菌薬や抗ウイルス薬の投与にも関わらず、治療不良によってサイトカインストームに起因する ARDS や多臓器不全によって予後不良となることが散見される。救命には、適切な抗菌薬投与だけでなく、その後の集学的な治療への介入も重要となる。そこで、酸素投与を必要とする COVID-19 患者に対するデ

キサメタゾンの適切な投与開始時期と症状増悪に関連する因子を検討した。さらに，COVID-19 発症後の二次感染では，薬剤耐性菌が問題となるが，その中でも病院内や ICU で分離頻度の高い MRSA 感染症に対する適切な治療が重要となる。抗 MRSA 薬である VCM は使用頻度の高い薬剤であり，薬物動態や腎機能の不安定な重症患者では投与設計に難渋する。そこで，VCM の適切な血中濃度評価の方法を検討するために，ICU 入室患者を対象にトラフ濃度とピーク濃度を用いて，定常状態における目標 AUC の達成率と達成に関連するリスク因子について検討した。

第1章 広範囲薬剤耐性緑膿菌による持続菌血症を呈した重症熱傷患者に対するタゾバクタム/セフトロザンと低用量トブラマイシンの併用療法

第1節 序論

重症熱傷の治療において急性期を脱した患者は、多くの臨床的問題に遭遇するが、中でも薬剤耐性菌への感染は^{43, 44)}、治療を複雑にする。特に、熱傷患者における緑膿菌感染は、創傷部位を通じて全身の血流感染を引き起こすことから、熱傷治療中の死亡率上昇と関連する⁴⁵⁾。

タゾバクタム/セフトロザン (TAZ/CTLZ) は、セファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンと、 β -ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムからなる新規の β -ラクタマーゼ阻害剤配合抗菌薬である⁴⁶⁾。TAZ/CTLZ は抗緑膿菌作用を有しており⁴⁷⁾、AmpC 産生株や基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生株に対して安定性を示すが、カルバペネマーゼ産生株に対しては抗菌活性を示さない⁴⁸⁾。 *In vitro* では、TAZ/CTLZ は緑膿菌に高い抗菌活性を示し⁴⁹⁾、 β -ラクタム系耐性緑膿菌株の約 90% に抗菌活性を示すことが報告されている⁵⁰⁾。そのため、多剤耐性および広範囲薬剤耐性の緑膿菌に対しても有効であると考えられる。しかし、多剤耐性緑膿菌は β -ラクタム系抗菌薬のみならず、キノロン系、アミノグリコシド系抗菌薬に対する抗菌活性が低下しているため、多剤耐性緑膿菌に対して単剤による抗菌薬治療は、耐性化の選択圧を高める可能性がある。したがって、重症緑膿菌感染症の治療では、経験的治療として抗緑膿菌活性を有する抗菌薬を2剤以上組み合わせた併用療法が推奨される⁵¹⁾。

TAZ/CTLZ は、高用量のアミノグリコシド系抗菌薬との併用療法による有効性が示されている^{52, 53)}。しかし、TAZ/CTLZ と相乗効果目的で併用する低用量アミノグリコシド系抗菌薬についての有効性は報告されていない。我々は、広範囲薬剤耐性緑膿菌による持続性菌血症を呈した重症熱傷患者に対し、TAZ/CTLZ と低用量トブラマイシン (TOB) の併用療法によって救命した1症例を報告する。

第2節 症例提示

31 歳男性，熱傷予後指数⁵⁴⁾が 79.5，全体表面積の 52%を占める重症熱傷のため高度救命救急センターに搬送された．搬入時および，その後の臨床検査データは表 1 に示す．入院後，直ちに熱傷創に対して焼痂切開術が行われ，蘇生輸液と人工呼吸管理を開始した．さらに，中心静脈カテーテル，動脈ライン，フレキシブルダブルルーメンカテーテルなどのデバイス類を挿入し，急性腎障害（AKI）を合併していたため，持続的腎代替療法（CRRT）を開始した．

第 3 病日に，1 回目の外科的デブリードマンを施行した．しかし，第 4 病日に，発熱と血圧低下がみられ，敗血症性ショックに対する治療としてメロペネム（MEPM）とリネゾリド（LZD）を開始した．抗菌薬開始時に採取した血液培養および熱傷創部培養から，*Klebsiella* 属，*Serratia marcescens*，*Enterobacter cloacae* complex，*Enterococcus faecalis*，皮膚常在菌が検出された．各菌種の薬剤感受性結果をもとに，皮膚常在菌を除く細菌を対象として，MEPM および LZD からスルバクタム/アンピシリン（SBT/ABPC）とセフトジジム（CAZ）に抗菌薬を変更した．第 5 病日と第 10 病日に追加の外科的デブリードマンが施行した．抗菌薬開始後の臨床経過は良好であり，治療効果を判定する目的に採取した血液培養は陰性であり，SBT/ABPC および CAZ は 5 日間継続し終了とした．

第 29 病日に皮膚植皮術が予定されており，周術期の抗菌薬を選択する目的として，植皮術の直前に熱傷創の培養を採取した．酸素化の低下も認めており喀痰培養も追加で採取したが，それぞれの検体からカルバペネム耐性緑膿菌が検出された（表 2）．採取した検体の培養結果および薬剤感受結果をもとに周術期の抗菌薬として，アミカシン（AMK）単剤による治療を開始した（図 4）．しかし，CRRT が継続されていたため，AMK のピーク濃度は治療効果に必要な目標値に到達しておらず，トラフ濃度は安全域とされる $4\mu\text{g/mL}$ を超えていたため（表 3），AMK を減量し治療継続した．

表 1 第 1 病日, 第 57 病日, 第 92 病日の臨床検査値

	第 1 病日	第 57 病日	第 92 病日
ビリルビン, mg/dL	2.3	0.3	0.8
AST, U/L	164	28	23
ALT, U/L	32	37	38
血清クレアチニン, mg/dL	2.53	0.52	0.48
アルブミン, g/dL	1.8	1.9	3.3
BUN, mg/dL	28	16	20
ナトリウム, mmol/L	137	149	133
カリウム, mmol/L	8.5	3.5	4.1
白血球, $\times 10^3/\mu\text{L}$	42.1	8.1	6.2
好中球, μL	36332	6237	4321
CRP, mg/dL	0.15	17.8	5.33
PCT, ng/mL	23.4	1.86	—
ヘモグロビン, g/dL	20.3	9.6	8.9

第 1 病日は入院時, 第 57 病日は TAZ/CTLZ と TOB の併用療法開始時, 第 92 病日は退院時の臨床検査値を示す.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, 血中尿素窒素; CRP, C 反応性蛋白; PCT, procalcitonin; TAZ/CTLZ, タゾバクタム/セフトロザン; TOB, トブラマイシン.

表 2 緑膿菌の薬剤感受性試験

抗菌薬	第 27 病日		第 37 病日		第 41 病日		第 50 病日		第 56 病日	
	熱傷創 / 喀痰		血液		血液		血液		血液	
	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	判定	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	判定	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	判定	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	判定	MIC ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	判定
PIPC	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R
TAZ/PIPC	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R
CAZ	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R
CFPM	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R
AZT	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R
IPM/CS	> 8	R	> 8	R	> 8	R	> 8	R	> 8	R
MEPM	> 8	R	> 8	R	> 8	R	> 8	R	> 8	R
AMK	= 8	S	> 32	R	> 32	R	= 32	I	= 32	I
GM	= 4	S	= 4	S	> 8	R	= 8	I	= 8	I
TOB	≤ 4	S	≤ 4	S	≤ 4	S	≤ 4	S	≤ 4	S
CL	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S
LVFX	≤ 0.5	S	= 2	S	≤ 0.5	S	= 2	S	= 2	S
CPFX	≤ 1	S	= 1	S	≤ 0.25	S	= 0.5	S	= 0.5	S

第 27 病日は熱傷創および喀痰培養，第 37，41，50，56 病日は血液培養から検出された緑膿菌の薬剤感受性試験の結果を示す。

PIPC, ピペラシリン；TAZ/PIPC, タゾバクタム/ピペラシリン；CAZ, セフトアジジム；CFPM, セフェピム；AZT, アズトレオナム；IPM/CS, イミペネム/シラスタチン；MEPM, メロペネム；AMK, アミカシン；GM, ゲンタマイシン；TOB, トブラマイシン；CL, コリスチン；LVFX, レボフロキサシン；CPFX, シプロフロキサシン；MIC, 最小発育阻止濃度；S, susceptible；I, intermediate；R, resistant.

表 3 アミカシンの血中濃度

	トラフ濃度	ピーク濃度	投与量	
	($\mu\text{g/mL}$)		(mg)	(mg/kg)
第 30 病日	4.4	25.9	450	7.5
第 36 病日	6.6	—	350	5.8
第 42 病日	2.2	9.3	150	2.5

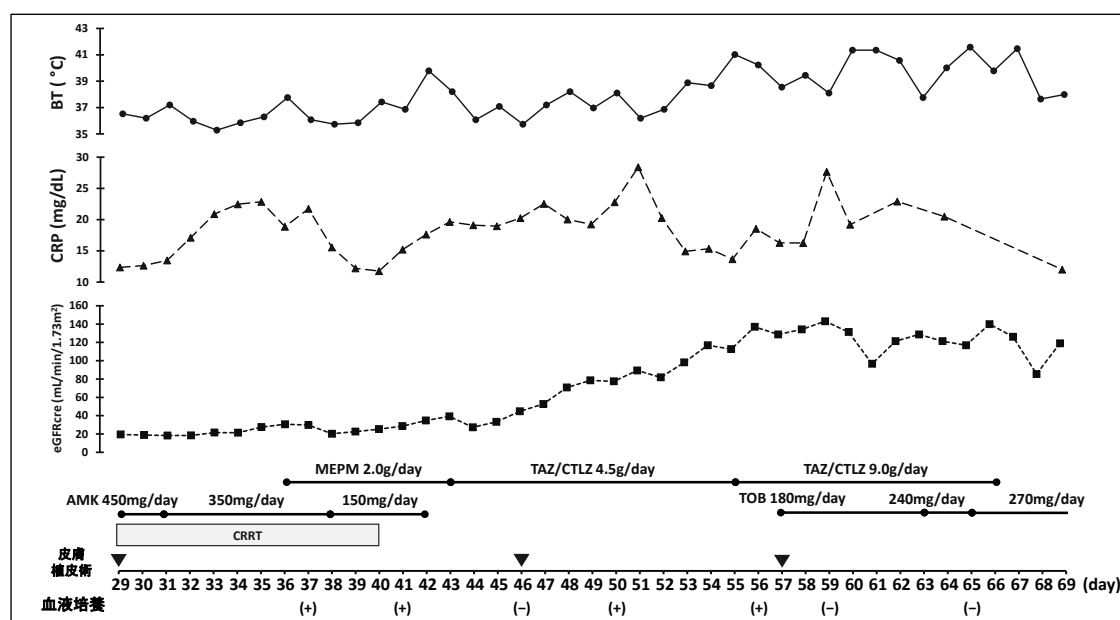


図 4 臨床経過表

BT, 体温 ; CRP, C 反応性蛋白 ; eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量 ; CRRT, 持続的腎代替療法 ; AMK, アミカシン ; MEPM, メロペネム ; TOB, トブラマイシン ; TAZ/CTLZ, タゾバクタム/セフトロザン.

AMK 減量後の臨床経過は、炎症反応の亢進と酸素化の低下を認めたため、胸部 X 線を撮像、右肺野の透過性が低下していた。皮膚植皮術後から人工呼吸器による呼吸管理が行われていたことによる人工呼吸器関連肺炎を疑った。AMK は肺組織での拡散性が低いことから、相乗効果を目的として MEPM の併用を開始した。MEPM の投与量は、CRRT 用量である 1 回 1.0g を 12 時間ごと投与とした。その後、第 37 病日に採取された血液培養から、すべての β -ラクタム系抗菌薬と AMK に耐性を示す緑膿菌が検出された（表 2）。第 37 病日に検出された緑膿菌株を用いて、栄研ブレイクポイントチェッカーボードプレート（BC plate®）による抗菌薬相乗効果試験を実施した（図 5）。抗菌薬相乗効果試験は、Clinical and Laboratory Standards Institute によって定義されている評価基準を用いて実施したが、低用量の MEPM と AMK の併用は、相乗効果が示されなかった。第 40 病日に CRRT を終了したが、腎機能障害は遷延していたため、MEPM と AMK の増量は困難であり、他剤への変更を検討した。

		1	2		3	4		5	6		7	8		9	10		11	12
		MEPM			CAZ			AZT			PIPC			AMK			MEPM	
		8	4		16	8		16	8		32	16		16	8		8	4
A	CPFX	2	CPFX/ MEPM I	CPFX/ MEPM II	2	CPFX/ CAZ I	CPFX/ CAZ II	2	CPFX/ AZT I	CPFX/ AZT II	2	CPFX/ PIPC I	CPFX/ PIPC II	2	CPFX/ AMK I	CPFX/ AMK II	MEPM I	MEPM II
B		1	CPFX/ MEPM III	CPFX/ MEPM IV	1	CPFX/ CAZ III	CPFX/ CAZ IV	1	CPFX/ AZT III	CPFX/ AZT IV	1	CPFX/ PIPC III	CPFX/ PIPC IV	1	CPFX/ AMK III	CPFX/ AMK IV	2	1
		MEPM			CAZ			AZT			PIPC			RFP			CAZ	
		8	4		16	8		16	8		32	16		4	2		16	8
C	AMK	16	AMK/ MEPM I	AMK/ MEPM II	16	AMK/ CAZ I	AMK/ CAZ II	16	AMK/ AZT I	AMK/ AZT II	16	AMK/ PIPC I	AMK/ PIPC II	16	AMK/ RFP I	AMK/ RFP II	CAZ I	CAZ II
D		8	AMK/ MEPM III	AMK/ MEPM IV	8	AMK/ CAZ III	AMK/ CAZ IV	8	AMK/ AZT III	AMK/ AZT IV	8	AMK/ PIPC III	AMK/ PIPC IV	8	AMK/ RFP III	AMK/ RFP IV	16	8
		MEPM			CAZ			AZT			CPFX			RFP			AZT	
		8	4		16	8		16	8		2	1		4	2		16	8
E	CL	2	CL/ MEPM I	CL/ MEPM II	2	CL/ CAZ I	CL/ CAZ II	2	CL/ AZT I	CL/ AZT II	2	CL/ CPFX I	CL/ CPFX II	2	CL/ RFP I	CL/ RFP II	AZT I	AZT II
F		1	CL/ MEPM III	CL/ MEPM IV	1	CL/ CAZ III	CL/ CAZ IV	1	CL/ AZT III	CL/ AZT IV	1	CL/ CPFX III	CL/ CPFX IV	1	CL/ MEPM III	CL/ MEPM III	2	1
		MEPM			CAZ			AZT			CPFX			Control			PIPC	
		8	4		16	8		16	8		2	1					32	16
G	RFP	4	RFP/ MEPM I	RFP/ MEPM II	4	RFP/ CAZ I	RFP/ CAZ II	4	RFP/ AZT I	RFP/ AZT II	4	RFP/ CPFX I	RFP/ CPFX II	Control			PIPC I	PIPC II
H		2	RFP/ MEPM III	RFP/ MEPM IV	2	RFP/ CAZ III	RFP/ CAZ IV	2	RFP/ AZT III	RFP/ AZT IV	2	RFP/ CPFX III	RFP/ CPFX IV	Control			4	2
		MEPM			CAZ			AZT			CPFX						RFP I	RFP II

図5 抗菌薬相乗効果試験

第 37 病日に血液培養から検出された緑膿菌の抗菌薬相乗効果試験の結果を示す。斜線は緑膿菌に対する相乗効果を認めないまたは耐性を示す。グレーの網掛けは、薬剤希釈濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）を示す。

AMK, アミカシン；AZT, アズトレオナム；CAZ, セフトジジム；CL, コリスチン；CPFX, シプロフロキサシン；MEPM, メロペネム；PIPC, ピペラシリン；RFP, リファンピシン。

第 43 病日に、AMK と MEPM による治療継続が困難と判断、TAZ/CTLZ を腎機能に依じて 1 回 1.5g を 8 時間ごとに減量し投与を開始した（図 4）．本症例の治療期間中に TAZ/CTLZ の薬剤感受性試験を実施することができなかったが、遺伝子解析の結果で分離された緑膿菌はカルバペネマーゼ非産生株であることが確認されている．TAZ/CTLZ に変更後、一時的に臨床症状の改善を得られ、第 46 病日に 3 回目の皮膚植皮術を施行した．しかし、再び発熱と炎症反応の亢進が認められたため、第 50 病日に採取した血液培養から再び β -ラクタム系抗菌薬耐性の緑膿菌が検出された（表 2）．この時、TAZ/CTLZ の投与量不足または TAZ/CTLZ に対し緑膿菌が耐性を獲得した可能性を考えた．しかし、腎機能が改善傾向であり、TAZ/CTLZ の投与量不足が原因と考え、TAZ/CTLZ は 1 回 3.0g を 8 時間ごとに増量し治療を継続した．

第 57 病日に 4 回目の皮膚植皮術を施行した．第 56 病日に採取した血液培養は持続して緑膿菌が検出されたため、TAZ/CTLZ 単剤による緑膿菌の治療継続は困難であると考え、緑膿菌に感受性を示す TOB をグラム陰性菌に対する相乗効果を目的として、1 回 180mg（3mg/kg）を 24 時間ごと投与の低用量から開始した（表 4）．TAZ/CTLZ と低用量 TOB による併用療法を開始した後に採取した血液培養は、2 回連続で陰性であり、広範囲薬剤耐性緑膿菌による持続菌血症の制御に成功した．また、TAZ/CTLZ の長期使用による緑膿菌の TAZ/CTLZ 耐性獲得を懸念し、TOB 単剤による標準治療へ切り替えを検討した．併用療法後の臨床経過が良好であること、腎機能も改善していることを確認し TOB の増量をした．第 69 病日に TOB の血中濃度を測定し、ピーク濃度は治療域に到達していることを確認し治療を継続した（表 4）．治療期間は、血液培養の陰性確認後 14 日間を目安に TAZ/CTLZ と TOB の併用療法は 10 日間継続、その後は TOB 単剤による治療に変更し、抗菌薬治療を終了とした．その間、発熱と炎症反応の亢進が数回みられたものの、血液培養の陽性化は認められず、第 93 病日に熱傷の治療経過が良好のため、リハビリ目的で転院となった．

本症例では追加調査として、血液培養から分離された緑膿菌に対する TAZ/CTLZ の薬剤感受性試験をレトロスペクティブに実施した（表 5）．TAZ/CTLZ 投与前に分離された緑膿菌株は 2 株あり、そのうち 1 株は TAZ/CTLZ に耐性を示しており、もう 1 株は中間耐性を示していた．

表 4 トブラマイシンの血中濃度

	トラフ濃度	ピーク濃度	投与量	
	($\mu\text{g/mL}$)		(mg)	(mg/kg)
第 58 病日	0.3	—	180	3.0
第 61 病日	< 0.3	—	180	3.0
第 65 病日	< 0.3	—	240	4.0
第 69 病日	0.7	13.1	270	4.5
第 71 病日	< 0.3	9.6	270	4.5

第 58, 61, 65 病日は相乗効果を目的とした低用量による併用療法のためピーク濃度は測定していない。

表 5 緑膿菌に対するタゾバクタム/セフトロザンの薬剤感受性試験

緑膿菌	採取日	MIC ($\mu\text{g/dL}$)	判定
Sample 1	第 37 病日	> 8	R
Sample 2	第 41 病日	= 8	I
Sample 3	第 50 病日	> 8	R
Sample 4	第 56 病日	> 8	R

Sample 1 および Sample 2 は、タゾバクタム/セフトロザン暴露前の緑膿菌株。
MIC, 最小発育阻止濃度; S, susceptible ; I, intermediate ; R, resistant.

第3節 考察

我々は、広範囲薬剤耐性緑膿菌による持続性菌血症を呈した重症熱傷患者に対し、TAZ/CTLZ と低用量 TOB を併用することで救命に成功した1症例を報告した。

重症熱傷患者において、死亡リスクを上昇させる最も頻度の高い合併症は感染症である⁴⁵⁾。熱傷創は、熱傷治療初期はグラム陽性菌の分離頻度が高いが、抗菌薬治療の継続によりグラム陰性菌の分離頻度が高くなる⁵⁵⁾。過去の報告では、グラム陰性菌菌血症を有する熱傷患者は、菌血症がない患者と比較し、死亡率が50%増加することが示されている⁵⁶⁾。さらに、薬剤耐性菌の増加は、感染症治療を複雑にするだけではなく死亡率増加の一因となる。多剤耐性緑膿菌は院内感染の4~60%を引き起こすとされ、報告間で幅はあるものの熱傷患者において高い死亡率と罹患率に関連している^{57,58)}。したがって、重症熱傷患者の救命には、緑膿菌の制御に加えて、耐性化を防ぐことも極めて重要となる。本症例では、初回の血液培養陽性から1ヵ月以内に薬剤耐性緑膿菌が検出され、さらに緑膿菌による菌血症が持続したため、患者の救命には緑膿菌の制御が重要であった。

重症緑膿菌感染症の治療には、治療失敗のリスクを低減するために、抗緑膿菌活性を有する抗菌薬を2種類以上使用する併用療法が推奨される^{59,60)}。併用療法の組み合わせとして、 β -ラクタム系とアミノグリコシド系抗菌薬の併用が広く用いられており、多剤耐性緑膿菌に対する治療においても有効な選択肢である。本症例は、カルバペネム耐性緑膿菌に対して、MEPM と AMK による併用療法を開始したが、臨床的な改善は得られなかった。この原因として、AKI の遷延により MEPM と AMK の増量が困難であったことが一因として考えられる。我々の考察を裏付ける結果として、カルバペネム系抗菌薬およびアミカシン耐性の緑膿菌株を用いて実施した抗菌薬相乗効果試験では、低用量の MEPM と AMK の併用は相乗効果が示されなかった (図 5)。

最近の研究では、重症緑膿菌感染症の治療において TAZ/CTLZ は、コリスチンやポリミキシン系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬による治療と比較し有効であることが報告されている。多施設コホート研究では、TAZ/CTLZ 投与による14日間の臨床的治癒率について検討されているが、臨床的治癒率に統計

学的な有意差は認められなかったものの、アミノグリコシド系やポリミキシン系抗菌薬よりも有効である可能性が示唆された⁶¹⁾。また、他の観察研究では、TAZ/CTLZ による治療は、コリスチンまたはアミノグリコシド系抗菌薬による治療よりも、臨床的に有用であることが示されている⁶²⁾。これら2つの研究において、AKI の発症率は TAZ/CTLZ 治療群で有意に低いことが示されており、TAZ/CTLZ は腎機能低下症例や腎毒性リスクが高い薬剤を使用する症例において、有効な選択肢となり得ることが示された。本症例において、TAZ/CTLZ 単剤による治療では広範囲薬剤耐性緑膿菌の持続性菌血症を制御することができなかった。この原因として、追加で実施した緑膿菌に対する TAZ/CTLZ の薬剤感受性試験の結果より、TAZ/CTLZ 暴露前から既に TAZ/CTLZ 耐性緑膿菌の存在があったためと考えられる。

本症例は、TAZ/CTLZ と低用量 TOB による併用療法を開始したことで広範囲薬剤耐性緑膿菌による持続性菌血症を制御することができた。TAZ/CTLZ と低用量 TOB の併用療法後に採取した血液培養が2回連続で陰性であったことは、併用療法の有効性を証明する結果であると考えられる。TAZ/CTLZ とアミノグリコシド系抗菌薬による併用療法の有効性については、以下の先行報告がある。*In vitro* の研究では、TAZ/CTLZ とアミノグリコシド系抗菌薬による併用療法の有効性を評価しており、TAZ/CTLZ と AMK の併用療法による相乗効果が示され、多剤耐性緑膿菌に有効であった⁵²⁾。また、TAZ/CTLZ 耐性の緑膿菌感染症を合併した発熱性好中球減少症患者を対象とした研究では、TAZ/CTLZ と TOB の併用が相乗的にそれぞれの MIC を低下させた⁵³⁾。これらの報告から、我々の経験した症例においても、TOB の追加によって広範囲薬剤耐性緑膿菌に対する抗菌効果が向上し、TAZ/CTLZ の有効性が高まった可能性が考えられる。しかしながら、先行研究でのアミノグリコシド系抗菌薬の用量は、AMK が1回 25mg/kg を24時間ごと投与、TOB が1回 7mg/kg を24時間ごと投与と、それぞれ単剤でも治療効果を示す目標ピーク濃度に十分到達可能な用量であった。我々の症例では、TOB は1回 3mg/kg を24時間ごとの低用量で開始しており、これは治療効果を示す目標ピーク濃度達成に必要な1回 5-7mg/kg を24時間ごと投与よりも低い用量である。さらに、TOB 開始時の腎機能は、クレアチニンベースの推定糸球体濾過量 (eGFRcre) が 130 mL/min/1.73m² 以上と過大腎クリアランス

(ARC) が疑われる病態であった。ARC 患者を対象に TOB の投与量を調査した研究では、治療効果を示す目標血中濃度を達成するための用量として 1 回 7mg/kg を 24 時間ごと投与が必要であった⁶³⁾。また、熱傷患者では、分布容積が増大することで抗菌薬のクリアランスが増加するため、目標ピーク濃度達成のために分割投与または高用量投与の必要性が報告されている^{64,65)}。本症例では、低用量で TOB を投与した際のピーク濃度は測定しておらず、治療効果を示すピーク濃度に到達していたか不明である。しかし、ピーク濃度の測定に関しては、抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 において⁶⁶⁾、グラム陰性菌に対する相乗効果を目的として低用量のアミノグリコシド系抗菌薬を併用する場合は、日常的にピーク濃度を測定することは推奨されていない。しかしながら、本症例で測定された TOB のトラフ濃度および ARC や重症熱傷のような諸因子を考慮すると、ピーク濃度は治療効果を示す血中濃度に到達していなかったと考えられる。したがって、低用量の TOB を併用することで血液培養が陰性化したことは、TOB 単剤による効果よりも TAZ/CTLZ と TOB の併用療法が相乗効果をもたらした可能性が示唆された。

我々は、広範囲薬剤耐性緑膿菌に対する抗菌薬の選択肢としてキノロン系抗菌薬を選択しなかった。キノロン系抗菌薬は緑膿菌感染症に対する有効な治療選択肢のひとつであるが、キノロン系抗菌薬の使用は耐性化リスクを増加させることが、メタ解析で示されている⁶⁷⁾。我々は、緑膿菌が多剤耐性を獲得することを防ぐために可能な限りキノロン系抗菌薬の使用を避けた。

本症例では、分離された緑膿菌に対する TAZ/CTLZ の薬剤感受性試験をレトロスペクティブに実施した。日本では、TAZ/CTLZ 曝露前に TAZ/CTLZ 耐性を獲得した緑膿菌の報告はほとんどない。TAZ/CTLZ は、緑膿菌の主な耐性機序である OprD 欠損や AmpC 過剰産生、薬剤排泄蛋白質に対して安定を示す⁶⁸⁾。しかし、本症例のように TAZ/CTLZ の投与とは無関係に緑膿菌が TAZ/CTLZ に耐性を獲得した要因として、AmpC 過剰産生を誘導あるいは阻害する β -ラクタム系抗菌薬の漫然とした使用が、TAZ/CTLZ の耐性化を誘導した可能性がある⁶⁹⁾。初回の緑膿菌が検出されるまでの 1 ヶ月間の熱傷治療中に複数の β -ラクタム系抗菌薬を使用しており、TAZ/CTLZ 耐性緑膿菌の発現に寄与した可能性が考えられる。これら TAZ/CTLZ 耐性の発生機序についてはさらに検討する必要がある。

る．しかし，本症例で注目すべきは，TAZ/CTLZ と低用量アミノグリコシド系の併用が TAZ/CTLZ 耐性緑膿菌に対し有効な抗菌薬治療の選択肢であることが示された点である．

本研究における研究限界として，TAZ/CTLZ と TOB の相乗効果試験が実施されておらず，TOB 単剤による治療が有効であった可能性がある．今後，TAZ/CTLZ と低用量アミノグリコシド系の相乗効果試験を行い，相加効果と相乗効果を明確に区別する必要がある．

結論として，我々は，広範囲薬剤耐性緑膿菌による持続菌血症を呈した重症熱傷患者に対して TAZ/CTLZ と低用量 TOB による併用療法の有効性，さらには，TAZ/CTLZ 耐性緑膿菌に対する新たな抗菌薬治療の選択肢となることを明らかにした．本研究で得られた知見を検証し，この治療法の潜在的な利点と限界を探るため，さらなる研究が必要である．

第2章 新型コロナウイルス感染症に対する酸素投与開始時のデキサメタゾン投与遅延と症状増悪に関連する因子の検討

第1節 序論

2019 年末、中国で初めて報告された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、未だに終息の兆しがみえない⁷⁰⁾。COVID-19 の特徴的な症状のひとつに呼吸機能障害があり、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）などの致命的な合併症につながる⁷¹⁾。ARDS は、持続的な炎症により臓器機能障害をもたらすため、ARDS の発症と死亡率は強い相関がある⁷²⁾。中国武漢省では、重症 COVID-19 で集中治療室（ICU）に入室した患者の 67～85%が ARDS と診断され、死亡率は 61.5%におよび^{73, 74)}、最近の研究でも高い死亡率が報告されている⁷⁵⁾。したがって、COVID-19 による死亡率を低下させるためには、抗ウイルス薬による治療に加え、ARDS への進行や発症を予防することが極めて重要となる。ARDS を伴う COVID-19 に対する治療薬として、合成副腎皮質ステロイドホルモンであるデキサメタゾン（DEX）の有効性が報告されている⁷⁶⁾。DEX は、抗炎症作用により炎症性肺傷害を軽減し、サイトカインストームによる ARDS への進行を防ぐことが期待される⁷⁷⁾。さらに、DEX は酸素投与または機械的人工呼吸器による治療を受けている COVID-19 患者の 28 日死亡率を低下させることが示されている³²⁾。しかし、COVID-19 に対する DEX の最適な投与の開始時期については、依然として議論の余地がある。ARDS に対する DEX の投与については、サイトカインストームによる臓器障害を防ぐ目的として ARDS 発症後、より早期に開始すべきとされている⁷⁸⁾。一方、過去のコロナウイルス感染症に対し、コルチコステロイドによる治療開始時期を調査した研究では、症状発症後 7 日以内にコルチコステロイドを投与した場合、血中ウイルス量の増加^{79, 80)}や、症状増悪と関連する可能性が示されている⁸¹⁾。COVID-19 をはじめとする、重症ウイルス肺炎による ARDS などの重症病態への進行を防ぐために DEX の適切な開始時期は明らかにする必要がある。DEX の最適な投与開始時期を明らかにし、適切な集学的な治療への介入を行うことで、患者予後の改善につながると考えられる。本研究の目的は、COVID-19 の重症化を予防するための DEX の最適な投与開始時期を明らかにすることである。

第2節 方法

2-1 研究デザインと対象患者

2020年10月1日から2021年5月31日までの期間に、札幌医科大学附属病院において DEX の経口投与および酸素投与を受けた、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の PCR または抗原検査が陽性の成人患者を対象とした。除外対象は、DEX 投与開始時に酸素投与を必要としなかった患者、DEX 投与開始前に高用量のメチルプレドニゾロンを投与されていた患者、18 歳未満の患者とした。年齢、性別、体格指数 (BMI)、バイタルサイン、酸素飽和度 (SpO_2)、胸部コンピュータ断層撮影 (CT)、血液生化学、尿検査、凝固機能、C 反応性蛋白、併存疾患、投薬に関する情報は電子カルテより後方視的に調査した。併存疾患の重症度評価は、Charlson comorbidity index (CCI) score を用いた^{82, 83)}。本研究は、札幌医科大学附属病院臨床研究倫理委員会において承認番号 322-65 として承認された。

2-2 治療と定義

酸素投与の開始は、米国疾病対策予防センターで定められた重症度の定義に従って、室温呼吸による SpO_2 が 93% 以下に低下した場合、または胸部 CT 所見と呼吸困難の自覚症状に基づいて SpO_2 が 93% 以下と推定された場合に開始された。DEX の開始基準は、胸部 CT、 SpO_2 の低下、呼吸困難の自覚症状に基づいて決定された。治療薬として使用された DEX は 6mg を 1 日 1 回、最長 10 日間経口投与された。その他の治療として、ファビピラビル (FPV)、トシリズマブ、レムデシビル、バリシチニブ、解熱剤、鎮痛剤、インスリンの静脈内投与が行われ、経口/静脈内水分補給と電解質補正が行われた。

2-3 臨床転帰

症状増悪は、症状発現から 28 日以内の死亡または機械的人工呼吸器の開始と定義した。主要評価項目は、DEX による投与開始時期を早期投与群と後期投与群の 2 群に分類し、症状増悪の累積発生割合と症状増悪に関連する因子を調査した。

2-4 研究のサブグループ

研究対象は、症状が改善した群として「非増悪群」と、症状が増悪した群として「増悪群」の 2 群に分類し患者背景を比較した。DEX 投与開始までの日数

と臨床転帰の関連性について、各イベントから DEX 投与開始までの至適カットオフ値に基づいて、早期投与群と後期投与群に分類した。

2-5 統計解析

カテゴリー変数は数値とパーセンテージ，連続変数は平均値±標準偏差 (SD)，中央値（四分位範囲[IQR]25～75 パーセンタイル），例数（%）で表した．連続変数の差は，パラメトリックデータおよびノンパラメトリックデータについて，それぞれ対応のない Student t 検定および Mann-Whitney U 検定を用いた．カテゴリー変数の比較には， χ^2 検定または Fisher の正確確率検定を用いた．曲線下面積（AUC）の決定には Receiver Operating Characteristic（ROC）分析を用いて，28 日以内の死亡または機械的人工呼吸器の開始を予測するため，それぞれ（a）症状発症から，（b）酸素投与開始から，（c）SpO₂ 95%未満の低下から DEX 投与開始までの日数について至適カットオフ値を算出した．至適カットオフ値は Youden index に基づいて決定された．DEX 投与開始から，死亡または機械的人工呼吸器開始の累積増悪割合を評価するために，Kaplan-Meier 曲線および log-rank 検定を用いた．単変量および多変量 Cox 回帰分析を行い，症状増悪に関連するリスク因子を同定した．説明変数には，COVID-19 増悪の既知のリスク因子である年齢，性別，BMI，併存疾患の重症度評価として CCI score に加え，DEX の治療遅延を組み込み調整した．統計学的有意性は p 値 0.05 未満とした．すべての解析は JMP®15（SAS Institute Inc.）を用いた．

第3節 結果

3-1 患者背景

DEXを投与された患者は161例であり、有効性の評価として85例が最終解析に組み入れられた。DEX投与期間中に酸素投与を必要としなかった症例（45例）および高用量メチルプレドニゾンが投与された症例（31例）は除外対象とした（図6）。本研究に組み入れられた症例の患者背景を表6に示す。平均年齢は 64 ± 13 歳、62例（73%）が男性、BMIの中央値はそれぞれ 24.4 kg/m^2 （IQR： $22.6\text{--}27.8 \text{ kg/m}^2$ ）であった。併存疾患は、高血圧43例（51%）、慢性腎臓病37例（44%）、脂質異常症30例（35%）、糖尿病28例（33%）であった。COVID-19治療薬のFPVは25例（30%）で使用されており、DEX投与に先行して開始されたかDEXと併用で使用された。症状発現からDEXの投与が開始されるまでの期間は、中央値で9日（IQR：7-11日）であった。

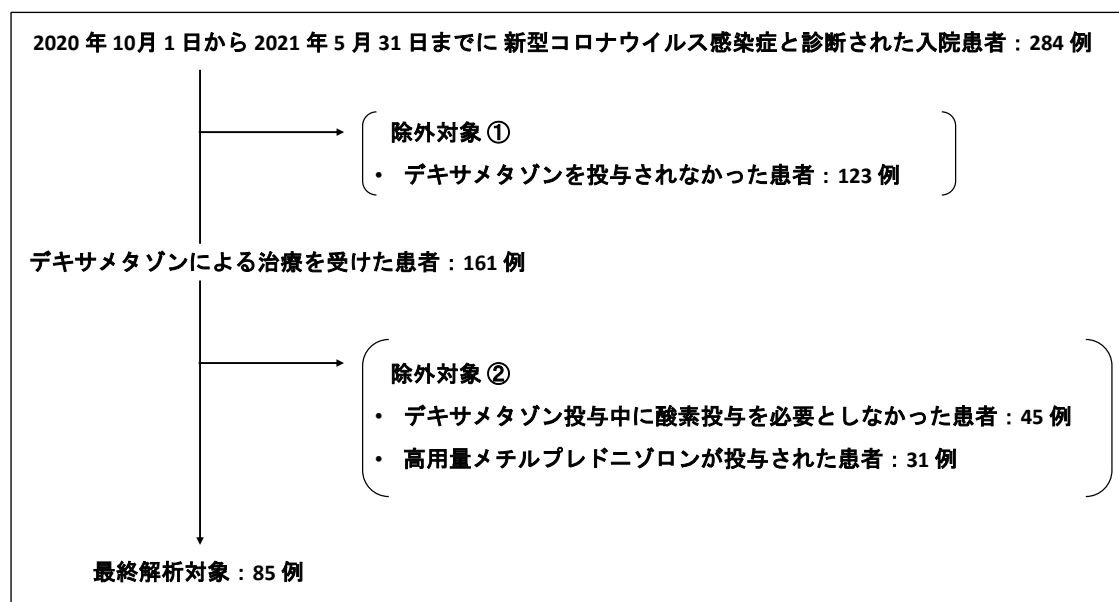


図6 組み入れ患者のフローチャート

表 6 ベースラインの患者背景

	全例 (n=85)
年齢, (歳)	64 ±13
性別 (男性), n (%)	62 (73%)
BMI, (kg/m ²)	24.4 (22.6, 27.8)
≥25 (kg/m ²)	37 (44%)
入院時のSpO ₂ , (%)	94 (92, 96)
デキサメタゾン開始時のSpO ₂ , (%)	93 (90, 95)
鼻カニューレ, n (%)	75 (88%)
酸素マスク, n(%)	10 (12%)
症状発症からの経過, (day)	
入院時まで	8 (6, 10)
酸素投与開始まで	9 (7, 11)
デキサメタゾン開始まで	9 (7, 11)
併存疾患, n (%)	
高血圧	43 (51%)
慢性腎臓病	37 (44%)
脂質異常症	30 (35%)
糖尿病	28 (33%)
チャールソン併存疾患指数, (point)	0 (0, 1)
併用薬剤, n (%)	
インスリン	31 (36%)
ファビピラビル	25 (29%)
抗凝固薬	20 (24%)
トシリズマブ	18 (21%)
レムデシビル	5 (6%)
バリシチニブ	1 (1%)
臨床検査値	
血清クレアチニン, (mg/dL)	0.9 (0.7, 1.0)
ヘモグロビン, (g/dL)	14.4 ±1.9
白血球, (×1000/μL)	5.4 (3.9, 7.1)
リンパ球, (/μL)	888 (621, 1133)
血小板, (×1000/μL)	183 ±83.1
CRP, (mg/dL)	6.9 (3.8, 10.8)

データは平均値（±標準偏差[SD]）または中央値（四分位範囲[IQR] 25～75 パーセンタイル）、例数（%）で示す。

BMI, body mass index ; CRP, C 反応性蛋白.

3-2 臨床転帰と有害事象

非増悪群と増悪群の患者背景を表 7 に示す。85 例中 17 例に症状増悪があり、そのうち 5 例が死亡、12 例が症状発症から 28 日以内に機械的人工呼吸器が装着された。また、機械的人工呼吸器が装着された 12 例のうち 4 例は症状が改善し機械的人工呼吸器を離脱できたが、6 例は症状が改善しないまま転院、2 例は死亡退院となった。

DEX 投与による有害事象は、血糖値の上昇が 36 例（42%）に認められ、そのうち 20 例は糖尿病の既往歴があった。血糖値上昇を認めた 36 例のうち、31 例にインスリンが持続的に静脈内注射された。血糖値上昇を認めた症例のほとんどは退院までに正常値まで改善した。その他に DEX 投与による有害事象である、血栓症、胃腸障害、DEX 使用による細菌感染などは治療期間中に観察されなかった。

表 7 非増悪群と増悪群の患者背景の比較

	非増悪群 (n=68)	増悪群 (n=17)	p 値
年齢, (歳)	60 ±13	69 ±10	0.012
性別 (男性), n (%)	48 (71%)	14 (82%)	0.329
BMI, (kg/m ²)	24.5 (22.7, 27.8)	23.8 (21.2, 28.6)	0.818
入院時のSpO ₂ , (%)	94 (92, 96)	95 (93, 96)	0.765
デキサメタゾン開始時のSpO ₂ , (%)	94 (90, 95)	93 (89, 95)	0.812
症状発症からの経過, (day)			
入院時まで	8 (6, 10)	7 (6, 9)	0.573
酸素投与開始まで	9 (7, 11)	9 (7, 10)	0.691
デキサメタゾン開始まで	9 (7, 11)	9 (7, 11)	0.654
併存疾患, n (%)			
高血圧	34 (50%)	9 (53%)	0.828
慢性腎臓病	25 (37%)	12 (71%)	0.012
脂質異常症	20 (30%)	10 (59%)	0.023
糖尿病	22 (32%)	6 (35%)	0.818
チャールソン併存疾患指数, (point)	0 (0, 0)	1 (0, 4)	<0.001
併用薬剤, n (%)			
インスリン	20 (29%)	11 (65%)	0.007
ファビピラビル	13 (19%)	12 (71%)	<0.001
抗凝固薬	16 (24%)	4 (24%)	1.000
トシリズマブ	16 (24%)	2 (12%)	0.288
レムデシビル	5 (7%)	0 (0%)	0.249
パリシチニブ	1 (1%)	0 (0%)	0.615
臨床検査値			
血清クレアチニン, (mg/dL)	0.9 (0.7, 1.0)	0.9 (0.8, 1.3)	0.096
ヘモグロビン, (g/dL)	14.4 ±1.7	13.7 ±2.5	0.644
白血球, (×1000/μL)	5.5 (3.9, 7.0)	5.1 (3.6, 7.2)	0.578
リンパ球, (/μL)	948 (623, 1166)	672 (516, 1037)	0.205
血小板, (×1000/μL)	195 ±82	163 ±87	0.201
CRP, (mg/dL)	7.0 (4.2, 11.5)	6.7 (2.5, 9.0)	0.256

データは平均値（±標準偏差[SD]）または中央値（四分位範囲[IQR] 25～75パーセンタイル），例数（%）で示す．p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした．

BMI, body mass index ; CRP, C 反応性蛋白．

3-3 デキサメタゾン投与開始までの日数

各イベントから DEX 投与開始までの日数を増悪群と非増悪群で比較した。症状発症から DEX 投与開始までの日数に有意な差はなかった（9 [IQR: 7-11] 日 vs. 9 [IQR: 7-11] 日, $p=0.658$ ）（図 7a）。酸素投与開始から DEX 投与開始までの日数は、非増悪群と比較し増悪群で長く、有意な差を認めた（1 [IQR: 1-2] 日 vs. 2 [IQR: 1-3] 日, $p < 0.001$ ）（図 7b）。さらに、SpO₂ 95%未満の低下から DEX 投与開始までの日数は、非増悪群と比較し増悪群で長く、有意な差を認めた（2 [IQR: 1-4] 日 vs. 5 [IQR: 2-9] 日, $p=0.029$ ）（図 7c）。

3-4 臨床転帰に関連する至適カットオフ値

症状発症から 28 日以内の臨床転帰に関連する DEX 投与開始まで日数について、ROC 解析を用いて至適カットオフ値を算出した（表 8）。症状発症から DEX 投与開始までのカットオフ値は 9 日（AUC, 0.54；感度, 49%；特異度, 67%），酸素投与開始から DEX 投与開始までのカットオフ値は 2 日（AUC, 0.72；感度, 85%；特異度, 59%），SpO₂ 95%未満の低下から DEX 投与開始までのカットオフ値は 5 日であった（AUC, 0.69；感度, 78%；特異度, 59%）。

さらに、酸素されたカットオフ値に基づいて、各イベントを DEX 早期投与群と後期投与群に分類し、患者背景の比較を行った（表 9）。症状発症から DEX 投与開始までの日数は、DEX 早期投与群と後期投与群で、性別、入院時の SpO₂ に有意な差が認められた。酸素投与開始から DEX 投与開始までの日数では、CCI score と FPV 投与の有無に有意な差が認められた。SpO₂ が 95%未満の低下から DEX 投与開始までの日数では、脂質異常症、CCI score、FPV 投与の有無、トシリズマブ投与の有無で有意差が認められた。

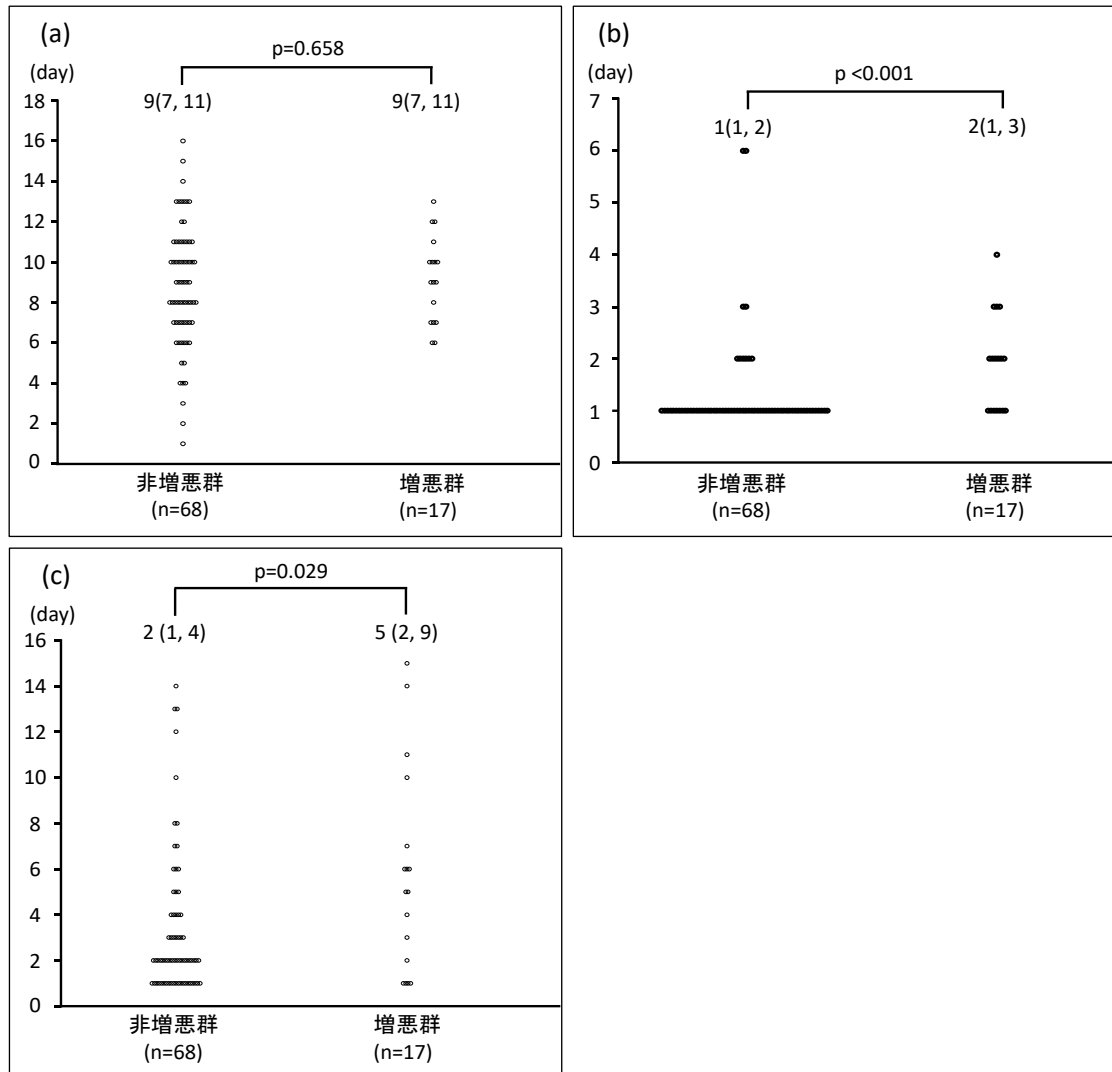


図7 増悪群と非増悪群におけるデキサメタゾン投与開始までの日数
中央値(四分位範囲[IQR])で示す。それぞれ (a) 症状発症から, (b) 酸素投
与開始から, (c) SpO₂ 95%未満の低下からデキサメタゾン投与開始までの日
数を示す。p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。

表 8 臨床転帰に対するデキサメタゾン投与開始までの至適カットオフ値

	AUC	95% CI	Cut-off 値	感度	特異度	正確度
症状発症から デキサメタゾン投与開始まで	0.54	0.39-0.68	9 日	0.49	0.67	0.52
酸素投与開始から デキサメタゾン投与開始まで	0.72	0.59-0.85	2 日	0.85	0.59	0.80
SpO ₂ 95%未満の低下から デキサメタゾン投与開始まで	0.69	0.51-0.83	5 日	0.78	0.59	0.74

AUC, 曲線下面積 ; CI, 信頼区間.

表 9 各イベントにおけるデキサメタゾン早期投与群と後期投与群の
患者背景の比較

	症状発症から			酸素投与開始から			SpO ₂ 95%が未満の低下から		
	早期投与群 (<9 day) (n=39)	後期投与群 (≥9 day) (n=46)	p 値	早期投与群 (<2 day) (n=65)	後期投与群 (≥2 day) (n=20)	p 値	早期投与群 (<5 day) (n=60)	後期投与群 (≥5 day) (n=25)	p 値
年齢 (歳)	62 ±13	61 ±13	0.975	60 ±13	65 ±12	0.346	60 ±14	65 ±10	0.059
性別 (男性), n (%)	33 (85%)	29 (63%)	0.026	46 (71%)	16 (80%)	0.417	43 (72%)	19 (76%)	0.682
BMI, (kg/m ²)	24.4 (22.8, 28.0)	24.4 (22.1, 27.6)	0.603	24.2 (22.4, 26.4)	26.2 (23.6, 29.3)	0.091	24.8 (22.7, 27.8)	23.9 (22.1, 27.9)	0.701
入院時SpO ₂ (%)	94 (91, 95)	95 (94, 96)	0.002	94 (93, 96)	95 (92, 97)	0.316	94 (92, 95)	95 (93, 97)	0.067
デキサメタゾン開始時のSpO ₂ (%)	93 (90, 94)	94 (90, 95)	0.471	94 (91, 95)	93 (90, 95)	0.851	94 (90, 95)	93 (90, 95)	0.969
症状発症からの経過, (day)									
入院時まで	6 (4, 7)	11 (8, 11)	<0.001	8 (6, 10)	7 (3, 11)	0.382	8 (6, 11)	6 (4, 8)	0.003
酸素投与開始まで	7 (5, 8)	10 (9, 12)	<0.001	9 (7, 10)	9 (5, 11)	0.502	9 (7, 11)	8 (6, 10)	0.091
デキサメタゾン開始まで	7 (6, 8)	11 (10, 12)	<0.001	9 (7, 10)	10 (7, 13)	0.177	9 (7, 11)	9 (7, 10)	0.423
併存疾患, n (%)									
高血圧	19 (49%)	24 (52%)	0.751	31 (48%)	12 (60%)	0.336	28 (47%)	15 (60%)	0.263
慢性腎臓病	15 (38%)	22 (48%)	0.386	26 (40%)	11 (55%)	0.237	25 (42%)	12 (48%)	0.592
脂質異常症	14 (36%)	16 (35%)	0.915	20 (31%)	10 (50%)	0.116	17 (28%)	13 (52%)	0.038
糖尿病	12 (31%)	16 (35%)	0.695	19 (29%)	9 (45%)	0.189	20 (33%)	8 (32%)	0.905
チャールソン併存疾患指数, (point)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0.824	0 (0, 1)	1 (0, 2)	0.034	0 (0, 0)	1 (0, 3)	<0.001
併用薬, n (%)									
インスリン	15 (38%)	16 (35%)	0.726	22 (34%)	9 (45%)	0.365	21 (35%)	10 (40%)	0.663
ファビピラビル	13 (33%)	12 (26%)	0.466	11 (17%)	14 (70%)	<0.001	9 (15%)	16 (64%)	<0.001
抗凝固薬	9 (23%)	11 (24%)	0.928	17 (26%)	3 (15%)	0.304	13 (22%)	7 (28%)	0.531
トシリズマブ	7 (18%)	11 (24%)	0.502	16 (25%)	2 (10%)	0.162	18 (30%)	0 (0%)	0.002
レムデシニブ	4 (10%)	1 (2%)	0.115	5 (8%)	0 (0%)	0.201	5 (8%)	0 (0%)	0.137
バリシチニブ	1 (3%)	0 (0%)	0.275	1 (2%)	0 (0%)	0.577	1 (2%)	0 (0%)	0.516
臨床検査値									
血清クレアチニン, (mg/dl)	1.0 (0.8, 1.0)	0.9 (0.7, 1.0)	0.965	0.9 (0.7, 1.0)	0.9 (0.7, 1.2)	0.137	0.9 (0.7, 1.0)	0.9 (0.7, 1.1)	0.286
ヘモグロビン, (g/dl)	14.2 ±2.0	14.5 (1.9)	0.895	14.2 ±1.8	14.3 ±2.3	0.367	14.3 ±1.9	14.1 ±2.0	0.946
白血球, (×1000/μl)	5.5 (3.5, 7.1)	5.1 (4.1, 7.1)	0.993	5.1 (3.9, 6.9)	5.6 (3.6, 7.3)	0.860	5.7 (3.7, 7.1)	5.0 (4.1, 7.1)	0.828
リンパ球, (/μl)	954 (627, 1121)	875 (557, 1192)	0.594	938 (621, 1181)	766 (521, 1039)	0.348	884 (604, 1125)	888 (648, 1197)	0.497
血小板, (×1000/μl)	178 ±78	198 (87)	0.435	187 ±74	194 ±109	0.909	190 ±89	185 ±68	0.927
CRP, (mg/dl)	7.1 (4.2, 10.3)	2.8 (2.8, 12.1)	0.975	6.9 (4.3, 10.8)	7.1 (2.7, 11.3)	0.690	7.1 (4.9, 10.9)	4.8 (2.5, 11.1)	0.140

データは平均値（±標準偏差[SD]）または中央値（四分位範囲[IQR]25～75 パーセンタイル），例数（%）で示す．p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした．
BMI, body mass index ; CRP, C 反応性蛋白.

3-5 早期投与群と後期投与群の臨床転帰

至適カットオフ値をもとに早期投与群と後期投与群に分類し、累積増悪割合を検討した（図 8）. (a) 症状発症から DEX 投与開始までの日数 ($p=0.167$) は有意な差は認められず, (b) 酸素投与開始 ($p < 0.001$) および, (c) SpO_2 95%未満の低下から ($p=0.015$) DEX 投与開始までの日数は, 早期投与群での累積増悪割合が有意に低い結果であった. また, 臨床転帰を死亡のみとした累積増悪割合では, 各イベントで有意な差は認められなかった（図 9a, b, c）.

3-6 臨床転帰に関連するリスク因子解析

症状増悪に関連する因子について単変量および多変量 Cox 比例ハザード回帰分析を行った（表 10）. 酸素投与開始から DEX の 2 日以上の治療遅れ, SpO_2 95%未満の低下から DEX の 5 日以上の治療遅れを「治療遅延」と定義した.

単変量解析では, 酸素投与開始からの治療遅延（ハザード比 [HR] : 7.25, 95%信頼区間 [CI] : 2.61-20.13, $p < 0.001$), SpO_2 95%未満の低下からの治療遅延（HR : 3.13, 95%CI : 1.18-8.33, $p=0.022$), および年齢（HR : 1.05, 95%CI : 1.00-1.09, $p=0.035$) が増悪に関連するリスク因子であった（表 10）. 多変量解析モデル 1 では, 年齢, 性別, BMI, CCI score と, 酸素投与開始からの治療遅延で調整した結果, 酸素投与開始からの治療遅延（HR : 6.66, 95%CI : 2.24-19.83, $p < 0.001$) が独立したリスク因子であった. 続いて, 多変量解析モデル 2 では, 説明変数を酸素投与開始からの治療遅延を SpO_2 95%未満の低下からの治療遅延に変更し調整した結果, SpO_2 95%未満の低下からの治療遅延（HR : 3.01, 95%CI : 1.12-8.07, $p=0.029$) が独立したリスク因子であった. さらに, 多変量解析モデル 3 では, モデル 1 とモデル 2 で有意なリスク因子を組み込み調整した結果, 酸素投与開始からの治療遅延（HR : 5.51, 95%CI : 1.79-16.91, $p=0.002$) が, 増悪に関連する独立したリスク因子であった.

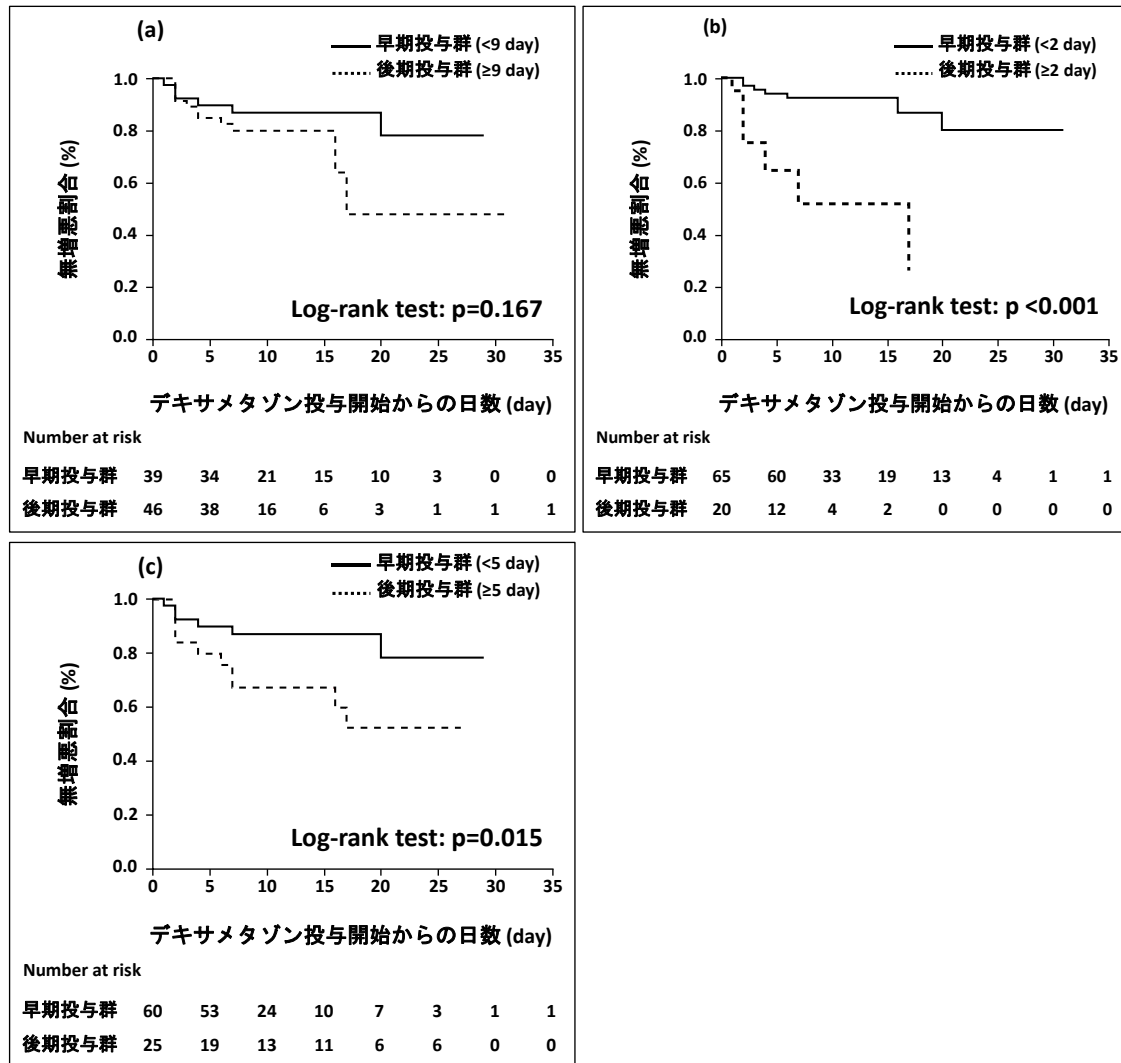


図8 デキサメタゾン投与開始からの累積増悪割合

症状発症から 28 日以内の「死亡」または「機械的人工呼吸器の開始」を増悪と定義した。それぞれ (a) 症状発症から、(b) 酸素投与開始から、(c) SpO₂ 95%未満の低下から DEX 投与開始までの日数について至適カットオフ値に基づいて、早期投与群と後期投与群に分類した。p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。

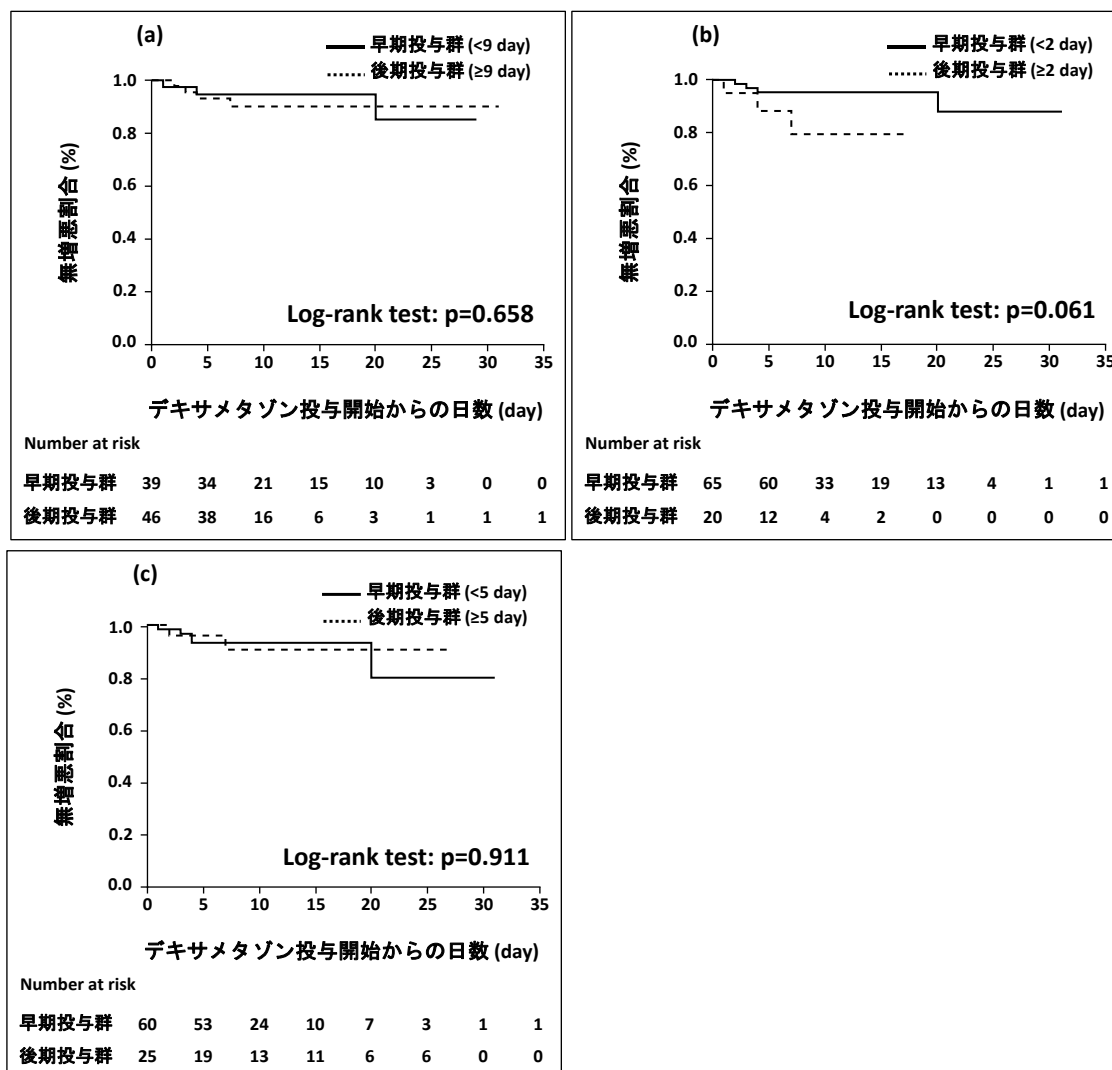


図9 死亡を増悪としたデキサメタゾン投与開始からの累積増悪割合
 症状発症から28日以内の「死亡」を増悪と定義した。それぞれ (a) 症状発症から、(b) 酸素投与開始から、(c) SpO₂ 95%未満の低下から DEX 投与開始までの日数について至適カットオフ値に基づいて、早期投与群と後期投与群に分類した。p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。

表 10 症状増悪を目的変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

	単変量			多変量 model 1			多変量 model 2			多変量 model 3		
	HR	(95%CI)	p 値	HR	(95%CI)	p 値	HR	(95%CI)	p 値	HR	(95%CI)	p 値
年齢	1.05	1.00-1.09	0.035	1.03	0.98-1.07	0.235	1.03	0.99-1.08	0.180	1.03	0.98-1.07	0.264
性別; 男性	1.87	0.54-6.51	0.326	2.11	0.57-7.85	0.264	2.13	0.58-7.87	0.258	2.38	0.62-9.21	0.208
BMI; ≥ 25 kg/m ²	0.98	0.37-2.58	0.967	0.78	0.28-2.17	0.633	1.05	0.39-2.85	0.925	0.77	0.28-2.14	0.619
CCI score; ≥ 1 point	2.69	0.87-8.32	0.084	1.38	0.41-4.67	0.606	2.29	0.69-7.55	0.551	1.57	0.45-5.48	0.482
酸素投与開始からの 治療遅延; ≥ 2 day	7.25	2.61-20.13	<0.001	6.66	2.24-19.83	<0.001				5.51	1.79-16.91	0.002
SpO ₂ 95%未満の低下から 治療遅延; ≥ 5 day	3.13	1.18-8.33	0.022				3.01	1.12-8.07	0.029	2.04	0.74-5.64	0.167

p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。

HR, ハザード比 ; CI, 信頼区間 ; BMI, body mass index. CCI score, チャールソン併存疾患指数.

第4節 考察

本研究は、低酸素血症による酸素投与が開始された中等症の COVID-19 患者において、DEX の最適な投与開始時期と臨床転帰の関連性を検討した。酸素投与開始から DEX 投与開始までの日数は、DEX による治療を開始する指標として有用であり、至適カットオフ値は 2 日であった。さらに、中等症 COVID-19 患者において「酸素投与開始後の DEX による治療開始の遅れ」は、症状増悪に関連する有意なリスク因子であった。

ウイルス感染症に対するステロイドの投与は、症状の増悪を招く恐れがある。過去の研究では、インフルエンザに対するステロイドの投与は死亡率を上昇させることが報告されている⁸¹⁾。また、重症急性呼吸器症候群や中東呼吸器症候群などのコロナウイルス感染症を対象とした研究では、ステロイドの投与は予後悪化やウイルス排出期間の延長、有害事象の発生率増加と関連することが示されている^{79, 80)}。世界保健機関は、COVID-19 流行初期において COVID-19 によるウイルス性肺炎の治療に対し全身性コルチコステロイドの投与を推奨していなかったが⁸⁴⁾、いくつかの研究で COVID-19 に対するステロイド投与の有効性が証明された^{32, 76, 86)}。

RECOVERY 試験では、DEX の投与によって 28 日死亡率が有意に低下した³²⁾。この試験では、DEX 投与群において侵襲的な機械的換気や酸素投与を受けた群で有意なリスク低下を示したが、酸素投与や呼吸補助を受けていない群では臨床転帰の改善は示されなかった。同試験のサブ解析で、DEX による治療と予後の関連性を調査している。症状発症から 8 日以上経過した後に DEX を投与された群では予後改善を示したが、症状発症から 7 日未満に DEX を投与された場合に予後は改善しなかった。さらに、このサブ解析の中で、DEX の投与開始時期について「酸素投与を受けていない群」と「酸素投与や機械的換気を受けた群」の 2 群で比較をしているが、「酸素投与を受けていない群」は、DEX 投与がより早期に開始されていた。したがって、DEX の投与が症状発症から 8 日目以降に有効であったことは、病態の進行度や重症度と関連している可能性が考えられる。しかしながら、酸素投与を必要とする群において、DEX の投与時期を遅らせることが効果的か不明である。

我々は、この問題を解決するため酸素投与を必要とした患者のみを対象に検

討した．症状発症から DEX の投与遅延については，症状増悪と関連していなかったが，酸素投与が開始されてから DEX の投与遅延は症状増悪と関連することが明らかとなった．病態の進行は個人差が大きく，酸素濃度の低下とそれに続く酸素投与の開始によって示される病態の進行は，DEX 投与開始のより良い指標と考える．DEX の治療効果は COVID-19 の重症度によって異なり，不適切なステロイドの投与は，かえって有害となる可能性があるため，適切な投与開始時期を見極めて DEX を投与することは，治療効果を最大限発揮するために非常に重要である．

COVID-19 による重症ウイルス性肺炎への進行は，肺の局所的な炎症とサイトカインストームによる全身的な炎症の亢進が特徴である⁸⁶⁾．COVID-19 によるウイルス性肺炎の治療は，主に肺と全身の炎症をコントロールし，正常な生理機能へより早期に回復させることを目的としている⁸⁷⁾．したがって，ウイルス活性が強い COVID-19 発症初期では，抗ウイルス薬の投与が推奨される^{30,88)}．一方，ARDS に進行する炎症亢進期では DEX による抗炎症作用が有効と考えられる．COVID-19 による呼吸不全や ARDS への進行は，症状発症から約 10 日程度で現れることが示されている⁸⁹⁾．既報にある呼吸不全や ARDS への進行までの期間は，本研究での症状発症から DEX が投与されるまでの日数と一致していた．

ARDS に対して DEX の有効性を検証したランダム化比較試験では，DEX は ARDS 発症後 48 時間以内に開始されている⁷⁸⁾．ARDS 発症後，24～48 時間以内に組織障害をコントロールできなかった場合，炎症がさらに亢進し臓器機能の低下および死亡リスクが上昇する⁹⁰⁾．我々の研究では，低酸素血症 (SpO_2 95%未満の低下) から 24 時間以内に DEX を投与することで，重症化の進行を抑制できる可能性が示された．この結果は，Lee らの報告を支持する結果であった⁷⁹⁾．本研究の結果から，低酸素血症に対する酸素投与の開始は ARDS 進行の指標であり，酸素投与開始後に DEX の投与が 2 日以上遅れた場合，臨床転帰が不良となる可能性が示唆された．したがって，酸素投与を必要とする場合，より早期に DEX の投与を開始することで，肺および全身の臓器障害を軽減し，ARDS や全身性サイトカインストームの進行を防ぐことが可能となる．本研究で明らかとなった結果は，COVID-19 に対して DEX の投与開始時期を決定するうえで非常に重要な知見である．

COVID-19 の重症化に関連するリスク因子として、年齢、男性、肥満、高血圧などの基礎疾患の併存が報告されている^{91,92,93)}。本研究では、増悪群において年齢と脂質異常症や慢性腎臓病の併存疾患、CCI score が有意に高値であった。これらの重症化因子を調整した多変量解析において、酸素投与開始から DEX の投与遅延は臨床転帰の増悪に関連する独立したリスク因子として同定された。さらに、DEX による治療開始の指標は、SpO₂ の低下を指標とするよりも酸素投与開始を指標とした方がより有益であることが示された。

我々の研究で、DEX の投与開始が遅れた根本的な原因は不明であるが、コントロール不良な糖尿病や脂質異常症などの基礎疾患が関与していた可能性は考えられる。本研究では、糖尿病の有病率に群間差はなかったが、脂質異常症は後期治療群で有意に高値であった。DEX は糖尿病や脂質異常症の悪化に関連することが示されている⁹⁴⁾。したがって、これらの基礎疾患の悪化を懸念して DEX の投与開始が遅れた可能性が考えられる。本研究では、DEX 投与期間中に約 40%に血糖値の上昇を認めた。既報でも血糖値の上昇が最も多く⁹⁵⁾、血栓症や胃腸障害の発症も報告されている⁹⁶⁾。したがって、COVID-19 の治療に DEX を投与する際は、これらの有害事象に注意を払う必要がある。

本研究にはいくつかの研究限界がある。第一に、本研究は単施設における少数の患者を対象とした後方視的観察研究であるため、研究集団に選択バイアスがあった可能性がある。第二に、DEX が投与されていない群は評価されていない。最後に、レムデシビル³⁰⁾のような COVID-19 に対する他の治療が予後に影響を与えた可能性があり、より大きなサンプルサイズの研究が必要である。

結論として、我々の研究は、酸素投与を必要とする中等症 COVID-19 患者における DEX の投与開始時期に関する新たな知見を提供する。COVID-19 による呼吸不全の発症や進行には個人差があるため、COVID-19 の発症初期で既に酸素化が不十分な患者では、抗ウイルス薬とステロイド薬の併用を考慮すべきである。また、COVID-19 による低酸素血症を呈する患者には、酸素投与開始後 2 日未満に DEX の投与を推奨する。

第3章 集中治療室入室患者を対象にバンコマイシンのトラフ濃度とピーク濃度を用いたシミュレーションによる定常状態での目標血中濃度-時間曲線下面積達成に関する研究

第1節 序論

バンコマイシン（VCM）の治療薬物モニタリング（TDM）に関する診療ガイドラインでは、臨床効果と副作用予防のために、薬物血中濃度-時間曲線下面積（AUC）/最小発育阻止濃度（MIC）比を $400\text{--}600\ \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ にコントロールすることが推奨されている^{40, 97)}。急性期や集中治療を必要とする重症患者では、VCM の薬物動態（PK）が不安定なため AUC を指標とした TDM モニタリングが不可欠となる。ICU に入室する患者の多くは、重症感染症^{98, 99)}、腎機能障害¹⁰⁰⁾、熱傷^{101, 102)} など、血行動態や循環動態が不安定であるため、シミュレーションによって推定された VCM の血中濃度と実際に測定された血中濃度に乖離が生じる。

ICU に入室した重症患者は、AKI の発症リスクが高いことが知られており、特に敗血症や敗血症性ショックの患者では AKI を発症する割合が高まる¹⁰³⁾。最近の報告では、ICU への入室は、VCM 投与患者における AKI の独立したリスク因子であることが示されており¹⁰⁴⁾、このような患者では AUC を指標とした投与設計が推奨される。ベイズ法を用いて AUC を正確に推定するためには、トラフ濃度とピーク濃度の2つのサンプルを用いることが望ましいとされるが、最新の TDM ガイドラインでは^{40, 97)}、軽症および中等症の患者において、トラフ濃度のみから AUC を推定することも可能であることが示されている。しかし、重症患者では、病態や腎機能の経時的変化により、トラフ濃度のみから真の AUC を推定することは困難であり、重症患者で AUC の推定を行うためには 2-point の薬物濃度を測定することが必要である¹⁰⁵⁾。Oda らは、1-point または 2-point 採血から推定される AUC の精度を評価した¹⁰⁶⁾。この研究では、単回点滴静注後に測定された 8-point の薬物濃度による台形法用いた reference AUC と 2-point 採血に基づいた集団 PK モデルによる AUC の推定精度を比較しており、VCM を 12 時間間隔で投与した場合の推定精度は、1-point 採血（トラフ濃度）では約 70%であったのに対し、2-point 採血（トラフ、ピーク濃度）では

約 82%であった¹⁰⁶⁾。このような推定精度の低下を考慮すると、トラフ濃度のみから推定された AUC を用いた投与設計は、実際の定常状態の AUC から乖離する可能性が考えられる。さらに、目標とする AUC 達成に関連する新規のリスク因子を同定することは VCM による治療を成功させるために極めて重要である。我々は、VCM による副作用を回避し、治療効果を向上させるために、重症患者における VCM の AUC 評価に関するより多くのデータが必要と考える。本研究では、ICU 入室患者を対象として、初回 TDM 時の血中濃度採血を 1-point 採血または 2-point 採血に分類し、定常状態における目標 AUC 達成率を評価した。さらに、目標 AUC の達成に関連する因子について検討した。

第2節 方法

2-1 研究デザインと研究対象

本研究は、2017 年 1 月から 2023 年 3 月までに札幌医科大学附属病院で VCM による治療を受けた ICU 入室患者を対象とした。組み入れ基準は、(1) 18 歳以上の患者、(2) VCM を 5 回以上投与された患者、(3) 初回および 2 回目の TDM を実施された患者とした。除外対象は、(1) 18 歳未満の患者、(2) 2 回目の TDM 前に VCM の投与が終了した患者、(3) ICU 入室前に TDM が実施された患者、(4) 非定常状態にトラフ濃度が採血された患者、(5) 手術後の予防投与、(6) 72 時間以内に ICU を退室された患者、(7) 血液透析を受けている患者、(8) データが欠損している患者とした。本研究は、札幌医科大学附属病院臨床研究倫理委員会において承認番号 322-261 として承認された。

2-2 VCM の投与量と薬力学的データ

VCM の初回投与量は、医師主導による処方オーダー、または薬剤師による初回投与設計を行った投与量とした。初回 TDM 後の維持投与量は、薬剤師がシミュレーションソフトを用いて TDM を行い投与量の調整を行った。AUC 評価のための VCM の血清サンプルについては、トラフ濃度は VCM 投与直前に採取、ピーク濃度は VCM 点滴終了 1~2 時間後に採取したサンプルを使用した。血清 VCM の測定は、アボットジャパンのアーキテクト®バンコマイシン ST を用いて測定し、分析物の定量下限は $3.0 \mu\text{g/mL}$ 、測定内再現性の変動計数は 5%未満であった。

AUC については、トラフ濃度のみ (1-point 群) またはトラフおよびピーク濃度 (2-point 群) を用いて算出した。初回 TDM は、1-point 群は、VCM 投与開始後 2~7 回目までのトラフ濃度を使用、2-point 群は、VCM 投与開始後 2~5 回目投与前後のトラフ濃度とピーク濃度を用いた。2 回目の TDM は、VCM の血中濃度が定常状態に到達していると考えられる VCM が少なくとも 5 回以上投与された患者を対象に評価した。本研究のシミュレーションソフトは、AUC-guided TDM for VCM (PAT) ver2.1 を用いた¹⁰⁶⁾。

臨床検査値、バイタルサイン、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score¹⁰⁷⁾および Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II score¹⁰⁸⁾は、VCM 投与開始時のデータを電子カルテより収集した。

腎機能は VCM 開始時から継続的に測定され、TDM に使用した血清クレアチニン値 (Scr) は TDM 実施日もしくは直前に測定された検査データを用いた。クレアチニンクリアランス (CCr) は、Cockcroft-Gault の式 (Eq. 1)¹⁰⁹⁾を用いて算出し、eGFRcre は、日本腎臓病学会の式 (Eq. 2)¹¹⁰⁾に基づいて算出した。敗血症および敗血症性ショックの定義は、「The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)」⁴⁾に従い診断された。

CCr (ml/min)

$$= \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Body Weight (kg)}}{72 \times \text{Scr (mg/dL)}} (\times 0.85 \text{ if female}) \dots (\text{Eq. 1})^{109}$$

eGFRcre (ml/min/1.73m²)

$$= 194 \times \text{Scr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} (\times 0.739 \text{ if female}) \dots (\text{Eq. 2})^{110}$$

2-3 主要評価項目

主要評価項目は、定常状態における目標 AUC 400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ の達成率を 1-point 群と 2-point 群で比較した。副次的評価項目は、目標 AUC 達成に関連するリスク因子として、腎機能変化、2 回目 TDM までの日数、併用薬の有無について検討した。また、腎機能変化については、腎機能変化がある群と腎機能変化がない群で患者背景を比較した。

2-4 統計解析

カテゴリー変数は数値とパーセンテージ、連続変数は平均値±標準偏差 (SD)、中央値 (四分位範囲 [IQR] 25~75 パーセンタイル)、例数 (%) で表した。パラメトリックデータおよびノンパラメトリックデータについて、それぞれ対応のない Student t 検定および Mann-Whitney U 検定を用いた。カテゴリー変数の比較には、 χ^2 検定または Fisher の正確確率検定を用いて群間比較を行った。Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を用いて、曲線下面積 (AUC_{ROC}) および定常状態における目標 AUC 達成を予測するための至適カットオフ値を算出した。至適カットオフ値は、初回 TDM から 2 回目 TDM までの CCr の変化率、初回 TDM から 2 回目 TDM までの日数をそれぞれ算出した。至適カットオフ値は、Youden index に基づいて決定された。単変量解析および多

変量解析ロジスティック回帰分析を用いて，調整オッズ比（aOR）を算出した．説明変数には年齢，性別に加えて，単変量解析で p 値 0.05 未満であった因子を説明変数として選択した．統計的有意性は p 値 0.05 未満とした．すべての解析は JMP® 15（SAS Institute Inc.）を用いた．

第3節 結果

3-1 対象患者の比較

本研究の組み入れ患者のフローチャートを図10に示す。ICU入室時にVCMの投与を受けた298例のうち、本研究に組み入れられたのは113例、185例は除外基準に基づいて除外された。113例のうち、1-point群（トラフ濃度のみを用いたAUCの算出）は72例、2-point群（トラフおよびピーク濃度を用いたAUCの算出）は41例であった。

本研究の患者背景を表11,12に示す。平均年齢は 64.8 ± 13.0 歳、33例（29.2%）が女性、BMIは 23.3 ± 4.1 kg/m²、BMI ≥ 25 kg/m²の割合は26.5%であった。SOFA scoreの中央値は7 point（IQR: 4-11 point）、APACHE II scoreは21 point（IQR: 15-28 point）であった。CCrとeGFRcreはそれぞれ73.3 mL/min（IQR: 44.8-104.9 mL/min）と71.2 mL/min/1.73m²（IQR: 43.9-98.3 mL/min/1.73m²）であった。

1-point群と2-point群における患者背景の比較では（表11,12）、SOFA score（7 [IQR: 3-9]point vs. 9 [IQR: 6-11]point, $p=0.037$ ）、血中尿素窒素（BUN）（21 [IQR: 16-34]mg/dL vs. 30 [IQR: 24-55]mg/dL, $p=0.005$ ）、カテコラミンの使用（40.3% vs. 65.9%, $p=0.009$ ）、利尿薬の使用（45.8% vs. 65.9%, $p=0.040$ ）が、2-point群で有意に高値であった。また、負荷投与の有無（15.3% vs. 46.3%, $p < 0.001$ ）、初回TDMまでの日数（2 [IQR: 2-3]日 vs. 1 [1-2]日, $p < 0.001$ ）、初回TDMから2回目TDMまでの日数（4 [4-5]日 vs. 4 [3-4]日, $p < 0.001$ ）についても、それぞれ有意な差が認められた。年齢、性別、BMI、併存疾患、腎機能、APACHE II score、VCMの維持量、VCMの投与間隔は、2群間で有意な差は認められなかった。

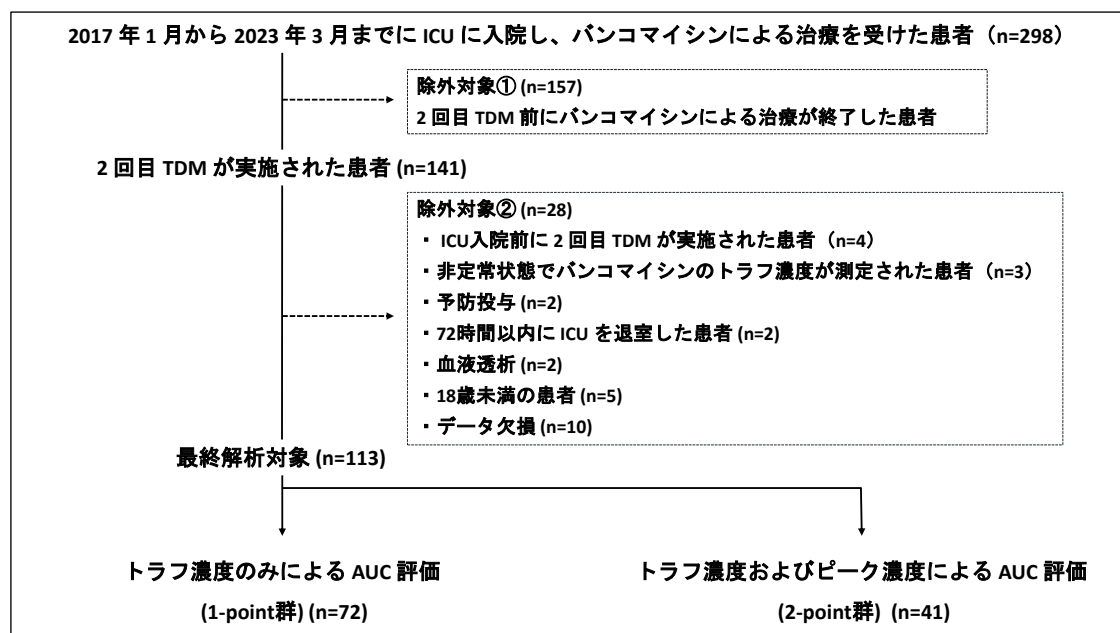


図 10 組み入れ患者のフローチャート

ICU, 集中治療室 ; TDM, 治療薬物モニタリング ; AUC, 薬物血中濃度-時間曲線下面積.

表 11 1-point 群と 2-point 群における患者背景の比較-①

	全症例 (n=113)	1-point群 (n=72)	2-point群 (n=41)	p 値
年齢, (歳)	64.8 ±13.0	64.5 ±14.6	65.1 ±9.7	0.724
性別 (女性), n (%)	33 (29.2%)	19 (26.3%)	14 (34.1%)	0.383
身長, (cm)	162.7 ±9.4	162.5 ±9.8	163.0 ±8.9	0.802
体重, (kg)	61.9 ±13.2	62.3 ±14.4	61.2 ±11.0	0.749
BMI, (kg/m ²)	23.3 ±4.1	23.4 ±4.3	22.9 ±3.8	0.772
≥25, (kg/m ²)	30 (26.5%)	18 (25.0%)	12 (29.2%)	0.621
<18.5, (kg/m ²)	10 (8.9%)	5 (6.9%)	5 (12.2%)	0.345
SOFA score, (point)	7 (4, 11)	7 (3, 9)	9 (6, 11)	0.037
APCHE II score, (point)	21 (15, 28)	20 (12, 27)	22 (17, 28)	0.073
併存疾患, n (%)				
高血圧	59 (52.2%)	33 (45.8%)	26 (63.4%)	0.072
糖尿病	33 (29.2%)	22 (30.6%)	11 (26.8%)	0.675
脂質異常症	24 (21.1%)	16 (22.2%)	8 (19.5%)	0.735
臨床検査値				
アルブミン, (g/dL)	2.2 (1.9, 2.6)	2.1 (1.9, 2.6)	2.2 (2.0, 2.5)	0.788
血清クレアチニン, (mg/dL)	0.8 (0.6, 1.2)	0.7 (0.5, 1.1)	0.8 (0.7, 1.2)	0.068
VCM 開始時のCCr, (mL/min)	73.3 (44.8, 104.9)	75.7 (53.7, 106.8)	62.7 (41.9, 100.7)	0.159
初回 TDM 時のCCr, (mL/min)	79.5 (51.1, 110.9)	81.0 (56.6, 113.3)	64.9 (40.5, 107.9)	0.201
2 回目 TDM 時のCCr, (mL/min)	84.0 (45.3, 108.9)	89.1(51.8, 118.9)	73.2 (42.8, 100.7)	0.197
CCr変化率, (%)	4.48 (-7.03, 15.46)	4.62(-6.42, 15.83)	3.70 (-7.50, 15.46)	0.905
eGFRcre, (mL/min/1.73m ²)	71.2 (43.9, 98.3)	74.5 (47.5, 101.3)	55.7 (40.5, 79.5)	0.065
eGFRcre <60, (mL/min/1.73m ²), n (%)	44 (38.9%)	28 (38.9%)	16 (39.0%)	0.989
WBC, (×10 ³ /μL)	10.1 (6.4, 14.7)	10.0 (6.4, 14.9)	10.8 (6.3, 14.2)	0.788
CRP, (mg/dL)	10.3 (5.1, 16.1)	10.9 (5.3, 16.1)	9.4 (4.3, 16.8)	0.511
BUN, (mg/dL)	26 (17, 38)	21 (16, 34)	30 (24, 55)	0.005
BUN/血清クレアチニン	30 (21, 43)	27 (21, 40)	35 (26, 52)	0.107

データは平均値（±標準偏差[SD]）または中央値（四分位範囲[IQR] 25～75 パーセンタイル），例数（%）で示す．p 値 0.05 未満を統計的に有意とした．

BMI, body mass index ; SOFA, sequential organ failure assessment ; APCHE II score, acute physiology and chronic health evaluation II score ; VCM, バンコマシイン ; CCr, クレアチニンクリアランス ; TDM, 治療薬物モニタリング ; クレアチニンベースの推定糸球体濾過量 ; WBC, 白血球 ; CRP, C 反応性蛋白 ; BUN, 血中尿素窒素.

表 12 1-point 群と 2-point 群における患者背景の比較-②

	全例 (n=113)	1-point群 (n=72)	2-point群 (n=41)	p 値
併用薬, n (%)				
利尿剤	60 (53.1%)	33 (45.8%)	27 (65.9%)	0.040
ヨード系造影剤	57 (50.4%)	37 (51.4%)	20 (48.8%)	0.789
カテコラミン	56 (49.6%)	29 (40.3%)	27 (65.9%)	0.009
NSAIDs	40 (35.4%)	33 (45.8%)	7 (17.1%)	0.002
TAZ / PIPC	21 (18.6%)	15 (20.8%)	6 (14.6%)	0.415
ST合剤	18 (15.9%)	15 (20.8%)	3 (7.3%)	0.059
VCM の暴露				
負荷投与の有無, n (%)	30 (27%)	11 (15.3%)	19 (46.3%)	<0.001
初回 TDM までの維持量, (mg/kg/day)	13.9 (10.4, 16.5)	14.2 (11.1, 16.7)	12.6 (9.0, 16.2)	0.215
初回 TDM 後の維持量, (mg/kg/day)	12.6 (9.5, 16.2)	13.1 (9.9, 16.3)	12.0 (8.4, 16.2)	0.339
初回 TDM までの日数, (day)	2 (1, 2)	2 (2, 3)	1 (1, 2)	<0.001
初回 TDM から 2 回目 TDM までの日数, (day)	4 (4, 5)	4 (4, 5)	4 (3, 4)	<0.001
初回 TDM までの VCM の投与間隔, n (%)				0.296
8h	4 (3.5%)	2 (2.8%)	2 (4.9%)	
12h	84 (74.3%)	57 (79.2%)	27 (65.9%)	
24h	25 (22.1%)	13 (18.1%)	12 (29.3%)	
初回 TDM 後の VCM の投与間隔, n (%)				
8h	8 (7.1%)	8 (11.1%)	0 (0%)	0.072
12h	80 (70.8%)	50 (69.4%)	30 (7.1%)	
24h	25 (22.1%)	14 (19.4%)	11 (26.9%)	
AUC 値, (μg·h/mL)				
初回 TDM 時の AUC	486 (395, 544)	497.1 (394.4, 578.9)	452.0 (397.6, 510.9)	0.031
2 回目 TDM 時の AUC	492 (426, 574)	524.6 (428.1, 615.7)	476.6 (420.2, 548.0)	0.115

データは平均値（±標準偏差[SD]）または中央値（四分位範囲[IQR]25～75パーセンタイル）、例数（%）で示す。p 値 0.05 未満を統計的に有意とした。

NSAIDs, 非ステロイド性抗炎症薬；TAZ/PIPC, タゾバクタム/ピペラシリン；ST 合剤, スルファメトキサゾール/トリメトプリム配合剤；VCM, バンコマシイン；TDM, 治療薬物モニタリング；AUC, 薬物血中濃度-時間曲線下面積。

3-2 定常状態における目標 AUC の達成率

本研究で、定常状態における目標 AUC $400\text{--}600\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ を達成した患者は、113 例中 69 例 (61.1%) であった。初回 TDM 時に目標 AUC を達成していた割合は、2 群間で有意な差は認められなかった (54% vs. 71%, $p=0.084$) (図 11a)。一方、定常状態である 2 回目 TDM 時に目標 AUC を達成した割合は、2-point 群が 1-point 群より達成率が高く、有意な差が認められた (51% vs. 78%, $p=0.005$) (図 11b)。

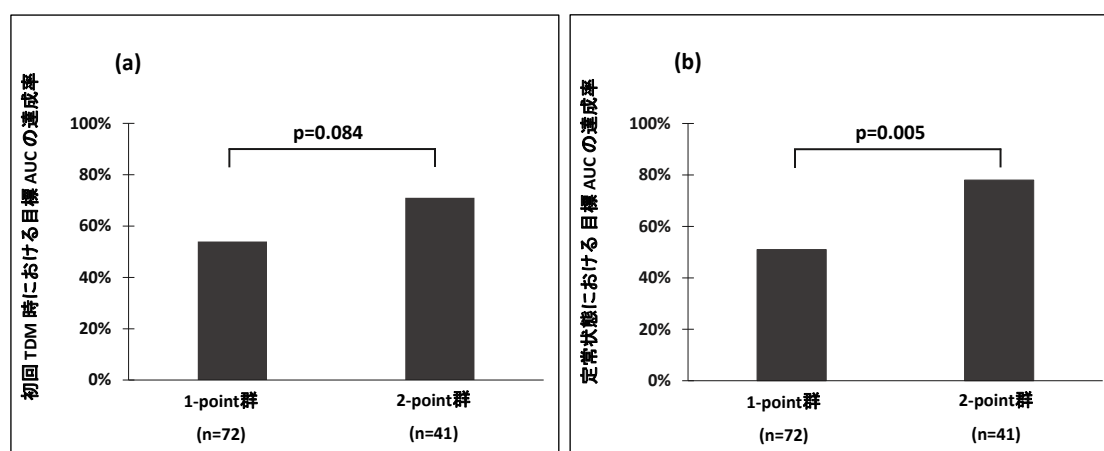


図 11 1-point 群と 2-point 群による目標 AUC 達成率の比較

目標 AUC は $400\text{--}600\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ とした。(a) 初回 TDM 時における目標 AUC 達成率の比較。(b) 定常状態における目標 AUC 達成率の比較。p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。

AUC, 薬物血中濃度-時間曲線下面積; TDM, 治療薬物モニタリング。

3-3 腎機能と AUC の関連

初回 TDM 時と 2 回目 TDM 時における腎機能変化率と AUC 乖離率は負の相関が認められた ($R^2=0.234$, $r=-0.345$, $p < 0.001$).

この結果に基づき、定常状態である 2 回目 TDM 時における目標 AUC 達成に関連する至適カットオフ値を算出した (表 13). 初回 TDM 時と 2 回目 TDM 時の CCr の変化率に関する至適カットオフ値は 18.1%であった (AUC, 0.63 ; 感度, 0.77%; 特異度, 0.50%). 同様に, 初回 TDM から 2 回目 TDM までの日数の至適カットオフ値は 4 日であった (AUC, 0.66 ; 感度, 0.77%; 特異度, 0.48%). 本研究は, カットオフ値の正確な推定を得ることを目的としていないため, CCr の変化率は 20%と概算した. また, CCr の変化率は, 初回 TDM 時と 2 回目 TDM 時の CCr が「20%以上の上昇または低下」した状態を表しており, 腎機能変化と定義した.

表 13 定常状態における目標 AUC 達成に関連する至適カットオフ値

	AUC _{ROC}	Cut-off	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
初回 TDM 時と 2 回目 TDM 時の CCr の変化率	0.63	18.1	0.77	0.50	0.76	0.58
初回 TDM から 2 回目 TDM まで日数	0.66	4	0.77	0.48	0.70	0.57

AUC_{ROC}, 曲線下面積 ; CCr, クレアチニンクリアランス ; TDM, 治療薬物モニタリング.

3-4 定常状態における目標 AUC の達成に関連する因子解析

定常状態における目標 AUC 達成に関連する因子について、単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った（表 14）。単変量解析では、2-point 群（OR : 3.36, 95%CI : 1.41-8.04, $p=0.006$ ）、腎機能変化（OR : 0.37, 95%CI : 0.16-0.84, $p=0.017$ ）、初回 TDM から 2 回目 TDM までの日数（OR : 0.33, 95%CI : 0.15-0.75, $p=0.008$ ）、利尿薬の使用（OR : 2.25, 95%CI : 1.04-4.86, $p=0.040$ ）は、目標 AUC 達成に関連するリスク因子であった（表 14）。

多変量解析に用いた説明変数は、年齢、性別の基本パラメータに加えて、単変量解析で p 値 0.05 未満であった因子を組み込み調整した結果、2-point 群（OR : 2.89, 95%CI : 1.06-7.84, $p=0.038$ ）および腎機能変化（OR : 0.25, 95%CI : 0.09-0.67, $p=0.006$ ）が目標 AUC 達成に関連する独立したリスク因子として同定された。

3-5 腎機能変化の有無による患者背景の比較

初回 TDM 時と 2 回目 TDM 時において腎機能が変化した群（CCr が 20% 以上の上昇または低下）と腎機能が変化していない群の臨床的特徴を示す（表 15）。腎機能変化群は 34 例、腎機能非変化群は 79 例であった。年齢、BMI、SOFA score、APACHE II score は、2 群間で有意な差は認められなかった。さらに、併存疾患の割合も両群間で同様の結果であった。腎機能変化群は、女性の割合（22% vs. 47%）、敗血症（47% vs. 71%）、敗血症性ショック（35% vs. 56%）の割合、および CRRT の使用頻度（19% vs. 38%）が有意に高かった。また、腎機能変化群は、ベースラインの腎機能が低下しており、Scr（0.7 [IQR: 0.6-1.0]mg/dL vs. 1.0 [IQR: 0.6-1.5]mg/dL）および BUN（22 [IQR: 16-34]mg/dL vs. 34 [IQR: 22-54]mg/dL）が高値、CCr（76.4 [IQR: 59.9-108.3]mL/min vs. 49.6 [IQR: 33.0-87.5]mL/min）と eGFR_{cre}（76.8 [52.2-101.4]mL/min/1.73m² vs. 53.3 [30.4-72.9]mL/min/1.73m²）は低値であった。併用薬では、カテコラミン（43% vs. 65%）およびバソプレシン（5% vs. 21%）の使用頻度が、腎機能変化群で有意に高値であった。VCM の投与量や AUC は両群で有意な差は認められなかった。

表 14 定常状態における目標 AUC 達成を説明変数とした
ロジスティック回帰分析解析

	単変量解析			多変量解析		
	OR	(95% CI)	p 値	OR	(95% CI)	p 値
年齢	1.00	0.97-1.03	0.848	1.00	0.97-1.04	0.901
性別; 女性	1.23	0.54-2.80	0.626	0.99	0.35-2.83	0.984
BMI; $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	0.54	0.23-1.25	0.150			
APACHE II score	1.00	0.96-1.05	0.909			
SOFA score	1.02	0.95-1.11	0.519			
敗血症の有無	0.71	0.33-1.53	0.385			
熱傷の有無	0.23	0.04-1.26	0.090			
ヨード系造影剤の使用	2.11	0.84-5.28	0.112			
2-point群	3.36	1.41-8.04	0.006	2.89	1.06-7.84	0.038
腎機能変化	0.37	0.16-0.84	0.017	0.25	0.09-0.67	0.006
初回TDMから2回目TDMまでの日数; >4day	0.33	0.15-0.75	0.008	0.44	0.18-1.09	0.075
CRRTの使用	0.55	0.23-1.29	0.169			
カテコラミンの使用	1.13	0.53-2.40	0.756			
利尿剤の使用	2.25	1.04-4.86	0.040	2.25	0.95-5.37	0.067
TAZ / PIPCの使用	1.78	0.63-4.95	0.284			

p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。

OR, オッズ比 ; CI, 信頼区間 ; BMI, body mass index ; APACHE II score, acute physiology and chronic health evaluation II score ; SOFA, sequential organ failure assessment ; CCr, クレアチニンクリアランス ; CRRT, 持続的腎代替療法 ; TDM, 治療薬物モニタリング ; TAZ/PIPC, タゾバクタム/ピペラシリン。

表 15 腎機能変化群と非変化群の患者背景の比較

	腎機能非変化群 (n=79)	腎機能変化群 (n=34)	p 値
年齢, (歳)	64.6 ±12.3	65.2 ±14.6	0.932
性別 (女性), n (%)	17 (22%)	16 (47%)	0.006
BMI, (kg/m ²)	23.0 ±3.9	23.9 ±4.7	0.507
SOFA score, (point)	7 (3,10)	8 (6, 11)	0.169
APCHE II score, (point)	20 (12, 25)	22 (17, 28)	0.144
敗血症, n (%)	37 (47%)	24 (71%)	0.020
敗血症性ショック, n (%)	28 (35%)	19 (56%)	0.043
CRRT, n (%)	15 (19%)	13 (38%)	0.035
併存疾患, n (%)			
高血圧	42 (53%)	17 (50%)	0.757
糖尿病	23 (29%)	10 (29%)	0.975
脂質異常症	16 (16%)	8 (24%)	0.677
臨床検査値			
血清クレアチニン, (mg/dL)	0.7 (0.6, 1.0)	1.0 (0.6, 1.5)	0.018
VCM 開始時の CCr, (mL/min)	76.4 (59.9, 108.3)	49.6 (33.0, 87.5)	0.015
初回 TDM 時の CCr, (mL/min)	82.3 (58.3, 122.5)	58.7 (43.8, 92.4)	0.024
2 回目 TDM 時の CCr, (mL/min)	87.8 (60.9, 122.8)	61.2 (37.2, 98.6)	0.032
CCr の変化率, (%)	3.70 (-4.76, 11.25)	22.08 (-46.98, 30.24)	0.621
BUN/血清クレアチニン	29 (20, 42)	31 (23, 49)	0.472
併用薬, n (%)			
利尿薬	39 (49%)	21 (62%)	0.226
カテコラミン	34 (43%)	22 (65%)	0.035
バソプレシン	4 (5%)	7 (21%)	0.011
TAZ / PIPC	17 (22%)	4 (12%)	0.222
VCM の暴露			
負荷投与の有無, n (%)	21 (27%)	9 (26%)	0.990
初回 TDM までの維持量, (mg/kg/day)	13.9 (10.2, 16.7)	14.2 (10.6, 15.8)	0.684
初回 TDM 後の維持量, (mg/kg/day)	13.2 (9.1, 16.3)	11.9 (10.3, 16.1)	0.719
初回 TDM までの日数, (day)	2 (1, 2)	2 (1, 3)	0.906
初回 TDM から 2 回目 TDM までの日数, (day)	4 (4, 5)	4 (4, 5)	0.759
AUC, (μg·h/mL)			
初回 TDM 時の AUC	445.8 (378.1, 523.2)	408.6 (330.3, 585.9)	0.637
2 回目 TDM 時の AUC	495.8 (442.1, 561.9)	464.5 (391.2, 616.3)	0.712

データは平均値 (±標準偏差[SD]), 中央値 (四分位範囲[IQR]25~75 パーセントایل), 例数 (%) で示す. p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした.

BMI, body mass index; APCHE II score, acute physiology and chronic health evaluation II score; SOFA, sequential organ failure assessment; CCr, クレアチニンクリアランス; CRRT, 持続的腎代替療法; TDM, 治療薬物モニタリング; TAZ/PIPC, タゾバクタム/ピペラシリン; AUC, 薬物血中濃度-時間曲線下面積; BUN, 血中尿素窒素.

第4節 考察

我々は、ICU入室患者を対象にVCMの定常状態における目標AUC達成に関連する因子について検討した。本研究では、トラフ濃度とピーク濃度の2-pointを用いたAUCの推定は、定常状態における目標AUCの達成率を上昇させることが明らかとなった。一方、腎機能変化は目標AUC非達成に関連するリスク因子であり、特に、「CCrが20%以上の上昇または低下」する状態は、VCMの目標AUC達成率を低下させる新たなリスク因子とした。重症患者において腎機能変化が予測される場合、トラフ濃度とピーク濃度の2-pointを用いてAUCを評価すること、腎機能のモニタリング強化、血中VCM濃度を再測定しTDMに基づいた投与量の調節を推奨する。

腎排泄型薬剤のVCMは、腎機能正常患者では約90%以上が糸球体濾過によって尿中に排泄される¹¹¹⁾。VCMは腎機能に応じた投与量の調節が必要であり、有効性と安全性の観点からVCMの目標AUC/MICは、 $400\sim600\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ が推奨されている^{40,97)}。AUCの推定は、ピーク濃度とトラフ濃度の2-pointを用いることで推定精度が高まることが報告されている¹⁰⁵⁾。しかし、定常状態における目標AUCの達成には、経時的な腎機能の変化を捉える必要がある。VCMのような腎排泄型薬剤の場合、腎機能の変化が血中濃度に大きな影響を与えるが、この腎機能の変化を数値化した指標はない。VCMの血中濃度と腎機能の関連性について多くの研究がなされているが^{100,104,113,114)}、重症患者においては、腎機能変化や薬物体内動態を予測することは非常に困難であり、VCMのAUCは実測値とTDMに基づいてシミュレーションされた推定値では乖離する可能性がある。このようなAUCの乖離は、腎機能の経時的変化によるVCMのクリアランス変化によっても説明ができる。我々はこの問題を解決するために、腎機能の変化率とAUCの乖離率の関連性を検討した。初回TDM時および2回目TDM時の腎機能変化率とAUC乖離率は負の相関を示した。さらに、CCrが20%以上の変化（上昇または低下）を認めた場合、定常状態における目標AUC非達成と関連していた。また、多変量解析において複数の因子で調整した結果、腎機能変化はAUC非達成の独立したリスク因子として明らかとなった。これらの結果から、我々は、重症患者においてCCrが20%以上変化（上昇または低下）する腎機能変化は、定常状態における目標AUC達成を低下させる新たな指標となることが示

された。これまで、VCM の AUC 乖離を予測する指標は検討されておらず、本研究で得られた知見は、重症患者における VCM の血中濃度評価を行う上で重要な指標である。しかし、本研究で示された指標である腎機能変化は、特異度が低いことに注意をしなければならない。つまり、腎機能変化を認める患者の中に、定常状態における目標 AUC を達成している患者が存在しているため、腎機能変化のみで、定常状態における目標 AUC を予測することは困難である。しかし、CCr の計算は簡便であり、その変化を観察することは臨床的に応用しやすい指標と考える。

我々は追加解析として、腎機能変化群（CCr が 20%以上の変化）と非変化群における臨床的特徴を検討した。これまでの報告で、ICU 入室患者の約半数は AKI を併発もしくは発症しており、敗血症の併存が AKI 発症の原因として最も多かった^{103, 115, 116)}。本研究でも、敗血症と診断された患者の 36/61 (59%) が AKI を発症もしくは、CRRT による治療を受けていた。したがって、腎機能変化群の CCr が低値であることは、腎機能変化群で敗血症の割合が高く、敗血症に伴う AKI による腎機能障害を認めていたことで説明ができる。

一方、敗血症性 AKI は発症 48 時間後に改善することが示されており¹¹⁷⁾、VCM 投与中の腎機能変化を予測する際には、敗血症の病態にも注意を払う必要がある。また、敗血症や敗血症性ショックの患者において、循環維持のために循環作動薬の使用が推奨されており、循環作動薬の使用は腎機能に影響を及ぼす^{118, 119)}。ノルエピネフリンの投与は、敗血症性ショックの患者において尿量および糸球体濾過量の増加と関連する¹¹⁸⁾。本研究においても、カテコラミンやバソプレシンは腎機能変化群でより頻繁に使用されていた。重症患者では、全身炎症の程度や重症度、病態の経時的変化が腎機能と密接に関係しており、敗血症性 AKI は、適切な治療により、敗血症の病態だけでなく腎機能の改善も期待できる^{113, 117, 120)}。したがって、ショック状態からの離脱や循環作動薬の開始または中止時は、腎機能変化が想定されるため VCM の血中濃度の変動を考慮し、早期の TDM を検討すべきである。

重症患者のような薬物動態の変動が大きい症例や腎機能が不安定な症例では、トラフ濃度とピーク濃度の 2-point を用いた AUC の推定を推奨する。Oda らは、AUC の推定精度を評価するために 8-point の濃度を用いた台形法から得

られた reference AUC とベイズ推定から得られた AUC の推定精度を比較している¹⁰⁶⁾。VCM を 12 時間間隔で投与された患者では、トラフ濃度とピーク濃度の 2-point を用いて AUC を推定した場合に最も偏りが少なかった。一方、トラフ濃度のみを用いて AUC を推定した場合、VCM を 12 時間間隔および 24 時間間隔で投与した患者において、AUC の推定精度が低下した。このような推定精度の低下を考慮すると、薬物動態の変動が大きい重症患者や、VCM を 1 日 1 回投与されるの可能性がある腎機能障害のある患者では、トラフ濃度のみを用いた AUC 推定は避けるべきである。

Hashimoto らは、AKI リスクを軽減するために AUC ガイドが推奨される患者対象について検討している¹⁰⁴⁾。VCM 治療開始前から腎機能が低下している患者、タゾバクタム/ピペラシリンの併用、利尿薬の使用、ICU 入室患者はそれぞれ AKI の独立したリスク因子として明らかにしている¹⁰⁴⁾。我々の研究では、AKI リスクの高い ICU 入室患者のみを対象としている。トラフ濃度のみを用いた 1-point 群とトラフ濃度とピーク濃度を用いた 2-point 群で患者背景を比較したが、2-point 群では SOFA score が有意に高く、利尿薬の使用割合も高かった。SOFA score は、重症患者における全身性臓器障害の評価に広く用いられており、AKI の発症や死亡率と強く関係している^{121, 122, 123)}。したがって、2-point 群において SOFA score が高値であることは、患者はより重症であり、AKI 発症リスクが高いことが分かる。また、AKI 発症率については、1-point 群と 2-point 群で有意な差は認められなかった (25% vs. 32%, $p=0.442$)。つまり、トラフ濃度とピーク濃度による AUC の推定は、AKI 発症リスクの高い患者であっても、AKI の発症率を増加させることなく定常状態における目標 AUC を達成することが可能となる。2-point を用いた AUC の推定精度は、重症患者においても維持され、1-point による AUC の推定よりも精度が高いという以前の報告を支持する結果であった。

本研究は ICU 入室患者を対象としており、本研究における母集団モデルはシミュレーションソフトの母集団モデルと乖離している可能性がある。我々は、この問題を解決するために、本研究の母集団と Yasuhara らが作成した母集団モデルの患者背景を比較した¹²⁴⁾。VCM の投与量を決定するうえで不可欠な体重は、Yasuhara らのモデルと比較して約 10kg 程度の差があった。この体重差は、

性差に起因すると考えられる．平均クレアチニンに関しては，安原らの母集団モデルの方が高い値を示したが，CCr に関しては 2 つの母集団間でほぼ同様の結果であった．ベースラインの腎機能は，それぞれの母集団で同程度であったが，本研究では経時的な腎機能変化が VCM の血中濃度に影響することを明らかにしている．実際，初回 TDM 時と 2 回目 TDM 時で CCr が 20% 以上の変動（上昇または低下）した患者 34 例中 19 例で定常状態における目標 AUC を達成することができなかった．重症患者を対象にシミュレーションソフトを使用する場合，全身状態や腎機能変化により，初回投与設計や初回 TDM でシミュレーションした推定 AUC が，実測の AUC と乖離する可能性があることは注意しなければならない．

本研究における研究限界は，第一に，単施設におけるレトロスペクティブな観察研究のため，選択バイアスを除外することができていない．第二に，本研究で使用したシミュレーションソフトウェア VCM TDM software PAT ver2.1 は，ICU 入室患者を対象にシミュレーションするためのデータは限られており，AUC の推定精度をより高めるためにはさらなるデータの蓄積が必要である．第三に，本研究で同定した新規の指標である「CCr が 20% 以上の変化（上昇または低下）」は，すべての ICU 患者に適用できない可能性がある．しかし，CCr の算出は簡便であり，CCr の変化を観察し VCM の血中濃度の変動を推測することは，臨床的に価値のある指標と考える．また，本研究で同定された因子について，死亡率や AKI 発症との関連性，有効性について，今後の検討が必要である．結論として，ICU 入室患者ではトラフ濃度とピーク濃度の 2-point を用いて AUC の推定は，定常状態における目標 AUC $400\sim600\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の達成率を高める．また，CCr が 20% 以上の変化（上昇または低下）するような腎機能変化は，定常状態での目標 AUC の達成率を低下させるリスク因子であることを明らかにした．特に，腎機能変化が想定される患者では，定常状態における AUC 達成率の低下が予想されるため，トラフ濃度およびピーク濃度を用いた AUC 評価の実践と TDM による早期のフォローアップを推奨する．

第4章 本研究の総括

我々は、広範囲薬剤耐性緑膿菌の持続菌血症を呈した重症熱傷患者において、TAZ/CTLZ と低用量 TOB を併用することで広範囲薬剤耐性緑膿菌による持続菌血症を制御し救命に成功した。相乗効果を目的とした低用量のアミノグリコシド系抗菌薬と TAZ/CTLZ の併用は、相乗効果をもたらす可能性があり、TAZ/CTLZ 耐性緑膿菌に対しても有効な治療選択肢であることが示唆された。低酸素血症による酸素投与を必要とする COVID-19 患者に対して、DEX の適切な投与開始時期を調査した結果、酸素投与開始から 2 日未満に DEX の投与を開始することで、症状の増悪を防げる可能性が示された。ウイルス性肺炎に対する、発症早期のステロイド投与はウイルス量増加や予後悪化と関連するため適切な投与開始時期を見極めることが重要である。COVID-19 をはじめとする、救急・集中治療領域で遭遇する重症ウイルス性肺炎では ARDS や炎症性サイトカインストームによる重症病態を呈するため、その治療としてステロイド投与が不可欠である。本研究で、明らかにしたステロイド開始の指標となる「酸素投与開始後、2 日未満の治療開始」はウイルス性肺炎による重症化を防ぐことが期待できる。ICU 入室患者において、VCM の定常状態における目標 AUC 達成に関連する因子について調査した結果、トラフ濃度のみを用いた AUC の推定より、トラフおよびピーク濃度を用いた AUC の推定が、定常状態における目標 AUC 達成率が高かった。また、定常状態での AUC 未達成に関連するリスク因子として、腎機能変化、特に「CCr が 20%以上の変化（上昇または低下）」が独立したリスク因子として明らかとなった。薬物動態の変化が大きい重症患者では、2-point を用いた AUC の推定、および腎機能の経時的変化を考慮した投与設計が重要となる。

本研究で、広範囲薬剤耐性緑膿菌に対し新規の治療レジメンを提唱した。COVID-19 による ARDS への進行を防ぐため、DEX の最適な投与開始の指標を示した。さらに、重症患者における VCM の定常状態における目標 AUC 達成に関連する因子を明らかにした。本研究から、救急・集中治療領域に従事する薬剤師は、エビデンスに基づいた治療薬の選択・提案だけではなく、臨床研究を通してより適切な治療方法を検討し、感染症薬物治療を適正化することで患者の救命に貢献できる。

謝辞

本研究に際し、終始懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました北海道薬科大学 佐藤秀紀 教授に深甚なる謝意を表します。さらに有益なご助言とご指導を賜りました桜井光一 教授、坂東勉 教授に深く感謝致します。また、本研究の機会を与えて頂き、終始ご支援を賜りました札幌医科大学附属病院薬剤部 福土将秀 部長、藤居賢 副部長に深謝いたします。さらに、本研究に際し、終始ご支援を賜りました札幌医科大学医学部 高橋聡 教授、札幌医科大学医学部 成松英智 教授に心より御礼申し上げます。最後に本研究の実施にあたりご協力頂きました札幌医科大学附属病院 感染制御部ならびに札幌医科大学附属病院 高度救命救急センターの皆様に感謝いたします。

参考文献

- 1) Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017, analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. **395**, 200-211. 2020
- 2) Imaeda T, Nakada TA, Takahashi N, Yamao Y, Nakagawa S, Ogura H, Shime N, Umemura Y, Matsushima A, Fushimi K. Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group. *Crit Care*. **25**, 338. 2021
- 3) Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, Kakihana Y, Kawasaki T, Kushimoto S, Kuroda Y, Kotani J, Shime N, Taniguchi T, Tsuruta R, Doi K, Doi M, Nakada TA, Nakane M, Fujishima S, Hosokawa N, Masuda Y, Matsushima A, Matsuda N, Yamakawa K, Hara Y, Sakuraya M, Ohshimo S, Aoki Y, Inada M, Umemura Y, Kawai Y, Kondo Y, Saito H, Taito S, Takeda C, Terayama T, Tohira H, Hashimoto H, Hayashida K, Hifumi T, Hirose T, Fukuda T, Fujii T, Miura S, Yasuda H, Abe T, Andoh K, Iida Y, Ishihara T, Ide K, Ito K, Ito Y, Inata Y, Utsunomiya A, Unoki T, Endo K, Ouchi A, Ozaki M, Ono S, Katsura M, Kawaguchi A, Kawamura Y, Kudo D, Kubo K, Kurahashi K, Sakuramoto H, Shimoyama A, Suzuki T, Sekine S, Sekino M, Takahashi N, Takahashi S, Takahashi H, Tagami T, Tajima G, Tatsumi H, Tani M, Tsuchiya A, Tsutsumi Y, Naito T, Nagae M, Nagasawa I, Nakamura K, Nishimura T, Nunomiya S, Norisue Y, Hashimoto S, Hasegawa D, Hatakeyama J, Hara N, Higashibeppu N, Furushima N, Furusono H, Matsuishi Y, Matsuyama T, Minematsu Y, Miyashita R, Miyatake Y, Moriyasu M, Yamada T, Yamada H, Yamamoto R, Yoshida T, Yoshida Y, Yoshimura J, Yotsumoto R, Yonekura H, Wada T, Watanabe E, Aoki M, Asai H, Abe T, Igarashi Y, Iguchi N, Ishikawa M, Ishimaru G, Isokawa S, Itakura R, Imahase H, Imura H, Irinoda T, Uehara K, Ushio N, Umegaki T, Egawa Y, Enomoto

- Y, Ota K, Ohchi Y, Ohno T, Ohbe H, Oka K, Okada N, Okada Y, Okano H, Okamoto J, Okuda H, Ogura T, Onodera Y, Oyama Y, Kainuma M, Kako E, Kashiura M, Kato H, Kanaya A, Kaneko T, Kanehata K, Kano KI, Kawano H, Kikutani K, Kikuchi H, Kido T, Kimura S, Koami H, Kobashi D, Saiki I, Sakai M, Sakamoto A, Sato T, Shiga Y, Shimoto M, Shimoyama S, Shoko T, Sugawara Y, Sugita A, Suzuki S, Suzuki Y, Suhara T, Sonota K, Takauji S, Takashima K, Takahashi S, Takahashi Y, Takeshita J, Tanaka Y, Tampo A, Tsunoyama T, Tetsuhara K, Tokunaga K, Tomioka Y, Tomita K, Tominaga N, Toyosaki M, Toyoda Y, Naito H, Nagata I, Nagato T, Nakamura Y, Nakamori Y, Nahara I, Naraba H, Narita C, Nishioka N, Nishimura T, Nishiyama K, Nomura T, Haga T, Hagiwara Y, Hashimoto K, Hatachi T, Hamasaki T, Hayashi T, Hayashi M, Hayamizu A, Haraguchi G, Hirano Y, Fujii R, Fujita M, Fujimura N, Funakoshi H, Horiguchi M, Maki J, Masunaga N, Matsumura Y, Mayumi T, Minami K, Miyazaki Y, Miyamoto K, Murata T, Yanai M, Yano T, Yamada K, Yamada N, Yamamoto T, Yoshihiro S, Tanaka H, Nishida O. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. **9**, 53. 2021
- 4) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. **315**, 801-10. 2016
- 5) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. **118**, 146-55. 2020
- 6) Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, Gaynes RP, Tenover FC. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals, project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial

- Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis.* **29**, 245-52. 1999
- 7) Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, Sun J. Early Goal-Directed Therapy for Sepsis, A Novel Solution for Discordant Survival Outcomes in Clinical Trials. *Crit Care Med.* **45**, 607-614. 2017
 - 8) Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* **376**, 2235-2244. 2017
 - 9) Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J, Kushimoto S, Masuda Y, Matsuda N, Matsushima A, Nakada TA, Nakagawa S, Nunomiya S, Sadahiro T, Shime N, Yatabe T, Hara Y, Hayashida K, Kondo Y, Sumi Y, Yasuda H, Aoyama K, Azuhata T, Doi K, Doi M, Fujimura N, Fuke R, Fukuda T, Goto K, Hasegawa R, Hashimoto S, Hatakeyama J, Hayakawa M, Hifumi T, Higashibeppu N, Hirai K, Hirose T, Ide K, Kaizuka Y, Kan'o T, Kawasaki T, Kuroda H, Matsuda A, Matsumoto S, Nagae M, Onodera M, Ohnuma T, Oshima K, Saito N, Sakamoto S, Sakuraya M, Sasano M, Sato N, Sawamura A, Shimizu K, Shirai K, Takei T, Takeuchi M, Takimoto K, Taniguchi T, Tatsumi H, Tsuruta R, Yama N, Yamakawa K, Yamashita C, Yamashita K, Yoshida T, Tanaka H, Oda S. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med Surg.* **5**, 3-89. 2018
 - 10) Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, Kokkoris S, Tourtoglou A, Theodorou V, Vemvetsou A, Kassianidis G, Amerikanou A, Paramythiotou E, Potamianou E, Ntorlis K, Kanavou A, Nakos G, Hassou E, Antoniadou H, Karaiskos I, Prekates A, Armaganidis A, Pnevmatikos I, Kyprianou M, Zakynthinos S, Poulakou G, Giamarellou H. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria, a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother.* **75**, 3665-3674. 2020

- 11) Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, Gaynes RP, Tenover FC. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals, project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis.* **29**, 245-52. 1999

- 12) Sánchez-Navarro A, Sánchez Recio MM. Basis of anti-infective therapy, pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria and methodology for dual dosage individualisation. *Clin Pharmacokinet.* **37**, 289-304. 1999

- 13) Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* **40**, 754-61. 2012

- 14) Udy AA, Putt MT, Boots RJ, Lipman J. ARC--augmented renal clearance. *Curr Pharm Biotechnol.* **12**, 2020-9. 2011

- 15) Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance, implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet.* **49**, 1-16. 2010

- 16) Hefny F, Stuart A, Kung JY, Mahmoud SH. Prevalence and Risk Factors of Augmented Renal Clearance, A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceutics.* **14**, 445. 2022

- 17) Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, Yahagi N, Fujita T, Suzuki H. Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* **55**, 5804-12. 2011

- 18) Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* **27**, 741. e9-18. 2012
- 19) Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, Escobar GJ. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* **196**, 856-863. 2017
- 20) Talan DA, Moran GJ, Abrahamian FM. Severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Infect Dis Clin North Am.* **22**, 1-31. 2008
- 21) Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* **2014**, CD003344. 2014
- 22) Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg.* **154**, 590-598. 2019
- 23) Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* **40**, 32-40. 2014
- 24) Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control.* **36**, 283-90. 2008
- 25) Pulcini C, Pradier C, Samat-Long C, Hyvernât H, Bernardin G, Ichai C, Dellamonica P, Roger PM. Factors associated with adherence to infectious diseases advice in two intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* **57**, 546-50. 2006

- 26) De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, Leroux-Roels I, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Verstraete AG. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem, a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* **40**, 380-7. 2014

- 27) Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* **282**, 267-70. 1999

- 28) Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* **26**, 160116. 2017

- 29) Arabi YM, Myatra SN, Lobo SM. Surging ICU during COVID-19 pandemic, an overview. *Curr Opin Crit Care.* **28**, 638-644. 2022

- 30) Diaz GA, Christensen AB, Pusch T, Goulet D, Chang SC, Grunkemeier GL, McKelvey PA, Robicsek A, French T, Parsons GT, Doherty G, Laurenson C, Roper R, Hadlock J, Cover CJ, Footer B, Robinson P, Micikas M, Marfori JE, Cronenweth C, Mukkamala Y, Mackiewicz J, Rai E, Matson MD, Davila J, Rueda J, Tipton R, Algren H, Ward BC, Malkoski S, Gluckman T, Tallman GB, Arguinchona H, Hammond TC, Standaert S, Christensen J, Echaiz JF, Choi R, McClung D, Pacifico A, Fee M, Sarafian F, Berrington WR, Goldman JD. Remdesivir and Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* **74**, 1812-1820. 2022

- 31) Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, Ellery A, Levinson DJ, Ambery P, Arends RH, Beavon R, Dey K, Garbes P, Kelly EJ, Koh GCKW, Near KA, Padilla KW, Psachoulia K, Sharbaugh A, Streicher K, Pangalos MN, Esser MT; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* **386**, 2188-2200. 2022

- 32) RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* **384**, 693-704. 2021

- 33) Feys S, Almyroudi MP, Braspenning R, Lagrou K, Spriet I, Dimopoulos G, Wauters J. A Visual and Comprehensive Review on COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA). *J Fungi (Basel).* **7**, 1067. 2021

- 34) Suleiman AS, Islam MA, Akter MS, Amin MR, Werkneh AA, Bhattacharya P. A meta-meta-analysis of co-infection, secondary infections, and antimicrobial resistance in COVID-19 patients. *J Infect Public Health.* **16**, 1562-1590. 2023

- 35) Habibzadeh A, Lankarani KB, Farjam M, Akbari M, Kashani SMA, Karimimoghadam Z, Wang K, Imanieh MH, Tabrizi R, Ahmadizar F. Prevalence of Fungal Drug Resistance in COVID-19 Infection, a Global Meta-analysis. *Curr Fungal Infect Rep.* **16**, 154-164. 2022

- 36) Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, Rodríguez-Baño J. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens, A systematic review. *J Infect Public Health.* **16**, 320-331. 2023

- 37) CDC, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) Antibiotic Resistance.
[\[https://www.cdc.gov/ncezid/what-we-do/2021-highlights/antibiotic-resistance.html\]](https://www.cdc.gov/ncezid/what-we-do/2021-highlights/antibiotic-resistance.html)
 (accessed 2024-1-11)

- 38) 厚生労働省：Nippon AMR One Health Report (NAOR), 2022
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001158348.pdf>] (accessed 2024-1-11)
- 39) 厚生労働省：院内感染対策サーベイランス事業，公開情報 2023 年 1 月～6 月 半期報
院内感染対策サーベイランス 集中治療室部門，2023
[https://Janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2023/2/3/ICU_Open_Report_202301.pdf]
(accessed 2024-1-11)
- 40) Matsumoto K, Oda K, Shoji K, Hanai Y, Takahashi Y, Fujii S, Hamada Y, Kimura T, Mayumi T, Ueda T, Nakajima K, Takesue Y. Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing, A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics*. **14**, 489. 2022
- 41) Ibe Y, Ishigo T, Fujii S, Takahashi S, Fukudo M, Sato H. Simulation of Vancomycin Exposure Using Trough and Peak Levels Achieves the Target Area under the Steady-State Concentration-Time Curve in ICU Patients. *Antibiotics (Basel)*. **12**, 1113. 2023
- 42) Ishigo T, Fujii S, Ibe Y, Aigami T, Nakano K, Fukudo M, Yoshida H, Tanaka H, Ebihara F, Maruyama T, Hamada Y, Suzuki A, Fujihara H, Yamaguchi F, Samura M, Nagumo F, Komatsu T, Tomizawa A, Takuma A, Chiba H, Nishi Y, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K. Flowchart for predicting achieving the target area under the concentration-time curve of vancomycin in critically ill Japanese patients, A multicenter retrospective study. *J Infect Chemother*. S1341-321X(23)00273-8. 2023, Published online (DOI 10.1016/j.jiac.2023.11.001).
- 43) Norbury W, Herndon DN, Tanksley J, Jeschke MG, Finnerty CC. Infection in Burns. *Surg Infect (Larchmt)*. **17**, 250-5. 2016
- 44) Li L, Dai JX, Xu L, Chen ZH, Li XY, Liu M, Wen YQ, Chen XD. Antimicrobial

- resistance and pathogen distribution in hospitalized burn patients, A multicenter study in Southeast China. *Medicine (Baltimore)*. **97**, e11977. 2018
- 45) Fournier A, Voirol P, Krähenbühl M, Bonnemain CL, Fournier C, Pantet O, Pagani JL, Revelly JP, Dupuis-Lozeron E, Sadeghipour F, Pannatier A, Eggimann P, Que YA. Antibiotic consumption to detect epidemics of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn centre, A paradigm shift in the epidemiological surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections. *Burns*. **42**, 564-70. 2016
- 46) Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. **55**, 2390-4. 2011
- 47) Craig WA, Andes DR. In vivo activities of ceftolozane, a new cephalosporin, with and without tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae, including strains with extended-spectrum β -lactamases, in the thighs of neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother*. **57**, 1577-82. 2013
- 48) Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, Gin AS, Walkty A, Hoban DJ, Lynch JP 3rd, Karlowsky JA. Ceftolozane/tazobactam, a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*. **74**, 31-51. 2014
- 49) Sid Ahmed MA, Abdel Hadi H, Hassan AAI, Abu Jarir S, Al-Maslamani MA, Eltai NO, Dousa KM, Hujer AM, Sultan AA, Soderquist B, Bonomo RA, Ibrahim EB, Jass J, Omrani AS. Evaluation of in vitro activity of ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam against MDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Qatar. *J Antimicrob Chemother*. **74**, 3497-3504. 2019

- 50) Goodlet KJ, Nicolau DP, Nailor MD. In Vitro Comparison of Ceftolozane-Tazobactam to Traditional Beta-Lactams and Ceftolozane-Tazobactam as an Alternative to Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* **61**, e01350-17. 2017

- 51) Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context.* **7**, 212527. 2018

- 52) Galani I, Papoutsaki V, Karantani I, Karaiskos I, Galani L, Adamou P, Deliolanis I, Kodonaki A, Papadogeorgaki E, Markopoulou M, Maraki S, Damala M, Prifti E, Vagiakou E, Petinaki E, Fountoulis K, Tsiplakou S, Kirikou H, Souli M, Antoniadou A, Giamarellou H. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with amikacin against MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Greece. *J Antimicrob Chemother.* **75**, 2164-2172. 2020

- 53) So W, Shurko J, Galega R, Quilitz R, Greene JN, Lee GC. Mechanisms of high-level ceftolozane/tazobactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* from a severely neutropenic patient and treatment success from synergy with tobramycin. *J Antimicrob Chemother.* **74**, 269-271. 2019

- 54) 辺見 弘, 安田 和弘, 川井 真, 救急・重症患者の重症度判定 熱傷. *救急医学*, **16**, 149-53. 1992

- 55) Wanis M, Walker SAN, Daneman N, Elligsen M, Palmay L, Simor A, Cartotto R. Impact of hospital length of stay on the distribution of Gram negative bacteria and likelihood of isolating a resistant organism in a Canadian burn center. *Burns.* **42**, 104-111. 2016

- 56) Sharma BR. Infection in patients with severe burns, causes and prevention thereof. *Infect Dis Clin North Am.* **21**, 745-59. 2007

- 57) Biswal I, Arora BS, Kasana D, Neetushree. Incidence of multidrug resistant pseudomonas aeruginosa isolated from burn patients and environment of teaching institution. *J Clin Diagn Res.* **8**, DC26-9. 2014
- 58) Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, Riu M, Salvadó M, Grau S, Horcajada JP, Montero MM, Castells X. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa acquisition. *BMC Health Serv Res.* **12**, 122. 2012
- 59) Dunder D, Otkun M. In-vitro efficacy of synergistic antibiotic combinations in multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa strains. *Yonsei Med J.* **51**, 111-6. 2010
- 60) Tait JR, Bilal H, Rogers KE, Lang Y, Kim TH, Zhou J, Wallis SC, Bulitta JB, Kirkpatrick CMJ, Paterson DL, Lipman J, Bergen PJ, Roberts JA, Nation RL, Landersdorfer CB. Effect of Different Piperacillin-Tazobactam Dosage Regimens on Synergy of the Combination with Tobramycin against Pseudomonas aeruginosa for the Pharmacokinetics of Critically Ill Patients in a Dynamic Infection Model. *Antibiotics (Basel).* **11**, 101. 2022
- 61) Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, Puzniak LA, File TM, Olson S, Dhar S, Bonomo RA, Perez F. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis.* **71**, 304-310. 2020
- 62) Vena A, Giacobbe DR, Mussini C, Cattelan A, Bassetti M; Ceftabuse Study Group. Clinical Efficacy of Ceftolozane-Tazobactam Versus Other Active Agents for the Treatment of Bacteremia and Nosocomial Pneumonia due to Drug-Resistant Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis.* **71**, 1799-1801. 2020
- 63) Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients, A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy.* **35**, 1063-75. 2015

- 64) Bracco D, Landry C, Dubois MJ, Eggimann P. Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns*. **34**, 791-6. 2008
- 65) Conil JM, Georges B, Breden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, Coley N, Samii K, Chabanon G, Houin G, Saivin S. Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents*. **28**, 226-30. 2006
- 66) 公益社団法人日本化学療法学会, 一般社団法人日本 TDM 学会, 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022, 杏林舎, 東京, 2022
- 67) Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections, a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. **7**, 79. 2018
- 68) Livermore DM, Mushtaq S, Ge Y, Warner M. Activity of cephalosporin CXA-101 (FR264205) against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* group strains and isolates. *Int J Antimicrob Agents*. **34**, 402-6. 2009
- 69) Torrens G, Hernández SB, Ayala JA, Moya B, Juan C, Cava F, Oliver A. Regulation of AmpC-Driven β -Lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, Different Pathways, Different Signaling. *mSystems*. **4**, e00524-19. 2019
- 70) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. **382**, 727-733. 2020
- 71) Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19, is it "typical" ARDS? *Crit Care*. **24**, 198. 2020

- 72) Sadowitz B, Jain S, Kollisch-Singule M, Satalin J, Andrews P, Habashi N, Gatto LA, Nieman G. Preemptive mechanical ventilation can block progressive acute lung injury. *World J Crit Care Med.* **5**, 74-82. 2016
- 73) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* **395**, 497-506. 2020
- 74) Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China, a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* **8**, 475-481. 2020
- 75) Chang R, Elhousseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* **16**, e0246318. 2021
- 76) Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, Alexander P, Ye Z, Lozano LEC, Munch MW, Perner A, Du B, Mbuagbaw L, Alhazzani W, Pastores SM, Marshall J, Lamontagne F, Annane D, Meduri GU, Rochwerg B. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS, a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* **47**, 521-537. 2021
- 77) Langarizadeh MA, Ranjbar Tavakoli M, Abiri A, Ghasempour A, Rezaei M, Ameri A. A review on function and side effects of systemic corticosteroids used in high-grade COVID-19 to prevent cytokine storms. *EXCLI J.* **20**, 339-365. 2021
- 78) Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F,

- González-Higueras E, Conesa LA, Martín-Rodríguez C, Díaz-Domínguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Añón JM, Fernández RL, González-Martín JM; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome, a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* **8**, 267-276. 2020
- 79) Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK, Wong KT, Wong E, Cockram CS, Tam JS, Sung JJ, Lo YM. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* **31**, 304-9. 2004
- 80) Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* **197**, 757-767. 2018
- 81) Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* **2**, CD010406. 2019
- 82) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies, development and validation. *J Chronic Dis.* **40**, 373-83. 1987
- 83) Katano S, Yano T, Kouzu H, Ohori K, Shimomura K, Honma S, Nagaoka R, Inoue T, Takamura Y, Ishigo T, Watanabe A, Koyama M, Nagano N, Fujito T, Nishikawa R, Ohwada W, Hashimoto A, Katayose M, Miura T. Energy intake during hospital stay

- predicts all-cause mortality after discharge independently of nutritional status in elderly heart failure patients. *Clin Res Cardiol.* **110**, 1202-1220. 2021
- 84) World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected, interim guidance, [https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446] (accessed 2024-1-11)
- 85) WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Möller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19, A Meta-analysis. *JAMA.* **324**, 1330-1341. 2020
- 86) Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, Sun R, Tian Z, Xu X, Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* **7**, 998-1002. 2020
- 87) Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen.* **40**, 37. 2020
- 88) Fujii S, Ibe Y, Ishigo T, Inamura H, Kunimoto Y, Fujiya Y, Kuroshima K, Nakata H, Fukudo M, Takahashi S. Early favipiravir treatment was associated with early defervescence in non-severe COVID-19 patients. *J Infect Chemother.* **27**, 1051-1057. 2021
- 89) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients

- With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. **323**, 1061-1069. 2020
- 90) Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome, mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J*. **43**, 276-85. 2014
- 91) Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19, A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. **93**, 1449-1458. 2021
- 92) Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, Shi J, Zhou M, Wu B, Yang Z, Zhang C, Yue J, Zhang Z, Renz H, Liu X, Xie J, Xie M, Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. **146**, 110-118. 2020
- 93) Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. **11**, 6317. 2020
- 94) Strohmayer EA, Krakoff LR. Glucocorticoids and cardiovascular risk factors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. **40**, 409-17. 2011
- 95) Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia, Prevalence, early detection and therapeutic recommendations, A narrative review. *World J Diabetes*. **6**, 1073-81. 2015
- 96) Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding, a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. **4**, e004587. 2014

- 97) 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.* **77**, 835-864. 2020

- 98) 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.* **39**, 1247-52. 2013

- 99) Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents.* **39**, 420-3. 2012

- 100) Nunn MO, Corallo CE, Aubron C, Poole S, Dooley MJ, Cheng AC. Vancomycin dosing, assessment of time to therapeutic concentration and predictive accuracy of pharmacokinetic modeling software. *Ann Pharmacother.* **45**, 757-63. 2011

- 101) Carter BL, Damer KM, Walroth TA, Buening NR, Foster DR, Sood R. A Systematic Review of Vancomycin Dosing and Monitoring in Burn Patients. *J Burn Care Res.* **36**, 641-50. 2015

- 102) Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect.* **6**, e00420. 2018

- 103) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in

- critically ill patients, a multinational, multicenter study. *JAMA*. **294**, 813-8. 2005
- 104) Hashimoto N, Kimura T, Hamada Y, Niwa T, Hanai Y, Chuma M, Fujii S, Matsumoto K, Shigemi A, Kawamura H, Takahashi Y, Takesue Y. Candidates for area under the concentration-time curve (AUC)-guided dosing and risk reduction based on analyses of risk factors associated with nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *J Glob Antimicrob Resist*. **27**, 12-19. 2021
- 105) Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, et al. Are Vancomycin Trough Concentrations Adequate for Optimal Dosing? *Antimicrob Agents Chemother*. **58**, 309-316. 2013
- 106) Oda K, Hashiguchi Y, Kimura T, Tsuji Y, Shoji K, Takahashi Y, Matsumoto K, Kawamura H, Saito H, Takesue Y. Performance of Area under the Concentration-Time Curve Estimations of Vancomycin with Limited Sampling by a Newly Developed Web Application. *Pharm Res*. **38**, 637-646. 2021
- 107) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. **22**, 707-10. 1996
- 108) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II, a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. **13**, 818-29. 1985
- 109) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. **16**, 31-41. 1976
- 110) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR.

- Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* **53**, 982-92. 2009
- 111) Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Vancomycin therapeutic guidelines, a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.* **49**, 325-7. 2009
- 112) Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, et al. Are Vancomycin Trough Concentrations Adequate for Optimal Dosing? *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 309-316. 2013
- 113) Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, Lodise TP. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother.* **58**, 309-16. 2014
- 114) Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int.* **77**, 760-4. 2010
- 115) Zamoner W, Eid KZC, de Almeida LMB, Pierri IG, Santos AD, Balbi AL, Ponce D. The Serum Concentration of Vancomycin as a Diagnostic Predictor of Nephrotoxic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *Antibiotics (Basel).* **11**, 112. 2022
- 116) Carter AW, Engoren M. Factors associated with occurrence and severity of acute kidney injury in patients with Sepsis - A retrospective database study. *J Crit Care.* **72**, 154150. 2022
- 117) Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M,

- Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients, the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* **41**, 1411-23. 2015
- 118) Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, Pai MP. Renal Dosing of Antibiotics, Are We Jumping the Gun? *Clin Infect Dis.* **68**, 1596-1602. 2019
- 119) Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock, a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* **33**, 1897-902. 2005
- 120) Schortgen F, Schetz M. Does this critically ill patient with oliguria need more fluids, a vasopressor, or neither? *Intensive Care Med.* **43**, 907-910. 2017
- 121) Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis, For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* **315**, 762-74. 2016
- 122) Turner RB, Kojiro K, Shephard EA, Won R, Chang E, Chan D, Elbarbry F. Review and Validation of Bayesian Dose-Optimizing Software and Equations for Calculation of the Vancomycin Area Under the Curve in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy.* **38**, 1174-1183. 2018
- 123) Zhang Y, Zhang X, Xi X, Dong W, Zhao Z, Chen S. Development and validation of AKI prediction model in postoperative critically ill patients, a multicenter cohort study. *Am J Transl Res.* **14**, 5883-5895. 2022
- 124) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population

pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit.* **20**, 139-48.

1998