

## 学位論文の内容の要旨

学位論文題目 抗微生物薬の新規治療支援方法の構築に関する研究

指導教員 佐藤 秀紀



学位申請者 星 貴薫



薬剤耐性菌の世界的な蔓延により、薬剤耐性菌の死亡者数が 2050 年までに、がんの死亡者数を上回る予測がされている。一方で、新規抗微生物薬の開発は低迷している。従って、我々は耐性菌と対峙し、現在市場されている抗微生物薬を適正に管理しながら、抗微生物薬を後世に紡ぐ必要がある。我が国でも、2016 年の薬剤耐性菌対策アクションプランを皮切りに、抗微生物薬適正使用の波に拍車がかかり、各施設において抗菌薬適正使用支援チームを中心とした抗微生物薬の管理体制が整備されつつある。抗微生物薬の適正管理や感染症治療のマネジメントにおいて、薬剤師が担う役割は極めて重要である。また抗微生物薬を安全かつ適正に使用する上では、抗微生物薬適正使用に関する臨床エビデンスの構築が重要である。そこで本論文では、感染症治療における抗微生物薬の新規治療支援法の構築に関する研究について「*Candida* 菌血症」、「*E. faecium* 菌血症」、「Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 産生 *Escherichia coli* 菌血症」で検討した結果を 3 章にわたり詳述する。

## 第 1 章

### 中小病院における antifungal stewardship が及ぼす *Candida* 血症の患者アウトカム検討

#### 【目的】

*Candida* 血症は死亡率が 35～67%と高く、適切な治療管理が必要とされる。近年、抗真菌薬適正使用支援：antifungal stewardship (AFS) が注目され、治療の Bundle 遵守と臨床転帰の関連性が示されている。しかし、環境的・人的資源が限られた中小病院では Bundle 遵守率が低いことが予測され、AFS の中でも重点的介入を行うべきポイントの知見が求められる。本研究では、中小病院における AFS 介入のポイントを示すことを目的に AFS 前後の *Candida* 血症の患者アウトカム変化について比較検討した。

#### 【方法】

2016 年 4 月から 2020 年 3 月までの期間に *Candida* spp.が検出された入院患者を介入前群（2016～2017 年度）、介入後群（2018～2019 年度）に割り付けした。介入後群では抗真菌薬の適切な投与支援や眼科的検査、カテーテルの抜去などを支援した。主要評価項目は 30 日死亡率とし、副次評価項目は死亡原因、患者背景、カテーテルの抜去状況、抗真菌薬の変更、血液培養の再提出、Bundle 遵守率などとした。また、多変量ロジスティック回帰分析にて 30 日死亡に対するリスク因子を探索し、介入ポイントを調査した。

#### 【結果】

対象者は介入前群 28 名、介入後群 23 名の全 51 名、除外症例は 4 名であった。各群の患者背景に有意差は認められなかった（表 1）。*Candida* 分離菌種については、介入後群において *Candida parapsilosis* の分離が多かった（ $P=0.046$ ）

（表 2）。介入前後における患者アウトカム評価について（表 3、4）に示す。30 日死亡率は、介入前群 39.3%、介入後群 39.1%で有意差は認められなかった（表 3）。抗真菌薬の変更割合（種類）は、介入前群 7.1%から介入後群 44.0%と有意差を示した（ $P=0.002$ ）（表 4）。30 日死亡に対する多変量ロジスティック回帰

分析（表 5）において、血液培養陽性から 3 日未満の適正抗真菌薬の投与が死亡リスク低下因子であることが示された（ $P=0.024$ ）。

表 1 AFS 介入前後の患者背景の比較

	介入前群 ( $n=28$ )	介入後群 ( $n=23$ )	$P$ 値
年齢（歳）	81.6±9.7	80.7±11.0	0.734*
性別（男）	20	14	0.553 <sup>‡</sup>
身長（cm）	159.7±11.1	158.0±9.0	0.571*
体重（kg）	45.9±8.4	43.1±8.5	0.234*
90 日以内の抗真菌薬投与歴, $n$ （%）	有:0（0）	有:0（0）	1.000 <sup>‡</sup>
90 日以内の抗菌薬投与歴, $n$ （%）	有:24（85.7）	有:21（91.3）	0.678 <sup>‡</sup>
初期治療選択抗真菌薬, $n$ （%）	FLCZ:9（32.1） MCFG:19（67.9）	FLCZ:5（21.7） MCFG:18（78.3）	0.319 <sup>‡</sup>
総蛋白質（g/dL）	5.6±1.1	5.7±0.9	0.978*
アルブミン（g/dL）	2.1±0.6	2.3±0.5	0.427*
尿素窒素（mg/dL）	32.9±22.1	29.7±18.3	0.670 <sup>†</sup>
血清クレアチニン（mg/dL）	1.2±0.74	1.5±1.6	0.478 <sup>†</sup>
eGFRcre（mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ）	59.1±34.7	64.2±39.4	0.626*
CRP（mg/dL）	9.4±7.9	8.4±7.0	0.700 <sup>†</sup>
白血球数（×10 <sup>2</sup> /μL）	98.4±58.6	89.0±55.8	0.576 <sup>†</sup>
腎臓疾患（慢性腎臓病、血液透析）	5	5	1.000

連続変数は平均値±標準偏差で示した。統計解析はデータに応じて\*Student's t-test

<sup>†</sup> Mann-Whitney U-test、<sup>‡</sup> Fisher's exact test を用いた。

表 2 各群における *Candida* 分離菌種の割合

	介入前群 ( <i>n</i> = 28)	介入後群 ( <i>n</i> = 23)	<i>P</i> 値
<i>Candida</i> 分離菌種, <i>n</i> (%) <sup>a)</sup>	29	23	
<i>C. albicans</i>	15 (51.7)	8 (34.8)	
<i>C. glabrata</i>	9 (31.0)	4 (17.4)	
<i>C. parapsilosis</i>	4 (13.8)	9 (39.1)	0.046
<i>C. tropicalis</i>	1 (3.4)	1 (4.3)	
<i>Candida</i> sp <sup>b)</sup>	0 (0)	1 (4.3)	

<sup>a)</sup>複数菌種の分離を含む <sup>b)</sup>同定不可。統計解析は Bonferroni correction を用いた。

表 3 30 日死亡率と死亡原因の比較

評価項目	介入前群 ( <i>n</i> = 28)	介入後群 ( <i>n</i> = 23)	<i>P</i> 値
30 日死亡率, <i>n</i> (%)	11 (39.3)	9 (39.1)	1.000
死亡原因, <i>n</i>	肺炎 : 3	肺炎 : 4	
	呼吸不全 : 1	<i>Candida</i> 菌血症 : 4	
	<i>Candida</i> 菌血症 : 5	癌性腹膜炎 : 1	-
	腎不全 : 1		
	記載なし : 1		

統計解析は Fisher's exact test を用いた。



表 4 副次評価項目の比較

評価項目	介入前群 ( <i>n</i> = 28)	介入後群 ( <i>n</i> = 23)	<i>P</i> 値
<i>Candida</i> 菌血症治療期間	29.8±21.0	22.4±20.0	0.201 <sup>*</sup>
AST 介入による抗真菌薬変更, 投与量変更, <i>n</i> (%)	種類変更:2 (7.1) 用量変更:4 (14.3) 変更無し:22 (78.6)	種類変更:11 (44.0) 用量変更:6 (24.0) 変更無し:8 (32.0)	0.002 <sup>‡</sup>
血液培養報告に要した期間	6.5±1.5	6.0±1.9	0.587 <sup>*</sup>
血液培養再提出率, <i>n</i> (%)	23 (82.1)	20 (86.9)	0.715 <sup>†</sup>
血液培養陰性化確認率, <i>n</i> (%)	18 (64.3)	13 (56.5)	0.774 <sup>†</sup>
血液培養陰性化までの期間	13.4±12.5	8.1±4.9	0.328 <sup>*</sup>
適正抗真菌薬投与までの期間	2.7±2.5	2.9±1.8	0.310 <sup>*</sup>
適正抗真菌薬投与までの期間 ≤3 日, <i>n</i> (%)	21 (75.0)	15 (65.2)	0.542 <sup>†</sup>
眼科対診率, <i>n</i> (%)	21 (75.0)	20 (86.9)	0.480 <sup>†</sup>
眼科対診までの期間	6.2±6.8	4.1±5.2	0.238 <sup>*</sup>
眼内炎合併率, <i>n</i> (%)	5 (23.8)	8 (40.0)	0.501 <sup>†</sup>
眼内炎合併時の適正な抗真菌薬 投与率, <i>n</i> (%)	4 (80.0)	8 (100.0)	0.648 <sup>†</sup>
Bundle 遵守率 (%)	83.3 (16.7-100.0)	83.3 (16.7-91.7)	0.496 <sup>*</sup>

Abbreviations: AST, Antimicrobial Stewardship Team

統計解析はデータに応じて<sup>\*</sup>Mann-Whitney U-test、<sup>†</sup>Fisher's exact test<sup>‡</sup> Bonferroni correction を用いた。連続変数は平均値±標準偏差で示した。

表 5 30 日死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析

要因	Odds ratio (95% CI)	P 値
AFS 介入あり	1.09 (0.32-3.76)	0.892
適正抗真菌薬投与までの期間<3 日	0.22 (0.06-0.82)	0.024

Abbreviations: AFS, Antifungal stewardship

### 【考察】

多変量解析の結果から、血液培養陽性から 3 日未満の適正抗真菌薬の投与が *Candida* 血症死亡リスク低下因子であることが示された。中小病院の *Candida* 血症における治療支援法として、*Candida* 菌種を早期に同定し、適正な抗真菌薬治療を早期に開始することが、重点的介入ポイントであると考ええる。これらポイントには薬剤師の主導的関わりが重要である。

## 第 2 章

### *Enterococcus faecium* 菌血症の臨床転帰に対する vancomycin の最小発育阻止濃度の影響

#### 【目的】

MRSA 感染症の治療における vancomycin (VCM) の目標 AUC/MIC は 400～600 に管理することが推奨されている。また、MIC $\geq$ 2  $\mu$ g/mL の MRSA 感染症では AUC/MIC の目標達成が困難とされ、治療失敗例が報告されている。

*Enterococcus faecium* 感染症においても VCM は汎用される抗菌薬であるが、*E. faecium* 感染症における VCM の MIC と治療効果に関するエビデンスは乏しい。本研究では VCM の MIC および AUC/MIC が *E. faecium* 菌血症の治療効果に及ぼす影響を評価した。

#### 【方法】

対象者は 2011 年 4 月から 2022 年 3 月までの期間に血液培養から *E. faecium* が検出された入院症例とし、転院、透析、VCM 以外の他の抗菌薬投与がされた症例などを除外した。主要評価項目は *E. faecium* の VCM MIC の違いによる 30 日死亡率、副次評価項目は患者背景、臨床検査値、AUC<sub>24-48h</sub>/MIC、VCM の初回血中濃度などとした。また、血清アルブミン値と VCM の MIC に基づいて患者を 2 つのグループ（Group A：アルブミン<2.0 mg/dL かつ MIC $\geq$ 1  $\mu$ g/mL、Group B：その他）に分類し、30 日死亡との関連性について Log-rank 検定を実施した。

#### 【結果】

対象者は 48 名、内訳は死亡群 5 名、生存群 21 名、除外症例は 22 名となった。各群の患者背景を（表 6）に示す。血清アルブミン値（死亡群：1.9 mg/dL、生存群：2.5 mg/dL）および Group A（死亡群：80.0%、生存群：9.5%）において有意差が認められた（ $P=0.047$ 、 $P=0.005$ ）。VCM MIC<1  $\mu$ g/mL の *E. faecium* 分離株の割合は、死亡群（0%）と生存群（57.1%）で有意差を認めた（ $P=0.043$ ）（表 7）。基礎疾患を含むその他の項目に有意差はな

かった（表 6-8）。Group A と Group B における生存率の差について Log-rank 検定を行った（図 1）。その結果、2 群間の生存率に有意差が認められた（ $P=0.014$ ）。

表 6 死亡群、生存群の患者背景比較

患者背景	死亡群 ( $n=5$ )	IQR or $\pm$ SD	生存群 ( $n=21$ )	IQR or $\pm$ SD	$P$ 値
男性 (%)	2 (40.0)	-	12 (57.1)	-	0.648 <sup>‡</sup>
年齢 (歳)	87	85.0-87.0	85	80.3-88.8	0.573 <sup>‡</sup>
qSOFA $\geq 2$ (%)	3 (60.0)	-	2 (9.5)	-	0.085 <sup>‡</sup>
Group A	4 (80.0)	-	2 (9.5)	-	0.005 <sup>‡</sup>
臨床検査値					
GNRI	59.9	$\pm 5.1$	72.3	$\pm 11.1$	0.075 <sup>*</sup>
アルブミン (mg/dL)	1.9	$\pm 0.5$	2.5	$\pm 0.6$	0.047 <sup>*</sup>
アルブミン (mg/dL) < 2 (%)	4 (80.0)	-	4 (19.0)	-	0.020 <sup>‡</sup>
総ビリルビン (mg/dL)	0.9	0.7-1.4	0.8	0.6-13.2	0.731 <sup>‡</sup>
eGFRcre (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	47.4	$\pm 39.6$	62.6	$\pm 51.9$	0.515 <sup>*</sup>
eGFRcre (mL/min)	49.8	$\pm 16.1$	54.3	$\pm 35.7$	0.968 <sup>*</sup>
CRP (mg/dL)	10.9	9.5-11.8	4.8	3.3-7.9	0.098 <sup>‡</sup>
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	7.8	3.6-21.0	8.5	6.4-10.6	0.827 <sup>‡</sup>
基礎疾患 (%)					
腎機能障害 (eGFRcre < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	1 (20.0)	-	4 (19.0)	-	0.545 <sup>‡</sup>
糖尿病	1 (20.0)	-	4 (19.0)	-	0.545 <sup>‡</sup>
悪性腫瘍	1 (20.0)	-	8 (38.1)	-	0.628 <sup>‡</sup>

Abbreviations: GNRI, geriatric nutritional risk index; eGFRcre, creatinine-based estimated glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein; Group A, albumin < 2.0 and MIC $\geq 1$ ; WBC, white blood cell; qSOFA, quick sequential[sepsis-related] organ failure assessment.

Data are presented as median (interquartile range [IQR]: 25th to 75th percentile) , mean value  $\pm$



standard deviation (SD) and numbers (with percentages) . The quantitative data were compared using the \*Student's t-test or the † Mann-Whitney's U test, Nominal scales were compared using ‡ Fisher's exact test.

表 7 原発感染巣と MIC 分布の比較

	死亡群 ( <i>n</i> = 5)	生存群 ( <i>n</i> = 21)	<i>P</i> 値
原発感染巣 (%)			
呼吸器	0 (0)	1 (4.8)	1.000
胆道系	1 (20.0)	9 (42.9)	0.617
腹腔内	1 (20.0)	0 (0)	0.192
尿路	0 (0)	3 (14.3)	1.000
骨	0 (0)	2 (9.5)	1.000
皮膚軟部組織	0 (0)	1 (4.8)	1.000
不明	3 (40.0)	5 (23.8)	0.281
MIC 分布 (%)			
1	4 (80.0)	8 (38.1)	0.330
2	1 (20.0)	1 (4.8)	0.354
MIC < 1	0 (0)	12 (57.1)	0.043

Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration.

Data are presented as numbers (with percentages) .

Fisher's exact test was used for statistical analysis.

表 8 VCM の投与状況と各種期間の比較

	死亡群 ( <i>n</i> = 5)	IQR or ± SD	生存群 ( <i>n</i> = 21)	IQR or ± SD	<i>P</i> 値
VCM 投与状況					
AUC <sub>24-48h</sub> (mg/L · h)	461.0	334.9-899.9	368.4	213.2-393.2	0.138 <sup>†</sup>
AUC <sub>24-48h</sub> /MIC	315.1	181.2-431.7	609.4	339.4-925.7	0.037 <sup>†</sup>
初回 VCM トラフ濃度 (μg/mL)	22.3	±4.0	15.6	±7.2	0.132*
トラフ値測定までの期間 (day)	3.0	3-4	3.0	2-4	0.367 <sup>†</sup>
初回 VCM 用量 (mg/kg)	21.2	±10.6	21.1	±6.3	0.969*
維持 VCM 用量 (mg/kg)	19.1	±11.6	18.5	±7.3	0.888*
Loading-dose 実施割合 (%)	0 (0)	-	8 (38.1)	-	0.280 <sup>†</sup>
TDM 後の用量変更率 (%)	2 (40.0)	-	10 (47.6)	-	0.345 <sup>†</sup>
VCM 投与間隔 (%)					0.222 <sup>†</sup>
q12h	1 (20)	-	6 (28.6)	-	-
q24h	4 (80)	-	14 (66.7)	-	-
q48h	0 (0)	-	1 (4.8)	-	-
各種期間					
初期治療までの期間 (day)	2	0-4	3	1-3	0.589 <sup>†</sup>
初期治療までの期間 ≥ 3day (%)	2 (40.0)	-	5 (23.8)	-	0.580 <sup>†</sup>
治療期間 (day)	13.8	±8.1	16.4	±9.7	0.589*
血液培養陽性期間 (day)	6.0	3-7	6.0	3-7	0.504 <sup>†</sup>

Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration; VCM, vancomycin; AUC, area under the curve; TDM, therapeutic drug monitoring.

Data are presented as median (interquartile range [IQR]: 25th to 75th percentile) , mean value ± standard deviation (SD) and numbers (with percentages) . The quantitative data were compared using the \*Student's t-test or the <sup>†</sup> Mann-Whitney's U test, Nominal scales were compared using <sup>†</sup> Fisher's exact test.

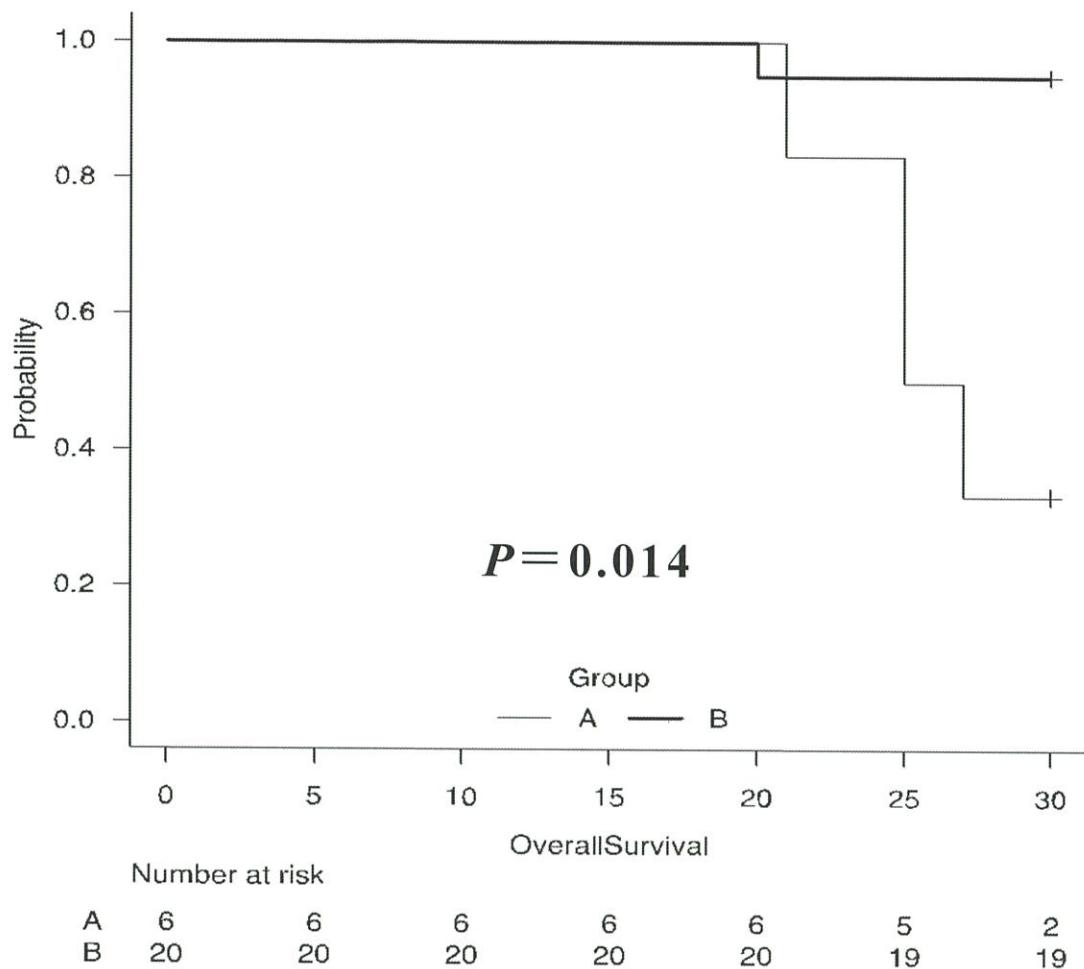


図 1 2 群間（Group A vs Group B）の生存率に対する Log-rank 検定

2 群間（Group A: アルブミン＜2.0 mg/dL 且つ MIC $\geq$ 1  $\mu$ g/mL、Group B: その他）の生存率の差を Log-rank 検定で評価した。2 群間の生存率は有意に異なった（ $P=0.014$ ）。

### 【考察】

*E. faecium* の VCM に対する MIC の違いと患者の栄養状態が、*E. faecium* 菌血症の 30 日死亡に影響を及ぼす可能性が示唆された。*E. faecium* 菌血症に対する新たな治療支援方法として、アルブミン＜2 mg/dL および MIC $\geq$ 1  $\mu$ g/mL を満たす患者は臨床転帰が不良となる可能性を念頭に、VCM の初回投与量設計や TDM 解析に薬剤師が重点的に関与する必要がある。

### 第 3 章

非重症の Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 産生 *Escherichia coli* 菌血症における cefmetazole と meropenem の投与方法が解熱時間に及ぼす影響の検討

#### 【目的】

Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生菌の感染症に対する第一選択薬はカルバペネム (CBP) である。しかし、CBP 耐性菌の出現により、ESBL 感染症における CBP の代替療法に関する知見が求められている。これまで、非重症における cefmetazole (CMZ) の有用性が報告されているが、臨床効果を評価する上で先行抗菌薬の影響を除外できていないなどの限界点が存在した。本研究では、先行抗菌薬の影響を除外し、非重症の ESBL 産生 *Escherichia coli*

(ESBL-EC) 菌血症に対する早期 CMZ 投与と meropenem (MEPM) 投与の臨床効果を比較した。また、広域抗菌薬から CMZ への de-escalation および CMZ から MEPM への escalation について、抗菌薬療法の違いが臨床効果に及ぼす影響についても合わせて比較検討した。

#### 【方法】

2018 年 4 月から 2023 年 3 月の期間に血液培養から ESBL-EC が 1 セット以上検出された入院患者を対象とした。対象患者は CMZ 群、MEPM 群、CMZ de-escalation (dCMZ) 群、MEPM escalation (eMEPM) 群の 4 群に割り付けられた。除外基準は、抗菌薬の併用投与・未投与症例、転院、透析、重症症例、複数菌の血液培養陽性、および血液培養陽性日の 2 日以上前から感受性抗菌薬の投与を受けていた症例とした。主要評価項目は解熱までの期間とし、副次的評価項目は、患者背景、臨床検査値、治療期間、入院期間、解熱剤投与の有無、抗菌薬費用 (米ドル)、30 日死亡率 (%), *E. coli* に対する CMZ の MIC とした。

#### 【結果】

エントリーされた 120 例のうち 78 例が除外され、対象は 42 例となった。その内訳は CMZ 群 14 例、MEPM 群 8 例、dCMZ 群 9 例、eMEPM 群 11 例とな



り、患者背景に偏りは認められなかった。単変量解析について表 9 に示す。主要評価項目である解熱までの期間（日）は CMZ 群：3.5、MEPM 群：1.0、dCMZ 群：2.0、eMEPM 群：4.0 と有意差が認められず、副次評価項目では抗菌薬費用（USD）に有意差が認められた（98.2、216.9、167.4、236.2）（ $P < 0.001$ ）。Cox 比例ハザード解析結果を（表 10）に示す。MEPM に対する CMZ の解熱までの期間のハザード比（95%CI）が 0.378（0.145-0.984）（ $P = 0.046$ ）、MEPM に対する eMEPM の治療期間のハザード比が 0.276（0.098-0.774）と有意差が認められた（ $P = 0.015$ ）。

表 9 臨床効果の 4 群比較（主要評価項目、副次評価項目）

Clinical outcomes	CMZ ( <i>n</i> = 14)	MEPM ( <i>n</i> = 8)	dCMZ ( <i>n</i> = 9)	eMEPM ( <i>n</i> = 11)	<i>P</i> 値
解熱までの日数	3.5 (1.0-7.3)	1.0 (1.0-3.8)	2.0 (1.0-3.0)	4.0 (3.0-7.0)	0.069
3 日以上の解熱鎮痛剤の使用割合 (%)	3 (21.4)	1 (12.5)	0 (0)	2 (18.2)	0.524
初期治療までの日数	0 (-1-1)	0 (-2-0.5)	0 (0-0.5)	0 (0-0)	0.267
治療期間	14.5 (12.8-17.0)	13.0 (12.0-15.0)	13.0 (12.3-19.3)	17.0 (15.0-19.0)	0.069
入院期間	24.0 (14.0-32.3)	23.0 (12.0-47.0)	37.0 (24.0-55.3)	22.0 (19.0-27.0)	0.232
再発率 (%)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.562
抗菌薬コスト (USD)	98.2 (75.1-132.4)	216.9 (143.5-243.6)	167.4 (138.1-191.7)	236.2 (181.0-265.1)	<0.001
30 日再入院率 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0.409
30 日死亡率 (%)	0 (0)	1 (12.5)	1 (11.1)	0 (0)	0.376

Data are presented as median (interquartile range [IQR]: 25th to 75th percentile) and numbers (with percentages) .

$P < 0.05$  was considered statistically significant. The quantitative data were compared using the Kruskal-Wallis test, Nominal scales were compared using Fisher's exact test. Antimicrobial agent costs were calculated in USD based on generic drug prices.

Abbreviations: CMZ, cefmetazole; MEPM, meropenem; dCMZ, CMZ de-escalation group; eMEPM, MEPM escalation

group.

表 10 Cox 比例ハザードモデル解析  
(解熱までの期間、治療期間、入院期間)

		Hazard ratio	P 値	95% CI
解熱までの期間 (day)				
	CMZ (vs MEPM)	0.378	0.046	0.145-0.984
	dCMZ (vs MEPM)	0.922	0.868	0.352-2.412
	eMEPM (vs MEPM)	0.389	0.056	0.147-1.022
治療期間 (day)				
	CMZ (vs MEPM)	0.476	0.127	0.184-1.235
	dCMZ (vs MEPM)	0.328	0.053	0.106-1.013
	eMEPM (vs MEPM)	0.276	0.015	0.098-0.774
入院期間 (day)				
	CMZ (vs MEPM)	0.945	0.906	0.373-2.397
	dCMZ (vs MEPM)	0.583	0.303	0.209-1.625
	eMEPM (vs MEPM)	1.067	0.911	0.403-2.773

# 【考察】

CMZ の早期投与は MEPM よりも解熱までの期間が延長する可能性が示唆された。ESBLs-EC 菌血症に対する新たな抗菌薬支援方法として、解熱までの期間の違いを考慮し、患者に個別化した初期抗菌薬の選択が重要と考える。本研究で得られた結果は、先行抗菌薬の影響を除外し、解熱期間を指標として CMZ 早期投与の有用性を検討した新たな知見であり、ESBLs-EC 菌血症に対する抗菌薬戦略に寄与する結果と考える。

## 総括

本研究では、感染症治療に対する抗微生物薬の新たな支援方法を見出し報告した。抗微生物薬の管理において薬剤師が担う役割は重要である。薬剤師が主導的に、抗微生物薬管理に関する臨床エビデンスを引き続き構築していく必要がある。抗微生物薬を安全かつ適正に使用する上で、本研究結果がその一助となれば幸いである。

## 倫理的配慮について

以上の研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、未来医療研究センターの承認を得て実施した（第1章：承認番号 1413、第2章：承認番号 TGEO1840-010、第3章：承認番号 TGEO2153-010）。