

学位論文

抗微生物薬の新規治療支援方法の構築に関する研究

2024 年 3 月

北海道科学大学 大学院

星 貴薫

概要

薬剤耐性菌の世界的な蔓延により、薬剤耐性菌（Antimicrobial Resistance: AMR）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¹。Murray らは 204 の国と地域のデータをもとにした予測統計モデル解析を行い、2019 年の細菌性の AMR に関連する死亡者数を 400～9500 万人と推定している²。日本においても同様にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA）とフルオロキノロン耐性大腸菌が起因の血流感染による死亡者数が、年間約 8000 名に及ぶ推計がされている³。一方で、新規抗微生物薬の開発は停滞し、新規抗微生物薬の承認数は 1980 年代をピークとして 1990 年代後半から減少傾向を辿っていた⁴⁻⁶。この状況を打破するため、欧米を中心に 2010 年頃を堺に新規抗微生物薬開発を後押しする取り組み（創薬に関わるインセンティブ制度の導入）が開始となり⁷⁻⁹、近年米国では新規抗微生物薬の承認数が微増傾向にある¹⁰。しかしながら、世界的な AMR 蔓延の危機的な状況を鑑みると新規抗微生物薬の開発不足は依然顕在している。従って我々は、AMR 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 AMR 対策アクションプラン¹¹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。AMR 対策アクションプラン（2023-2027）¹²では、6 分野（①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力）にわたる網羅的な強化取組事項が示された。中でも「③感染予防・管理」、「④抗微生物剤の適正使用」における医療機関の役割は大きく、抗微生物薬の適正管理や治療マネジメントにおいて、薬剤師が担う役割は重要である。これまで多領域にわたる薬剤師主導の抗菌薬管理（Antimicrobial Stewardship: AS）が抗菌薬使用量・使用日数の削減、患者予後・耐性化率の改善などに繋がる有用性の報告¹³⁻¹⁷がされている。ゆえに、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継続した臨床エビデンスの構築が重要である。そこで本博士論文では、「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」、「*Enterococcus faecium* (*E. faecium*) 菌血症」、「Extended-spectrum β -lactamase 産生 *Escherichia coli* (ESBLs-EC) 菌血症」で検討した結果を 3 章にわたり詳述する。

Candida 血症の致死率は、35～67%¹⁸⁻²⁰と報告され、臨床で遭遇する血流感染症の中でも致死率が高い感染症である。*Candida* 血症の治療マネジメントとして「ACTIONs Bundle」 (Bundle)²¹の遵守が推奨され、その遵守によるアウトカムの改善が報告されている²²。一方で、人的・環境的資源が限られている中小病院における Bundle 遵守効果や *Candida* 血症の重点的介入ポイントに関するエビデンスは少ない。そこで第一章では、中小病院における抗真菌薬支援 (Antifungal Stewardship: AFS) 効果の評価と *Candida* 血症の重点的介入ポイントの探索を目的とした研究を実施した。

MRSA 感染症におけるバンコマイシン (Vancomycin: VCM) の薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) 指標は、血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve: AUC) /最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) が 400-600 とされている²³。MRSA 感染症では、MIC \geq 2 の分離菌において目標 AUC/MIC の達成が困難となり、治療失敗の報告がされている^{23,24}。*Enterococcus faecium* (*E. faecium*) は VCM が第一選択とされる感染症の一つであるが、*E. faecium* 感染症における分離菌の MIC の影響や AUC/MIC 指標などのエビデンスは乏しい。第2章では *E. faecium* 菌血症の臨床転帰に対する VCM の MIC の影響を明らかにすることを目的とし研究を行った。

基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌 (*Escherichia coli* -producing extended-spectrum β -lactamases: ESBLs-EC) 菌血症の第一選択はカルバペネム (Carbapenem: CBP) である。近年、CBP 使用量の増加により CBP に対する耐性菌²⁵が問題となり、CBP の代替療法に関する知見が求められている。これまでに、非重症の ESBLs-EC 菌血症に対するセフメタゾール (Cefmetazole: CMZ) の有用性が報告されている^{26,27}。しかしながら、これら先行研究には臨床効果を評価する上での先行抗菌薬の影響などの限界点が存在した。第3章では先行抗菌薬の影響を除外し、非重症の ESBLs-EC 菌血症に対する CMZ の有用性について、異なる抗菌薬療法の違いが解熱までの期間に及ぼす影響について明らかにすることを目的として研究を行った。

目次

概要	II
図のリスト	IX
表のリスト	X
用語の定義	XI
第1章 中小病院における <i>Antifungal Stewardship</i> が及ぼす <i>Candida</i> 血症の患者アウトカム検討	12
第1節 目的	12
第2節 方法	12
2-1 施設概要	12
2-2 対象者	13
2-3 除外基準	13
2-4 AFS 実践内容	13
2-5 調査項目	13
2-6 各種定義	13
2-7 30 日死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析	14
2-8 統計解析	14
2-9 倫理的配慮	14
第3節 結果	14
3-1 患者背景	14
3-2 デバイス挿入状況	16
3-3 主要評価項目	16
3-4 副次評価項目	17
3-5 30 日死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析	18

第4節 考察	19
第5節 小括	21
第2章 <i>Enterococcus faecium</i> 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	22
第1節 目的	22
第2節 方法	23
2-1 施設概要	23
2-2 対象者	23
2-3 除外基準	23
2-4 評価項目	23
2-5 用語の定義	23
2-6 AUC および MIC の測定方法	24
2-7 統計解析	24
2-8 倫理的配慮	24
第3節 結果	25
3-1 対象例	25
3-2 患者背景	25
3-3 原発感染巣と <i>E.faecium</i> の VCM に対する MIC 分布	26
3-4 バンコマイシンの投与状況と各種期間	27
3-5 ROC 曲線を用いたカットオフ値の算出	29
3-6 生存期間に対する Log-rank 検定	29
第4節 考察	30
第5節 小括	32

第3章 非重症の <i>Extended-spectrum β-lactamase</i> 産生 <i>Escherichia coli</i> 菌血症における <i>Cefmetazole</i> と <i>Meropenem</i> の投与方法が解熱時間に及ぼす影響の検討	33
第1節 目的	33
第2節 方法	34
2-1 研究デザインと対象例	34
2-2 除外基準	34
2-3 評価項目	35
2-4 微生物学的検査	35
2-5 統計解析	35
2-6 倫理的配慮	35
第3節 結果	36
3-1 対象例	36
3-2 患者背景	36
3-3 原発感染巣と ESBLs-EC に対する CMZ の MIC 分布	38
3-4 主要評価項目	39
3-5 副次評価項目	40
3-6 Cox 比例ハザード解析（解熱期間、治療期間、入院期間）	41
第4節 考察	42
第5節 小括	44
第4章 本研究の総括	45
謝辞	46
参考文献	47

図のリスト

- 図 1 *E. faecium* 対象患者選定のフローチャート 26
- 図 2 Group A と Group B の生存率に対する Log-rank 検定 31
- 図 3 ESBLs-EC 菌血症の患者選定フローチャート 38

表のリスト

● 表 1	AFS 介入前後の患者背景の比較	16
● 表 2	各群における <i>Candida</i> 分離菌種の割合	17
● 表 3	30 日死亡率と死亡原因の比較	17
● 表 4	副次評価項目の比較	18
● 表 5	30 日死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析	19
● 表 6	死亡群、生存群の患者背景比較	27
● 表 7	原発感染巣と MIC 分布の比較	28
● 表 8	VCM の投与状況と各種期間の比較	29
● 表 9	患者背景の 4 群比較	39
● 表 10	原発感染巣と ESBLs-EC に対する CMZ の MIC 分布の 4 群比較	41
● 表 11	臨床効果の 4 群比較（主要評価項目、副次評価項目）	42
● 表 12	Cox 比例ハザードモデル解析（解熱期間、治療期間、入院期間）	44

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）

AFS	Antifungal Stewardship	抗真菌薬適正使用支援
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ トランスフェラーゼ
AST	Antimicrobial Stewardship Team	抗菌薬適正使用支援チーム
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>	カンジダ・アルビカンス
<i>C. glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>	カンジダ・グラブラータ
<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	カンジダ・パラプシローシス
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	カンジダ・トロピカリス
CBP	Carbapenem	カルバペネム
CI	Confidence Interval	信頼区間
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準協会
CMZ	Cefmetazole	セフメタゾール
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
dCMZ	de-escalation Cefmetazole	デエスカレーション ・セフメタゾール
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	エンテロコッカス・フェカリス
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	エンテロコッカス・フェシウム
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
eMEPM	escalation Meropenem	エスカレーション・メロペネム
ESBLs	extended-spectrum β -lactamases	基質拡張型 β -ラクタマーゼ
ESBLs-EC	<i>Escherichia coli</i> -producing ESBLs	基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生

		大腸菌
ESBLs-EC BSI	ESBLs-EC bloodstream infection	基質拡張型 β ラクタマーゼ産生 大腸菌菌血症
ESBLs-PE	ESBLs-producing <i>Enterobacterales</i>	基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生 腸内細菌目細菌
FLCZ	Fluconazole	フルコナゾール
GNRI	Geriatric Nutritional Risk Index	ジーエヌアールアイ
HR	Hazard Ratio	ハザード比
IQR	Interquartile range	四分位範囲
L-AMB	liposomal Amphotericin B	アムホテリシン B リポソーム
MCFG	Micafungin	ミカファンギン
MEPM	Meropenem	メロペネム
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MRCNS	methicillin-resistant coagulase- negative <i>Staphylococci</i>	メチシリン耐性 コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
q-SOFA	quick sequential [sepsis-related] organ failure assessment	クイック・ソーファ
ROC	Receiver Operating Characteristic	受信者動作特性
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SOFA	sequential [sepsis-related] organ failure assessment	ソーファ
TAZ/PIPC	Tazobactam/Piperacillin	タゾバクタム/ピペラシリン
TDM	Therapeutic Drug Monitoring	薬物治療モニタリング
VCM	Vancomycin	バンコマイシン
VRE	VCM-resistant Enterococci	バンコマイシン耐性 腸内細菌目細菌
VRSA	VCM-resistant	バンコマイシン耐性

	<i>Staphylococcus aureus</i>	黄色ブドウ球菌
WBC	white blood cell	白血球

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

第1節 目的

真菌感染症の中でも *Candida* 血症における死亡率は、35～67%と報告され¹⁸⁻²⁰、その死亡率の高さから治療早期より適正な抗真菌薬投与や合併症スクリーニング検査など、治療マネジメントが必要とされる。真菌症フォーラムの「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」においても、侵襲性 *Candida* 症の予後改善を目的に「ACTIONs Bundle 2014」（以下、Bundle）の実施を推奨しており²⁸、近年では *Candida* 血症における多面的アプローチを含む、抗真菌薬適正使用支援（Antifungal Stewardship: AFS）が注目されている。AFS に関連する Bundle 遵守と臨床転帰については、「血液培養陰性化確認後最低2週間治療」、「治療開始3～5日目における臨床効果の評価・抗真菌薬の再考」が臨床転帰に寄与する独立項目であることが報告²²されている。一方、日本における Bundle 遵守率は、全項目遵守率が6.9%と報告されている²²。この報告が、主に感染症専門医などの有資格者が所属している施設から得られた結果を元にしたことを考慮すると、環境的・人的資源が限られた中小病院における Bundle 遵守率は更に低いことが予測され、AFS のどの部分に介入の比重をおくべきかの知見が求められる。そこで本研究では、Bundle の多面的アプローチの中で患者アウトカムに強く影響する因子を明らかにし、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、*Candida* 血症の患者アウトカム変化について AFS 前後で比較検討した。

第2節 方法

2-1 施設概要

医療法人徳洲会札幌徳洲会病院（以下、当院）は北海道札幌市にある病床数 301 床の二次救急医療機関であり、成人診療に携わる感染症専門医は不在である。細菌検査室は院内整備されているが、抗真菌薬感受性検査は外注である。抗菌薬適正使用支援加算は2018年5月より算定開始し、抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team: AST）構成は医師1名、看護師3名、検査技師3名、薬剤師3名である。

2-2 対象者

2016 年 4 月～2020 年 3 月の期間に血液培養より *Candida* spp. が検出された入院患者を 2016～2017 年度（介入前群）、2018～2019 年度（介入後群）に割付けし、AFS 前後における患者アウトカム変化について比較検討を行った。

2-3 除外基準

治療途中の転院症例、未治療症例は除外とした。

2-4 AFS 実践内容

介入前群は Bundle 遵守に関する積極的アプローチは行っておらず、マネジメントは主治医に一任した。介入後群は当院で実践しやすい項目を Bundle 項目（Key 項目）から選出し、適切な抗真菌薬投与支援（初期選択、投与量、治療期間）、眼科的検査、血液培養陰性化、カテーテル（末梢・中心静脈）抜去について支援を行った。その他実践項目として、AST へのリアルタイムな血液培養陽性報告を共有化すること、血液培養報告に眼科受診・血液培養再提出を促すコメントを添付することを実践し、より早期の Bundle 遵守を支援した。

2-5 調査項目

主要評価項目は、30 日死亡率とした。副次評価項目は、死亡原因、患者背景（年齢、性別、身長、体重、デバイス挿入状況、基礎疾患、90 日以内の抗真菌薬・抗菌薬投与の有無、初期使用抗真菌薬、血液培養陽性時の臨床検査値、*Candida* 分離菌種）、カテーテル抜去状況、介入による抗真菌薬変更・投与量変更の有無、血液培養再提出の有無、血液培養陰性化確認の有無、血液培養陰性化までの期間、*Candida* 血症治療期間、血液培養報告に要した期間、適正な抗真菌薬投与までの期間、眼科対診の有無、眼科対診までの期間、眼内炎合併時の適正な抗真菌薬投与の有無、Bundle 遵守率とした。

2-6 各種定義

30 日死亡率（%）は陽性血液培養報告日から 30 日以内の死亡率とした。各期間の定義は陽性血液培養「報告日」をカウント開始基準とし、治療期間（抗真菌薬終了までの期間）、血液培養陰性化までの期間、抗真菌薬投与までの期間、眼科対診までの期間を算出した。血液培養報告に要した期間は、陽性血液培養「提出日」をカウント開始基準とした。腎機能障害の定義は腎代替療法施行、慢性腎臓病（G4、G5）のいずれかを腎機能障害有りとした。適正な抗真菌薬投与の定義は、真菌性眼内炎非合併時は *Candida albicans* : fluconazole (FLCZ) or micafungin (MCFG)、*Candida glabrata* :

MCFG、*Candida parapsilosis* : FLCZ、*Candida tropicalis* : FLCZ or MCFG とした。また真菌性眼内炎合併時は *C. albicans* : FLCZ、*C. glabrata* : liposomal amphotericin B (L-AMB)、*C. parapsilosis* : FLCZ、*C. tropicalis* : FLCZ とした。

2-7 30 日死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析

目的変数を 30 日死亡の有無とし、説明変数を AFS 介入、適正抗真菌薬投与までの期間が 3 日未満、*Candida* 菌種として多変量ロジスティック回帰分析を行なった。

2-8 統計解析

2 群間の患者背景の比較には、量的データは正規分布の有無により Student's t-test、Mann-Whitney U-test を用いた。名義尺度は期待度数により Chi-squared test、Fisher's exact test を用いた。有意水準は危険率 5%未満を有意差ありとした。30 日死亡に対するリスク因子の算出については、多変量ロジスティック回帰分析を用いた。統計解析は EZR バージョン 1.54（自治医科大学附属さいたま医療センター、日本、埼玉）を用いて行った²⁹。

2-9 倫理的配慮

本研究は、「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（徳洲会グループ臨床試験ネットワーク）の承認を得て実施した（承認番号：1413）。

第 3 節 結果

3-1 患者背景

患者背景を表 1.2 に示す。基礎疾患は腎疾患、その他疾患についても各群間で有意差は認められなかった（表 1）。介入後群において *C. parapsilosis* の分離割合に有意差が認められた（表 2）（ $P=0.046$ ）。その他項目は各群間で有意差は認められなかった。除外症例は 4 例であった。

表 1 AFS 介入前後の患者背景の比較

	介入前群 (<i>n</i> =28)	介入後群 (<i>n</i> =23)	<i>P</i> 値
年齢 (歳)	81.6±9.7	80.7±11.0	0.734
性別 (男)	20	14	0.553
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, <i>n</i> (%)	有:0 (0)	有:0 (0)	1.000
90 日以内の抗菌薬投与歴, <i>n</i> (%)	有:24 (85.7)	有:21 (91.3)	0.678
初期治療選択抗真菌薬, <i>n</i> (%)	FLCZ:9 (32.1) MCFG:19 (67.9)	FLCZ:5 (21.7) MCFG:18 (78.3)	0.319
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
血清クレアチニン (mg/dL)	1.2±0.74	1.5±1.6	0.478
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	59.1±34.7	64.2±39.4	0.626
CRP (mg/dL)	9.4±7.9	8.4±7.0	0.700
白血球数 (×10 ² /μL)	98.4±58.6	89.0±55.8	0.576
腎臓疾患 (慢性腎臓病、血液透析)	5	5	1.000

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein.

連続変数は平均値±標準偏差で示した。

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> (%) ^{a)}	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 ^{b)}	0 (0)	1 (4.3)	

a) including multiple isolates b) 同定不可

3-2 デバイス挿入状況

デバイス挿入状況（介入前群、介入後群）については、中心静脈カテーテル（14名、11名）であり、その他デバイス挿入状況含め各群間で有意差は認められなかった。また、各群において血管内留置カテーテルは、全例抜去または入れ替えが行われていた。

3-3 主要評価項目

30日死亡率は介入前後（39.3%、39.1%）と有意差は認められなかった（表3）。

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

	肺炎 : 3		
	呼吸不全 : 1	肺炎 : 4	
死亡原因, <i>n</i>	<i>Candida</i> 菌血症 : 5	<i>Candida</i> 菌血症 : 4	-
	腎不全 : 1	癌性腹膜炎 : 1	
	記載なし : 1		

3-4 副次評価項目

副次評価項目結果について表 4 に示す。AST 介入による抗真菌薬変更の有無（種類変更、用量変更、変更無し）について、変更有り（種類変更+用量変更）の割合が介入前後（21.4%、68.0%）で有意差が認められた（ $P=0.002$ ）。更に、介入前後いずれの項目（種類変更、用量変更、変更無し）に有意差が認められたか検証した結果「抗真菌薬の種類変更」が、介入前後（7.1%、44.0%）と有意差を認めた。介入前後における Bundle 遵守率は、項目毎および全項目いずれも有意差は認められず、その他評価項目にも有意差は認められなかった。

表 4 副次評価項目の比較

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

Abbreviations: AST, Antimicrobial Stewardship Team

連続変数は平均値±標準偏差で示した。

3-5 30 日死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析

30 日死亡リスク因子に対する多変量ロジスティック回帰分析結果を表 5 に示す。適正抗真菌薬投与までの期間が 3 日未満であること、*C. glabrata* であることについて、有意差が認められた ($P=0.016$ 、 $P=0.021$)。その他の項目に有意差は認められなかった。

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)	<i>P</i> 値
AFS 介入 (+)	0.73 (0.17-3.07)	0.665
適正抗真菌薬投与までの期間<3 日	0.13 (0.03-0.68)	0.016
<i>C. glabrata</i> (<i>C. albicans</i> 対比)	0.09 (0.01-0.69)	0.021
<i>C. parapsilosis</i> (<i>C. albicans</i> 対比)	0.33 (0.05-1.94)	0.218
<i>C. tropicalis</i> (<i>C. albicans</i> 対比)	6.84 (0.22-213.18)	0.273

Abbreviations: AFS, Antifungal stewardship

第4節 考察

本研究は、多岐にわたる AFS アプローチの中で、患者アウトカムに影響を与える重要因子を明確化し、中小病院で実用できる AFS アプローチの介入ポイントを示すことを目的としている。主要評価項目である 30 日死亡率については、AFS 前後で有意差は認められなかった（表 3）。死亡リスク因子について調査した先行研究^{22,30,31}では、死亡リスク上昇因子として年齢（65 歳 \geq ）、SOFA スコア ≥ 6 、腎機能障害、血液培養陽性時間が短いこと、死亡リスク低下因子としては、3 日未満の適正抗真菌薬の投与、24 時間以内の中心静脈カテーテル抜去、*C. parapsilosis* の分離などが報告されている。本研究では、これら因子のうち *C. parapsilosis* の割合（介入前群 13.8%、介入後群 39.1%）に有意差を認めたが（表 2）、30 日死亡率（介入前群 39.3%、介入後群 39.1%）への影響はなかった。その要因としては、初期治療に *C. parapsilosis* の低感受性が懸念される MCFG が多く選択されていたことが挙げられる。一方で、その状況下で死亡率を同等に担保できたことは有用な結果であり、早期に適正抗真菌薬への変更を促した AFS の成果と考える。

Bundle 遵守率を調査した Takesue らの報告²²において 80%以上の達成率を認めた項目は、「*Candida* 血症診断後 24 時間以内の中心静脈カテーテル抜去」、「適正抗真菌薬の初期選択」、「治療開始後 3～5 日目における臨床評価と必要に応じた抗真菌薬変更の検討」の 3 項目であり、比較的どの施設でも実践しやすい介入ポイントである。本研究では、介入前後の Bundle 遵守率（83.3%、83.3%）に変化はなかったが、抗真菌薬変更（種類）割合に介入後群で有意な増加を認めた（表 4）。デバイス抜去・入れ替えについては、各群全例で実施されており遵守率が高い点で先行研究と一致している²²。介入後群の抗真菌薬変更割合（種類）が増加した要因は、介入後群で non-albicans group の分離が 65.0%であり、初期治療薬として MCFG が多く選択されたこと、眼内炎合併率が 40.0%であることが挙げられる。日本の *Candida* 属の分離報告では、*C. albicans* が最も多いが、近年では *C. parapsilosis* などの non-albicans group が増加傾向とされている³²。本研究の *Candida* 分離状況は、これまでの報告と大きな相違はないが、介入後群で *C. parapsilosis* が 39.1%と有意差を認めた（表 2）。本研究では、抗真菌薬感受性試験を全例実施しておらず、疫学データを元にした適正抗真菌薬支援が必要とされ、これら影響が介入後群の抗真菌薬変更割合を増加させた要因の一つと考える。

多変量ロジスティック回帰分析において、適正抗真菌薬投与までの期間が3日未満、*C. glabrata* の分離がリスク低下因子であることが示唆された（表5）。適正抗真菌薬投与までの期間のカットオフ値3日未満という見解は Kim らの報告³³と一致している。また本研究では、血液培養の陽性報告に要した平均日数が介入前後（6.5日、6.0日）と Kim らの先行研究と比較して長く、そこからカウントした3日未満の適正抗真菌薬投与による死亡リスクの低下が示唆されている。この結果は、細菌検査が外注の施設においても、血液培養の陽性報告から3日未満の適正抗真菌薬の投与を行うことで、患者アウトカム改善に寄与できる可能性を示唆している。一方で、抗真菌薬の適正使用支援には、治療開始時、治療開始後（菌株同定時、感受性判明時、臨床経過評価時）など複数の支援ポイントが存在し、各地点の抗真菌薬選択・投与量の適正化など、それら全てが治療成績に影響する可能性がある。今後はこれら要因を全て網羅した検討が望まれるが、いずれのタイミングにおいても適正抗真菌薬の早期投与に関わることは、重要な介入ポイントと考える。

Candida 分離菌株と死亡率の関連性については、*C. parapsilosis* の予後が良好と報告されている³¹。本研究では、*C. parapsilosis* が死亡リスク低下因子となる結果は得られなかった一方で、*C. glabrata* が死亡リスク低下因子となる新たな知見を得た。これまでに *C. glabrata* の血液培養陽性時間が他の菌株よりも長いこと、血液培養陽性時間の短さと死亡率の関連性が報告され³³、抗真菌薬の感受性では、*C. glabrata* における FLCZ の低感受性が報告されている³⁴。これら要因や各群の初期選択薬として *C. glabrata* に有効である MCFG が多く選択されたことが、死亡リスクの低下に関与したと考える。一方で、FKS 遺伝子変異による *C. glabrata* の MCFG 耐性が死亡リスクへ与えた影響を除外できない点に留意が必要である。AFS のもう一つの介入ポイントとして、これら *Candida* 分離菌株の死亡リスクの違いを踏まえた適正抗真菌薬選択の早期支援が重要と考える。

本研究ではいくつかの限界が存在する。第一に単一施設の研究であり、患者数が少なく、AFS の死亡率への影響評価の際に各群の患者背景の偏りを除外できていない点が挙げられ、今後は中小病院の多施設共同研究が必要である。第二に患者背景に SOFA スコアなどの重症度評価を組み込めておらず、アウトカム評価に影響を与えた可能性が挙げられる。中小病院における重症度評価を行う上では qSOFA など、より簡便的な指標を組み入れた評価を行う必要がある。第三に *Candida* 分離菌株と死亡リスクの関連

性については、抗真菌薬感受性の実施をしておらず、感受性結果を踏まえた検討の必要性が挙げられる。

第 5 節 小括

本研究から血液培養陽性から 3 日未満の適正抗真菌薬の投与と *C. glabrata* の分離が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* 菌株を早期に同定し、菌株毎に異なるリスクを踏まえつつ、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

第1節 目的

バンコマイシン (Vancomycin: VCM) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)、メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci: MRCNS)、*Enterococcus faecium* (*E. faecium*) などの耐性菌によって引き起こされる感染症に広く使用される抗菌薬である。近年、VCM 耐性黄色ブドウ球菌 (VCM-resistant *Staphylococcus aureus*: VRSA) や VCM 耐性腸球菌 (VCM-resistant *Enterococci*: VRE) などの耐性菌が臨床で問題になっている。これら耐性菌の出現は抗菌薬治療の選択肢を狭めるだけでなく、感染症の治療予後にも影響を与える可能性がある。腸球菌菌血症における VCM の耐性は、VCM 感受性腸球菌と比較して死亡リスクを高めることが報告され³⁵、VRE 選択のリスクファクターの1つとして VCM、Meropenem、Tazobactam/Piperacillin の使用歴が報告されている³⁶。VRE や VRSA の選択を避けるためには「適切な患者」に対し、VCM を「適切に使用する」ことが重要である。VCM の使用に関しては、薬物治療モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring: TDM) が推奨されている³⁷。日本における VCM の TDM では、血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve: AUC) ガイドによる投与設計が実施されている³⁷⁻³⁹。TDM 投与設計の目標値は、AUC と最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) の比である AUC/MIC が 400~600 と示され、AUC ガイドの投与設計はトラフ値ガイドよりも腎機能障害リスクを低減することが報告されている³⁷。また MRSA 感染症では、AUC/MIC \geq 400 の達成と治療成功が密接に関係しており、治療の初期段階から積極的な TDM サポートが重要である。しかし、MIC \geq 2 μ g/mL の MRSA 感染症では、AUC/MIC \geq 400 を達成することが困難となり、治療失敗の可能性が懸念されている²⁴。このように感染症の臨床効果に対する分離菌株の MIC の影響が懸念される一方、MRSA 以外の菌種の AUC/MIC や MIC の違いが VCM 治療の臨床効果に及ぼす影響のエビデンスは乏しい³⁷。*E. faecium* 菌血症は臨床現場で頻繁に起こる感染症であり、MRSA や MRCNS と同様に VCM が第一選択薬の感染症である。故に、*E. faecium* 菌血症の治療効果に対する *E. faecium* の VCM MIC の影響を探索することは有用な知見

となり得る。そこで本研究では、*E. faecium* 菌血症における VCM の新たな治療戦略を構築するため、*E. faecium* 菌血症の臨床転帰に対する VCM の MIC および AUC/MIC の影響を評価することとした。

第 2 節 方法

2-1 施設概要

本研究は北海道札幌市にある 301 床の二次救急医療病院である札幌徳洲会病院で後方視的に実施された。研究施設は細菌検査室が院内に整備され、VCM の TDM サポートは病棟薬剤師が全患者に対してリアルタイムで行っている。

2-2 対象者

2011 年 4 月から 2022 年 3 月までの間に、血液培養から 1 セット以上 *E. faecium* が検出された入院患者を対象とした。

2-3 除外基準

転院症例、VCM 以外の抗菌薬を投与された症例、透析症例（血液透析、持続的腎代替療法）、VCM の血中濃度が測定されなかった症例、*E. faecium* 菌血症の再発症例を除外した。

2-4 評価項目

主要評価項目は 30 日死亡割合とし、*E. faecium* の VCM MIC ($\mu\text{g/mL}$) の違いによる 30 日死亡割合の違いを評価した。副次評価項目は患者背景（年齢、性別、基礎疾患、感染源、quick-SOFA : qSOFA）、臨床検査値（C-reactive protein : CRP、white blood cell : WBC、アルブミン値、総ビリルビン）、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)⁴⁰、AUC_{24-48h} (mg/l-h)、AUC_{24-48h}/MIC、VCM 治療期間（日）、血液培養陰性化までの期間（日）、VCM 投与開始までの期間（日）、初回 VCM 血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)、初回血中濃度測定までの VCM 投与回数、TDM 後の初回 VCM 投与方法変更率（%）、初回負荷投与率（%）、初回 VCM 投与量 (mg/kg)、定常状態 VCM 維持量 (mg/kg)、生存期間（日）とした。

2-5 用語の定義

30 日死亡率は、血液培養陽性報告日から 30 日以内の死亡割合とした。治療期間は、抗菌薬治療の開始から終了日までの期間とした。血液培養陰性化までの期間は、最初の陽性の血液培養提出日から陰性の血液培養提出日までの期間とした。血液培養陽性

は、1セット以上の血液培養で *E. faecium* が陽性となった場合（複数菌陽性を含む）と定義した。再発は、血液培養陰性確認後かつ抗菌薬治療終了1ヵ月以内に *E. faecium* 菌血症を発症した症例と定義した。VCM 治療までの期間は、陽性の血液培養提出日から VCM 治療開始日までの期間とした。維持量（mg/kg）は VCM 投与4回目の投与量とした。

患者は血清アルブミン値と VCM の組み合わせにより2群に分類された。血清アルブミン値が 2.0 mg/dL 未満かつ VCM の MIC が 1 µg/mL 以上の患者を Group A とし、Group A に含める2つの条件のうち一方のみを満たす患者を含む残りの患者を Group B とした。

2-6 AUC および MIC の測定方法

AUC は Practical AUC-Guided TDM for Vancomycin ver.2.1 を用い初回血中濃度測定時の $AUC_{24\sim48h}/MIC$ を算出した。 $AUC_{24\sim48h}/MIC$ の算出は、得られた MIC をそのまま代入し算出を行った。MIC は微量液体希釈法を用いて測定した。Practical AUC-Guided TDM for Vancomycin では、母集団薬物動態モデル式（成人）の安原の式⁴¹を用いて AUC を算出している。

2-7 統計解析

連続変数は正規性と分散に応じて、Student's t-test、Mann-Whitney U-test を用いて比較した。データは平均値または中央値（四分位範囲）で示した。カテゴリー変数は Fisher's exact test を用いて比較した。生存率の群間比較には Log-rank 検定を用いた。有意水準は危険率 5%未満を有意差ありとした。統計解析は EZR バージョン 1.54（自治医科大学附属さいたま医療センター、日本、埼玉）を用いて行った²⁹。

2-8 倫理的配慮

本研究は、「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（徳洲会グループ臨床試験ネットワーク）の承認を得て実施した（承認番号：TGE01840-010）。

第3節 結果

3-1 対象例

2011年4月から2022年3月までに、血液培養で *E. faecium* が1セット以上検出された患者を対象とした。合計48例がエントリーされ、22例が除外された（VCM未使用： $n=16$ 、VCM血中濃度未測定： $n=2$ 、透析： $n=1$ 、血液培養報告前の死亡： $n=2$ 、転院： $n=1$ ）。最終的に26例が解析対象に組み込まれ、死亡群5例、生存群21例となった（図1）。

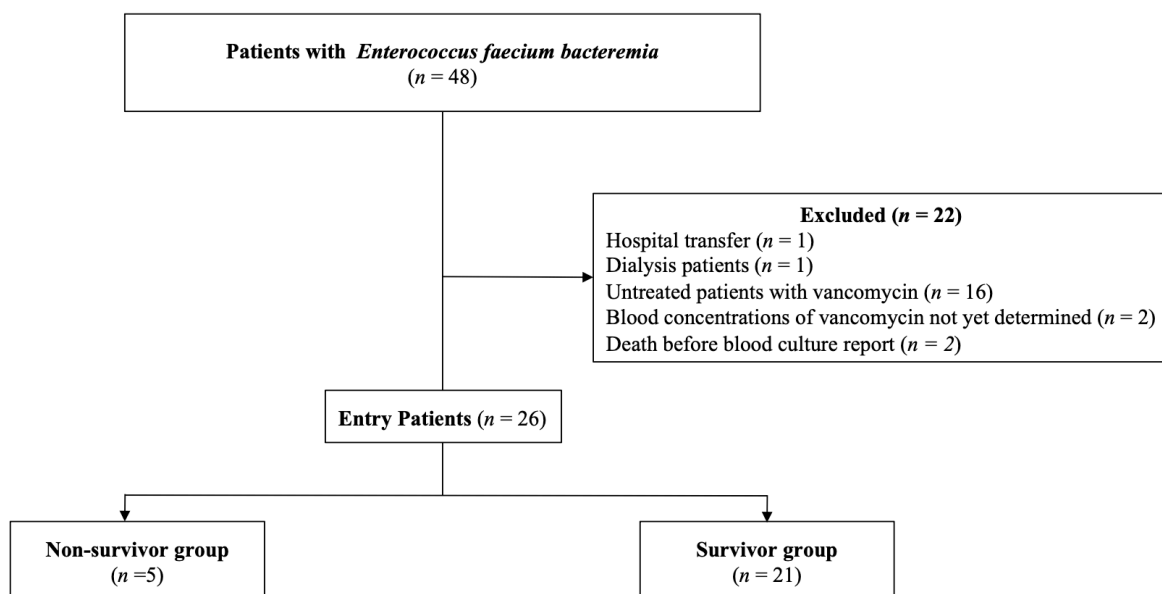


図1 *E. faecium* 対象患者選定のフローチャート

研究期間中に48例がエントリーされ、22例が除外された（VCM未使用： $n=16$ 、VCM血中濃度未測定： $n=2$ 、透析： $n=1$ 、血液培養報告前の死亡： $n=2$ 、転院： $n=1$ ）。解析対象の26例のうち死亡群5例、生存群21例となった。

3-2 患者背景

30日死亡の有無に応じた対象者の患者背景を（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 の割合（死亡群：80.0%、生存群：9.5%）について各群で有意差がみられた（ $P=0.047$ 、 $P=0.005$ ）。基礎疾患やその他項目に有意差はなかった。

表 6 死亡群、生存群の患者背景比較

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

Abbreviations: GNRI, geriatric nutritional risk index; eGFR, 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 (± standard deviation [SD]) and numbers (with percentages) .

3-3 原発感染巣と *E. faecium* の VCM に対する MIC 分布

各群の原発感染巣と *E. faecium* の VCM に対する MIC 分布を表 7 に示す。VCM MIC <1 $\mu\text{g/mL}$ 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 ($P=0.043$)。原発感染巣の割合に有意差は認められなかった。

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) .

3-4 バンコマイシンの投与状況と各種期間

VCM の投与状況 (AUC_{24-48h}、AUC_{24-48h}/MIC、初回 VCM トラフ濃度、トラフ値測定までの期間、初回 VCM 用量、維持 VCM 用量、Loading-dose 実施率、TDM 後の用量変更率、VCM 投与間隔) と各種期間 (初期治療までの期間、初期治療までの期間が 3 日以上の割合、治療期間、血液培養陽性期間) の比較について、表 8 に示す。AUC_{24-48h} は各群で有意差は認められなかったが、AUC_{24-48h}/MIC は死亡群 315.1、生存群 609.4 と有意差を認めた ($P=0.037$)。各群 VCM の投与間隔は q24h が最も多かった (死亡群 : 80%、生存群 : 66.7%)。各種期間に有意差は認められなかった。

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 _{24-48h} (mg/L・h)	461.0	334.9-899.9	368.4	213.2-393.2	0.138
AUC _{24-48h} /MIC	315.1	181.2-431.7	609.4	339.4-925.7	0.037
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	3.0	3-4	3.0	2-4	0.367
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
TDM 後の用量変更率 (%)	2 (40.0)	-	10 (47.6)	-	0.345
VCM 投与間隔 (%)					0.222
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
初期治療までの期間 ≥3day (%)	2 (40.0)	-	5 (23.8)	-	0.580
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

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).

3-5 ROC 曲線を用いたカットオフ値の算出

VCM の MIC、血清アルブミン値のカットオフ値について、受信者動作特性 (Receiver Operating Characteristic: ROC) 曲線を用いて算出した。血清アルブミン値は 2.0 mg/dL (AUC=0.81)、MIC は 1 μ g/mL (AUC=0.79) が、ROC 曲線において感度・特異度が最大となる値として算出された。これら結果から、血清アルブミンのカットオフ値を 2.0 mg/dL、MIC のカットオフ値を 1 μ g/mL とした。

3-6 生存期間に対する Log-rank 検定

2 群間 (Group A : アルブミン < 2.0 mg/dL かつ MIC \geq 1 μ g/mL、Group B : その他) の生存状況の違いを評価するため、Log-rank 検定を行った (図 2)。2 群間の生存率は有意に異なった ($P=0.014$)。

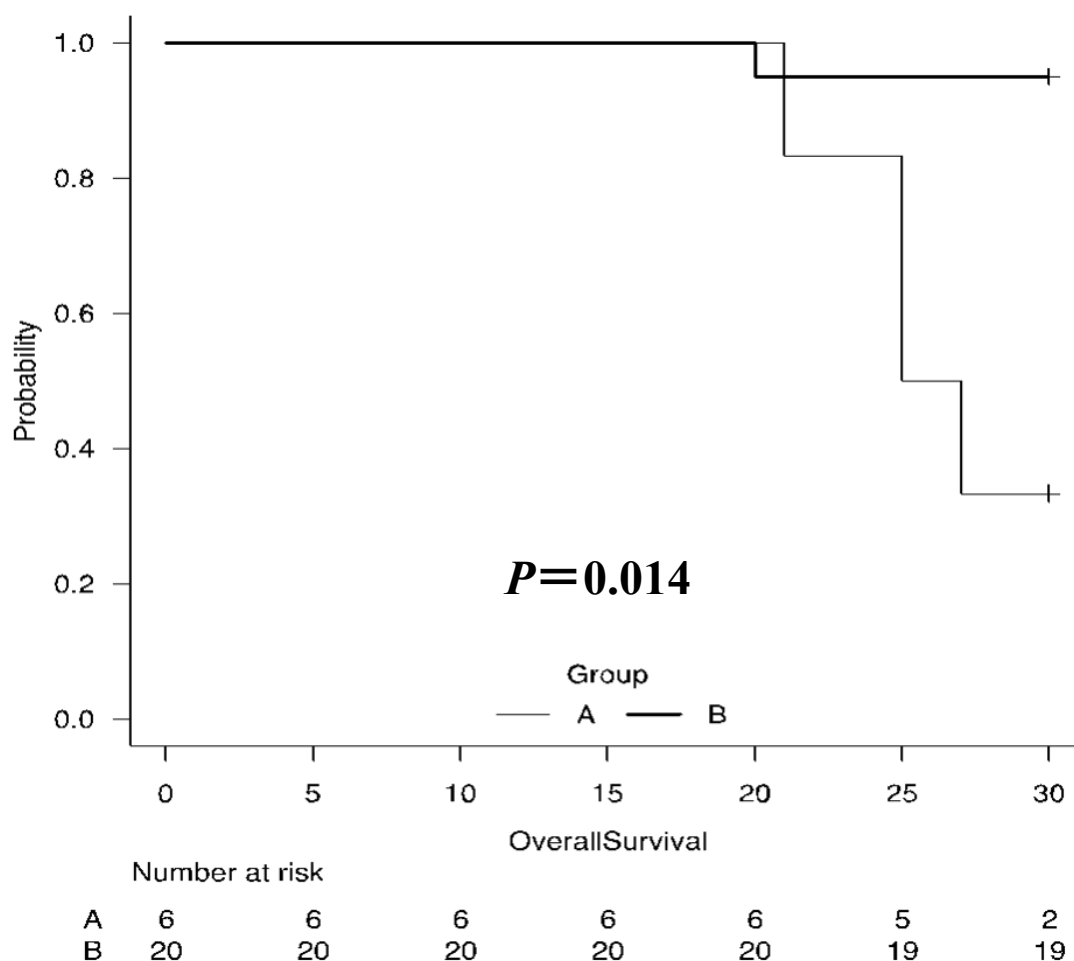


図 2 Group A と Group B の生存率に対する Log-rank 検定

2 群間 (Group A: アルブミン<2.0 mg/dL 且つ MIC \geq 1 μ 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 ($P=0.014$)。

第 4 節 考察

本研究の目的は、*E. faecium* 菌血症患者における VCM に対する MIC が治療効果に及ぼす影響を明らかにすることである。今回、我々は PAT を用いて算出した AUC_{24-48h} をもとに、治療効果に対する MIC の影響と投与 2 日目の AUC_{24-48h}/MIC を評価した。先行研究⁴²⁻⁴⁴では、*E. faecium* と *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) の 2 菌種を対象としている。*E. faecium* に限定した報告は少なく、対象菌種を限定して得られた本研究結果は新たな知見である。

Jumah ら⁴²は、*E. faecium* 菌血症の 30 日死亡に対する AUC_{0-24h}/MIC_{Etest} のカットオフ値が 389 であり、AUC_{0-24h}/MIC_{Etest}<389 の患者群の MIC_{Etest} 値が有意に高いことを報告している。主要評価項目である *E. faecium* の VCM に対する MIC の違いと 30 日死亡の関連について、VCM に対する MIC が 1 μ g/mL 未満だった患者割合は、生存群で 57.1% (12/21 例)、死亡群で 0% (0/5 例) となり、死亡群の MIC は生存群よりも有意に高かった ($P=0.043$)。これら傾向は先行研究⁴²と一致しており、*E. faecium* の VCM に対する MIC の違いが臨床転帰に影響を及ぼす可能性を示唆している。本研究と先行研究⁴²では、MIC 測定法が「微量液体希釈法」と「E-test」で、異なる手法を用いている点に留意が必要である。しかし、いずれの測定法でも死亡群の MIC が高い傾向があり、MIC の測定法の違いが 30 日死亡に与える影響は少ないと考える。各群において AUC_{24-48h} に有意差は認められず、AUC_{24-48h}/MIC に有意差を認めた。Jumah ら⁴²も単変量解析で同様の結果を示しており、見解が一致している。AUC_{24-48h} に差が認められなかった要因は、AUC_{24-48h} が 1 点採血のトラフ値で算出されたこと、過大腎クリアランスや急性腎障害が VCM のクリアランスに影響を与えた可能性などが挙げられる。したがって、AUC_{24-48h} または AUC_{24-48h}/MIC の目標値達成と臨床転帰の関係性を検討するには、腎臓における VCM のクリアランスの影響を考慮し、2 点採血を元に AUC_{24-48h} を算出すべきであると考え。注目すべきことに、AUC_{24-48h} は死亡群 (461.0) > 生存群 (368.4)、AUC_{24-48h}/MIC では生存群 (609.4) > 死亡群 (315.1) となり、AUC_{24-48h} と AUC_{24-48h}/MIC で値の優劣に逆の関係性がみられた。AUC_{24-48h} と MIC の測定に伴う誤差の影響があること、多変量解析を実施できていないことから結論に至らないが、30

日死亡の影響因子として AUC_{24-48h} よりも MIC が寄与する可能性が推察される。以上より、*E. faecium* 菌血症の治療初期において、*E. faecium* の VCM に対する MIC が臨床転帰に与える影響を考慮し、MIC に応じて治療経過を注意深くモニタリングする必要があると考える。

Enterococcus 属の MIC 分布について、日本における尿路感染症の尿検体から得られた感受性パターン調査⁴⁵によると、*E. faecalis* の VCM に対する MIC の範囲は 0.5～2.0 µg/mL と報告されている。本研究では、*E. faecium* の VCM に対する MIC の範囲は 0.25～2.0 µg/mL であった。*E. faecalis* と *E. faecium* の結果を直接比較はできないが、両者の MIC の分離パターンは類似しており、本研究におけるベースラインの MIC 分布は疫学的観点から妥当と考える。

死亡群では、MIC \geq 1 µg/mL の患者が有意に多かった。この結果より、MIC \geq 1 µg/mL の患者の臨床効果が乏しい可能性を念頭に、臨床経過を注意深く観察する必要があると考える。また臨床効果が得られない場合は、リネゾリドなど他の抗 MRSA 薬への変更を検討する必要があると考える。*E. faecium* 菌血症では MRSA 感染症と同様に *E. faecium* の VCM に対する MIC に焦点を当て、MIC \geq 2 µg/mL の場合は他の抗 MRSA 薬への切り替えを考慮し、MIC=1 µg/mL の場合は臨床経過を注意深く観察すべきと考える。

本研究では、VCM に対する MIC が高い患者の臨床転帰が不良だった理由は解明できていない。MRSA 感染症では VCM に対する MIC の違いに加え、バイオフィーム形成⁴⁶や Pantone-Valentine leukocidin 産生^{47,48}などの黄色ブドウ球菌が有する特性が臨床転機を悪くする要因の一つと考えられている。しかし、*E. faecium* は MRSA のような特質的な性質を持っておらず、*E. faecium* の MIC が臨床転機に直接影響している可能性が推察される。また死亡群の *E. faecium* の 5 株中 4 株が MIC=1 µg/mL であったことは注目に値する。MIC=1 µg/mL の菌株に対する VCM の具体的な治療戦略については、さらなる検討が必要と考える。

血清アルブミン値は死亡群で生存群より有意に低かったが、GNRI に有意差はなかった。低アルブミン血症を有する感染症患者の予後は不良であることが報告されており⁴⁹⁻⁵¹、ベースラインの栄養状態が 30 日死亡に影響を与えた可能性が考えられる。しかし、本研究では治療開始時のアルブミン値のみで評価しており、その後の栄養管理状況やアルブミン値の変化が考慮されていない点に留意が必要である。低アルブミン血

症が *E. faecium* 菌血症における 30 日死亡に対する影響因子と結論付けるには、それら影響を加味した再評価や症例数を増やした上での多変量解析が望まれると考える。

ROC 曲線のアルブミン値と MIC のカットオフ値の結果に基づき、低アルブミン血症 (<2.0 mg/dL) および $\text{MIC} \geq 1$ $\mu\text{g/mL}$ が *E. faecium* 菌血症の 30 日死亡に影響を及ぼす可能性があるという仮説を立て、生存期間について Log-rank 検定を行った。Group A (アルブミン <2.0 mg/dL、 $\text{MIC} \geq 1$ $\mu\text{g/mL}$) の生存期間は、Group B (その他) よりも有意に短かった。先行研究⁴²⁻⁴⁴では、 $\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{MIC}$ 、年齢、トラフ値などが 30 日死亡の影響因子として挙げられているが、我々の知る限り *E. faecium* 菌血症においてアルブミンなどの栄養指標や MIC が 30 日死亡に及ぼす影響を評価した報告はない。*E. faecium* 菌血症において、 $\text{MIC} \geq 1$ $\mu\text{g/mL}$ で低アルブミン血症 (アルブミン <2.0 mg/dL) を有する症例はハイリスク群と考え、TDM などの重点的な治療支援を提供することが重要と考える。

この研究にはいくつかの限界がある。第一に、単一施設での研究であり症例数が限られていた。従って、30 日死亡の影響因子に関する多変量解析ができなかった点が挙げられる。第二に、症例数確保のため研究期間を 10 年に延長したことで、人的・環境的要因が変化を伴い臨床転機へ影響を与えた可能性が挙げられる。第三に、 $\text{AUC}_{24\sim 48\text{h}}/\text{MIC}$ はトラフ値の 1 点採血をもとに算出された点である。したがって $\text{AUC}_{24\sim 48\text{h}}/\text{MIC}$ の目標値を構築するためには、2 点採血から得られた $\text{AUC}_{24\sim 48\text{h}}/\text{MIC}$ での検討が望まれる。そして、これら問題解決のためには、多施設共同研究の実施が望まれると考える。

第 5 節 小括

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 $\text{MIC} \geq 1$ $\mu\text{g/mL}$ を満たす患者は臨床転帰が不良となる可能性を念頭に、治療早期から重点的な TDM 支援をしていく必要がある。

第3章 非重症の Extended-spectrum β -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

第1節 目的

Extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) は、遺伝子変異により基質が拡張された β -lactamases の一種である。TEM、SHV、CTX-M など様々な種類の耐性遺伝子の中で、CTX-M が世界的に最も流行している^{52,53}。ESBLs 産生腸内細菌目細菌 (ESBLs-producing *Enterobacterales*: ESBLs-PE) は、市中に蔓延し抗菌薬治療歴のない健康な人の腸管にも波及していることが報告されている⁵⁴。ESBLs 産生大腸菌 (*Escherichia coli*-producing ESBLs: ESBLs-EC) の発生率は増加傾向にあり、ESBLs-EC 血流感染症 (ESBLs-EC bloodstream infection: ESBLs-EC BSI) の死亡率は約 20 年で 8 倍まで増加している⁵⁵。ESBLs-EC BSI は、非感染者よりも入院期間が 14% 長く、再発リスクも高く⁵⁵、集中治療室にいる重症患者の死亡率が高い⁵⁶ことが報告されている。CTX-M 型の起源酵素は *Kluyvera* spp. の染色体上に存在し^{57,58}、セフトキシムを特異的に分解することが特徴であるが、CTX-M を含む ESBLs に対しては、セファマイシン系抗菌薬が有効であることが多い。カルバペネム (Carbapenem: CBP) は、ESBLs-PE に対する第一選択薬である⁵⁹。たとえ尿検体の ESBLs-EC の検出でも、CBP の使用に影響を与えることが報告されている⁶⁰。近年、抗菌薬の不適切な使用の増加により、カルバペネム産生腸内細菌目細菌やカルバペネム耐性腸内細菌目細菌が世界中で出現している⁶¹。従って、ESBLs-PE 感染症に対する CBP に依存しない治療戦略の構築が求められている⁶²。これまでに、尿路感染症に対する CBP と非 CBP (Tazobactam/Piperacillin [TAZ/PIPC]、Cefmetazole [CMZ]) の臨床転帰と 30 日死亡率の非劣性が報告されている^{26,63}。さらに、正常免疫成人における CBP と非 CBP (TAZ/PIPC および CMZ) の 30 日死亡率の非劣性⁶⁴や、ESBLs-EC 菌血症の経験的治療としての CMZ の有効性が報告されている²⁷。しかし先行研究では、臨床効果に対する先行抗菌薬の影響などの限界点が存在した。したがって、ESBLs-PE 菌血症の全ての治療期間を非 CBP 投与のみで治療終了した症例を蓄積し、臨床効果を評価した非 CBP 投与の有用性のエビデンスの構築が求められる。一方、ESBLs 判定にクラブラン酸添加のディスク拡散法を用いている施設では、ESBLs の判定に数日を要するため、ESBLs-PE 菌血症の早期から非 CBP を投与した症例を収集することが困難な場合が多い。

札幌徳洲会病院では、以前より ESBLs-EC 菌血症に対する早期 CMZ 投与を推奨してきた。また、2022 年 4 月より ESBLs 判定に関して、Bio Fire 血液培養パネル

(BCID2) Film Array® Torch システム (Film Array®, 三和メディカル株式会社、松山市) を導入し、より早期の CMZ 投与を実践している。そこで本研究では、ESBLs-EC 菌血症における早期 CMZ 投与とメロペネム (Meropenem: MEPM) 投与の臨床効果の違いを比較し、CMZ 投与の有用性を見出すことを目的とした。また、広域抗菌薬から CMZ への de-escalation および CMZ から MEPM への escalation した症例における臨床効果の違いについて、抗菌薬療法のアプローチの違いが臨床効果に及ぼす影響も合わせて比較検討した。

第 2 節 方法

2-1 研究デザインと対象例

この後ろ向き研究では、札幌徳洲会病院において 2018 年 4 月から 2023 年 3 月の期間に血液培養で ESBLs-EC が陽性となった患者のデータを解析した。患者は CMZ 群、MEPM 群、de-escalation CMZ 群 (dCMZ)、escalation MEPM 群 (eMEPM) に割り付けられた。CMZ 群には、血液培養陽性日から 3 日目までに CMZ の投与を開始し、CMZ で治療を完遂した患者が含まれた。MEPM 群には、血液培養陽性日から 3 日目までに MEPM の投与を開始し、MEPM で治療を完遂した患者が含まれた。CMZ 群、MEPM 群には、CMZ や MEPM 投与前に ESBLs-EC に対して無効な抗菌薬投与を受けていた患者も含まれた。dCMZ 群には、血液培養陽性日から 3 日目までに MEPM を投与され、3 日目以降に CMZ に de-escalation された患者が含まれた。eMEPM 群には、初期治療として ESBLs-EC に対する有効な抗菌薬療法を受け、3 日目以降に MEPM に escalation された患者が含まれた。

2-2 除外基準

除外症例は、抗菌薬の併用投与症例、抗菌薬の未投与症例、転院、透析、重症患者 (ノルアドレナリン、バソプレシン、ドパミン、ドブタミンの投与、集中治療室での治療)、複数菌の血液培養陽性、血液培養陽性日の 2 日以前に感受性のある抗菌薬投与を受けていた症例とした。重症に分類されなかった患者は、非重症とした。

2-3 評価項目

主要評価項目は、解熱までの期間とした。最高体温が 37.5°C以下の日が 3 日連続した場合の初日を解熱日と定義し、血液培養陽性日から解熱までの期間を算出した。副次評価項目は、患者背景（年齢、性別、呼吸数、収縮期血圧、基礎疾患、菌血症の感染源）、臨床検査値（CRP、白血球、アルブミン、血小板、プロトロンビン活性、総ビリルビン、推定糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration rate: eGFR]⁴⁰、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [aspartate aminotransferase: AST]、アラニンアミノトランスフェラーゼ [alanine aminotransferase: ALT]、血糖）、治療期間（日）、入院期間（日）、解熱剤投与の有無、抗菌薬コスト（USD）、30 日死亡率（%）、分離菌に対する CMZ の MIC とした。

2-4 微生物学的検査

血液培養は、血液培養レズンボトル（22F、23F）（日本ベクトン・ディッキンソン：日本 BD、東京、日本）に血液を採取し、BACTEC FX システム（日本 BD）を用いて 35°Cで最大 7 日間培養した。Film Array®導入前の菌種の同定は、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析バイオタイパー（Bruker Daltonics、神奈川、日本）を用いて行った。薬剤感受性試験は、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）M100-S26⁶⁵に従い、Microscan Walk Away 40 Plus（ベックマン・コールター、東京、日本）を用い、Microscan Negative MIC panel for Enterobacterales 2J パネルで行った。ESBLs 表現型確認試験は CLSI 基準⁶⁵に従って実施された。Film Array®導入後は BCID2 を用いて CTX-M 遺伝子が検出されたグラム陰性菌を ESBLs 陽性と判定した。

2-5 統計解析

連続変数は Kruskal-Wallis 検定を用いて比較し、結果は中央値（四分位範囲）で示した。カテゴリ変数は Fisher の直接確率検定を用いて比較した。Cox 比例ハザード分析には説明変数として解熱までの期間、治療期間、入院期間を組み込んだ。有意水準は危険率 5%未満を有意差ありとした。統計解析は JMP® Pro 17.0.0.ソフトウェア（SAS Institute Inc、Cary、NC、USA）を使用した。

2-6 倫理的配慮

本研究は、「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（徳洲会グループ臨床試験ネットワーク）の承認を得て実施した（承認番号：TGEO2153-010）。

第3節 結果

3-1 対象例

対象患者のフローチャートを図3に示す。研究期間中にエントリーされた120例のうち、78例が除外され、最終的に42例が研究に組み込まれた。22例は、菌血症発症後3日以内にESBLs-ECに有効な抗菌薬が投与され、その抗菌薬のみで治療を完遂した。14例と8例が、それぞれCMZとMEPMによる治療を受けた。dCMZの9例とeMEPMの11例を含む20例は、ESBLs-ECに有効な抗菌薬投与開始後に他の有効な抗菌薬に切り替えられた（de-escalation または escalation）。

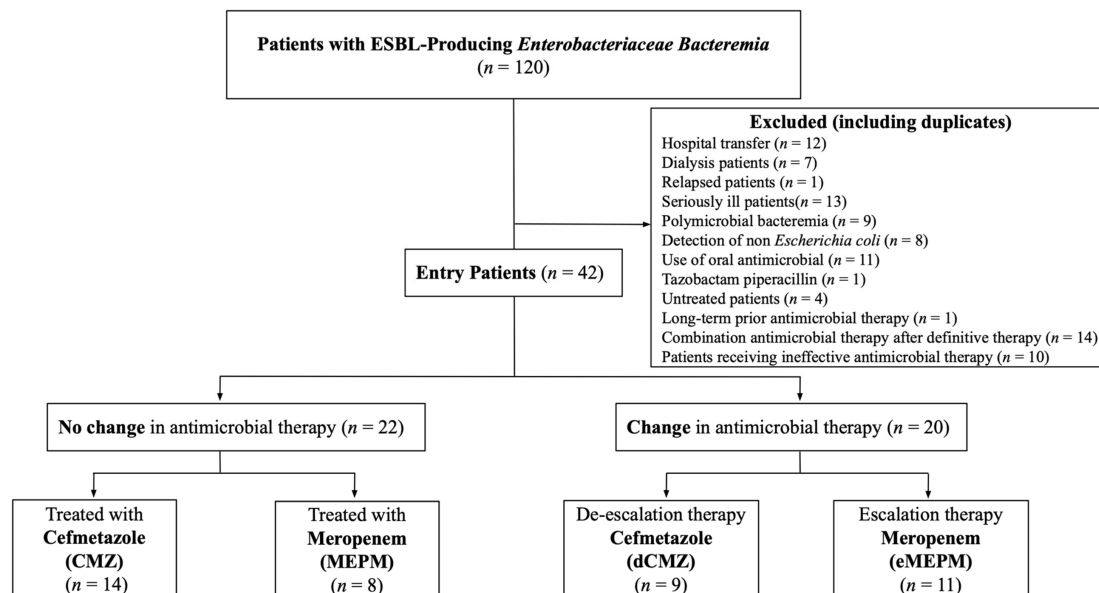


図3 ESBLs-EC 菌血症の患者選定フローチャート

研究期間中にスクリーニングされた120例のうち、78例が除外され、最終的に42例が研究対象に組みこまれた。初期治療の継続の有無により、対象患者はCMZ群（ $n=14$ ）、MEPM群（ $n=8$ ）、dCMZ群（ $n=9$ ）、eMEPM群（ $n=11$ ）に分類された。

3-2 患者背景

患者背景の比較を表9に示す。4群間において、基礎疾患、臨床検査値を含む患者背景に有意差は認められなかった。

表 9 患者背景の 4 群比較

	CMZ (<i>n</i> =14)	MEPM (<i>n</i> =8)	dCMZ (<i>n</i> =9)	eMEPM (<i>n</i> =11)	<i>P</i> 値
年齢	87.5 (81.8-91.3)	86.5 (82.0-89.8)	87.0 (79.5-89.0)	85.0 (81.0-87.0)	0.849
男性 (%)	4 (28.7)	3 (37.5)	5 (55.6)	7 (63.6)	0.302
呼吸数	18 (17-20)	17 (15-22)	18 (17-24)	20 (18-25)	0.311
SBP (mmHg)	136 (118-146)	107 (106-136)	125 (97-147)	125 (106-155)	0.464
基礎 疾患 (%)					
腎機能障害 (eGFR< 30mL/min/ 1.73 m ²)	3 (21.4)	2 (25.0)	2 (22.2)	2 (18.2)	0.988
脳血管疾患	6 (42.9)	3 (37.5)	2 (22.2)	4 (36.4)	0.792
心疾患	6 (42.9)	2 (25.0)	2 (22.2)	2 (18.2)	0.530
糖尿病	5 (35.7)	2 (25.0)	0 (0)	3 (27.3)	0.263
悪性腫瘍	5 (35.7)	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (18.2)	0.629
臨床検 査値					
CRP (mg/dL)	6.9 (3.9-11.9)	9.7 (3.5-13.3)	10.6 (5.9-16.9)	4.5 (0.7-15.3)	0.521
白血球 (10 ³ /μL)	11.5 (8.3-16.3)	14.7 (7.1-25.3)	13.4 (11.0-14.4)	12.5 (9.2-20.3)	0.916
アルブミン	2.4	2.5	2.8	3.4	0.040

(mg/dL)	(2.1-3.2)	(2.2-3.1)	(2.3-3.1)	(3.0-3.6)	
血小板	14.8	15.6	17.5	15.3	0.957
($\times 10^4/\mu\text{L}$)	(11.9-17.4)	(11.6-25.2)	(9.4-24.2)	(11.7-25.4)	
プロトロンビ	79.3	76.4	66.6	73.3	0.473
ン活性	(66.9-88.2)	(25.2-93.5)	(65.5-72.9)	(57.0-85.1)	
(%)					
総ビリルビン	0.8	0.8	0.7	1.1	0.867
(mg/dL)	(0.3-1.1)	(0.5-1.2)	(0.5-1.4)	(0.4-1.3)	
eGFR	42.7	56.5	58.4	46.8	0.908
(mL/min/ 1.73m ²)	(32.9-89.3)	(32.9-92.3)	(31.1-74.0)	(39.8-61.2)	
AST	29	23	20	21	0.556
(mg/dL)	(18-75)	(15-28)	(15-44)	(18-37)	
ALT	17	20	17	16	0.859
(mg/dL)	(10-77)	(12-25)	(10-27)	(10-21)	
血糖	123	111	90.5	122	0.125
(mg/dL)	(107-168)	(94-132)	(69-118)	(96-147)	

Data are presented as median (interquartile range [IQR]: 25th to 75th percentile and numbers (with percentages) . $P < 0.05$ was considered statistically significant. MIC was measured by the micro-liquid dilution method. The quantitative data were compared using the Kruskal-Wallis test, Nominal scales were compared using Fisher's exact test.

Abbreviations: SBP, Systolic blood pressure; CRP, C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CMZ, cefmetazole; MEPM, meropenem; dCMZ, CMZ de-escalation group; eMEPM, MEPM escalation group.

3-3 原発感染巣と ESBLs-EC に対する CMZ の MIC 分布

菌血症の感染源は尿路由来が最も多く、尿路由来の割合は CMZ 群が 71.4% (10/14) 、MEPM 群が 87.5% (7/8) 、dCMZ 群が 88.9% (8/9) 、eMEPM 群が 81.8%

(9/11) であったが、有意差は認められなかった（表 10）。また、ESBLs-EC に対する CMZ の MIC 分布は、MIC<4 と MIC<8 以外の MIC を示した株はなかった。eMEPM の MIC<8 の割合は、4/11（36.4%）であったが有意差は認められなかった（表 10）。

表 10 原発感染巣と ESBLs-EC に対する CMZ の MIC 分布の 4 群比較

		CMZ (<i>n</i> =14)	MEPM (<i>n</i> =8)	dCMZ (<i>n</i> =9)	eMEPM (<i>n</i> =11)	<i>P</i> 値
原発感染巣 (%)						0.329
	尿路	10 (71.4)	7 (87.5)	8 (88.9)	9 (81.8)	
	呼吸器	1 (7.1)	1 (12.5)	0 (0)	2 (18.2)	
	胆道系	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Others	3 (21.4)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	
CMZ MIC 分布 (%)						0.090
	MIC<4	13 (92.9)	7 (87.5)	9 (100.0)	7 (63.6)	
	MIC<8	1 (7.1)	1 (12.5)	0 (0)	4 (36.4)	

Data are presented as numbers (with percentages) . $P < 0.05$ was considered statistically significant. MIC was measured by the micro-liquid dilution method. Nominal scales were compared using Fisher's exact test.

Abbreviations: CMZ, cefmetazole; MEPM, meropenem; MIC, minimum inhibitory concentration; dCMZ, CMZ de-escalation group; eMEPM, MEPM escalation group.

3-4 主要評価項目

解熱までの期間の中央値は CMZ 群、MEPM 群、dCMZ 群、eMEPM 群でそれぞれ 3.5 日、1.0 日、2.0 日、4.0 日となり、各群で有意差は認められなかった（表 11）。解熱剤の使用率は、CMZ 群 21.4%、MEPM 群 12.5%、dCMZ 群 0%、eMEPM 群 18.2%となり、有意差は認められなかった（表 11）。

3-5 副次評価項目

副次評価項目結果を表 11 に示す。抗菌薬コスト（USD）は CMZ 群 98.2、MEPM 群 216.9、dCMZ 群 167.4、eMEPM 群 236.2 となり有意差が認められた（表 11）（ $P < 0.001$ ）。治療期間（日）は 14.5、13.0、13.0、17.0 となったが、有意差は認められなかった。また、治療期間の算出に含めなかった 2 例の死亡までの期間は 19 日と 28 日であった。ESBLs-EC 菌血症の 30 日死亡は、MEPM 群と dCMZ 群で各 1 例ずつ発生し、全体の 30 日死亡率は 4.8%（2/42）となった。各群で 30 日死亡率に有意差は認められなかった。

表 11 臨床効果の 4 群比較（主要評価項目、副次評価項目）

Clinical outcomes	CMZ (n=14)	MEPM (n=8)	dCMZ (n=9)	eMEPM (n=11)	P 値
解熱期間 (day)	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 までの期間 (day)	0 (-1-1)	0 (-2-0.5)	0 (0-0.5)	0 (0-0)	0.267
治療期間 (day)	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 (day)	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.

3-6 Cox 比例ハザード解析（解熱期間、治療期間、入院期間）

解熱までの期間、治療期間、入院期間を目的変数とした Cox 比例ハザード解析（表 7）において、解熱までの期間、治療期間に各群間の有意差を認めた。MEPM に対する CMZ の解熱までの期間のハザード比（Hazard Ratio: HR）（95%信頼区間[Confidence Interval: CI]）は 0.378（0.145-0.984）であり（ $P=0.046$ ）、治療期間の MEPM に対する eMEPM の HR が 0.276（0.098-0.774）となった（ $P=0.015$ ）。入院期間については各群間に有意差は認められなかった。菌血症の原発感染巣の影響を考慮するため、CMZ 群の「Others」を除外し、同様に Cox 比例ハザードモデル解析を行った。MEPM 群に対する CMZ 群の解熱までの期間の HR（95%CI）が 0.312（0.112-0.872）と有意差を認めた（ $P=0.026$ ）。また MEPM に対する eMEPM の治療期間は HR が 0.286（0.102-0.803）と有意差が認められた（ $P=0.017$ ）。入院期間については各群間に有意差は認められなかった。

表 12 Cox 比例ハザードモデル解析
(解熱期間、治療期間、入院期間)

	Hazard ratio	<i>P</i> 値	95% CI
解熱期間 (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

Abbreviations: CMZ, cefmetazole; MEPM, meropenem; vs, versus; dCMZ: CMZ de-escalation group; eMEPM: MEPM escalation group; CI: confidence interval.

第 4 節 考察

本研究では、臨床効果の主要評価項目として解熱までの期間を設定し、ESBLs-EC 菌血症に対する抗菌薬療法の異なるアプローチが臨床効果に及ぼす影響を検討することを目的とした。その結果、非重症の ESBLs-EC 菌血症における早期 CMZ 投与は、MEPM 投与よりも解熱までの時間が遅延することが示唆された。先行研究では CMZ の有効性を評価するために 30 日死亡率を用い、CMZ と CBP 投与で 30 日死亡率に有意差がないことを報告している^{27,66}。これまでの研究で、ESBLs-EC 菌血症の治療期間はおよそ 8～12 日間であることが示されている。したがって、正確な 30 日死亡率の算出には、退院後の生存状況の把握が必要であり、治療期間以後に入院している患者で算出を行うべきであるが、先行研究ではこの点に言及されていない。また、Matsumura らは多施設共同研究にて ESBLs-EC の粗死亡率が 3.0～9.3%であることを報告しており²⁷、単施設研究では死亡イベントが少数となり、30 日死亡率の差の検出が困難となること

が予測された。これら理由を鑑み、我々は主要評価項目として 30 日死亡率を用いない研究デザインを設定した。我々の知る限り、ESBLs-EC 菌血症における臨床効果の主要評価項目として解熱までの期間を用いた報告はない。抗菌薬療法のアプローチの違いの解熱までの期間の違いを評価することは、ESBLs-EC 菌血症の抗菌薬治療戦略に有用な知見になると考える。

Fukuchi ら⁶⁶は、臨床状態が安定している ESBLs-PE 菌血症の患者に対する CMZ 投与の有用性を示している。Mita ら⁶⁷は、ESBLs-PE 菌血症において ICU 入室、ショックバイタルなどの死亡リスク因子を報告している。ESBLs-PE 菌血症における CMZ 投与に関するこれらのエビデンスは、軽症例に基づいたものが多く、重症例における CMZ の有効性を検討したエビデンスは乏しい⁶⁸。本研究においても、重症例を除外して CMZ の有効性を検討した。主要評価項目の単変量解析では、MEPM 群と CMZ 群の間で解熱までの期間に有意差は認められなかった。しかし、CMZ 群では MEPM 群よりも解熱期間の中央値が長く、解熱期間が延長する可能性が示唆された。一方、副次評価項目である 30 日死亡率は、先行研究と同様に各群で有意差はなかった（表 5）。さらに、Cox 比例ハザード解析では、MEPM に対する CMZ の解熱期間の HR（95%CI）が 0.378（0.145-0.984）であり、CMZ 群では MEPM 群より解熱期間が延長していることが示された。このことから、ESBLs-EC 菌血症に対する初期抗菌薬（CMZ または MEPM）を選択する際には、解熱期間の違いを考慮する必要があると考える。

注目すべきことに、早期 CMZ 投与症例の中に治療に抵抗を示した症例（eMEPM）が一定数存在した。Hamada ら⁶⁹は、 $MIC \leq 4$ の ESBLs-EC の侵襲性尿路感染症に対する CMZ の適正投与量として 1g q8h を報告している。Takemura ら⁷⁰は、好中球減少マウスモデルを用いて PK/PD パラメータの目標値を算出し、臨床的に承認されている CMZ の投与量と MIC の関連性を示している。その目標値は、 $MIC \leq 0.125 \mu\text{g/mL}$ で 1.0g（30 分点滴静注）q8h、 $MIC \leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ で 1.0 g q6h と報告されている。CMZ を早期投与した 2 群（CMZ 群、eMEPM 群）において $MIC < 8$ の割合に有意差はなかったが、eMEPM 群 36.4%（4/11）、CMZ 群 7.1%（1/14）と eMEPM 群の方が $MIC < 8$ の割合の割合が高かった。このことより、分離 MIC の違いが CMZ の臨床効果に影響を及ぼす可能性が推察される。ESBLs-EC の CMZ に対する MIC の違いに基づいた抗菌薬の選択が必要と考えられる。

本研究では、CMZ の早期投与が無効だった要因を明らかにすることはできなかった。今後、ESBLs-EC 菌血症における早期 CMZ 投与の判断基準を MIC の違いも含めて再検討し、臨床効果に影響を及ぼす因子を明らかにすることが必要であると考えられる。また、本研究における臨床効果の評価には、ESBLs-EC の遺伝子型に関する問題が存在した。特に、Film Array®導入以前は、ESBLs 遺伝子を同定しておらず CTX-M 以外の遺伝子型が含まれていた可能性が懸念され、これら要因が臨床効果に与える影響を除外できなかった点に留意が必要である。Nakai ら⁷¹は、日本の高齢者の糞便キャリアの疫学調査において、ESBLs-EC が分離株の 80%を占めその遺伝子型は CTX-M-9 が最も多かったと報告している。したがって日本の疫学における CTX-M 型の高い保有率を考慮すると、本研究期間中の ESBLs 遺伝子同定の有無が臨床効果に与えた影響は少ないと考えている。しかし、CTX-M 遺伝子型以外の耐性遺伝子に対する解熱までの期間への影響は検討しておらず、これら耐性遺伝子が頻繁に検出される地域での ESBLs-EC 菌血症の初期抗菌薬選択は、より慎重な判断が必要である。

この研究にはいくつかの限界が存在する。第一に、MEPM と CMZ の同等性を評価する非劣性試験が不足している点である。これには前向き試験の実施が望まれるが、実臨床における実施は困難であり後ろ向き試験のエビデンスを増やすことが望まれる。第二に、この単施設研究では患者数が少ない点が挙げられる。結果の妥当性を得るための多施設共同研究を実施すべきである。第三に、解熱剤以外の要因（例えば、宿主免疫反応の多様性、薬剤熱、非感染性の発熱など）が解熱までの期間に及ぼす影響を除外できていない点が挙げられる。しかし、本研究は解熱までの期間を指標とし、初期抗菌薬の影響を除外して CMZ 早期投与の有効性を検討した稀有な知見である。ESBLs-EC 菌血症に対する抗菌薬戦略の一助となれば幸いである。

第 5 節 小括

非重症の ESBLs-EC 菌血症では、CMZ の早期投与は MEPM よりも解熱までの期間が遷延する可能性がある。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、個々の症例の解熱期間の遷延に対する許容度に応じた初期抗菌薬選択が必要であると考えられる。

第4章 本研究の総括

本博士論文では、臨床で日常的に遭遇する3つの菌血症 (*Candida*、*E. faecium*、ESBLs-EC) に対する抗微生物薬の新たな支援方法を報告した。

第1章では、人的・環境的資源が限られた中小病院における *Candida* 血症の介入ポイントを探索することを目的とし、「血液培養陽性から72時間以内の適正抗真菌薬の投与」と「*C. glabrata* の分離」が死亡リスク低下因子であることを見出した。多岐に渡る *Candida* 血症のマネジメントにおける介入ポイントとして、*Candida* 菌種を早期に同定し、菌種に応じた適正抗真菌薬を3日未満に投与する治療支援が重要であることを示した。

第2章では、VCMの治療支援方法が確立されていない *E. faecium* 菌血症における治療予後不良因子として、アルブミンが2未満であること、*E. faecium* のVCMに対するMICが1以上であること、更にこれら2つの因子を有する患者がハイリスク患者であることを示した。*E. faecium* 菌血症の治療開始時にこれらハイリスク患者をスクリーニングし、重点的なVCMのTDM支援を行うことが重要と考える。そのTDMの目標値 (AUC/MIC) や治療支援効果については、更なる検討が必要である。

第3章では、非重症のECBLs-EC菌血症に対する抗菌薬療法 (CMZ、MEPM、dCMZ、eMEPM) の違いが解熱までの期間に与える影響を評価し、MEPMの投与よりも早期のCMZ投与が解熱までの期間を延長させる可能性があることを示した。非重症のECBLs-EC菌血症では、患者個々の解熱期間の遷延に対する許容度に応じて、初期抗菌薬の選択支援に携わることが重要である。また、MICの違いを含めたCMZの治療失敗因子の探索が今後の課題である。

「耐性菌の増加」と「抗微生物薬開発の低迷」が渦巻く中では、感染症治療において限られた資源である抗微生物薬を後世に紡ぐための抗菌薬支援方法の構築が求められる。臨床データを元に感染症毎に異なる適正な抗微生物薬の支援方法を探求することは、極めて重要であり、薬剤師が担う役割は大きい。今後も質の高い臨床研究を実施し、耐性菌の予防と感染症の治療効果に貢献する抗微生物薬の支援方法に関するエビデンスを引き続き構築していく必要がある。本研究の結果がその一助となれば幸いである。

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して、終始温かい御指導と激励を賜りました北海道科学大学 佐藤秀紀教授に謹んで深甚なる感謝の意を表します。本論文をまとめるにあたり、数々の有益な御助言と御指導を賜りました北海道科学大学 前田伸司 教授、北海道科学大学 山田武宏 教授、北海道科学大学 岩山訓典 講師、札幌医科大学附属病院薬剤部 藤居賢 副部長、中村記念病院薬剤部 山田和範 係長に謹んで感謝いたします。また、臨床情報の提供等多くのご協力を賜りました医療法人徳洲会 札幌徳洲会病院の各診療科の先生方、抗菌薬適正使用支援チームの西條正二 医長、井畑理沙 氏、菅沼美里 氏、松田まなぶ 氏、和田直樹 氏、加藤翔也 氏、三浦美香 氏に感謝致します。最後に、本研究の遂行にあたり、温かい御支援、御協力、多くの御理解をいただきました医療法人徳洲会 札幌徳洲会病院薬剤部 板谷真理恵 薬局長、宮越貴之 氏、渡邊恵生 副主任、木村慎吾 氏、齋藤亜利紗 氏、高橋まどか 氏、谷口栄 氏、福村悠太 氏、宮崎公爾 氏に心より感謝いたします。

参考文献

1. AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf. Accessed January 5, 2024. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
2. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
3. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, et al. National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *J Infect Chemother*. 2020;26(4):367-371. doi:10.1016/j.jiac.2019.10.017
4. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *Lancet Infect Dis*. 2012;12(3):249-253. doi:10.1016/S1473-3099(11)70316-4
5. Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. *Nature*. 2011;472(7341):32-32. doi:10.1038/472032a
6. 068040499.pdf. Accessed January 5, 2024. <https://www.chemotherapy.or.jp/journal/jjc/06804/068040499.pdf>
7. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)*. 2016;69(2):73-88. doi:10.1038/ja.2015.98
8. Rex JH, Outtersson K. Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(4):500-505. doi:10.1016/S1473-3099(15)00500-9
9. The 10 × '20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1081-1083. doi:10.1086/652237
10. Talbot GH, Jezek A, Murray BE, et al. The Infectious Diseases Society of America's 10 × '20 Initiative (10 New Systemic Antibacterial Agents US Food and Drug Administration Approved by 2020): Is 20 × '20 a Possibility? *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):1-11. doi:10.1093/cid/ciz089

11. 0000152795.pdf. Accessed January 5, 2024. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000152795.pdf>
12. 001092867.pdf. Accessed January 5, 2024. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001092867.pdf>
13. Asai Y, Konishi T, Yamamoto T, et al. Impact of antimicrobial stewardship program-driven educational intervention for vancomycin loading dose on mortality. *J Infect Chemother*. 2023;29(11):1023-1032. doi:10.1016/j.jiac.2023.07.003
14. Okihata R, Michi Y, Sunakawa M, Tagashira Y. Pharmacist-led multi-faceted intervention in an antimicrobial stewardship programme at a dental university hospital in Japan. *J Hosp Infect*. 2023;136:30-37. doi:10.1016/j.jhin.2023.04.006
15. Sawada K, Inose R, Goto R, Nakatani T, Kono S, Muraki Y. Effectiveness of Noncertified Pharmacist-Led Antimicrobial Stewardship Programs in a Medium-Sized Hospital Without an Infectious Disease Specialist: A Retrospective Pre-Post Study. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(3):ofad116. doi:10.1093/ofid/ofad116
16. Okada N, Azuma M, Tsujinaka K, et al. Clinical Impact of a Pharmacist-Driven Prospective Audit with Intervention and Feedback on the Treatment of Patients with Bloodstream Infection. *Antibiotics*. 2022;11(9):1144. doi:10.3390/antibiotics11091144
17. Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, et al. Evaluation of treatment outcomes of patients with MRSA bacteremia following antimicrobial stewardship programs with pharmacist intervention. *Int J Clin Pract*. 2018;72(3):e13065. doi:10.1111/ijcp.13065
18. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;25(10):1200-1212. doi:10.1016/j.cmi.2019.04.024
19. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular Trends of Candidemia Over 12 Years in Adult Patients at a Tertiary Care Hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(6):425.
20. Choi HK, Jeong SJ, Lee HS, et al. Blood Stream Infections by *Candida glabrata* and *Candida krusei*: A Single-Center Experience. *Korean J Intern Med*. 2009;24(3):263-269. doi:10.3904/kjim.2009.24.3.263

21. pulic_comment3-1.pdf. Accessed January 5, 2024.
https://www.jsmm.org/pdf/pulic_comment3-1.pdf
22. Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, et al. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes*. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):587-593.
doi:10.1093/jac/dku414
23. 抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022. 2022;70(1).
24. Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, et al. Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2µg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. *J Infect Chemother.* 2011;17(1):52-57.
doi:10.1007/s10156-010-0086-0
25. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019.* Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); 2019.
doi:10.15620/cdc:82532
26. Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T. The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis.* 2013;17(3):e159-e163. doi:10.1016/j.ijid.2012.09.010
27. Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, et al. Multicenter Retrospective Study of Cefmetazole and Flomoxef for Treatment of Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(9):5107-5113.
doi:10.1128/AAC.00701-15
28. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編:深在性真菌症 の診断・治療ガイドライン 2014, 協和企画, 東京, 2014. Published online 2014.
29. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(3):452-458. doi:10.1038/bmt.2012.244
30. Samura M, Hirose N, Kurata T, et al. Support for fungal infection treatment mediated by pharmacist-led antifungal stewardship activities. *J Infect Chemother.* 2020;26(3):272-279.
doi:10.1016/j.jiac.2019.09.016
31. Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, et al. Mortality and risk factor analysis for *Candida* blood stream infection: A multicenter study. *J Infect Chemother.* 2019;25(5):341-345.
doi:10.1016/j.jiac.2019.01.002

32. Kakeya H, Yamada K, Kaneko Y, et al. National Trends in the Distribution of Candida Species Causing Candidemia in Japan from 2003 to 2014. *Med Mycol J.* 2018;59(1):E19-E22. doi:10.3314/mmj.17-00014
33. Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Clinical impact of time to positivity for Candida species on mortality in patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(12):2890-2897. doi:10.1093/jac/dkt256
34. Takakura S. National surveillance of species distribution in blood isolates of Candida species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):283-289. doi:10.1093/jac/dkh053
35. Huh K, Chung DR, Ha YE, et al. Impact of vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* bloodstream infection on mortality: A retrospective analysis of nationwide surveillance data. *Int J Infect Dis.* 2023;134:8-14. doi:10.1016/j.ijid.2023.04.411
36. MacKenzie P, Färber J, Post M, et al. Previous antibiotic therapy as independent risk factor for the presence of vancomycin-resistant enterococci in surgical inpatients. Results from a matched case-control study. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):274. doi:10.1186/s12879-023-08238-4
37. Matsumoto K, Oda K, Shoji K, et al. 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.* 2022;14(3):489. doi:10.3390/pharmaceutics14030489
38. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, et al. Vancomycin AUC/MIC Ratio and 30-Day Mortality in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1654-1663. doi:10.1128/AAC.01485-12
39. Gawronski KM, Goff DA, Brown J, Khadem TM, Bauer KA. A Stewardship Program's Retrospective Evaluation of Vancomycin AUC₂₄/MIC and Time to Microbiological Clearance in Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Osteomyelitis. *Clin Ther.* 2013;35(6):772-779. doi:10.1016/j.clinthera.2013.05.008

40. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2009;53(6):982-992. doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.034
41. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit.* 1998;20(2):139-148. doi:10.1097/00007691-199804000-00003
42. Jumah MTB, Vasoo S, Menon SR, De PP, Neely M, Teng CB. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Determinants of Vancomycin Efficacy in Enterococcal Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(3):e01602-17. doi:10.1128/AAC.01602-17
43. Nham E, Huh K, Sohn YM, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of vancomycin for predicting clinical outcome of enterococcal bacteremia. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):686. doi:10.1186/s12879-022-07668-w
44. Sohn Y, Rim JH, Cho Y, et al. Association of vancomycin trough concentration on the treatment outcome of patients with bacteremia caused by Enterococcus species. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1099. doi:10.1186/s12879-021-06809-x
45. Ishikawa K, Hamasuna R, Uehara S, et al. Japanese nationwide surveillance in 2011 of antibacterial susceptibility patterns of clinical isolates from complicated urinary tract infection cases. *J Infect Chemother.* 2015;21(9):623-633. doi:10.1016/j.jiac.2015.05.014
46. Sugimoto S, Sato F, Miyakawa R, et al. Broad impact of extracellular DNA on biofilm formation by clinically isolated Methicillin-resistant and -sensitive strains of *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep.* 2018;8(1):2254. doi:10.1038/s41598-018-20485-z
47. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *The Lancet.* 2002;359(9308):753-759. doi:10.1016/S0140-6736(02)07877-7
48. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine Leukocidin—Producing *Staphylococcus aureus* in Primary Skin Infections and Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1128-1132. doi:10.1086/313461

49. Wang Z, Zhang L, Li S, et al. The relationship between hematocrit and serum albumin levels difference and mortality in elderly sepsis patients in intensive care units—a retrospective study based on two large database. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):629. doi:10.1186/s12879-022-07609-7
50. Wiedermann CJ. Hypoalbuminemia as Surrogate and Culprit of Infections. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4496. doi:10.3390/ijms22094496
51. Cha JK, Kim HS, Kim EJ, Lee ES, Lee JH, Song IA. Effect of Early Nutritional Support on Clinical Outcomes of Critically Ill Patients with Sepsis and Septic Shock: A Single-Center Retrospective Study. *Nutrients.* 2022;14(11):2318. doi:10.3390/nu14112318
52. Bonnet R. Growing Group of Extended-Spectrum β -Lactamases: the CTX-M Enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):1-14. doi:10.1128/aac.48.1.1-14.2004
53. Rana C, Rajput S, Behera M, et al. Global epidemiology of CTX-M-type β -lactam resistance in human and animal. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2022;86:101815. doi:10.1016/j.cimid.2022.101815
54. Poirel L, Kämpfer P, Nordmann P. Chromosome-Encoded Ambler Class A β -Lactamase of *Kluyvera georgiana*, a Probable Progenitor of a Subgroup of CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(12):4038-4040. doi:10.1128/AAC.46.12.4038-4040.2002
55. Ling W, Paterson DL, Harris PNA, Furuya-Kanamori L, Edwards F, Laupland KB. Mortality, hospital length of stay, and recurrent bloodstream infections associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a low prevalence region: A 20-year population-based large cohort study. *Int J Infect Dis.* 2024;138:84-90. doi:10.1016/j.ijid.2023.11.007
56. Haruki Y, Hagiya H, Haruki M, Sugiyama T. Clinical characteristics and outcome of critically ill patients with bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing and non-producing *Escherichia coli*. *J Infect Chemother.* 2018;24(11):944-947. doi:10.1016/j.jiac.2018.04.016
57. Nordmann P, Lartigue MF, Poirel L. Beta-lactam induction of ISEcp1B-mediated mobilization of the naturally occurring bla(CTX-M) beta-lactamase gene of *Kluyvera*

- ascorbata. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;288(2):247-249. doi:10.1111/j.1574-6968.2008.01359.x
58. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):744-758. doi:10.1128/cmr.00023-13
 59. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2022;75(2):187-212. doi:10.1093/cid/ciac268
 60. Lepeule R, Leflon-Guibout V, Vanjak D, et al. Clinical spectrum of urine cultures positive for ESBL-producing *Escherichia coli* in hospitalized patients and impact on antibiotic use. *Médecine Mal Infect.* 2014;44(11):530-534. doi:10.1016/j.medmal.2014.09.004
 61. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: 2021. Accessed September 24, 2023. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240027336>
 62. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):1109-1116. doi:10.1093/cid/ciab295
 63. Zhang W, Yan CY, Li SR, et al. Efficacy and safety of piperacillin–tazobactam compared with meropenem in treating complicated urinary tract infections including acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1093842. doi:10.3389/fcimb.2023.1093842
 64. Namikawa H, Yamada K, Fujimoto H, et al. Clinical Characteristics of Bacteremia Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a Tertiary Hospital. *Intern Med.* 2017;56(14):1807-1815. doi:10.2169/internalmedicine.56.7702
 65. CLSI-31-2021.pdf. Accessed January 6, 2024. <https://www.treata.academy/wp-content/uploads/2021/03/CLSI-31-2021.pdf>

66. Fukuchi T, Iwata K, Kobayashi S, Nakamura T, Ohji G. Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):427. doi:10.1186/s12879-016-1770-1
67. Mita Y, Shigemura K, Osawa K, et al. Clinical Risk Factors for Death Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase: Producing Bacteria. *Urol Int.* 2019;102(2):205-211. doi:10.1159/000495314
68. Kuwana T, Yamaguchi J, Kinoshita K, Hori S, Ihara S, Taniguchi T. Successful de-escalation antibiotic therapy using cephamycins for sepsis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bacteremia: A sequential 25-case series. *Open Med.* 2020;15(1):782-786. doi:10.1515/med-2020-0103
69. Hamada Y, Matsumura Y, Nagashima M, Akazawa T, Doi Y, Hayakawa K. Retrospective evaluation of appropriate dosing of cefmetazole for invasive urinary tract infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Infect Chemother.* 2021;27(11):1602-1606. doi:10.1016/j.jiac.2021.07.009
70. Takemura W, Tashiro S, Hayashi M, et al. Cefmetazole as an Alternative to Carbapenems Against Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infections Based on In Vitro and In Vivo Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Experiments. *Pharm Res.* 2021;38(11):1839-1846. doi:10.1007/s11095-021-03140-7
71. Nakai M, Oka K, Watanabe G, et al. Epidemiology and molecular characterization of fecal carriage of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales among elderly residents in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(4):569-575. doi:10.1016/j.jiac.2021.12.033