

MRSA 感染症の診療ガイドライン 2024

公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会
MRSA 感染症の診療ガイドライン作成委員会 編

目 次

序文	253
本ガイドラインについて	254
推奨とエビデンスレベルについて	256
Conflict of interest (COI)	319
I. MRSA の疫学	
1. MRSA	258
2. CA-MRSA	258
3. LA-MRSA	258
II. MRSA の感受性と検査	
1. 感受性	259
2. 検査	259
CQ1. MRSA 感染症の迅速診断（含む核酸検査）は推奨されるか	259
III. 感染対策	262
CQ2. MRSA のアクティブサーベイランスは推奨されるか	262
IV. 抗 MRSA 薬の種類と特徴、選択の適用	264
各薬剤の特徴について（バンコマイシン，テイコプラニン，アルベカシン，リネゾリド，テジゾリド，ダプトマイシン）	264
CQ3. VCM の MIC が $>1 \mu\text{g/mL}$ の場合は DAP に変更すべきか	272
CQ4. DAP の高用量投与（ $>6 \text{ mg/kg}$ ）は必要か	275
V. 疾患別抗 MRSA 薬の選択と使用	
1. 呼吸器感染症	280
CQ5. 肺炎症例の喀痰から MRSA が分離されたら抗 MRSA 薬を投与すべきか	280
CQ6. MRSA 肺炎では LZD を第一選択とすべきか	281
2. 菌血症	284
CQ7. 血流感染において LZD は第一選択となりうるか	284
3. 感染性心内膜炎	287
4. 皮膚軟部組織感染症	
A. 皮膚科領域	288
B. 外傷・熱傷・手術創の二次感染等	289
5. 腹腔内感染症	290
6. 骨・関節感染症	291
CQ8. 整形外科手術でバンコマイシンパウダーの局所散布は SSI 予防に有効か	292
CQ9. 抗菌薬（抗 MRSA 薬を含む）含有骨セメントの使用は術後の深部手術部位感染予防に有用か	299
CQ10. 整形外科領域のインプラント感染で RFP の併用は有効か	301
7. 中枢神経系感染症	306
8. 尿路感染症	307
9. 小児領域感染症	308
CQ11. 耐性グラム陽性菌感染症が疑われる新生児への LZD の投与は推奨されるか	309
10. 術後感染予防投与	311
CQ12. 術前の MRSA 除菌は推奨されるか	311
11. 経験的治療	314
VI. 抗 MRSA 薬の併用療法	315
CQ13. 抗 MRSA 薬と他の抗菌薬（ β -ラクタム系薬，ST 合剤，RFP）の併用は推奨されるか	315
VII. 抗 MRSA 薬の TDM	316

序 文

「MRSA 感染症の診療ガイドライン 2024」公表にあたって

公益社団法人日本化学療法学会、および一般社団法人日本感染症学会は、この度、「MRSA 感染症の診療ガイドライン 2024」の公表に至りました。

2013年に「MRSA 感染症の治療ガイドライン」第一版が公表されて、10年を経過したことになります。2013年以降も状況の変化に対応するため、二木芳人委員長のもと、2014年、2017年と改訂版が作成され、2019年版（松本哲哉委員長）から4年ぶりの改訂です。新規薬剤は、2018年に新しい抗MRSA薬のテジゾリドが発売となりましたが、それ以降は新規薬剤の導入はありません。

医療機関における感染対策と抗菌薬適正使用活動等により、国内の施設におけるMRSAの検出率は以前より低下してきているとはいえ、依然としてMRSAは多剤耐性菌のなかで最も遭遇する頻度の高い菌種であることに変わりはありません。また院内においても、従来の院内感染型MRSAからいわゆる市中感染型MRSAによる感染症が優位となっており、疫学的な変化にも注目すべきです。したがって、MRSA感染症診療においては個々の症例の病態を考慮し、検査や診断、抗MRSA薬投与の必要性と最適な投与方法を含めて適切な診療を行うことの重要性が増しています。今回の改訂で、MRSA感染症の診療ガイドラインと名称が変わったのもそのような理由からです。さらに今回の改訂の特徴として、臨床に即したガイドラインをめざして、従来の叙述的な内容に加えてクリニカル・クエスチョン（CQ）を採用し、より臨床を意識した構成となっています。

予定より公表が遅くなりましたが、新型コロナウイルス感染症の影響下での改訂作業であったため、とくに委員の先生方にはご負担をおかけすることになりました。ガイドライン作成にご協力いただいた関係各位にあらためて深謝申し上げます。

公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会
MRSA 感染症の診療ガイドライン作成委員会
委員長 光武耕太郎

MRSA 感染症の診療ガイドライン 2024

本ガイドラインについて

公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 MRSA 感染症の診療ガイドライン作成委員会

委員長：光武耕太郎（埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科）

副委員長：松本哲哉（国際医療福祉大学医学部感染症学講座）

委員（五十音順）

植田貴史（兵庫医科大学感染制御学）

内山勝文（北里大学医学部医学教育研究開発センター医療安全・管理学研究部門）

小澤俊幸（大阪公立大学大学院医学研究科薬物生理動態共同研究部門）

唐牛春香（埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科/薬剤部）

菅井基行（国立感染症研究所薬剤耐性研究センター）

関 雅文（埼玉医科大学医学部国際医療センター感染症科・感染制御科）

高橋 聡（札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座）

竹末芳生（常滑市民病院感染症科/感染対策室，兵庫医科大学感染制御学）

中嶋一彦（兵庫医科大学感染制御学）

中嶋秀人（日本大学医学部内科学系神経内科学分野）

中南秀将（東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室）

畑 啓昭（京都医療センター外科/感染制御部）

藤倉雄二（防衛医科大学校内科学講座（感染症・呼吸器））

藤村 茂（東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室）

松下和彦（川崎市立多摩病院（指定管理者：聖マリアンナ医科大学）整形外科）

松元一明（慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座）

三嶋廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学）

宮入 烈（浜松医科大学小児科学講座）

柳原克紀（長崎大学病院臨床検査科/検査部）

山岸由佳（高知大学医学部臨床感染症学講座）

山口哲央（東邦大学医学部微生物・感染症学講座）

山田浩司（中野島整形外科）

山本善裕（富山大学学術研究部医学系感染症学講座）

吉田耕一郎（近畿大学病院安全管理センター感染対策部）

協力員（五十音順）

池田信介（北里大学医学部整形外科学）

岩田栄一郎（市立奈良病院整形外科・リハビリテーション科）

大野久美子（東京大学大学院医学系研究科難治性骨疾患治療開発講座）

大野智裕（防衛医科大学校内科学講座（感染症・呼吸器），現所属：国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

加勢田富士子（長崎大学病院臨床検査科/検査部）

加藤秀雄（三重大学医学部附属病院薬剤部）

加茂野絵美（横浜市立大学附属市民総合医療センター整形外科）

川崎洋平（埼玉医科大学大学院生物統計学教室）

川筋仁史（富山大学学術研究部医学系感染症学講座）

小林直実（横浜市立大学附属市民総合医療センター整形外科）

坂なつみ（帝京大学医学部整形外科）

瀬戸良教（北里大学病院薬剤部）
 高野昇太郎（たかの整形外科クリニック）
 浜田幸宏（高知大学医学部附属病院薬剤部）
 松本 浩（川崎市立多摩病院（指定管理者：聖マリアンナ医科大学）薬剤部）

外部評価委員（五十音順）

荒川創一（井口腎泌尿器科亀有）
 岩田 敏（熊本大学/東京医科大学微生物学分野）
 金光敬二（東北大学）

事務局

公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本感染症学会

Conflict of interest (COI)

委員，協力委員，外部評価委員に関しては，「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」（2017年3月）に従ってCOIの提出を受けた。

委員長，副委員長および各委員の利益相反はそれぞれに対する日本医学会による「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」（2017年3月）および日本医学会COI管理ガイドライン（2022年3月）の条件を満たしている。また日本化学療法学会・日本感染症学会はその事業活動において企業から資金提供を受けている。各々に関してはp. 319～321に示した。

なお，診療ガイドライン策定に関連して，資金提供に該当する企業はない。

作成資金

本ガイドライン策定費用はすべて，日本化学療法学会・日本感染症学会が負担しており，企業からの資金提供はない。

目的

本ガイドラインは，国内で依然として遭遇する頻度の高い多剤耐性菌であるMRSAに対して正しい知識に基づいて，できるだけ過不足のない適切な診療が行えるように，診療現場での一助となるよう策定された。新規抗菌薬の上市が難しい中，変化し続ける耐性菌に関する疫学情報や感染対策，検査・診断，治療においては抗菌薬の適正使用に関する内容を含み，質の高い安全な医療の提供に寄与することを目的としている。

対象

MRSA診療に従事するすべての医療者とそれを学ぼうとする者。

使用方法

本ガイドラインはMRSAに関して，臨床現場で適切な医療が提供されるよう，それを支援する目的で作成時点の最新の医学的知見に基づいて策定されたものである。多剤耐性菌であるMRSAといえども変化しており，また医療環境も時代によって変わってゆく。患者の診療に関しては，担当医等によって個々の患者に応じて方針が決定され提供されるものであり，ガイドラインに縛られるものではない。また，本文の内容には一部，保険適用に合致しない記述があることにも留意が必要である。

推奨について

クリニカル・クエスチョン（CQ）における推奨文の記載方法は、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 に則って記載した。

ガイドラインの推奨文、推奨の強さ・エビデンス総体の確実性は、作成委員によるシステマティックレビューおよびメタ解析の結果に基づいて作成され、作成委員全員による審議と投票を行った。COIのかかわる委員を除いて投票し、Delphi法により意見の集約をめざし、投票者の70%以上の一致をもって推奨度を決定した。今回は13のCQを採用したが、それ以外については従来通りの記述を行った。したがって、CQの推奨の表記は、エビデンス総体を評価してMinds2020の方法（表1）に従い、CQ以外については従来の推奨度とエビデンスレベル（推奨度A～D、エビデンスレベルI～III）を用いた（表2）。表3に、13のCQとそれに対する推奨を示す。

表1. CQ：推奨の強さとエビデンス総体の確実性

推奨の強さの記載方法
推奨の強さ：強く推奨する
推奨の強さ：弱く推奨する（提案する、条件付きで推奨する）
推奨の強さ：なし（明確な推奨ができない）
エビデンス総体の確実性
A（強い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中程度）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C（弱い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（非常に弱い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

表2. CQ以外の場合の記載における推奨度とエビデンスレベル

推奨度		エビデンスレベル	
A	強く推奨する	I	1件以上の適正なランダム化比較試験から得られたエビデンスが存在
B	一般的な推奨	II	ランダム化は行われていないが良く設計された臨床試験が存在、コホート解析研究または症例対照解析研究（複数施設が望ましい）、多重時系列、劇的な結果を示した非対照試験、のいずれかから得られたエビデンスが存在
C	主治医の任意	III	権威者の意見、臨床経験、記述的研究、または専門家委員会の報告に基づくエビデンスが存在
D	推奨しない		

表 3. 本ガイドラインで検討した CQ と推奨のまとめ

CQ 番号	CQ	記載箇所	推奨文	推奨の強さ	エビデンス 総体の確実性	賛成の状況 (投票回数)
CQ1	MRSA 感染症の迅速診断 (含む核酸検査) は推奨されるか	II. 感受性と検査 (p. 259)	MRSA 菌血症が疑われる場合, 迅速診断を行うことを提案する。	弱く推奨する (提案する)	C (弱い)	100% (1 回目)
CQ2	MRSA のアクティブサーベイランスは推奨されるか	III. 感染対策 (p. 262)	隔離や除菌を併用し, ICU 等対象を絞った MRSA のアクティブサーベイランスは推奨される。	弱く推奨する	B (中程度)	100% (1 回目)
CQ3	VCM の MIC が $>1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の場合は DAP に変更すべきか	IV. 抗 MRSA 薬の種類と特徴, 選択の適用 (p. 272)	MRSA 菌血症において, VCM の MIC が $>1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の場合, VCM 使用例では菌血症の原因となった感染源のリスク評価を行ったうえで, DAP に変更することを弱く推奨する。	弱く推奨する	B (中程度)	100% (1 回目)
CQ4	DAP の高用量投与 ($>6 \text{mg}/\text{kg}$) は必要か	IV. 抗 MRSA 薬の種類と特徴, 選択の適用 (p. 275)	MRSA を含むブドウ球菌等による菌血症, 感染性心内膜炎患者に対して, 高用量投与 ($>6 \text{mg}/\text{kg}$) は CK 上昇発現率を考慮したうえで, その投与を弱く推奨する。	弱く推奨する	B (中程度)	100% (1 回目)
CQ5	肺炎症例の喀痰から MRSA が分離されたら抗 MRSA 薬を投与すべきか	V. 1. 呼吸器 (p. 280)	一律には投与しないことを提案するが, MRSA のみが単独で検出された肺炎では抗 MRSA 薬投与の必要性を検討してもよい。	実施しないことを弱く推奨する	D (非常に弱い)	100% (1 回目)
CQ6	MRSA 肺炎では LZD を第一選択とすべきか	V. 1. 呼吸器 (p. 281)	MRSA 肺炎では LZD を第一選択とすることを提案する。	弱く推奨する (提案する)	B (中程度)	96% (1 回目)
CQ7	血流感染において LZD は第一選択となりうるか	V. 2. 菌血症 (p. 284)	MRSA 菌血症において, LZD を VCM や DAP と同等の第一選択とすることを弱く推奨する (提案する)。	弱く推奨する (提案する)	C (弱い)	100% (1 回目)
CQ8	整形外科手術でバンコマイシンパウダーの局所散布は SSI 予防に有効か	V. 6. 骨・関節 (p. 292)	整形外科手術で surgical site infection (SSI) 予防を目的としたルーチンの局所 VCM 散布を実施しないことを弱く推奨する。	実施しないことを弱く推奨する	D (非常に弱い)	92.3% (1 回目)
CQ9	抗菌薬 (抗 MRSA 薬を含む) 含有骨セメントの使用は術後の深部手術部位感染予防に有用か	V. 6. 骨・関節 (p. 299)	抗菌薬含有骨セメントは, 初回人工関節置換術手術で術後深部手術部位感染 (術後深部 SSI) の予防を目的としてルーチンで使用しないことを弱く推奨する。	実施しないことを弱く推奨する (提案する)	D (非常に弱い)	100% (1 回目)
CQ10	整形外科領域のインプラント感染で RFP の併用は有効か	V. 6. 骨・関節 (p. 301)	整形外科領域のインプラント感染では原因菌や手術の種類を考慮し RFP の併用を行うことを弱く推奨する (提案する)。ただし, RFP を併用する場合の投与期間に関しては耐性化の懸念も考慮し症例ごとに慎重な検討が必要である。	弱く推奨する (提案する)	C (弱い)	100% (1 回目)
CQ11	耐性グラム陽性菌感染症が疑われる新生児への LZD の投与は推奨されるか	V. 9. 小児 (p. 309)	VCM 投与が困難な例に対して LZD を投与することを弱く推奨する。	弱く推奨する	C (弱い)	96.2% (3 回目)
CQ12	術前の MRSA 除菌は推奨されるか	V. 10. 術後感染予防 (p. 311)	心臓外科・整形外科・脳外科等の清潔手術において, 当該施設や対象患者の MRSA 保菌割合, SSI 発生率を考慮し, 除菌を検討してもよい (条件付きで推奨する)。	弱く推奨する (条件付きで推奨する)	D (非常に弱い)	100% (1 回目)
CQ13	抗 MRSA 薬と他の抗菌薬 (β -ラクタム系薬, ST 合剤, RFP) の併用は推奨されるか	VI. 併用 (p. 315)	①心内膜炎を含む菌血症において, VCM もしくは DAP と β -ラクタム系薬の併用を, 症例に応じ弱く推奨する (提案する)。 ②その他の併用はエビデンスが限定的であり, 明確な推奨はできない。	弱く推奨する (提案する)	B (中程度)	100% (1 回目)

I. MRSA の疫学

1. MRSA

Executive summary

1. MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌：methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*）は、病院内で分離される頻度が最も高い耐性菌の一つである。
2. ヨーロッパ各国と比べ、入院患者から分離される黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合が高く、2016 年以降は 48% 前後で推移している。
3. MRSA は術後の創部感染を含む皮膚軟部組織感染症をはじめ、血管内留置カテーテル挿入下の血流感染症、人工呼吸器関連肺炎を含む呼吸器感染症、骨髄炎や人工関節感染、脊椎インストゥルメンテーション手術後の感染等を引き起こす。
4. 市中感染型 MRSA（CA-MRSA）と院内感染型 MRSA（HA-MRSA）に分けて考える。なお、CA-MRSA の一部に健康人に感染する病原性の高いものがあり、近年報告が増えている。
5. 医療関連施設においては SCCmec II の MRSA、市中においては SCCmec IV の MRSA が検出されてきたが、近年、医療関連施設においても SCCmec IV の MRSA が主流となっている。

2. CA-MRSA

Executive summary

1. 市中感染型 MRSA（CA-MRSA）は主に皮膚軟部組織感染症の患者から分離され、外来患者から分離される黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合は 30% 前後で推移している。
2. 国内においてはさまざまなタイプの CA-MRSA clone が存在し、表皮剥脱毒素を産生する Impetigo clone や、TSST-1（toxic shock syndrome toxin-1）を産生する CA-MRSA/J clone 等国内固有の clone が存在する。
3. 病原性の高い PVL（Panton-Valentine leukocidin）を産生する CA-MRSA（特に USA300 clone）が増加している。
4. 検出される CA-MRSA clone は、菌株を収集する時期や地域によって異なる。
5. CA-MRSA の増加に伴い、医療関連施設においても SCCmec IV の MRSA が増加している。

3. LA-MRSA

Executive summary

1. ヒト以外の感染経路として、ヒトとの接点が多い家畜や伴侶動物が注目されている。
2. 家畜関連 MRSA（LA-MRSA）は、HA-MRSA と CA-MRSA とは遺伝子型が異なることがわかっており、特に ST398 の MRSA が世界的に優勢な clone となっている。
3. ヨーロッパを中心に LA-MRSA によるヒト感染例が報告されている。
4. 国内においても ST398 の MRSA による感染例の報告があるが、家畜との関連は不明である。
5. 現時点では、国内の伴侶動物における MRSA の保菌率は低い。

II. MRSA の感受性と検査

1. 感受性

Executive summary

- 国内で検出される MRSA は、抗 MRSA 薬のバンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)、リネゾリド (LZD)、ダプトマイシン (DAP)、テジゾリド (TZD) に対し概ね良好な感受性を示しており、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 基準における耐性率は非常に低いが、時に最小発育阻止濃度 (MIC) が高値を示す株が存在する。
- アルベカシン (ABK) は CLSI, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 共に感受性判定基準は示されていない。
- VCM の MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ の株に対しては、CLSI でも EUCAST の基準でも感性に分類されるが、臨床効果は期待できないとの報告が多数ある。
- SCCmec IV 型 MRSA (CA-MRSA) は医療関連施設においても広く検出されており、抗 MRSA 薬以外に、ミノサイクリン (MINO)、スルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤)、クリンダマイシン (CLDM) に感受性を有する場合が多い。
- SCCmec IV 型 MRSA (CA-MRSA) は β -ラクタム系薬の MIC が低値を示すことが多いが、容易に高度耐性化するので治療には用いない (A-II)。
- 抗 MRSA 薬を含めて抗菌薬を選択する場合は、施設により薬剤感受性パターンが異なる可能性があるため、各施設のアンチバイオグラムを把握する必要がある (B-III)。

2. 検査

Executive summary

- 黄色ブドウ球菌は、薬剤感受性試験でオキサシリン (MIPIC) とセフォキシチン (CFX) の両方もしくはどちらか一方が耐性の場合、もしくは *mecA* 遺伝子が検出された場合、penicillin-binding protein 2' (PBP2') が検出された場合に MRSA と判定される。
- MRSA の迅速診断として全自動遺伝子解析装置を用いた *mecA* 遺伝子の検出や、イムノクロマト法もしくはラテックス法を用いた PBP2' の検出が用いられることがある。

CQ1. MRSA 感染症の迅速診断 (含む核酸検査) は推奨されるか

推奨: MRSA 菌血症が疑われる場合、迅速診断を行うことを提案する。

推奨の強さ: 弱く推奨する (提案する)

エビデンス総体の確実性: C (弱い)

Executive summary

- 血液培養よりグラム陽性ブドウ状球菌もしくは黄色ブドウ球菌が検出された患者において、MRSA 迅速同定検査は従来の同定感受性検査と比較し、死亡率や入院期間を改善しないが、適切な治療 (標的治療) までの期間を短縮する可能性がある (エビデンス C)。
- 肺炎患者、皮膚軟部組織感染症患者に対する MRSA 迅速同定検査の臨床的有用性に関してはデータが不十分であり、現段階では判断が困難である (エビデンス C)。

調査方法

設定:

P: Patients (患者)

血液培養よりグラム陽性ブドウ状球菌が検出された患者、もしくは黄色ブドウ球菌が検出された患者
肺炎患者
皮膚軟部組織感染症患者

骨感染症患者

いずれも年齢、性別不問とする。

I : Interventions (介入)

MRSA 迅速同定検査の実施

C : Comparisons (比較対照)

サブカルチャーにより得られたコロニーによる菌種同定、薬剤感受性試験

O : Outcomes (アウトカム)

①死亡率 (あらゆる死因による院内死亡率もしくは 28 日/30 日死亡率)

②入院期間

③適切な抗菌薬が投与されるまでの時間

④コスト

MRSA 迅速同定検査を実施した場合と、コロニーによる菌種同定、薬剤感受性試験のみで治療した場合との治療費の比較

探索

2010 年 1 月より 2022 年 7 月までの PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, 医中誌データベースを 'mrsa', 'methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*', 'rapid test', 'rapid detection', 'rapid diagnosis', 'nucleic acid amplification', 'NAAT', 'polymerase chain reaction', 'PCR', 'molecular assay', 'latex agglutination', 'immunochromatography' で検索した。MRSA 迅速検査法は変化、進歩を認めるため、2009 年以前のものは除外した。

結果

菌血症に対しては 1 件の randomized controlled trial (RCT)¹⁾、7 件の観察研究 (observational study : OS)²⁻⁸⁾ が選択基準を満たし採用された。実施地域は欧州 4 件^{1,3,5,7)}、北米 3 件^{2,6,8)}、中東 1 件⁴⁾であった。血液培養よりグラム陽性ブドウ球菌が検出された患者を対象とした研究が 4 件^{1,2,4,7)}、黄色ブドウ球菌が検出された患者を対象としたものが 3 件^{3,5,8)}、黄色ブドウ球菌もしくはコアグラゼ陰性ブドウ球菌が複数セット検出された患者を対象としたものが 1 件⁶⁾であった。また、成人のみを対象としたものが 6 件^{1-4,7,8)}、小児および成人を対象としたものが 2 件^{5,6)}であった。すべて血液培養液を用いて迅速検査が行われており、その内訳はリアルタイム PCR 法が 3 件^{1,6,7)}、GeneXpert[®]システムが 4 件^{2,4,5,8)}、LAMP 法が 1 件³⁾であった。イムノクロマト法、ラテックス法と従来の薬剤感受性試験を比較し、臨床的有効性を比較した報告は認められなかった。迅速検査の結果を主治医もしくは感染症薬剤師、感染症医へただちに報告されたものが 6 件^{1,3,5-8)}、カルテ上に報告されたものが 2 件^{2,4)}であった。症例数は RCT が 89 例 (うち MRSA 7 例)¹⁾、OS が 1,207 例 (うち MRSA 296 例) であり、MRSA 検出率は低い集団である。RCT では従来法が 41 例、迅速検査法が 48 例、OS では従来法が 607 例、迅速検査法が 600 例であった。

呼吸器感染症 (肺炎) に対しては RCT が 1 件⁹⁾、OS が 1 件¹⁰⁾ 選択基準を満たし採用された。RCT は米国で、OS はフランスで実施された。RCT は抗 MRSA 薬を投与された人工呼吸器管理 MRSA 肺炎疑い患者を対象とし、OS はエンピリックに何らかの抗菌薬を投与された成人 VAP (人工呼吸器関連肺炎) 疑い患者が対象とされた。RCT では BAL (気管支肺胞洗浄) を、OS では気管支分泌物を用いて、いずれも GeneXpert[®]システムにより MRSA 迅速検査が行われた。迅速検査の結果はただちに主治医へ報告された。症例数は RCT が 45 例 (うち MRSA の検出は 0 件)、OS が 177 例 (肺炎件数は 236 件、うち MRSA の検出は 1 件のみ) であり、MRSA 検出率が非常に低い集団である。RCT では従来法が 23 例、迅速検査法が 22 例、OS では従来法が 88 例 (肺炎件数 121 件)、迅速検査法が 89 例 (肺炎件数 115 件) であった。

皮膚軟部組織感染症に対しては、2 件の OS が選択基準を満たし採用された^{11,12)}。実施地域は米国¹¹⁾とスペイン¹²⁾であった。いずれも成人を対象としており、膿性排液を用いて GeneXpert[®]システムにより MRSA 迅速検査が行われた。症例数は 413 例 (うち MRSA 検出は 50 例) で、従来法が 208 例、迅速検査法が 205 例であった。

骨感染症に関しては、MRSA 迅速検査の臨床的効果を評価し、今回の選択基準に合致した報告は認められなかった。

文 献

- 1) Emonet S, Charles P G, Harbarth S, Stewardson A J, Renzi G, Uckay I, et al: Rapid molecular determination of methicillin resistance in staphylococcal bacteraemia improves early targeted antibiotic prescribing: a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 946.e9-946.e15. doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.022
- 2) Wade-Cummings M, Mailman J F, Degelman M L, Phillips C, Vanstone J R: Identification of staphylococci by polymerase chain reaction directly from a positive blood culture and effect on patient care. Can J Hosp Pharm 2021; 74: 43-9

- 3) Leikeim R S M, Kesselmeier M, Löffler B, Rödel J, Höring S: Diagnostic accuracy and clinical impact of loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 679-88. doi: 10.1007/s10096-019-03773-y
- 4) Ben-Zvi H, Drozdinsky G, Kushnir S, Avni T, Scheuerman O, Bishara J, et al: Influence of GeneXpert MRSA/SA test implementation on clinical outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia - a before-after retrospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 93: 120-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.011
- 5) Romero-Gómez M P, Cendejas-Bueno E, García Rodríguez J, Mingorance J: Impact of rapid diagnosis of *Staphylococcus aureus* bacteremia from positive blood cultures on patient management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 2469-73. doi: 10.1007/s10096-017-3086-5
- 6) Wang B, Jessamine P, Desjardins M, Toye B, Ramotar K: Direct mecA polymerase chain reaction testing of blood culture bottles growing Gram-positive cocci and the clinical potential in optimizing antibiotic therapy for staphylococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 37-41. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.014
- 7) Cattoir V, Merabet L, Djibo N, Rioux C, Legrand P, Girou E, et al: Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of *Staphylococcus aureus* and determination of methicillin resistance from positive blood cultures. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 425-31. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03233.x
- 8) Bauer K A, West J E, Balada-Llasat J M, Pancholi P, Stevenson K B, Goff D A: An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/S. *aureus* blood culture test in patients with S. *aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1074-80. doi: 10.1086/656623
- 9) Paonessa J R, Shah R D, Pickens C I, Lizza B D, Donnelly H K, Malczynski M, et al: Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in BAL: A pilot randomized controlled trial. *Chest* 2019; 155: 999-1007. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.007
- 10) Dureau A F, Duclos G, Antonini F, Boumaza D, Cassir N, Alingrin J, et al: Rapid diagnostic test and use of antibiotic against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in adult intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 267-72. doi: 10.1007/s10096-016-2795-5
- 11) Terp S, Krishnadasan A, Bowen W, Joo J, Furoy D, Chan J, et al: Introduction of rapid methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* polymerase chain reaction testing and antibiotic selection among hospitalized patients with purulent skin infections. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e129-32. doi: 10.1093/cid/ciu039
- 12) Bouza E, Onori R, Semiglia-Chong M A, Álvarez-Uría A, Alcalá L, Burillo A: Fast track SSTI management program based on a rapid molecular test (GeneXpert[®] MRSA/SA SSTI) and antimicrobial stewardship. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53: 328-35. doi: 10.1016/j.jmii.2018.07.008

III. 感染対策

Executive summary

1. MRSA は感染対策上最も重要な耐性菌の一つである (A-I)。
2. MRSA の伝播予防策として接触予防策が用いられる (A-I)。
3. 診療, 看護ケアにおいて標準予防策の徹底と適切な手指衛生が重要である (A-I)。
4. MRSA を保有する患者に対しては接触予防策を行う (A-II)。
5. 抗菌薬の適正使用も MRSA の感染対策上必要であり, 抗菌薬スチュワードシップ (antimicrobial stewardship) を取り入れた積極的な取り組みが重要である (A-I)。
6. MRSA 保菌者に手術を行う際, ムピロシン (MUP) による鼻腔除菌 (B-II), クロルヘキシジンシャワー浴 (B-III), 通常の予防抗菌薬に加え抗 MRSA 薬の併用 (B-II) も考慮する。
7. アウトブレイク対策として, 伝播経路, 原因の特定のための患者サーベイランスが考慮されるが, 医療従事者のサーベイランスや環境培養はアウトブレイク時のみ必要性を十分考慮して実施する (B-III)。
8. アウトブレイク対策には手指衛生の強化, 教育, 対策のフィードバック, 接触予防策の強化等多面的なアプローチを行う (A-II)。

CQ2. MRSA のアクティブサーベイランスは推奨されるか

推奨：隔離や除菌を併用し, ICU 等対象を絞った MRSA のアクティブサーベイランスは推奨される。

推奨の強さ：弱く推奨する

エビデンス総体の確実性：B (中程度)

Executive summary

アクティブサーベイランスは MRSA 感染対策に有効であるが, 除菌, 感染対策を組み合わせることが推奨される (エビデンス B)

探索

検索は 2022 年 8 月までの Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, 医中誌のデータベースを以下の検索式にて検索した。

((methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) OR (MRSA)) AND ((surveillance) OR (active surveillance) OR (universal screening) OR (surveillance culture) OR (screening))

結果

299 件が抽出され, 入院患者にアクティブサーベイランスを実施あるいは非実施が院内での MRSA の検出, 感染を減少させるかについてすべての抄録を確認した。5 件の準実験的な報告が適合したが, 対象とする患者やアウトカムの単位等不均一性がきわめて高いため, メタ解析は実施しなかった。5 件の準実験的な検討では, アクティブサーベイランスの実施により, 1 件では MRSA 感染症, 手術部位感染率, 院内 MRSA の獲得率に差はなく¹⁾, 2 件は病院内発生の MRSA 感染発生率の低下^{2,3)}, 1 件はアクティブサーベイランスと除菌の組み合わせかアクティブサーベイランスなしで全入院患者の除菌との比較で臨床検体からの MRSA の検出が減少⁴⁾, 1 件はアクティブサーベイランス, 除菌, 感染対策により MRSA 検出の減少がみられた⁵⁾。

文 献

- 1) Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, et al: Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. JAMA 2008; 299: 1149-57. doi: 10.1001/jama.299.10.1149
- 2) Jain R, Kralovic S M, Evans M E, Ambrose M, Simbartl L A, Obrosky D S, et al: Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 2011; 364: 1419-30. doi: 10.1056/NEJMoa1007474
- 3) Robicsek A, Beaumont J L, Paule S M, Hacek D M, Thomson R B Jr, Kaul K L, et al: Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. Ann Intern Med 2008; 148: 409-18. doi: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00003

- 4) Huang S S, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery T R, et al: Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 2255-65. doi: 10.1056/NEJMoa1207290
- 5) Lee A S, Cooper B S, Malhotra-Kumar S, Chalfine A, Daikos G L, Fankhauser C, et al: Comparison of strategies to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates in surgical patients: a controlled multicentre intervention trial. *BMJ Open* 2013; 3: e003126. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003126

IV. 抗 MRSA 薬の種類と特徴, 選択の適用

Executive summary

1. 国内で使用可能な抗 MRSA 薬は, グリコペプチド系薬 [バンコマイシン (VCM)・テイコプラニン (TEIC)], アミノ配糖体系薬 [アルベカシン (ABK)], オキサゾリジノン系薬 [リネゾリド (LZD)・テジゾリド (TZD)], 環状リポペプチド系薬 [ダプトマイシン (DAP)] の 4 系統 6 薬品である。それらの作用機序・作用様式は個々の抗菌薬で異なる。
2. 国内における抗 MRSA 薬は概して幅広い適応症を有しているが ABK の適応症は敗血症・肺炎に限定されており, DAP と TZD は肺炎に適応はない。
3. VCM, TEIC, LZD, TZD の治療効果と相関の認められている PK/PD パラメータは薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC)/最小発育阻止濃度 (MIC), ABK が C_{peak}/MIC , DAP は AUC/MIC および C_{max}/MIC と考えられている。
4. 国内では適応はないが, 海外で MRSA 感染症に使用されている抗菌薬には, リファンピシン (RFP), スルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤), ミノサイクリン (MINO), クリンダマイシン (CLDM) 等がある。それぞれの抗菌薬の効果と相関する PK/PD パラメータは明らかではない。
5. 抗 MRSA 薬の組織移行性は, 薬剤によって異なる。
6. VCM, TEIC, ABK, DAP は, ほとんどは生体内で代謝を受けず腎より排泄される。LZD は非酵素的に代謝を受け, 非活性代謝物が腎より排泄される。TZD は硫酸転移酵素により代謝され, 非活性代謝物が主に糞便中に排出される。
7. VCM, TEIC, ABK, DAP では, 腎機能に応じた用法・用量調整が推奨されている。
8. 個々の抗 MRSA 薬の特徴的副作用・薬物相互作用には注意する必要がある。
9. すべての抗 MRSA 薬で, 耐性化あるいは低感受性化の問題が存在している (I. MRSA の疫学を参照) ので, それぞれ選択の際には注意する。

各薬剤の特徴について

(1) バンコマイシン

作用機序

VCM は細菌の細胞壁を構成するペプチドグリカン前駆体 (ムレインモノマー) の D-alanyl-D-alanine に結合し, ムレイン架橋酵素と基質との結合を阻害する。これにより細胞壁の合成を阻害する¹⁾。

体内動態・組織移行

初回のみ 25~30 mg/kg (実測体重) の負荷投与を行い, 維持量は, 腎機能が正常な成人 ($eGFR \geq 90$ mL/min/1.73 m²) には, 1 回 20 mg/kg (実測体重) を 12 時間ごとに投与し, 2 日目に TDM を行う。TDM 時の指標としては AUC が推奨され²⁾, その目標値は 400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ である³⁾。従来 VCM の TDM には AUC の代替指標としてトラフ値が用いられてきたが⁴⁾, トラフ値は AUC の代替指標とはならず⁵⁾, トラフ値 15~20 $\mu\text{g/mL}$ より AUC ガイドのほうが腎障害の発現率が低くなることが示された³⁾。

VCM TDM ソフトウェア (practical AUC-guided TDM for vancomycin : PAT)⁶⁾ は, ベイズ推定により 1 ポイント (トラフ値のみ) 採血でも AUC を算出することが可能であるが, 重症/複雑性 MRSA 感染症, 腎機能低下例, 腎機能低下リスク⁷⁾のある症例では 2 ポイント (トラフ値とピーク値) の採血により AUC 評価を行う。腎機能低下の場合, 維持量は, PAT を用いて AUC に基づき調整する。安全性を重視する場合は, 初期投与設計の目標 AUC が 500 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ を超えないように投与設計を行う²⁾。小児の場合, 1 回 15 mg/kg, 6 時間ごと投与が基本であるが, 小児における半減期は一定でないことを考慮して投与設計を行う。AUC を評価するためのソフトウェアは開発されているが, 検証段階であり, 代替指標としてトラフ値 10~15 $\mu\text{g/mL}$ を目標値とする⁸⁾。初回トラフ値は 4 回目投与直前 (6 時間ごとであれば 2 日目) に測定する。

血清蛋白結合率は 34.3±3.6% であった⁹⁾。一方, 組織移行性は, 肺組織¹⁰⁾・骨髄血¹¹⁾・心膜液¹²⁾・感染患者の髄液等¹³⁾には血中濃度の 20~50%, 喀痰¹⁴⁾・骨組織¹¹⁾等には血中濃度の約 10~15% が移行するとの報告がある¹⁵⁾。授乳中の母親に VCM 1 g を 1 日 2 回投与時, 点滴終了 4 時間後の母乳中濃度は 12.7 $\mu\text{g/mL}$ であった¹⁶⁾。点滴静注 (60 分点滴)

後、72 時間までに 90% 以上が尿中に未変化体として排泄された⁹⁾。

安全性

フロセミド、タゾバクタム/ピペラシリン、アミノグリコシド系薬、アムホテリシン B、造影剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 等の併用により、腎機能低下のリスクが高まるとの報告がある^{7,17)}。

急速に投与するとヒスタミン遊離による投与時関連反応、血圧低下等の副作用が発現することがある¹⁸⁾、60 分以上かけて点滴静注をすること²⁾。

文 献

- 1) Perkins H R: Vancomycin and related antibiotics. *Pharmacol Ther* 1982; 16: 181-97
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会抗菌薬小委員会編: 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022, 日本化学療法学会, 東京, 2022; 6-58
- 3) Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al: The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 153. doi: 10.1186/s12879-021-05858-6
- 4) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—編: 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016, 日本化学療法学会, 東京, 2016; 39-62
- 5) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Yamada K, et al: Validation of vancomycin area under the concentration-time curve estimation by the bayesian approach using one-point samples for predicting clinical outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antibiotics* 2022; 11: 96. doi: 10.3390/antibiotics11010096
- 6) Oda K, Hashiguchi Y, Kimura T, Tsuji Y, Shoji K, Takahashi Y, et al: Performance of area under the concentration-time curve estimations of vancomycin with limited sampling by a newly developed web application. *Pharm Res* 2021; 38: 637-46. doi: 10.1007/s11095-021-03030-y
- 7) Hashimoto N, Kimura T, Hamada Y, Niwa T, Hanai Y, Chuma M, et al: 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* 2021; 27: 12-9. doi: 10.1016/j.jgar.2021.07.018
- 8) Moriyama H, Tsutsuura M, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al: The optimal trough-guided monitoring of vancomycin in children: systematic review and meta-analyses. *J Infect Chemother* 2021; 27: 781-5. doi: 10.1016/j.jiac.2021.01.015
- 9) 中島光好, 片桐 謙, 尾熊隆嘉: 塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第 I 相試験。 *Chemotherapy* 1992; 40: 210-24
- 10) Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al: Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 865-9. doi: 10.1093/jac/38.5.865
- 11) 倉田和男: 注射用塩酸バンコマイシンの骨組織・骨髄血・関節液移行について。 *化療の領域* 1993; 9: 532-8
- 12) Matzke G R, Zhanel G G, Guay D R: Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 257-82
- 13) 美原 盤, 佐藤周三, 菅 貞郎, 五味慎太郎, 尾熊隆嘉, 佐々木繁: 静注バンコマイシンの髄液移行—くも膜下出血患者における検討。 *医のあゆみ* 1993; 164: 915-6
- 14) 新妻一直, 斎藤美和子: VCM 吸入療法, VCM の体内動態と臨床的検討。 *化療の領域* 1996; 12: 1115-27
- 15) Ricard J D, Wolff M, Lacherade J C, Mourvillier B, Hidri N, Barnaud G, et al: Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 250-5. doi: 10.1086/510390
- 16) Reyes M P, Ostrea E M Jr, Cabinian A E, Schmitt C, Rintelmann W: Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 977-81. doi: 10.1016/0002-9378(89)90766-7
- 17) Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P: Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 95-101. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.013
- 18) Healy D P, Sahai J V, Fuller S H, Polk R E: Vancomycin-induced histamine release and “red man syndrome”: comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 550-4. doi: 10.1128/AAC.34.4.550

(2) テイコプラニン

作用機序

TEICは細菌の細胞壁を構成するペプチドグリカン前駆体（ムレインモノマー）のD-alanyl-D-alanineに結合し、細胞壁の合成を阻害する¹⁾。

体内動態・組織移行

十分な治療効果を発揮させるためには、投与初期のローディングが必須である²⁻⁶⁾。血中濃度予測が困難なためTDMを実施し、投与量調節が必要である⁷⁾。

臨床効果はAUC/MICに相関するが⁸⁾、代替指標としてトラフ値を用いる²⁻⁶⁾。非複雑性感染症では目標トラフ値を15~30 $\mu\text{g/mL}$ ⁹⁾、重症例や複雑性感染症では20~40 $\mu\text{g/mL}$ に設定する⁷⁾。

血清蛋白結合率は90%以上であった¹⁰⁾。低アルブミン血症時には遊離型分画が高くなり、その結果、分布容積が大きくなり、排泄も促進され、全血中濃度が低下する¹¹⁾。VCMと比べて脂溶性が高く¹²⁾、分布容積が大きいため良好な組織移行が期待できるが、髄液への移行は不良である¹³⁾。血中半減期¹³⁾から維持用量として1日1回の投与で十分な治療効果が期待できる¹⁾。

安全性

複数の比較試験のメタ解析の結果、VCMより有意に腎障害の発現率が低いことが報告されている¹⁴⁾。

ヒスタミン遊離作用がVCMより少ないことが報告されており、投与時間関連反応のリスクが低いとされている¹⁵⁾。

トラフ値上昇に伴う肝機能障害¹⁶⁾、トラフ値40 $\mu\text{g/mL}$ 以上での血小板減少や発熱¹⁷⁾、60 $\mu\text{g/mL}$ 以上での腎障害の発現頻度増加が報告されている¹⁸⁾。

文 献

- 1) Somma S, Gastaldo L, Corti A: Teicoplanin, a new antibiotic from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 917-23. doi: 10.1128/AAC.26.6.917
- 2) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Yamada K, et al: Enhanced loading dose of teicoplanin for three days is required to achieve a target trough concentration of 20 $\mu\text{g/mL}$ in patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration with a low flow rate. *J Infect Chemother* 2022; 28: 232-7. doi: 10.1016/j.jiac.2021.10.023
- 3) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, et al: Clinical efficacy and safety in patients treated with teicoplanin with a target trough concentration of 20 $\mu\text{g/mL}$ using a regimen of 12 mg/kg for five doses within the initial 3 days. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020; 21: 50. doi: 10.1186/s40360-020-00424-3
- 4) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Doita A, Wada Y, et al: Enhanced loading regimen of teicoplanin is necessary to achieve therapeutic pharmacokinetics levels for the improvement of clinical outcomes in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1501-9. doi: 10.1007/s10096-016-2691-z
- 5) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Wada Y, Komatsu M, et al: High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother* 2014; 20: 43-7. doi: 10.1016/j.jiac.2013.08.006
- 6) Matsumoto K, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, Fukamizu T, Shimodozono Y, et al: Development of initial loading procedure for teicoplanin in critically ill patients with severe infections. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1024-6. doi: 10.1248/bpb.b12-00911
- 7) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会抗菌薬小委員会 編: 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022, 日本化学療法学会, 東京, 2022; 59-80
- 8) Watanabe E, Matsumoto K, Ikawa K, Yokoyama Y, Shigemi A, Enoki Y, et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of teicoplanin against *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 24: 83-7. doi: 10.1016/j.jgar.2020.11.014
- 9) Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, Mayumi T, Hamada Y, Kimura T, et al: Optimal trough concentration of teicoplanin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46: 622-32. doi: 10.1111/jcpt.13366
- 10) Assandri A, Bernareggi A: Binding of teicoplanin to human serum albumin. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 191-

5. doi: 10.1007/BF00544566
- 11) Byrne C J, Parton T, McWhinney B, Fennell J P, O'Byrne P, Deasy E, et al: Population pharmacokinetics of total and unbound teicoplanin concentrations and dosing simulations in patients with haematological malignancy. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 995-1003. doi: 10.1093/jac/dkx473
 - 12) Parenti F: Structure and mechanism of action of teicoplanin. *J Hosp Infect* 1986; 7(Suppl A): 79-83. doi: 10.1016/0195-6701(86)90011-3
 - 13) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 167-83. doi: 10.2165/00003088-200039030-00001
 - 14) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-79. doi: 10.1128/AAC.00341-09
 - 15) Sahai J, Healy D P, Shelton M J, Miller J S, Ruberg S J, Polk R: Comparison of vancomycin- and teicoplanin-induced histamine release and "red man syndrome". *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 765-9. doi: 10.1128/AAC.34.5.765
 - 16) Kato H, Hamada Y, Hagihara M, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, et al: Retrospective study of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target 15-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ serum trough concentration. *J Infect Chemother* 2016; 22: 308-13. doi: 10.1016/j.jiac.2016.01.019
 - 17) Wilson A P, Grüneberg R N, Neu H: A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4 Suppl 1: 1-30. doi: 10.1016/0924-8579(94)90049-3
 - 18) Wilson A P R, Gruneberg R N: Safety. *In* Teicoplanin nephrotoxicity: The first decade. The Medicine Group (Education) Ltd, Abingdon, UK. 1997; 137-44

(3) アルベカシン

作用機序

細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を示し、その作用は殺菌的^{1,2)}である。

MRSA の産生する各種のアミノグリコシド不活化酵素に対して安定であるが、二機能酵素 (AAC(6'')/APH(2'')、APH(2'')/AAC(6'')) で失活することが報告されている^{3~5)}。

体内動態・組織移行

組織分布が完了した時点における血中濃度 (C_{peak}) が薬効と関係している。臨床効果が得られる目標 C_{peak} は $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ が推奨されており、関連する PK/PD パラメータの目安は $C_{\text{peak}}/\text{MIC} : \geq 8 \sim 10$ と考えられている⁶⁾。

成人の慢性気道感染症患者に ABK 100 mg を 1 時間点滴静注した時の喀痰中および局所痰中濃度の最高値は 1.15 および $1.38 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった⁷⁾。200 mg を 1 時間点滴静注した時の健常成人における ABK の最高気道上皮被覆液 (ELF) 中濃度は、約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった⁸⁾。

成人の腹膜炎患者 2 例に ABK 75 mg を 30 分点滴静注した時の最高腹水中濃度は $1.86 \sim 5.29 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった⁹⁾。

皮膚軟部組織感染症患者の滲出液中濃度は (24 時間あたり) 平均値 $7.8 \sim 14.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与開始 60 分後の血中濃度を高めることで滲出液中濃度が上昇することが報告されている¹⁰⁾。

腎機能正常者における重症感染症では、目標濃度を達成するために 300 mg ($5.5 \sim 6.0 \text{ mg}/\text{kg}$) が必要という報告がある^{11,12)}。

安全性

主な副作用として腎障害、第 8 脳神経障害等がある。腎障害は血中トラフ濃度 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上が繰り返されると、発生の危険性が大きくなると考えられている^{6,13)}。

アミノグリコシド系による耳毒性の感受性亢進には、ミトコンドリア遺伝子 A1555G 変異が関与するとの報告がある¹⁴⁾。

文 献

- 1) Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, Kubota T: Comparative studies of the bactericidal, morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimi-*

- crob Chemother 1997; 39: 471-6. doi: 10.1093/jac/39.4.471
- 2) 蔵園瑞代, 山田恵子, 平井洋子, 井田孝志, 井上松久: MRSA の疫学動向と各種抗菌薬の抗菌活性について。日化療会誌 2002; 50: 494-9
 - 3) Kondo S, Hotta K: Semisynthetic aminoglycoside antibiotics: Development and enzymatic modifications. J Infect Chemother 1999; 5: 1-9. doi: 10.1007/s101560050001
 - 4) Fujimura S, Tokue Y, Takahashi H, Nukiwa T, Hisamichi K, Mikami T, et al: A newly recognized acetylated metabolite of arbekacin in arbekacin-resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 495-7. doi: 10.1093/jac/41.4.495
 - 5) Fujimura S, Tokue Y, Takahashi H, Kobayashi T, Gomi K, Abe T, et al: Novel arbekacin- and amikacin-modifying enzyme of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 2000; 190: 299-303. doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09302.x
 - 6) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会抗菌薬小委員会 編: 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022, 日本化学療法学会, 東京, 2022; 41-56
 - 7) 吉田俊昭, 山本真志, 大石和徳, 田口幹雄, 井手政利, 渡辺貴和雄, 他: 新アミノ配糖体系抗生物質 HBK の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 1986; 34(S-1): 332-43
 - 8) Funatsu Y, Hasegawa N, Namkoong H, Fujiwara H, Betsuyaku T, Iwata S, et al: Penetration of arbekacin sulfate to the lung tissue. Proceedings of the 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012; Abstract No.2068
 - 9) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎: 点滴静注法による胆嚢炎・腹膜炎に対する HBK の臨床的研究。薬理と治療 1986; 14: 7115-30
 - 10) Hayashi M, Ooi K, Yamada S, Wakabayashi H, Imanishi T, Kondo M, et al: Arbekacin sulfate concentrations in peripheral lymph and in serum after intravenous injection: report of four cases. Jpn J Antibiot 2012; 65: 207-15. PMID: 23173295
 - 11) Yamamoto Y, Izumikawa K, Hashiguchi K, Fukuda Y, Kobayashi T, Kondo A, et al: The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection. J Infect Chemother 2012; 18: 241-6. doi: 10.1007/s10156-012-0397-4
 - 12) Matsumoto T, Hanaki H, Kimura T, Nemoto M, Higashihara M, Yokota H, et al: Clinical efficacy and safety of arbekacin sulfate in patients with MRSA sepsis or pneumonia: a multi-institutional study. J Infect Chemother 2013; 19: 128-37. doi: 10.1007/s10156-012-0519-z
 - 13) Oda K, Fujii S, Yamamoto T, Mayumi T, Takesue Y: Evaluation of once-daily dosing and target concentrations in therapeutic drug monitoring for arbekacin: A meta-analysis. J Infect Chemother 2021; 27: 26-31. doi: 10.1016/j.jiac.2020.08.002
 - 14) 山嵜達也: ミトコンドリア遺伝子異常と内耳障害。耳鼻臨床 2011; 104: 533-40

(4) リネゾリド

作用機序

LZD は細菌の 50S リボソームの 23S rRNA に結合し、蛋白合成過程の開始段階に作用し、蛋白合成を阻害する¹⁾。

体内動態・組織移行

点滴静注用剤と経口剤の 2 剤形を有する。経口剤の生物学的利用率はほぼ 100% であり、食事による影響を受けない²⁾。その半減期は約 6 時間である³⁾。投与量はともに 1 回 600 mg の 1 日 2 回投与である。12 歳未満では 1 回 10 mg/kg 8 時間ごとの投与であるが 1 回の投与量が 600 mg を超えないように注意する。

LZD の蛋白結合率は 31% と低く³⁾、良好な組織移行性を示し、組織への移行率(組織/濃度)は気道上皮被覆液(ELF)で 415%⁴⁾、髄液 160%⁵⁾、皮膚(炎症性水疱) 104%⁶⁾、筋肉 94% および骨 60%⁷⁾ である。また、糖尿病患者での炎症皮膚組織への移行性に変化はない⁸⁾。体内動態に影響を示す薬物相互作用として、RFP との併用では、LZD の血漿中濃度が低下するとの報告がある^{9,10)}。LZD は透析膜により 30~50% が除去されることが報告されている¹¹⁾。

安全性

副作用として、血小板減少等の骨髄抑制、可逆的な貧血等が報告されており、投与期間が14日間を超えると血小板減少の頻度が増加することが報告されている^{12,13)}。そのため投与期間中は、週1回程度の血液検査の実施が望ましい。このほか28日を超えて投与した場合視神経障害があらわれることがある¹⁴⁾。また、乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれることがある^{15,16)}。腎機能低下患者では、主要代謝物のAUCが上昇するとの報告がある¹¹⁾。腎機能の低下と血小板減少の発現頻度の間に相関関係が認められた報告^{17,18)}や、腎機能低下時は用量調節を行う必要があるとする報告がある¹⁹⁾。腎機能低下患者への投与にあたっては、副作用の発現について観察を十分に行い、慎重に投与する必要がある。最近では肝機能の低下も血小板減少のリスクであることが報告された^{20,21)}。

セロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、高熱）の発生がまれに報告されている²²⁾。

文 献

- 1) Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miegerville A F, Donnio P Y, Bugnon D, et al: *In vitro* activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 857-64. doi: 10.1093/jac/dkg160
- 2) Peloquin C A, Davies G R: The treatment of tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 110: 1455-66. doi: 10.1002/cpt.2261
- 3) Welshman I R, Sisson T A, Jungbluth G L, Stalker D J, Hopkins N K: Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharm Drug Dispos* 2001; 22: 91-7. doi: 10.1002/bdd.255
- 4) Conte J E Jr, Golden J A, Kipps J, Zurlinden E: Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1475-80. doi: 10.1128/AAC.46.5.1475-1480.2002
- 5) Villani P, Regazzi M B, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al: Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in post-neurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 936-7. doi: 10.1128/AAC.46.3.936-937.2002
- 6) Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R: Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1843-6. doi: 10.1128/AAC.45.6.1843-1846.2001
- 7) Lovering A M, Zhang J, Bannister G C, Lankester B J, Brown J H, Narendra G, et al: Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 73-7. doi: 10.1093/jac/dkf066
- 8) Majcher-Peszynska J, Haase G, Sass M, Mundkowski R, Pietsch A, Klammt S, et al: Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1093-100. doi: 10.1007/s00228-008-0531-5
- 9) Gebhart B C, Barker B C, Markewitz B A: Decreased serum linezolid levels in a critically ill patient receiving concomitant linezolid and rifampin. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 476-9. doi: 10.1592/phco.27.3.476
- 10) Blassmann U, Roehr A C, Frey O R, Koeberer A, Briegel J, Hüge V, et al: Decreased linezolid serum concentrations in three critically ill patients: clinical case studies of a potential drug interaction between linezolid and rifampicin. *Pharmacology* 2016; 98: 51-5. doi: 10.1159/000445194
- 11) Brier M E, Stalker D J, Aronoff G R, Batts D H, Ryan K K, O'Grady M, et al: Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2775-80. doi: 10.1128/AAC.47.9.2775-2780.2003
- 12) Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, et al: Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1867-73. doi: 10.1128/AAC.01185-10
- 13) Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, et al: Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 179-81. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.02.019
- 14) Migliori G B, Eker B, Richardson M D, Sotgiu G, Zellweger J P, Skrahina A, et al: A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009; 34: 387-93. doi: 10.1183/09031936.00009509
- 15) Ozkaya-Parlakay A, Kara A, Celik M, Ozsurekci Y, Karadag Oncel E, Ceyhan M, et al: Early lactic acidosis associated with linezolid therapy in paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 334-6. doi: 10.1016/j.ijantimi-

cag.2014.06.017

- 16) Apodaca A A, Rakita R M: Linezolid-induced lactic acidosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 86-7. doi: 10.1056/NEJM200301023480123
- 17) Wu V C, Wang Y T, Wang C Y, Tsai I J, Wu K D, Hwang J J, et al: High Frequency of Linezolid-Associated Thrombocytopenia and Anemia among Patients with End-Stage Renal Disease. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 66-72. doi: 10.1086/498509
- 18) Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al: Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother* 2011; 17: 382-7. doi: 10.1007/s10156-010-0182-1
- 19) Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, et al: Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 242-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.010
- 20) Zhang S H, Zhu Z Y, Chen Z, Li Y, Zou Y, Yan M, et al: Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid in patients with liver dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e00133-20. doi: 10.1128/AAC.00133-20
- 21) Liao R, Dong Y, Chen L, Wang T, Li H, Dong H: A standard dose of linezolid puts patients with hepatic impairment at risk of overexposure. *Eur J Clin Pharmacol* 2023; 79: 149-57. doi: 10.1007/s00228-022-03427-7
- 22) Butterfield J M, Lawrence K R, Reisman A, Huang D B, Thompson C A, Lodise T P: Comparison of serotonin toxicity with concomitant use of either linezolid or comparators and serotonergic agents: an analysis of Phase III and IV randomized clinical trial data. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 494-502. doi: 10.1093/jac/dkr467

(5) テジゾリド

作用機序

TZDは細菌リボソームの50Sサブユニットの23S rRNA domain Vに1カ所の疎水結合と3カ所の水素結合で結合し、70S開始複合体の形成を阻害することによって翻訳開始反応を抑制し、蛋白合成を阻害する。TZDはLZDよりも結合個所が多いため、耐性菌出現率も抑えられている¹⁻³⁾。

リボソーム遺伝子の変異によるオキサゾリジノン耐性は、一般的にTZD交叉耐性を示す。一方、LZDに耐性を示す *cfr* 遺伝子を有する黄色ブドウ球菌に対して、TZDは良好な抗菌活性を有する^{1,2,4)}。

体内動態・組織移行

プロドラッグであるテジゾリドリン酸エステルが、生体内のホスファターゼにより活性型のTZDに変換される³⁾。点滴静注用剤と経口剤の2剤形を有し、経口剤のバイオアベイラビリティは91.5%である⁵⁾。

健康成人において、テジゾリドリン酸エステル点滴静注後の血漿中TZD濃度は点滴終了時点で C_{max} に達し、半減期は11時間である。経口剤の場合、 T_{max} は約3時間である⁵⁾。効果発現に関しては、AUC/MICに相関する濃度依存的な抗菌薬である⁶⁾。

蛋白結合率は約80%⁷⁾とLZDに比べて高い。組織移行性は良好であり、平均AUC比(組織/血漿濃度)は、皮下脂肪組織で1.08、骨格筋組織で1.22であった⁸⁾。

経口投与後は便中に多くが硫酸抱合体として排泄される。テジゾリドリン酸エステル単回経口後、81.5%が便中、18.0%が尿中に排泄された⁹⁾。

重度腎機能障害患者(血液透析未施行または血液透析施行)へ200 mg単回点滴静注した時腎機能正常対照群と比較してTZDのAUCに臨床的に意味のある変化はみられず、透析前後のTZD投与においてもAUCに変化はみられなかった。以上より腎機能による用量調整は必要ないと考えられている¹⁰⁾。

安全性

国内第III相実薬対照試験におけるテジゾリドリン酸エステルの点滴静注では83例中25例(30.1%)に副作用を認め、主なものはALT上昇4件(4.8%)、AST上昇3件(3.6%)、注射部位紅斑3件(3.6%)等であり、重篤な副作用は認めなかった。また、骨髄抑制に関連する副作用は貧血1例(非重篤)を認めたのみであった^{5,11)}。

本剤と同じオキサゾリジノン系抗菌薬のLZDでは骨髄抑制として血小板減少症の発現頻度が高いが、TZDはその頻度が低いと考えられる¹¹⁾。その違いはTZDの投与量が少ないことや細胞のミトコンドリア分画には安定して存在していないこと等により、ミトコンドリア毒性(蛋白合成阻害)が少ないためだという考察がなされている^{12,13)}。ただし

この現象についてはさらに科学的検証が必要である。

文 献

- 1) Locke J B, Finn J, Hilgers M, Morales G, Rahawi S, G C K, et al: Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the *cfz* methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5337-43. doi: 10.1128/AAC.00663-10
- 2) Shaw K J, Poppe S, Schaadt R, Brown-Driver V, Finn J, Pillar C M, et al: *In Vitro* Activity of TR-700, the Antibacterial Moiety of the Prodrug TR-701, against Linezolid-Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4442-7. doi: 10.1128/AAC.00859-08
- 3) Locke J B, Hilgers M, Shaw K J: Novel ribosomal mutations in *Staphylococcus aureus* strains identified through selection with the oxazolidinones linezolid and torezolid (TR-700). *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5265-74. doi: 10.1128/AAC.00871-09
- 4) Livermore D M, Mushtaq S, Warner M, Woodford N: Activity of oxazolidinone TR-700 against linezolid-susceptible and -resistant staphylococci and enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 713-5. doi: 10.1093/jac/dkp002
- 5) Flanagan S, Fang E, Muñoz K A, Minassian S L, Prokocimer P G: Single- and multiple-dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of tedizolid. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 891-900. doi: 10.1002/phar.1458
- 6) Louie A, Liu W, Kulawy R, Drusano G L: *In vivo* pharmacodynamics of torezolid phosphate (TR-701), a new oxazolidinone antibiotic, against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3453-60. doi: 10.1128/AAC.01565-10
- 7) MSD: シベクトロ錠 200mg, シベクトロ点滴静注用 200mg インタビューフォーム。2018年8月改訂(第2版)
- 8) Sahre M, Sabarinath S, Grant M, Seubert C, Deanda C, Prokocimer P, et al: Skin and soft tissue concentrations of tedizolid (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 51-4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.03.006
- 9) Ong V, Flanagan S, Fang E, Dreskin H J, Locke J B, Bartizal K, et al: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 1275-84. doi: 10.1124/dmd.113.056697
- 10) Flanagan S, Minassian S L, Morris D, Ponnuraj R, Marbury T C, Alcorn H W, et al: Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6471-6. doi: 10.1128/AAC.03431-14
- 11) Mikamo H, Takesue Y, Iwamoto Y, Tanigawa T, Kato M, Tanimura Y, et al: Efficacy, safety and pharmacokinetics of tedizolid versus linezolid in patients with skin and soft tissue infections in Japan - Results of a randomised, multicentre phase 3 study. *J Infect Chemother* 2018; 24: 434-42. doi: 10.1016/j.jiac.2018.01.010
- 12) Flanagan S, McKee E E, Das D, Tulkens P M, Hosako H, Fiedler-Kelly J, et al: Nonclinical and pharmacokinetic assessments to evaluate the potential of tedizolid and linezolid to affect mitochondrial function. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 178-85. doi: 10.1128/AAC.03684-14
- 13) Milosevic T V, Vertenoel G, Payen V L, Sonveaux P, Tulkens P M, Constantinescu S N, et al: Prolonged inhibition and incomplete recovery of mitochondrial function in oxazolidinone-treated megakaryoblastic cell lines. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54: 661-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.07.021

(6) ダプトマイシン

作用機序

保険適用上の使用はMRSAに限られているが、ブドウ球菌属、レンサ球菌、腸球菌、嫌気性グラム陽性球菌等に抗菌力を示す。その作用機序は、細胞膜に結合し、イオンチャネルを形成し、膜電位の脱分極を引き起こすことで細胞内のカリウムイオンを放出させる。これによりDNA、RNA、蛋白質の合成が阻害される¹⁾。

体内動態・組織移行

投与方法は1日1回30分間の点滴静注のほか、短時間かつ少ない液量で投与が可能なボラス投与(緩徐に静脈内注射)も選択できる。

日本人健康成人にDAP 4 mg/kg および6 mg/kg を1日1回30分間で点滴静注した際の最高血中濃度は、それぞれ50~60 μg/mL, 75~85 μg/mL 程度に達し、主に腎から排泄される²⁾。血中半減期は約7~10時間である³⁾。ボラ

ス投与の場合も体内動態に大きな違いはない⁴⁾。一方、小児に対して、敗血症ならびに深在性皮膚感染症等で用いられる1回あたりの投与量は成人用量を超えている¹⁾。小児は成人に比しDAPの半減期が短く、尿中排泄率が高いことが影響している⁵⁾。

DAPの皮膚や骨への組織移行は良好である^{6,7)}。糖尿病患者においても健康人と同様の組織移行が確認されている⁶⁾。ただし、肺サーファクタントと結合する性質があるため、肺炎に対して有効性を期待できない⁸⁾。

安全性

腎機能への安全性は高く、全般的に良好な安全性プロファイルを有する^{4,9,10)}。

骨格筋への影響が知られているため、DAP治療中は週1回以上のCK値のモニタリングを行う⁴⁾。腎機能障害およびHMG-CoA還元酵素阻害薬の前治療または併用した患者ではさらに頻回モニタリングする^{4,11)}。DAP治療中における無症候性CK上昇への対処法として、1日休業期間を設ける治療戦略の検討が試みられている¹²⁾。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、横紋筋融解症、好酸球性肺炎、末梢性ニューロパシー、腎不全、偽膜性大腸炎が報告されている⁴⁾。

文 献

- 1) Heidary M, Khosravi A D, Khoshnood S, Nasiri M J, Soleimani S, Goudarzi M: Daptomycin. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 1-11. doi: 10.1093/jac/dkx349
- 2) Silverman J A, Perlmutter N G, Shapiro H M: Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2538-44. doi: 10.1128/AAC.47.8.2538-2544.2003
- 3) 長谷川節雄, 三木 恵, 温 恵子, 青木郁夫: ダプトマイシン (MK-3009) の第I相単回および反復静脈内投与試験。治療の領域 2011; 27: 2323-36
- 4) MSD: キュビシン静注用 350mg 添付文書。2015年10月改訂 (第5版)
- 5) Durand C, Brueckner A, Sampadian C, Willett K C, Belliveau P: Daptomycin use in pediatric patients. Am J Health Syst Pharm 2014; 71: 1177-82. doi: 10.2146/ajhp130601
- 6) Kim A, Suecof L A, Sutherland C A, Gao L, Kuti J L, Nicolau D P: *In vivo* microdialysis study of the penetration of daptomycin into soft tissues in diabetic versus healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3941-6. doi: 10.1128/AAC.00589-08
- 7) Traummüller F, Schintler M V, Metzler J, Spindel S, Mauric O, Popovic M, et al: Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1252-7. doi: 10.1093/jac/dkq109
- 8) Silverman J A, Mortin L I, Vanpraagh A D, Li T, Alder J: Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact. J Infect Dis 2005; 191: 2149-52. doi: 10.1086/430352
- 9) Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey G R, Abrutyn E, Karchmer A W, Rupp M E, et al: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006; 355: 653-65. doi: 10.1056/NEJMoa053783
- 10) Arbeit R D, Maki D, Tally F P, Campanaro E, Eisenstein B I, Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators: The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004; 38: 1673-81. doi: 10.1086/420818
- 11) Samura M, Hirose N, Kurata T, Takada K, Nagumo F, Koshioka S, et al: Identification of Risk Factors for Daptomycin-associated creatine phosphokinase elevation and development of a risk prediction model for incidence probability. Open Forum Infect Dis 2021; 8: ofab568. doi: 10.1093/ofid/ofab568
- 12) Burdette S D, Oleson F, McDaniel P M, Benziger D, Patel H N: Dosing strategy to allow continued therapy with daptomycin after asymptomatic increases in creatine kinase levels. Am J Health Syst Pharm 2014; 71: 1101-7. doi: 10.2146/ajhp130527

CCQ3. VCMのMICが $>1 \mu\text{g/mL}$ の場合はDAPに変更すべきか

推奨: MRSA菌血症において、VCMのMICが $>1 \mu\text{g/mL}$ の場合、VCM使用例では菌血症の原因となった感染源のリスク評価を行ったうえで、DAPに変更することを弱く推奨する。

推奨の強さ: 弱く推奨する

エビデンス総体の確実性：B（中程度）

Executive summary

1. バンコマイシン（VCM）の最小発育阻止濃度（MIC）が $>1 \mu\text{g}/\text{mL}$ を示す MRSA による菌血症に対して、ダプトマイシン（DAP）は VCM と比べて死亡率が有意に低く [オッズ比（OR）0.53, 95% 信頼区間（CI）0.29~0.98], 治療成功率が有意に高くなる（OR 2.20, 95% CI 1.63~2.96）結果が得られた（エビデンス B）。
2. 感染源別に DAP と VCM の治療成功率を比較すると, low-risk sources 感染症（mortality $<10\%$, カテーテル関連血流感染等が原因）では OR 2.03, 95% CI 0.36~11.52, moderate-risk sources 感染症（mortality 10~20%, 骨関節感染等が原因）では OR 4.40, 95% CI 2.06~9.40, high-risk sources 感染症（mortality $>20\%$, 心内膜炎等）では OR 2.22, 95% CI 0.98~5.04 となり, 感染源により結果が異なった（エビデンス B）。
3. DAP は VCM と比べて CK 上昇の発現率が有意に高くなる結果が得られた（エビデンス A）。
4. DAP 投与期間中, 通常は週 1 回の CK 値モニタリングを, スタチン系薬, 抗ヒスタミン薬との併用, 腎機能障害患者に高用量で投与する等 CK 上昇のリスク因子がある場合は週 2 回の CK 値モニタリングを考慮する（エビデンス B）。

調査方法

設定

P：Patients（患者）：VCM の MIC が $>1 \mu\text{g}/\text{mL}$ を示す MRSA による菌血症患者（18 歳以上）

I：Interventions（介入）：VCM 投与

C：Comparisons（比較対照）：DAP 投与

O：Outcomes（アウトカム）：有効性（死亡率, 治療成功率）, 安全性

探索

2020 年 5 月 12 日までの PubMed, Cochrane Library, Web of Science, ClinicalTrials.gov の各データベースについて, “*Staphylococcus aureus*”, “methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”, “acute bacterial skin and skin structure infection”, “skin and skin structure infection”, “complicated skin and skin structure infection”, “skin and soft tissue infection”, “complicated skin and soft tissue infection”, “uncomplicated skin and soft tissue infection”, “endocarditis”, “infective endocarditis”, “infectious endocarditis”, “bacterial endocarditis”, “bacteremia”, “bacteraemia”, “bacillaemia”, “bacillemia”, “bloodstream infection”, “daptomycin”, “lipopeptide”, “cubicin”, “vancomycin”, “teicoplanin”, “teichomycin”, “teicomycin”, “targocid”, “glycopeptide” で検索した後, 重複論文を除外した。さらに, review や症例報告は除外し, PICO に該当する文献のスクリーニングを実施した。

結果

本 CQ で設定した PICO に該当した論文は RCT 2 報（有効性, 安全性の解析に組み込まれた）, 後ろ向き研究 5 報であった（図 1）。有効性評価には 7 報, 安全性評価には 4 報を用いてメタ解析を実施した。

VCM の MIC が $>1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA による菌血症患者に対して, DAP は VCM と比べて OR 0.53, 95% CI 0.29~0.98 と有意に死亡率を低下させた（図 2）。さらに, DAP は VCM と比べて OR 2.20, 95% CI 1.63~2.96 と有意に治療成功率を上昇させた（図 3）。

感染源別に DAP と VCM の治療成功率を比較した。Low-risk sources 感染症（mortality $<10\%$, カテーテル関連血流感染等が原因）では論文が 1 報しかなくメタ解析は実施できなかったが, その 1 報のみの解析で, DAP は VCM と比べて治療成功率が OR 2.03, 95% CI 0.36~11.52 であった。Moderate-risk sources 感染症（mortality 10~20%, 骨関節感染等が原因）では DAP は VCM と比べて OR 4.40, 95% CI 2.06~9.40 と有意に治療成功率が高かった（図 4a）。High-risk sources 感染症（mortality $>20\%$, 心内膜炎等）では OR 2.22, 95% CI 0.98~5.04 となり, DAP は VCM と比べて, 治療成功率が高い傾向にあった（図 4b）。

一方, DAP は VCM と比べて OR 5.13, 95% CI 1.08~24.37 と CK（Moise 2016 では $>500 \text{ U/L}$, 他の試験は $>1,000 \text{ U/L}$ ）上昇の発現率が有意に高かった（図 5）。

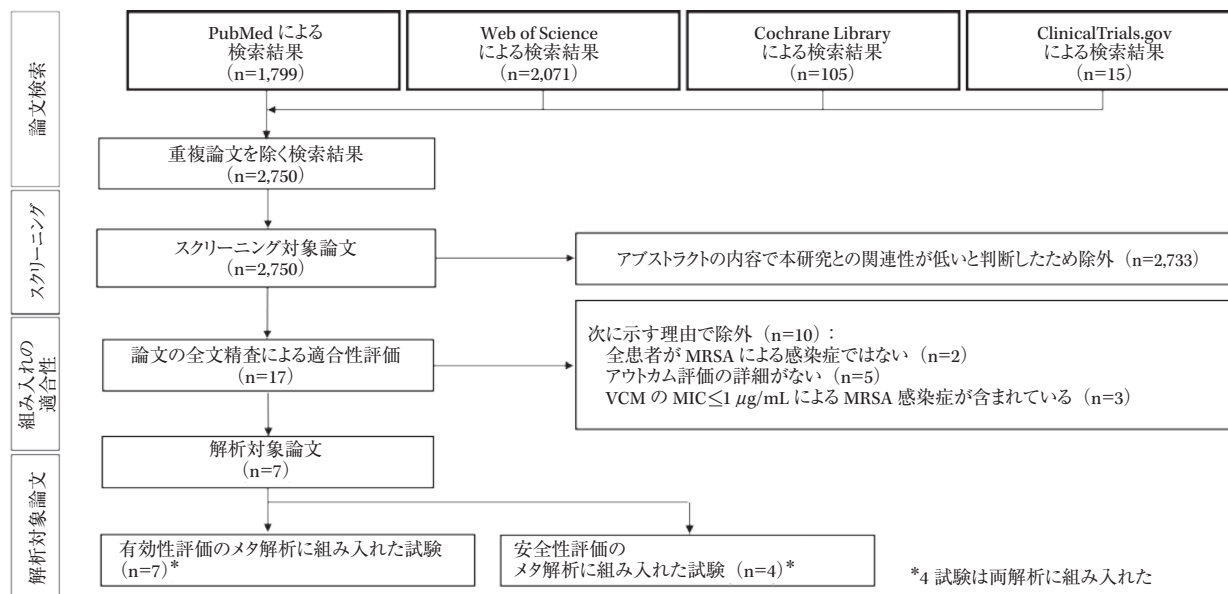


図1. メタ解析に用いる論文選定に関するフローチャート (文献1より引用改変)

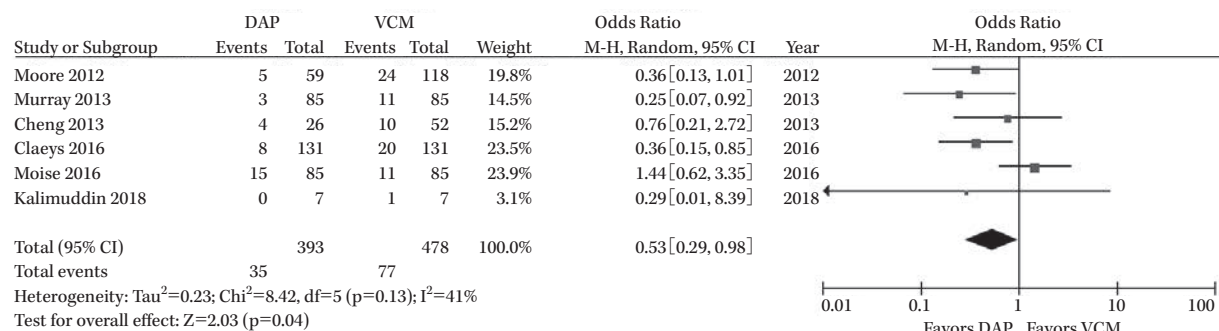


図2. VCM MIC > 1 μg/mLによるMRSA菌血症患者におけるVCMとDAPの死亡率比較 (文献1より引用改変)

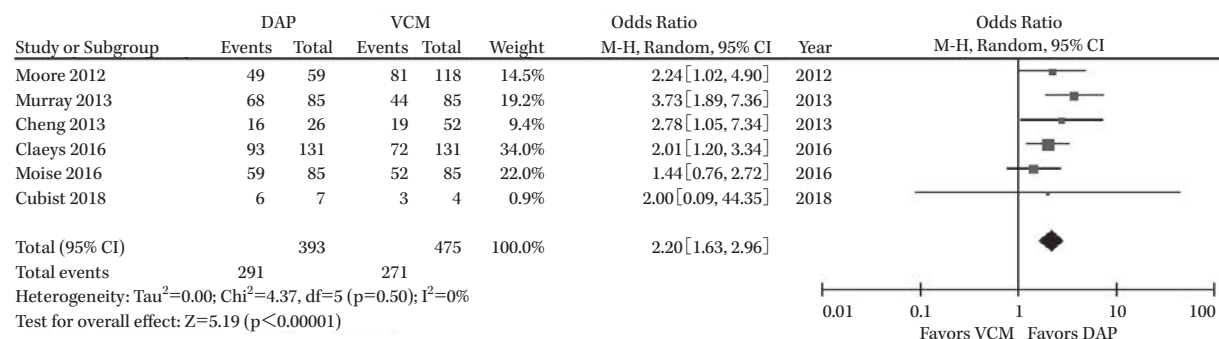
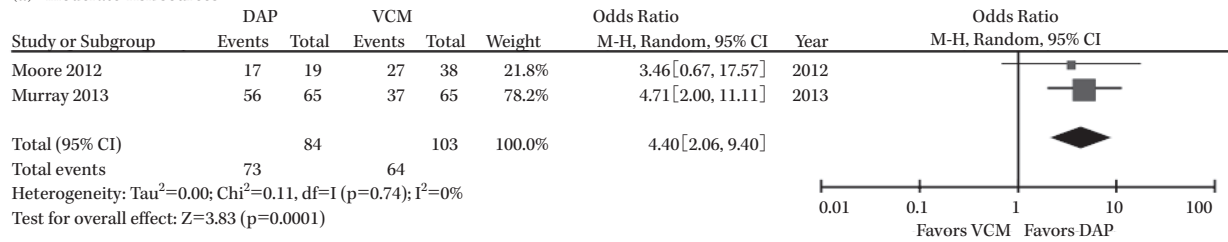


図3. VCM MIC > 1 μg/mLによるMRSA菌血症患者におけるVCMとDAPの治療成功率比較 (文献1より引用改変)

(a) moderate-risk sources



(b) high-risk sources

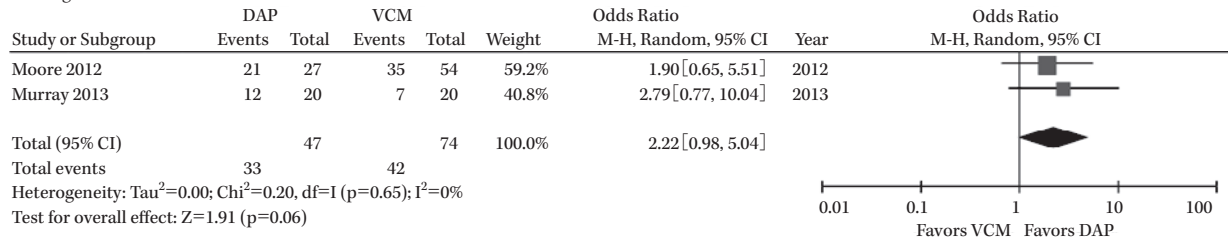


図 4. VCM MIC > 1 μg/mL による MRSA 菌血症患者における感染源別の VCM と DAP の治療成功率比較
(a) moderate-risk sources, (b) high-risk sources (文献 1 より引用改変)

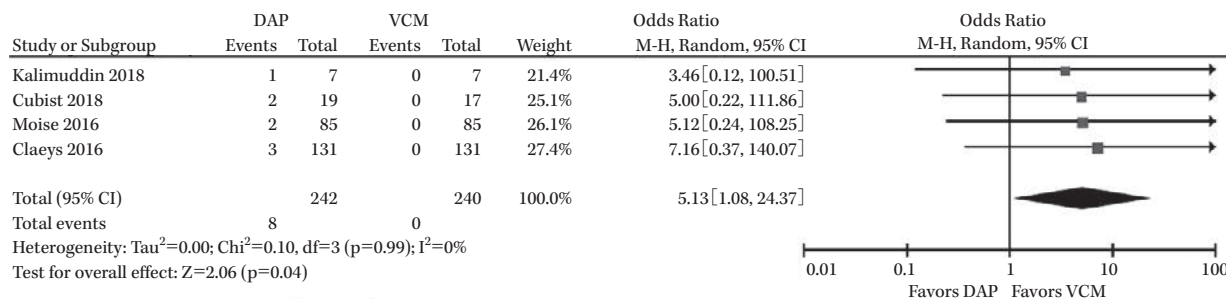


図 5. VCM と DAP の CK 上昇発現率比較 (文献 1 より引用改変)

文 献

- 1) Samura M, Kitahiro Y, Tashiro S, Moriyama H, Hamamura Y, Takahata I, et al: Efficacy and Safety of daptomycin versus vancomycin for bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with vancomycin minimum inhibitory concentration > 1 μg/mL: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceutics* 2022; 14: 714. doi: 10.3390/pharmaceutics14040714

CQ4. DAP の高用量投与 (>6 mg/kg) は必要か

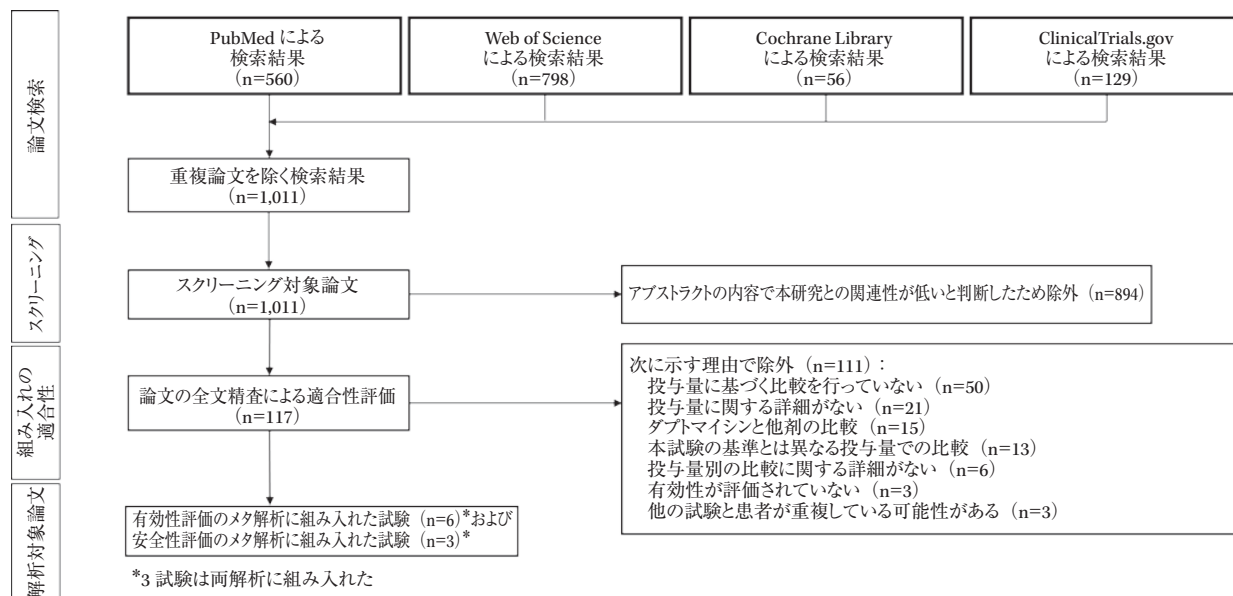
推奨：MRSA を含むブドウ球菌等による菌血症，感染性心内膜炎患者に対して，高用量投与 (>6 mg/kg) は CK 上昇発現率を考慮したうえで，その投与を弱く推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する

エビデンス総体の確実性：B (中程度)

Executive summary

1. 菌血症患者では，標準用量投与群 (4~6 mg/kg) と >6 mg/kg の高用量投与群間では有意な差はないものの標準用量投与群で治療成功率が低くなる傾向が示された (オッズ比 [OR] 0.77, 95% 信頼区間 [CI] 0.57~1.03)。また，標準用量投与群のほうが ≥8 mg/kg の高用量投与群と比べ OR 0.63, 95% CI 0.44~0.92 と治療成功率が有意に低かった (エビデンス B)。
2. 複雑性菌血症および感染性心内膜炎患者では，標準用量投与群 (4~6 mg/kg) のほうが >6 mg/kg の高用量投与群と比べおのおの OR 0.48, 95% CI 0.30~0.76 および OR 0.50, 95% CI 0.30~0.82 と有意に治療成功率が低く，



Samura M, Takada K, Hirose N, et al., Comparison of the efficacy and safety of standard- and high-dose daptomycin: A systematic review and meta-analysis. Copyright © 2023 The Authors. Published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British Pharmacological Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Ltd.

図 1. メタ解析に用いる論文選定に関するフローチャート

≥8 mg/kg 投与群と比較した場合においてもおのおの OR 0.38, 95% CI 0.21~0.69 および OR 0.30, 95% CI 0.15~0.60 と有意に治療成功率が低かった (エビデンス B)。

- 骨髄炎において、標準用量投与群と高用量投与群間で治療成功率に有意な差はなかった (エビデンス B) が、症例数が少なく、異物抜去の有無も不明な症例が多かったためさらなる検討が必要である。
- CK 上昇の発生率は標準用量投与群のほうが高用量投与群と比べ OR 0.42, 95% CI 0.27~0.66 と有意に低かった (エビデンス B)。

調査方法

設定

P : Patients (患者) : MRSA を含むグラム陽性球菌感染症の成人患者

I : Interventions (介入) : DAP の標準用量投与 (4~6 mg/kg)

C : Comparisons (比較対照) : DAP の高用量投与 (>6 mg/kg または ≥8 mg/kg)

O : Outcomes (アウトカム) : DAP の有効性 (菌血症, 複雑性菌血症, 感染性心内膜炎, 骨髄炎), 安全性

探索

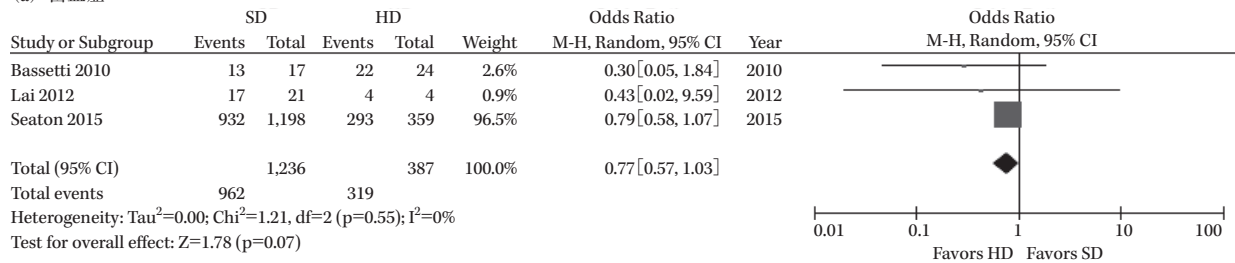
2022年8月8日までの PubMed, Cochrane Library, Web of Science, ClinicalTrials.gov の各データベースについて, “daptomycin”, “dose”, “dosage”, “methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”, “MRSA”, “*Staphylococcus aureus*”, “cubicin outcomes registry and experience”, “CORE”, “European cubicin outcomes registry and experience”, “EU-CORE” で検索した後, 重複論文を除外した。さらに, review や症例報告は除外し, PICO に該当する文献のスクリーニングを実施した¹⁾。

結果

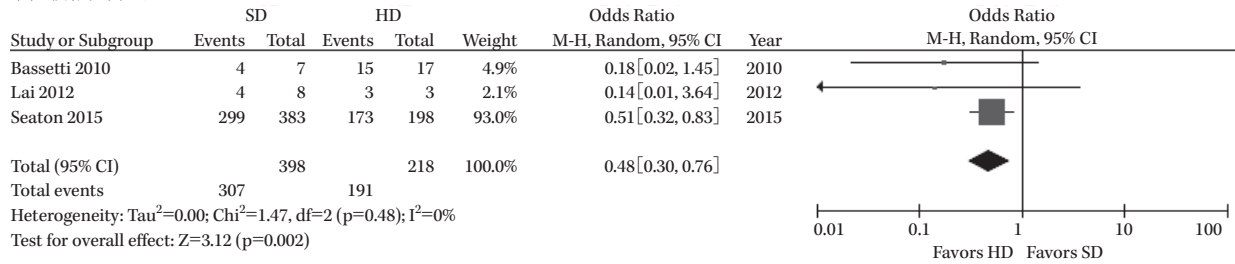
本 CQ で設定した PICO に該当した論文は RCT 1 報 (有効性, 安全性の解析に組み込まれた), 後ろ向き研究 5 報であった (図 1)²⁻⁷⁾。有効性評価には 6 報, 安全性評価には 3 報を用いてメタ解析を実施した。なお, 複雑性感染症には感染性心内膜炎患者, 埋め込み型の人工物のある患者, 遠隔感染巣のある患者を含めた。

図 2 に標準用量投与群 (4~6 mg/kg) と >6 mg/kg の高用量投与群における治療成功率を比較した結果を示す。菌血症では 4~6 mg/kg のほうが >6 mg/kg と比べ OR 0.77, 95% CI 0.57~1.03 と有意差はないものの, 低くなる傾向が示された (図 2a)。複雑性菌血症, 感染性心内膜炎では, 4~6 mg/kg のほうが >6 mg/kg と比べそれぞれ OR 0.48, 95% CI 0.30~0.76, OR 0.50, 95% CI 0.30~0.82 と有意に低かった (図 2b, c)。骨髄炎では, 4~6 mg/kg と >6 mg/kg の両群間において OR 0.87, 95% CI 0.47~1.61 と有意な差はなかった (図 2d)。

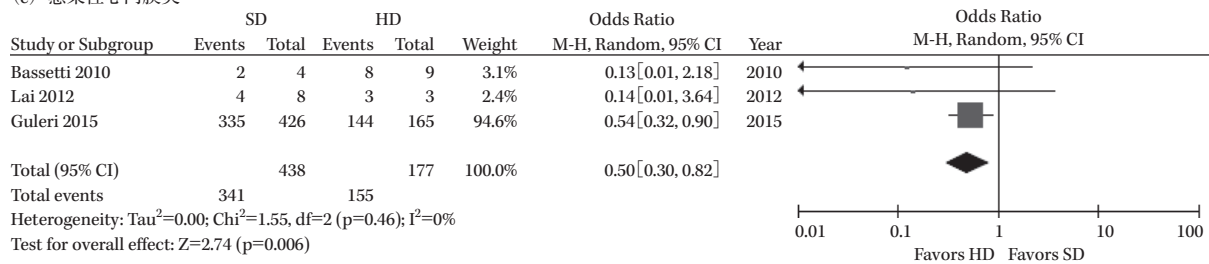
(a) 菌血症



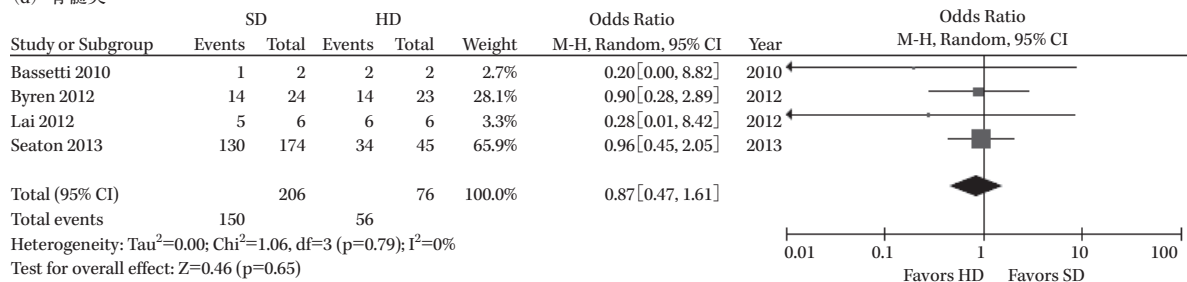
(b) 複雑性菌血症



(c) 感染性心内膜炎



(d) 骨髄炎



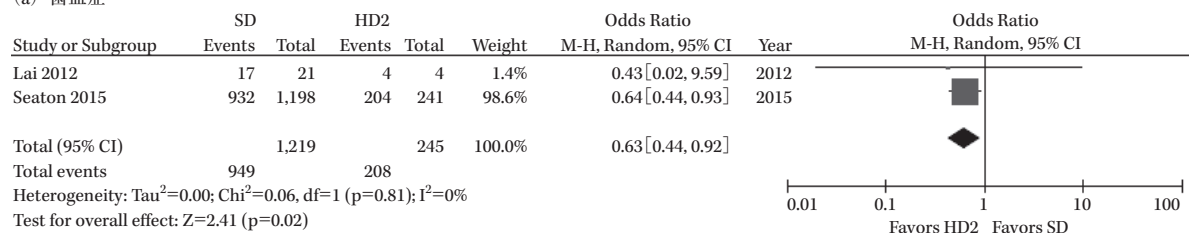
Samura M, Takada K, Hirose N, et al., Comparison of the efficacy and safety of standard- and high-dose daptomycin: A systematic review and meta-analysis. Copyright © 2023 The Authors. Published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British Pharmacological Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Ltd.

図 2. (a) 菌血症, (b) 複雑性菌血症, (c) 感染性心内膜炎, (d) 骨髄炎患者に対する DAP の 4~6 mg/kg と >6 mg/kg 用量における治療成功率比較

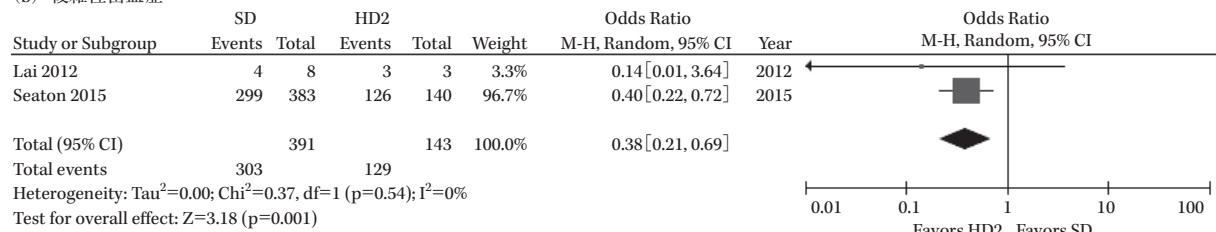
図 3 に標準用量投与群 (4~6 mg/kg) と ≥ 8 mg/kg の高用量投与群における治療成功率を比較した結果を示す。菌血症, 複雑性菌血症, 感染性心内膜炎では, 4~6 mg/kg のほうが ≥ 8 mg/kg と比べそれぞれ OR 0.63, 95% CI 0.44~0.92, OR 0.38, 95% CI 0.21~0.69, OR 0.30, 95% CI 0.15~0.60 と有意に低かった (図 3a, b, c)。骨髄炎では, 4~6 mg/kg と ≥ 8 mg/kg の両群間において OR 1.15, 95% CI 0.54~2.47 と有意な差はなかった (図 3d)。

図 4 に標準用量投与群 (4~6 mg/kg) と >6 mg/kg の高用量投与群における CK 上昇発現率を比較した結果を示す。DAP の 4~6 mg/kg は >6 mg/kg と比べ OR 0.42, 95% CI 0.27~0.66 と CK 上昇の発現率が有意に低かった。

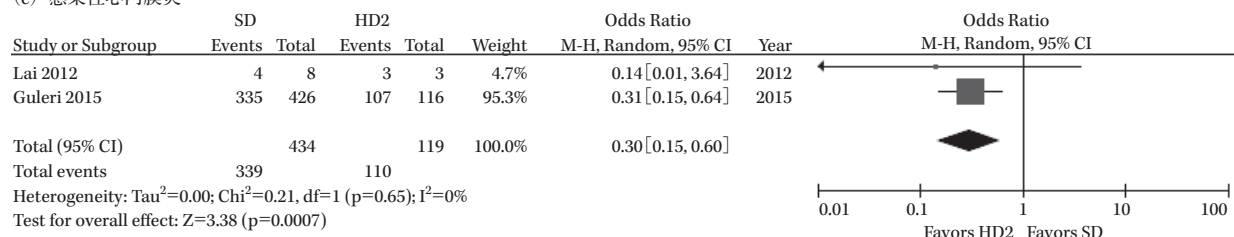
(a) 菌血症



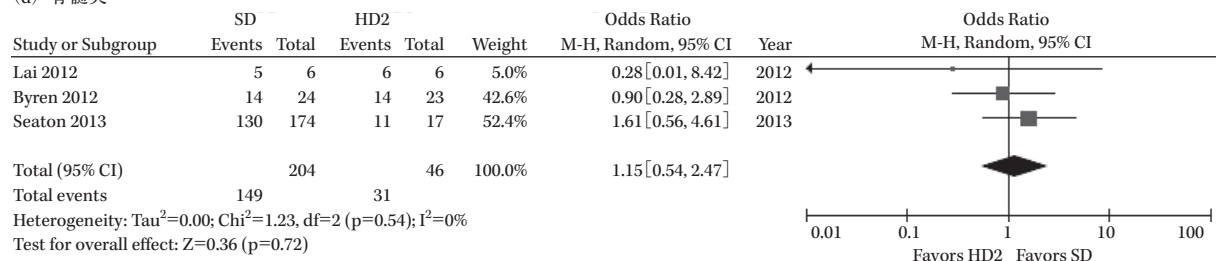
(b) 複雑性菌血症



(c) 感染性心内膜炎

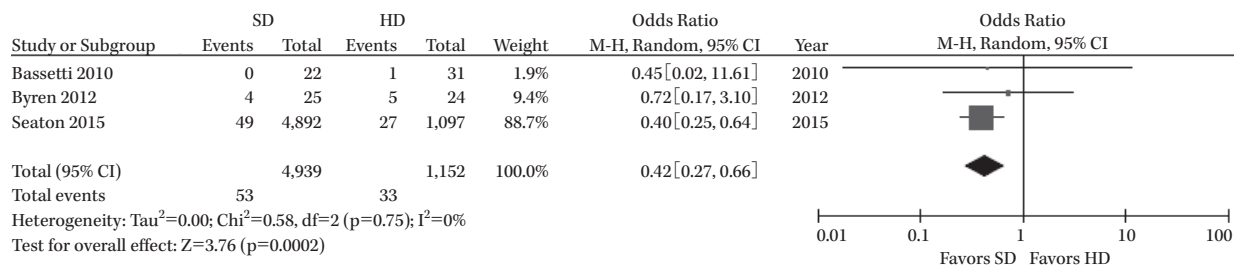


(d) 骨髄炎



Samura M, Takada K, Hirose N, et al., Comparison of the efficacy and safety of standard- and high-dose daptomycin: A systematic review and meta-analysis. Copyright © 2023 The Authors. Published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British Pharmacological Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Ltd.

図3. (a) 菌血症, (b) 複雑性菌血症, (c) 感染性心内膜炎, (d) 骨髄炎患者に対する DAP の 4 ~ 6 mg/kg と ≥8 mg/kg 用量における治療成功率比較



Samura M, Takada K, Hirose N, et al., Comparison of the efficacy and safety of standard- and high-dose daptomycin: A systematic review and meta-analysis. Copyright © 2023 The Authors. Published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British Pharmacological Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Ltd.

図4. DAP の 4 ~ 6 mg/kg と >6 mg/kg 用量における CK 上昇発現率比較

文 献

- 1) Samura M, Takada K, Hirose N, Kurata T, Nagumo F, Uchida M, et al: Comparison of the efficacy and safety of standard- and high-dose daptomycin: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89: 1291-303. doi: 10.1111/bcp.15671
- 2) Bassetti M, Nicco E, Ginocchio F, Ansaldi F, de Florentiis D, Viscoli C: High-dose daptomycin in documented *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 459-61. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.07.011
- 3) Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al: Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5626-32. doi: 10.1128/AAC.00038-12
- 4) Lai C C, Sheng W H, Wang J T, Liao C H, Ho M W, Chen C J, et al: Safety and efficacy of daptomycin for the treatment of hospitalized adult patients in Taiwan with severe staphylococcal infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 45: 52-7. doi: 10.1016/j.jmii.2011.09.018
- 5) Seaton R A, Malizos K N, Viale P, Gargalianos-Kakolyris P, Santantonio T, Petrelli E, et al: Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CORE (SM) database. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1642-9. doi: 10.1093/jac/dkt067
- 6) Seaton R A, Menichetti F, Dalekos G, Beiras-Fernandez A, Nacinovich F, Pathan R, et al: Evaluation of effectiveness and safety of high-dose daptomycin: results from patients included in the European Cubicin[®] Outcomes Registry and experience. *Adv Ther* 2015; 32: 1192-205. doi: 10.1007/s12325-015-0267-4
- 7) Guleri A, Utili R, Dohmen P, Petrosillo N, Piper C, Pathan R, et al: Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from European Cubicin[®] Outcomes Registry and experience (EU-CORE). *Infect Dis Ther* 2015; 4: 283-96. doi: 10.1007/s40121-015-0075-9

V. 疾患別抗 MRSA 薬の選択と使用

1. 呼吸器感染症

Executive summary

診断

- 肺炎患者の胸部 X 線写真で空洞、肺化膿症、膿胸等の壊死性肺炎の所見があれば、原因菌の一つとして MRSA を含めた黄色ブドウ球菌を疑う (B-II)。
- 市中感染型 MRSA (CA-MRSA) による市中肺炎症例にも注意が必要である (C-II)。
- 過去に MRSA の感染歴がある場合、過去 90 日以内に入院での経静脈的抗菌薬投与歴がある場合には MRSA を原因菌の一つとして考慮する (B-II)。
- 品質の良い喀痰や気管内採取痰を用いたグラム染色で、ブドウ球菌が確認され、貪食像が認められた場合には MRSA を原因菌の一つとして疑う (C-II)。
- 呼吸器検体から MRSA が分離されても必ずしも原因菌とはいえない (B-II)。
- MRSA が喀痰から培養され、かつ血液培養が陽性であれば肺炎の原因菌と考えられる (B-II)。

治療

- MRSA 肺炎の治療には、第一選択薬としてリネゾリド (LZD) (A-I) またはバンコマイシン (VCM) (A-I)、テイコプラニン (TEIC) (A-II) を選択し、本ガイドラインの推奨する投与方法で開始する。特定の患者集団に対しては LZD の臨床効果が優れている。
- 第二選択薬としてアルベカシン (ABK) (B-II) も選択される。
- ダプトマイシン (DAP) は MRSA 肺炎に適応がない。
- 慢性気道感染症の二次感染に対しては TEIC のみ保険適用を有する。
- 治療期間は通常は少なくとも 5~7 日以上とし、合併する病態に応じ長期の治療を考慮する (C-III)。
- 肺炎症例の喀痰から MRSA のみが単独で分離された場合には抗 MRSA 薬投与の必要性を検討してもよい (C-II)。

CG5. 肺炎症例の喀痰から MRSA が分離されたら抗 MRSA 薬を投与すべきか

推奨：一律には投与しないことを提案するが、MRSA のみが単独で検出された肺炎では抗 MRSA 薬投与の必要性を検討してもよい。

推奨の強さ：実施しないことを弱く推奨する

エビデンス総体の確実性：D (非常に弱い)

Executive summary

- 肺炎症例の喀痰から MRSA が分離された場合に、抗 MRSA 薬を投与することによる死亡率改善効果は認めなかった (エビデンス D)。
- 観察研究においては、MRSA のみが単独で検出された場合に抗 MRSA 薬が投与されていた (エビデンス C)。

調査方法

設定

P : Patients (患者)

年齢：成人、国籍・人種は問わない

病態：肺炎 (市中肺炎、院内肺炎等問わない)

対象：気道検体から MRSA が検出された患者

I : Interventions (介入)：抗 MRSA 薬投与 (種類は問わない)

C : Comparisons (比較対照)：抗 MRSA 薬非投与

O : Outcomes (アウトカム)

死亡率 重要度 9

有害事象 重要度 5

探索

2021年12月までのPubMed, Cochrane database, 医中誌の各データベースについて, “pneumonia”, “MRSA”, “methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”, “pathogenicity”, “positive culture” で検索した後, “anti-MRSA”, “treatment” で絞り込みを行った。Review や症例報告は除外し, PICO に該当する文献のスクリーニングを実施した。スクリーニング後の論文から, 上記では検索できなかったが PICO に該当する文献を追加した。

結果

肺炎症例の気道検体から MRSA が検出された症例に対し, 抗 MRSA 薬の使用是非について検討した RCT は認めなかった。一方で, MRSA が検出された肺炎症例に対し抗 MRSA 薬の有無を比較した観察研究が 4 篇¹⁻⁴⁾ 検索され, community-acquired pneumonia が 1 篇¹⁾, healthcare-associated pneumonia が 1 篇²⁾, hospital-acquired pneumonia (ventilator-associated pneumonia 含む) が 2 篇^{3,4)} であり, これらを解析対象とした。

これらの論文のうち 2 篇^{1,3)} は抗 MRSA 薬が投与された場合, されなかった場合の予後を比較する研究であり, 残りの 2 篇^{2,4)} は検出された MRSA に対し, 抗 MRSA 薬で病態が改善した群 (真の MRSA 肺炎) と抗 MRSA 薬以外で病態が改善した群 (保菌: colonization) についての観察研究である。それぞれ組入基準は異なるものの, いずれも気道検体から検出された MRSA に対する抗 MRSA 薬の投与有無による経過を比較したものである。

文 献

- 1) Goto A, Komiya K, Yamasue M, Yoshikawa H, Umeki K, Hiramatsu K, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among elderly patients with community-acquired pneumonia. J Infect Chemother 2022; 28: 1138-42. doi: 10.1016/j.jiac.2022.04.012. Epub 2022 Apr 15
- 2) Enomoto Y, Yokomura K, Hasegawa H, Ozawa Y, Matsui T, Suda T: Healthcare-associated pneumonia with positive respiratory methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* culture: Predictors of the true pathogenicity. Geriatr Gerontol Int 2017; 17: 456-62. doi: 10.1111/ggi.12739. Epub 2016 Feb 5
- 3) Sakaguchi M, Shime N, Fujita N, Fujiki S, Hashimoto S: Current problems in the diagnosis and treatment of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. J Anesth 2008; 22: 125-30. doi: 10.1007/s00540-007-0600-4
- 4) Nagaoka K, Yanagihara K, Harada Y, Yamada K, Migiyama Y, Morinaga Y, et al: Predictors of the pathogenicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Respirology 2014; 19: 556-62. doi: 10.1111/resp.12288

CQ6. MRSA 肺炎では LZD を第一選択とすべきか

推奨: MRSA 肺炎では LZD を第一選択とすることを提案する。

推奨の強さ: 弱く推奨する (提案する)

エビデンス総体の確実性: B (中程度)

Executive summary

1. MRSA 肺炎確定例では, リネゾリド (LZD) 投与例はバンコマイシン (VCM) 投与例と比較して死亡率の差はないが, より臨床的改善および微生物学的改善が期待されるため, 第一選択となりうる (エビデンス B)。
2. 実臨床において, LZD 投与例は VCM 投与例と比較して血小板減少に一定の注意が必要であるが, 腎毒性に関する安全性が期待される (エビデンス C)。

調査方法

設定

P: Patients (患者)

年齢: 成人 (日本人以外を含む)

病態: MRSA 肺炎 (市中肺炎, 院内肺炎等問わない)

対象: 唾液, 気管支肺泡洗浄液, または経胸腔吸引検体といった複数検体によって, 確定診断された MRSA 肺炎患者

I: Interventions (介入): LZD 投与

C: Comparisons (比較対照)

VCM 投与例

O: Outcomes (アウトカム)

治療成功率 (死亡率, 臨床的治癒率, 除菌率) 重要度 9

死亡率はあらゆる死因による院内死亡率と定義, 臨床的治癒は画像所見等による肺炎感染の症状および徴候の回復と定義

微生物学的効果は除菌率: MRSA 未検出となった割合と定義

有害事象 (血小板減少症, 腎毒性) 重要度 7

血小板数 (15 万/μL 未満, またはベースライン血小板数から 50% の減少と定義)

腎毒性 (Cr 0.5 mg/mL の増加またはベースラインから 50% の増加と定義)

探索

2019 年 11 月までの EMBASE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) および PubMed の各データベースを 'vancomycin', 'methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*', and 'pneumonia' で検索した。

結果

15 件の研究が選択基準を満たし, メタ解析された¹⁾。内訳は, 下記のとおりである。

- ・ Randomized controlled trial (RCT) 7 件²⁻⁸⁾, cohort study または case-control study (CS) 8 件⁹⁻¹⁶⁾であった。
- ・ 実施地域はアジア 4 件^{2-4, 16)}, 北米 9 件^{2, 3, 5, 9-13, 15)}, 南米 4 件^{2, 3, 5, 9)}, 欧州 3 件^{2, 3, 9)}, アフリカ 2 件^{3, 9)}, オセアニア 2 件^{3, 9)}であった。
- ・ 症例数は 7 件の RCT から 1,239 例, 8 件の CS から 6,125 例の患者データが抽出された。そのうち RCT で VCM 投与患者は 622 例, 一方 LZD 投与患者は 617 例であった。CS では VCM 投与患者は 5,458 例, LZD 投与患者は 667 例であった。
- ・ 肺炎の種類は市中肺炎⁹⁾, 院内肺炎^{2-4, 6, 8, 12, 15)}, 医療・介護関連肺炎^{8, 9)}, 人工呼吸器関連肺炎^{3, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 15)}であった。7 件の RCT のうち 1 研究, 8 件の CS のうちの 5 研究では, VCM のトラフ濃度が報告されていた^{2, 9, 10, 13, 15, 16)}。

文 献

- 1) Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Koizumi Y, Yamagishi Y, et al: Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Glob Antimicrob Resist 2021; 24: 98-105. doi: 10.1016/j.jgar.2020.12.009
- 2) Stevens D L, Herr D, Lampiris H, Hunt J L, Batts D H, Hafkin B: Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 2002; 34: 1481-90. doi: 10.1086/340353
- 3) Wunderink R G, Rello J, Cammarata S K, Croos-Dabrera R V, Kollef M H: Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest 2003; 124: 1789-97. PMID: 14605050
- 4) Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, Sumiyama Y, Odagiri S, Aoki N, et al: Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1361-9. doi: 10.1093/jac/dkm369
- 5) Wunderink R G, Mendelson M H, Somero M S, Fabian T C, May A K, Bhattacharyya H, et al: Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Chest 2008; 134: 1200-7. doi: 10.1378/chest.08-0011
- 6) Bassetti M, Kett D, Puttagunta S, Scerpella E, Biswas P, Huang D: P1536. Linezolid versus vancomycin in the treatment of healthcare-associated pneumonia caused by culture-proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2011; 17 (suppl 4): 439. Posters (clinicalmicrobiologyandinfection.com)
- 7) Shorr A F, Huang D B, Wunderink R G, Chastre J E, Kollef M, Niederman M S: Linezolid vs. vancomycin for ventilator-associated pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: A3931. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A3931
- 8) Wunderink R G, Niederman M S, Kollef M H, Shorr A F, Kunkel M J, Baruch A, et al: Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. Clin Infect Dis 2012; 54: 621-9. doi: 10.1093/cid/cir895
- 9) Kollef K E, Reichley R M, Micek S T, Kollef M H: The modified APACHE II score outperforms CURB65 pneumonia severity score as a predictor of 30-day mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia.

- Chest 2008; 133: 363-9. doi: 10.1378/chest.07-1825
- 10) Chan J D, Pham T N, Wong J, Hessel M, Cuschieri J, Neff M, et al: Clinical outcomes of linezolid vs vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis. J Intensive Care Med 2011; 26: 385-91. doi: 10.1177/0885066610392893
 - 11) Gonzalez R P, Rostas J, Simmons J D, Allen J, Frotan M A, Brevard S B: Improved outcome of ventilator-associated pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a trauma population. Am J Surg 2013; 205: 255-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.10.011
 - 12) Caffrey A R, Morrill H J, Puzniak L A, Laplante K L: Comparative effectiveness of linezolid and vancomycin among a national veterans affairs cohort with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Pharmacotherapy 2014; 34: 473-80. doi: 10.1002/phar.1390
 - 13) Peyrani P, Wiemken T L, Kelley R, Zervos M J, Kett D H, File T M Jr, et al: Higher clinical success in patients with ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with linezolid compared with vancomycin: results from the IMPACT-HAP study. Crit Care 2014; 18: R118. doi: 10.1186/cc13914
 - 14) Kinney J, Pop L, Lowe A: The effect of vancomycin and linezolid on the treatment and outcomes of presumed MRSA pneumonia. Crit Care Med 2015; 43: 114. doi: 10.1097/01.ccm.0000474279.47542.a0
 - 15) Tong M C, Wisniewski C S, Wolf B, Bosso J A: Comparison of linezolid and vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: Institutional Implications. Pharmacotherapy 2016; 36: 731-9. doi: 10.1002/phar.1771
 - 16) Takada H, Hifumi T, Nishimoto N, Kanemura T, Yoshioka H, Okada I, et al: Linezolid versus vancomycin for nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the elderly: A retrospective cohort analysis: Effectiveness of linezolid in the elderly. Am J Emerg Med 2017; 35: 245-8. doi: 10.1016/j.ajem.2016.10.058

2. 菌血症

Executive summary

診断

- 適切な手技によって採取された血液から MRSA が検出された場合に診断する。
- 血液培養からグラム陽性球菌が分離され、ブドウ球菌が疑われる際は、感受性結果が判明するまで、MRSA 菌血症として治療する (A-II)。
- 菌血症患者に対して侵入門戸となる感染部位の検索は重要である (A-II)。

治療

- 非複雑性の成人菌血症患者については、ダプトマイシン (DAP) 6 mg/kg 1日1回 (A-I)、バンコマイシン (VCM) (A-II)、またはリネゾリド (LZD) (B-II) を第一選択薬とし、最低2週間投与する。
- その他テイコプラニン (TEIC)、アルベカシン (ABK) を第二選択薬とする (B-II)。
- カテーテル留置患者では、原則抜去を行う (A-II)。
- 人工物の体内埋め込み症例では、専門医と相談のうえ、除去もしくは交換等を考慮する (A-II)。
- 化膿性病巣のドレナージ、デブリドマンも推奨する (A-II)。
- 感染源を除去できない菌血症については、4~6週間の治療を推奨する (A-II)。
- これらの症例では、バイオフィルムの関与を考慮した治療を検討する (A-II)。
- 菌血症における培養陰性化を確認することが重要である (A-II)。
- 感染症状あるいは培養陽性が持続する症例では、抗菌薬の変更や追加あるいは併用療法を検討する (A-II)。
- 適切な治療がなされても72時間以上発熱が続く際には、複雑性菌血症として対応する (A-II)。
- 複雑性菌血症でDAPを用いる場合、耐性化を抑制し、有効性を高める方法として高用量投与*を考慮する (B-II)。

*保険適応外

CQ7. 血流感染において LZD は第一選択となりうるか

推奨：MRSA 菌血症において、LZD を VCM や DAP と同等の第一選択とすることを弱く推奨する (提案する)。

推奨の強さ：弱く推奨する (提案する)

エビデンス総体の確実性：C (弱い)

Executive summary

- MRSA 菌血症に対するリネゾリド (LZD) 投与例は、バンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC) もしくはダプトマイシン (DAP) 投与例と比較し、全死因死亡率等の治療成功率において非劣性を示す結果であり、第一選択となりうる (エビデンス C)。

調査方法

設定

P：Patients (患者)

年齢：成人 (18歳以上) (日本人以外を含む)

性別：指定なし

病態：MRSA 菌血症

地理的要件：特になし

その他：特になし

対象：血液培養より MRSA が検出同定された MRSA 菌血症患者

I：Interventions (介入)：LZD 投与

C：Comparisons (比較対照)

VCM, TEIC, DAP 投与

O：Outcomes (アウトカム)

①治療成功率 (全死因死亡, 臨床的改善, 微生物学的効果, 90日再入院率, 再燃率, 入院日数) 重要度 9

②有害事象 重要度 7

- ・血小板減少（血小板数が 15 万/ μ L 未満またはベースラインの血小板数から 50% 以上の減少）
- ・腎毒性（Cr 0.3 mg/mL 以上の増加または 7 日以内にベースラインから 50% 以上の増加）
- ・CK 上昇（筋症状あり：正常上限>5 倍もしくは>1,000 U/L，筋症状なし：正常上限>10 倍もしくは>2,000 U/L）
- ・末梢神経障害（薬剤投与中もしくは投与後に末梢神経障害の症状が出現し，当該薬剤以外の原因では説明できない場合）

③コスト（治療費） 重要度 5

LZD の VCM，TEIC もしくは DAP と比較したコスト（治療費）

探索

2023 年 1 月までの PubMed，Web of Science，Cochrane Library，ClinicalTrials.gov および医中誌の各データベースを検索式で検索した¹⁾。

結果

9 件の研究が選択基準を満たし，メタ解析された¹⁾。内訳は，下記のとおりである。

- ・ Randomized controlled trial (RCT) 2 件^{2,3)}，RCT 5 件のプール分析が 1 件⁴⁾，RCT 1 件のサブグループ解析が 1 件⁵⁾，case-control study (CS) 5 件^{6~10)}であった。
- ・実施地域はアジア 5 件^{2~5,8)}，北米 6 件^{2~5,9,10)}，南米 4 件^{2~5)}，欧州 6 件^{2~7)}，アフリカ 2 件^{2,4)}，オセアニア 1 件⁴⁾であった。
- ・症例数は 2 件の RCT から 75 例，1 件の RCT 5 件のプール分析から 73 例，1 件の RCT 1 件のサブグループ解析から 56 例，CS から 5,124 例の患者データが抽出された。そのうち RCT では VCM 投与患者は 40 例，一方 LZD 投与患者は 35 例，RCT 5 件のプール分析では VCM 投与患者は 37 例，LZD 投与患者は 36 例，RCT 1 件のサブグループ解析では VCM 投与患者は 34 例，LZD 投与患者は 22 例であった。CS では，VCM 投与患者は 4,783 例，TEIC 投与患者は 27 例，DAP 投与患者は 114 例，LZD 投与患者は 200 例であった。

文 献

- 1) Kawasuji H, Nagaoka K, Tsuji Y, Kimoto K, Takegoshi Y, Kaneda M, et al: Effectiveness and safety of linezolid versus vancomycin, teicoplanin, or daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* 2023; 12: 697. doi: 10.3390/antibiotics12040697
- 2) Wilcox M H, Tack K J, Bouza E, Herr D L, Ruf B R, Ijzerman M M, et al: Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 203-12. doi: 10.1086/595686
- 3) Wunderink R G, Niederman M S, Kollef M H, Shorr A F, Kunkel M J, Baruch A, et al: Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 621-9. doi: 10.1093/cid/cir895
- 4) Shorr A F, Kunkel M J, Kollef M: Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 923-9. doi: 10.1093/jac/dki355
- 5) Rose H R, Holzman R S, Altman D R, Smyth D S, Wasserman G A, Kafer J M, et al: Cytotoxic virulence predicts mortality in nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2015; 211: 1862-74. doi: 10.1093/infdis/jiu554
- 6) Gómez J, García-Vázquez E, Baños R, Canteras M, Ruiz J, Baños V, et al. Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 239-45. doi: 10.1007/s10096-007-0272-x
- 7) Caffrey A R, Quilliam B J, LaPlante K L: Comparative effectiveness of linezolid and vancomycin among a national cohort of patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4394-400. doi: 10.1128/AAC.00200-10
- 8) Chong Y P, Park K H, Kim E S, Kim M N, Kim S H, Lee S O, et al: Clinical and microbiologic analysis of the risk factors for mortality in patients with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3541-7. doi: 10.1128/AAC.04765-14
- 9) Usery J B, Vo N H, Finch C K, Cleveland K O, Gelfand M S, Self T H: Evaluation of the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med Sci* 2015; 349: 36-41. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000338

- 10) Yeager S D, Oliver J E, Shorman M A, Wright L R, Veve M P: Comparison of linezolid step-down therapy to standard parenteral therapy in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. Int J Antimicrob Agents 2021; 57: 106329. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106329

3. 感染性心内膜炎

Executive summary

診断

1. MRSA 菌血症患者の数%から 20%程度は感染性心内膜炎による可能性があることを認識しておく。
2. 血液培養で MRSA が検出された患者は、心エコー検査（経胸壁）を推奨する（A-III）。
3. 経胸壁心エコー検査で心内膜炎が疑わしい場合や、本症を強く疑うも十分な所見が得られない場合は、診断感度の高い経食道心エコー検査を推奨する（A-II）。
4. 人工弁心内膜炎の診断では ^{18}F -フルオロデオキシグルコース（ ^{18}F -FDG）を用いた ^{18}F -FDG PET/CT*が有用である（B-II）。
5. 中枢神経合併症の診断として、頭部の MRI や CT を撮影する（B-II）。

治療

1. 診断後は、ただちに手術適応の有無を評価する。外科治療を念頭に置いて、内科的治療を併せて行う（A-III）。
2. 本症の診療においてはチーム医療として、関連する複数領域の専門家による連携—endocarditis team が重要である（A-III）。
3. 抗菌薬治療では、第 1 選択薬として、ダプトマイシン（DAP）1 日 1 回（A-I）またはバンコマイシン（VCM）（A-II）を血液培養の陰性化後 4~6 週間投与する。人工弁心内膜炎の場合はより長期間の治療（8 週間）を要する。
4. リネゾリド（LZD）*（B-III）、テイコプラニン（TEIC）*（B-III）は代替薬とする。
5. DAP を選択する場合、8~10 mg/kg の高用量投与*で開始する（B-II）。
6. 抗 MRSA 薬を含む併用療法では、DAP もしくは VCM と β -ラクタム系薬の併用は、症例に応じ行ってもよい（C-II）。自己弁の場合、VCM とゲンタマイシン（GM）の併用は推奨しない（D-II）。
7. 人工弁心内膜炎では、VCM に GM を併用した 2 剤、さらにリファンピシン（RFP）を加えた 3 剤併用療法が行われることがある（C-III）。
8. 効果判定として、抗菌薬治療開始 24~72 時間後に血液培養を行い、菌の陰性化を確認する（A-III）。
9. 緊急性の高い手術適応として、うっ血性心不全の合併、肺高血圧を伴う急性弁逆流、弁輪部膿瘍や仮性大動脈瘤形成、房室伝導障害の出現、持続する菌血症がある（A-II）。サイズ 10 mm 以上の疣腫、塞栓症発症の既往がある場合も速やかに外科手術となる場合が多い（A-III）。
10. 活動性心内膜炎に対する術後の抗菌薬投与期間に関して、明確な推奨期間はない（C-III）。

*保険適応外

4. 皮膚軟部組織感染症

A. 皮膚科領域

Executive summary

診断

1. 皮膚科領域の細菌感染症は、一般に局所の発赤、腫脹、疼痛、熱感があるため、このような症状がある場合は皮膚軟部組織感染症を疑う。
2. β -ラクタム系薬に反応しない皮膚軟部組織感染症は MRSA 感染症を疑う。
3. MRSA は入院患者、過去 1 年以内に入院したことがある患者、過去 4 週間以内に抗菌薬の投与を受けた患者から分離されることが多い。
4. 皮膚科での皮膚軟部組織感染症では、過去 1 年以内に入院したことがある患者から分離された MRSA と、入院歴のない患者から得られた MRSA は、ほぼ市中感染型 MRSA (CA-MRSA) である。
5. MRSA は皮膚に定着することが多いため、皮膚軟部組織感染症の原因菌か定着かの鑑別が重要である。
6. 皮膚科で治療される皮膚軟部組織感染症で、膿瘍を形成する頻度が最も高いのが炎症性粉瘤であるが、炎症性粉瘤から MRSA が分離されることはほとんどない。
7. 褥瘡や皮膚潰瘍からも MRSA が分離されるが、critical colonization のことが多い。
8. 丹毒や蜂窩織炎の細菌培養のためには、病変部位の生検組織片や吸引組織液を検査材料とする。
9. MRSA が血液から分離された場合は、丹毒や蜂窩織炎ではなく、壊死性筋膜炎や深部膿瘍、手術部位感染等の複雑性皮膚軟部組織感染症 (complicated skin and soft tissue infection : cSSTI) となっている可能性が高い。

治療

1. 膿瘍を形成している場合、膿瘍の程度に応じて切開やドレナージが必要である (A-II)。
2. MRSA が定着している場合は、除菌目的での抗菌薬の全身投与は行わない (A-II)。
3. Critical colonization の褥瘡や皮膚潰瘍では、十分な洗浄、外科的デブリドマンや抗菌作用を有する抗潰瘍薬で創面の清浄化を図る (B-III)。
4. 皮膚軟部組織感染症の患者で、創部に発赤、腫脹、疼痛、熱感といった症状があり MRSA が分離された場合は、入院、外来を問わず CA-MRSA の可能性が高いので、内服薬を用いる場合は、スルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤)* (A-II)、ミノサイクリン (MINO) (A-II)、クリンダマイシン (CLDM) (A-II) を投与する。
5. テトラサイクリン系薬は 8 歳未満には、他の薬剤が使用できないか、無効の場合にのみ適用を考慮する。小児（特に歯牙形成期にある 8 歳未満の小児）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがある (D-III)。
6. 伝染性膿痂疹には、2% ムピロシン (MUP) 軟膏 (A-III) が有効であるが、国内では保険適用がなくナジフロキサシン (NDFX) 軟膏、フシジン酸 (FA) 軟膏、オゼノキサシン (OZNX) 油性クリームの外用を行う (B-III)。
7. 全身症状を伴う皮膚軟部組織感染症で、MRSA 感染症が疑われる場合は、ただちに抗 MRSA 薬の投与を行う。この場合はバンコマイシン (VCM) 15~20 mg/kg 1 日 2 回点滴静注 (A-I) か、リネゾリド (LZD) 600 mg を 1 日 2 回経口あるいは点滴静注 (A-I)、ダプトマイシン (DAP) 4 mg/kg を 1 日 1 回点滴静注/静注 (A-I) が推奨される。第二選択にはテイコプラニン (TEIC) (B-II) やアルベカシン (ABK)* (B-II) が用いられる。治療期間は原則 1~2 週間であるが、個々の患者に応じて変更する。
8. テジゾリド (TZD) は LZD と比較し、有意に血小板減少の発現率が低く、嘔気等の胃腸障害発生頻度も低率である (A-I)。LZD が血小板減少のリスクで使用しにくい場合には、TZD の使用も考慮する (A-I)。

*保険適応外

注) ST 合剤は国内では、適応菌種としてブドウ球菌が含まれていない。また皮膚軟部組織感染症や伝染性膿痂疹の適応症も取得していない。

注) VCM は国内では、皮膚科領域では「外傷・熱傷および手術創等の二次感染」にしか保険適用はない。

B. 外傷・熱傷・手術創の二次感染等

Executive summary

診断

1. 複雑性皮膚軟部組織感染症 (complicated skin and soft tissue infection : cSSTI) は皮下組織深部に広がる膿瘍、潰瘍感染、外傷に伴う感染、熱傷部感染、糖尿病性足感染、切開創の手術部位感染 (surgical site infection : SSI) が含まれる。本章では切開創の SSI を中心に記載する。
2. SSI の診断は術後 5 日目以降の発熱、末梢白血球数、CRP 上昇等があれば創部の観察を行い、切開部の発赤、硬結があれば SSI を疑う (B-III)。
3. 膿が得られればグラム染色、培養、感受性検査を行う (A-II)。
4. 手術後 48 時間以内は壊死性筋膜炎も疑う。

治療

1. 膿瘍に対しては、切開、ドレナージを行う。SSI では縫合創を開放し、ドレナージを行う (A-II)。
2. SSI における抗菌薬投与の適応は 38℃ 以上、白血球数 $\geq 12,000/\mu\text{L}$ 、発赤、硬結、腫脹が $\geq 75 \text{ cm}^2$ 、紅斑や硬結の広がりが創縁より $\geq 5 \text{ cm}$ 、皮膚の壊死がみられる時である (B-II)。
3. 切開創 SSI ではドレナージが適切に行われた場合は通常、抗菌薬は 1~2 日間投与する。ただし、重症度を鑑み、さらなる延長も行う (B-I)。
4. 抗菌薬はバンコマイシン (VCM) の点滴静注 (A-I)、リネゾリド (LZD) の経口または点滴静注 (A-I)、テジゾリド (TZD) の経口または点滴静注 (A-I)、ダプトマイシン (DAP) の点滴静注 1 日 1 回 (A-I) を選択する。
5. 投与量は VCM : 初回のみ 25~30 mg/kg (腎機能の中等度以上低下がなければ loading dose として初回のみ 30 mg/kg の負荷投与を行う)、以後は 15~20 mg/kg を 1 日 2 回 (B-I)、LZD : 600 mg を経口または点滴静注で 1 日 2 回 (A-I)、TZD 200 mg を経口または点滴静注で 1 日 1 回 (A-I)、DAP 4 mg/kg/日の点滴静注 1 日 1 回 (A-I)。VCM、LZD、DAP は腎機能により調整が必要である。
6. テイコプラニン (TEIC) (B-II)、アルベカシン (ABK) (B-III)* は代替薬とする。
7. オキサゾリジノン系薬の長期使用が見込まれる場合や血小板数の低下のリスクを有する場合は LZD より TZD を選択する (B-II)。
8. ① Sepsis/septic shock, ② 壊死性筋膜炎, ③ 重症熱傷, ④ 骨髄炎合併の際に DAP, LZD を選択する。TZD ではさらなる臨床評価が必要である (B-III)。その際 DAP は 6~8 mg/kg/日の高用量* を考慮する (B-II)。菌血症、化膿性脊椎炎を伴う cSSTI ではそれらの項に従って治療を行う。
9. LZD, TZD は経口薬への step down も行う (A-II)。

*保険適応外

5. 腹腔内感染症

Executive summary

診 断

1. 市中での community-associated MRSA (CA-MRSA) 感染症（皮膚軟部組織等）が問題となっているが、腹腔内感染症（IAI）においては MRSA 等の黄色ブドウ球菌が原因菌となることは依然まれである。MRSA による IAI は主として術後感染として発症する。
2. 第3病日以降にドレーン排液から MRSA が検出された場合は定着（colonization）との鑑別が必要である。

治 療

1. 抗菌薬治療に加え、感染巣のドレナージによる適切な感染源のコントロールが、複雑性 IAI 例で必要である (A-I)。
2. IAI における抗菌薬投与ルートに関しては、注射用抗菌薬が強く推奨される (A-II)。早期退院目的で、初期注射用抗菌薬から経口薬への変更も考慮する (B-III)。
3. MRSA による IAI を対象とした比較試験は行われておらず、抗菌薬選択に関する根拠となる成績は限られている。第一選択薬としては注射用バンコマイシン (VCM) が推奨される (A-II)。
4. 抗菌薬治療期間は、もし適切なドレナージが行われていれば4~7日とする (B-II)。

6. 骨・関節感染症

Executive summary

A. 化膿性骨髄炎

診断

1. 臨床所見，血液検査での炎症所見，画像所見による。
2. MRI は早期診断に有用である。
3. 無菌的な手法で感染部位から採取した培養結果は診断に重要である。
4. 血行性骨髄炎では血液培養は診断に重要である。

治療

1. 膿瘍や血行が途絶した腐骨を形成した場合は，抗菌薬の投与のみで治癒することは困難である (A-III)。
2. MRSA 骨髄炎に対する点滴加療ではバンコマイシン (VCM)，ダプトマイシン (DAP)* (1 回 6～8 mg/kg 1 日 1 回)，リネゾリド (LZD)*，テジグリド (TZD)*，テイコプラニン (TEIC)*のいずれかを用いる (B-III)。
3. VCM, DAP*, TEIC*についてはより高用量を用いたほうがよいとする意見がある (B-II)。
4. 投与期間は，手術の有無，臨床経過により異なる。MRSA 骨髄炎の場合の投与期間について十分なエビデンスはないが，一般的な骨髄炎治療での投与期間より長くしたほうがよいと考えられている (B-III)。
5. リファンピシン (RFP)*に対する MRSA の感受性は通常良好である。また，抗 MRSA 薬と RFP*を併用したほうがよいとする報告がある (B-III)。
6. 病巣搔爬後の死腔をコントロールすることが重要である。持続洗浄療法，骨セメントに抗菌薬を含有させて徐放させる抗菌薬含有セメントビーズやセメントスプレーは，補助療法として有用である可能性がある (B-II)。セメントの強度の点から粉末で，熱に対する安定性のある抗菌薬が選択される。MRSA に対しては VCM*が使用されることが多い。

*保険適応外

B. 化膿性関節炎

診断

1. 臨床所見，血液検査での炎症所見，画像所見による。
2. MRI は早期診断に有用である。
3. 関節組織は無菌組織であり，関節液培養の結果は診断に重要である。

治療

1. 診断確定後，できるだけ早期に外科的に洗浄するが，進行した場合は滑膜切除も必要となる (B-II)。関節鏡が可能な部位では鏡視下に行う場合もある。
2. 抗菌薬の滑膜や関節液への移行性は比較的良好である。抗菌薬の選択・投与方法は化膿性骨髄炎の項に準ずる。
3. 抗菌薬の投与期間は，感染が骨組織まで波及し骨髄炎を併発したか否かにより異なる。骨髄炎まで進展しなかった場合は 3～4 週間の投与，骨髄炎が併発した場合は化膿性骨髄炎の項に準じ，より長期の投与が必要である (B-III)。

C. 骨・関節のインプラント感染

診断

1. 人工関節周囲感染については，現在のところ Musculoskeletal Infection Society の periprosthetic joint infection (PJI) 診断基準を推奨する。
2. 人工関節周囲に液体が貯留している場合は，穿刺にて検体を採取することが重要である。
3. 血液培養が診断に有用な場合がある。

治療

1. 人工関節にゆるみのない，発症後比較的早期の場合は，DAIR (debridement, antibiotics, and implant retention)，交換可能なモジュラー・コンポーネントの交換は試みてよい術式である (B-II)。
2. 抗菌薬の選択・投与方法は化膿性骨髄炎の項に準ずる (B-III)。

- 人工関節を温存した場合の抗菌薬の投与期間に関して、明確な基準はない。静脈内投与と経口抗菌薬を合わせた投与期間として人工股関節で3カ月、人工膝関節で6カ月間投与を推奨する専門家の意見もある（B-III）。
- これらの治療により感染が鎮静化しない場合、人工関節にゆるみのある場合、抜去しなければ十分なデブリドマンが期待できない場合等は人工関節を抜去することを考慮する（A-III）。

CQ8. 整形外科手術でバンコマイシンパウダーの局所散布は SSI 予防に有効か

推奨：整形外科手術で surgical site infection（SSI）予防を目的としたルーチンの局所 VCM 散布を実施しないことを弱く推奨する。

推奨の強さ：実施しないことを弱く推奨する

エビデンス総体の確実性：D（非常に弱い）

Executive summary

- 整形外科手術で surgical site infection（SSI）予防を目的とした局所バンコマイシン（VCM）散布*は、全 SSI の予防効果を認めない（エビデンス D）。
 - 整形外科手術でインプラントを用いる手術でも、SSI 予防を目的とした局所 VCM 散布*は SSI 予防効果が認められない（エビデンス D）。
 - 整形外科手術で SSI 予防を目的とした局所 VCM 散布*は、グラム陽性球菌（GPC）に伴う SSI を予防する可能性はある（エビデンス C）。
 - 整形外科手術で SSI 予防を目的とした局所 VCM 散布*の、MRSA-SSI 予防効果は明らかでない（エビデンス D）。
- *保険適応外

システマティックレビュー、メタ解析

局所 VCM 散布*に関するこれまでのシステマティックレビュー、メタ解析では、randomized controlled trial（RCT）と観察研究を統合した結果が報告され、それが limitation となっている。そのため、エビデンスの確実性から本レビューでは RCT のみを対象にすることとした。

調査方法

設定

P：Patients（患者）；整形外科関連手術（主に脊椎、骨折、人工関節）

I：Interventions（介入）；局所 VCM 散布*（パウダー）使用

C：Comparisons（比較対照）；その他の抗菌薬パウダー（Placebo）

もしくは抗菌薬パウダーなし

O：Outcomes（アウトカム）

Primary outcome

①全手術部位感染（SSI） 重要性 8 点

②深部手術部位感染（Deep SSI） 重要性 8 点

Secondary outcome

③原因菌ごとの手術部位感染

GPC による SSI 重要性 6 点

MRSA による SSI 重要性 6 点

グラム陰性桿菌（GNR）による SSI 重要性 6 点

④有害事象 重要性 6 点

探索

2022 年 7 月までの PubMed のデータベースを下記検索式で検索した。（“spine” [MeSH Terms] OR “spinal fusion” [MeSH Terms] OR “spinal” [Title/Abstract] OR “spine” [Title/Abstract] OR “arthroplasty, replacement” [MeSH Terms] OR (“joint prosthesis” [MeSH Terms] OR “arthroplasty, replacement” [MeSH Terms]) OR “replacement” [Title/Abstract] OR “arthroplasty” [Title/Abstract] OR “prosthesis” [Title/Abstract] OR “THA” [Title/Abstract] OR “TKA” [Title/Abstract] OR “hip replacement” [Title/Abstract] OR “hip arthroplasty” [Title/Abstract] OR “knee replacement” [Title/Abstract] OR “knee arthroplasty” [Title/Abstract] OR “fractures, bone” [MeSH Terms]

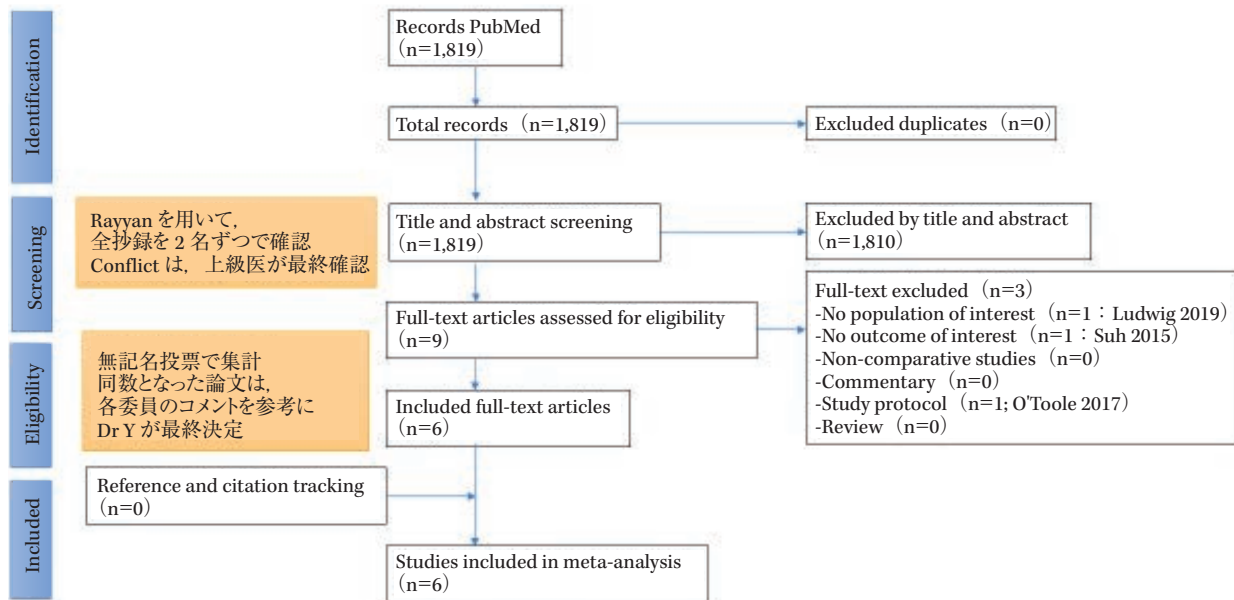


図1. 文献選択の流れを表す PRISMA flow diagram

OR “fracture fixation” [MeSH Terms] OR “fixation*” [Title/Abstract] OR “fracture*” [Title/Abstract] OR “arthrodesis” [MeSH Terms] OR “arthrodesis” [Title/Abstract] OR “osteotomy” [MeSH Terms] OR “osteotom*” [Title/Abstract] AND (“vancomycin” [MeSH Terms] OR “vancomycin” [Title/Abstract])

結果

1) 文献の選択

1,819 件の文献が検出され、2 名で Rayyan を用いてタイトルと抄録を確認した。1,810 件の文献が除外され、残った 9 つの文献について全文確認を行い¹⁻⁹⁾、3 文献が除外された⁷⁻⁹⁾。判断に迷う文献は、すべての過程で上級医を含めた 3 名で議論し確定した (図 1)。6 件の研究が選択基準を満たし、メタ解析された¹⁻⁶⁾。

RCT 6 件のうち Takeuchi らの 1 件⁵⁾でコントロール群としてアンピシリン・パウダーが局所散布されていたため、感度解析で除外する方針とした。残りの 5 件^{1-4,6)}は、コントロール群で抗菌薬の局所散布は行われていなかった。実施地域がアジア 5 件 (インド 1 件¹⁾、日本 1 件⁵⁾、タイ 1 件³⁾、イラン 2 件^{2,4)}、北米 1 件⁶⁾、南米 0 件、欧州 0 件、アフリカ 0 件、オセアニア 0 件であった。症例数は、6 件の RCT から 3,272 例の患者データが抽出された。そのうち局所 VCM 散布*投与患者群 1,675 例、コントロール群 1,597 例であった。コントロール群のうち、アンピシリン・パウダーを投与された患者は 114 例であった。

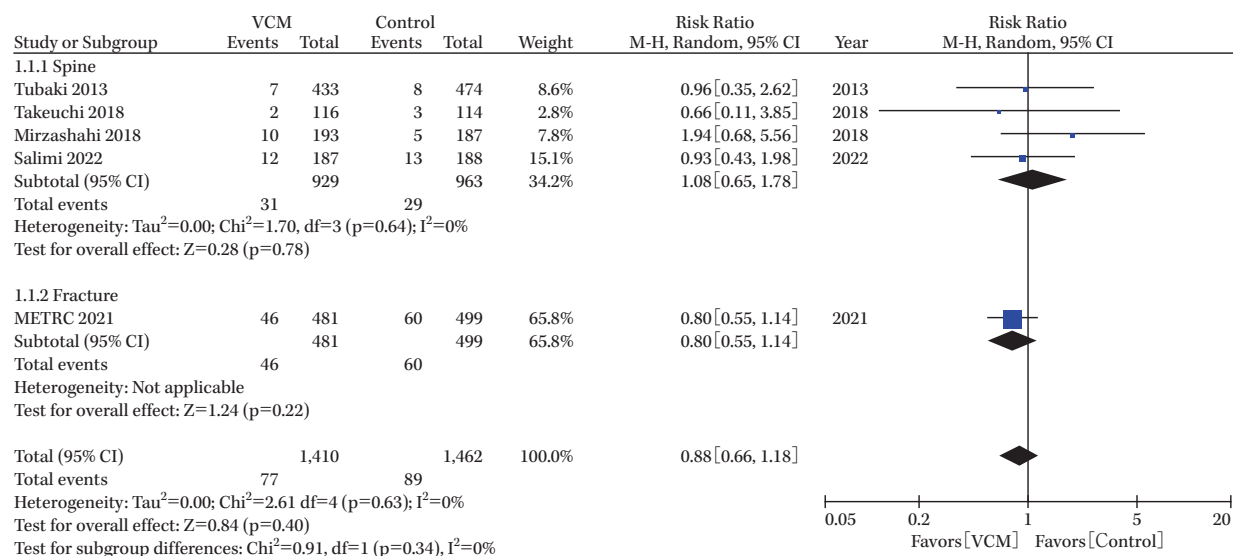
術式は脊椎手術が 5 RCT¹⁻⁵⁾ (合計 2,292 例、脊椎インプラント使用 1,469 例、インプラント未使用 823 例)、下肢の骨折手術が 1 RCT⁶⁾ (合計 980 例、全例でインプラント使用) であった。局所散布された VCM の量は 1~2 g であった。投与方法は研究により異なっていた。SSI 診断基準は、4 件の RCT^{2,3,5,6)}で CDC の SSI 定義が用いられており最多であった。2 件の RCT^{1,4)}は、SSI 定義が明確に記されていない。1 件の RCT³⁾で、深部 SSI のみの報告となっており、全 SSI が不明であった。いずれの研究も、再手術の件数、VCM の血中濃度は報告されていない。

2) 全 SSI の予防効果

5 件の RCT から抽出した全 SSI は、局所 VCM 散布*とコントロール群に有意差を認めなかった (RR=0.88, [95% CI: 0.66~1.18, p=0.40; I²=0%], 図 2A)。本傾向は、術式ごとの解析でも、Takeuchi の研究⁵⁾を除外した感度分析でも同様であった (図 2D)。また、インプラントの使用有無で解析しても有意差はなく (インプラントあり: RR=0.82, [95% CI: 0.59~1.14, p=0.24; I²=0%], インプラントなし: RR=1.19, [95% CI: 0.60~2.36, p=0.63; I²=0%], 図 2B)、脊椎手術に限定した解析でもインプラントの使用有無にかかわらず有意差はなかった (インプラントあり: RR=0.95, [95% CI: 0.45~1.99, p=0.88; I²=0%], インプラントなし: RR=1.19, [95% CI: 0.60~2.36, p=0.66; I²=0%], 図 2C)。

3) 深部 SSI の予防効果

6 件の RCT から抽出した深部 SSI では、局所 VCM 散布*とコントロール群に有意差は示されなかった (RR=0.86, [95% CI: 0.61~1.20, p=0.37; I²=0%], 図 3)。Takeuchi ら⁵⁾の研究を除外した感度分析でも同様の結果であった



Risk of bias domains

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
	METRC 2021	+	-	-	+	+
Salimi 2022	-	-	+	X	-	X
Takeuchi 2018	+	+	+	+	+	+
Mirzashahi 2018	-	X	X	X	-	X
Tubaki 2013	-	X	X	X	-	X

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

X High

- Some concerns

+

図 2A. 局所 VCM 散布*を投与した手術の全 SSI のリスク比を示すフォレストプロットとバイアスリスク (CI=信頼区間, RCT=ランダム化比較試験, RR=リスク比, VCM=バンコマイシン)

(RR=0.91, 95% CI 0.61~1.25, p=0.64)。

4) GPC による SSI の予防効果

5 件の RCT から抽出した SSI では、局所 VCM 散布*群で有意に SSI リスクが低下していた (RR=0.53, [95% CI : 0.33~0.85, p=0.008 ; I²=0%], 図 4)。本傾向は、Takeuchi らの研究を除いた感度分析でも同様であった (RR=0.52, [95% CI : 0.32~0.85, p=0.009 ; I²=0%])。本解析では、局所 VCM 散布*の GPC SSI 予防効果は統計学的に有意であったが、summary of findings を作成した場合の certainty assessment で “imprecision” と “risk of bias” は very serious であった。そのため、GRADE 評価を行った場合のエビデンスレベルは very low に該当する。しかし、他の有意差のない項目と差別化する必要があるとの委員会での見解から、本ガイドラインでのエビデンスレベルは low にすることとなった。

5) MRSA SSI の予防効果

2 件の RCT から抽出した SSI では、局所 VCM 散布*群とコントロール群に有意差は示されなかった (RR=0.33, [95% CI : 0.03~3.11, p=0.33 ; I²=0%], 図 5)。本傾向は、Takeuchi らの研究を除いた感度分析でも同様であった (RR=0.32, [95% CI : 0.01~7.88, p=0.49 ; I²=Not applicable])。

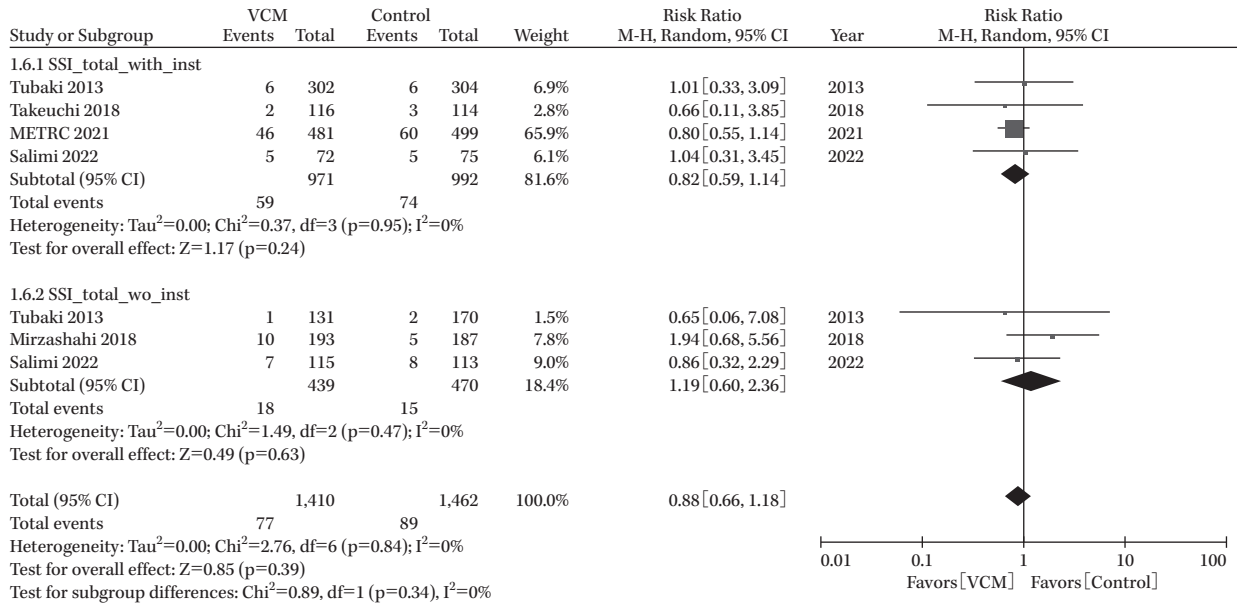


図 2B. インプラントの有無による SSI リスク比を示すフォレストプロット

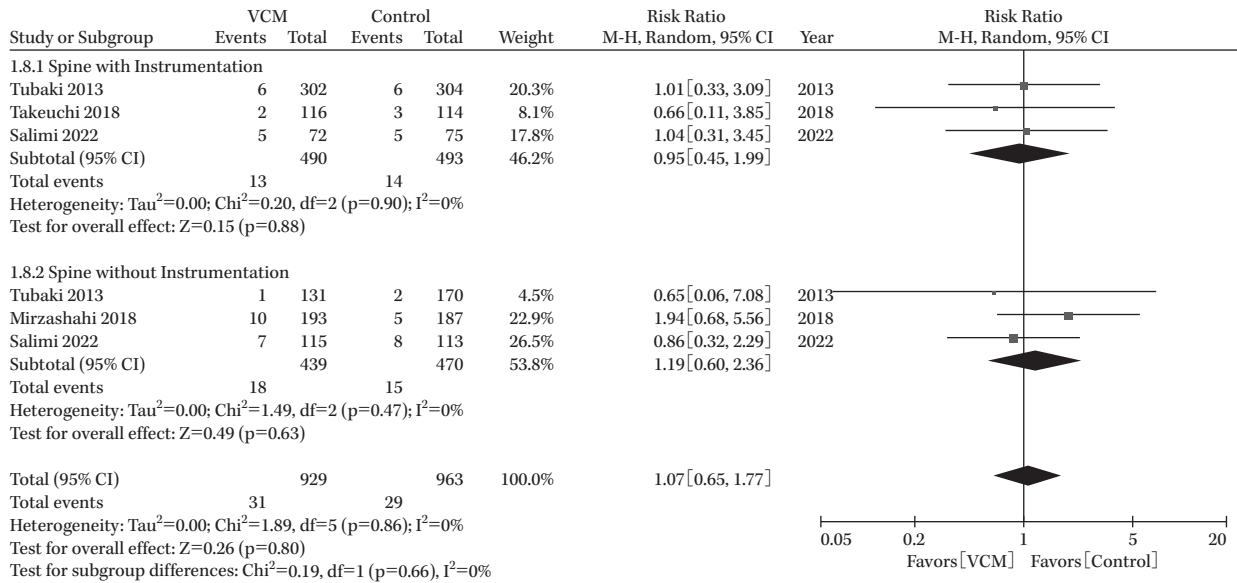


図 2C. 脊椎手術におけるインプラントの有無による SSI リスク比を示すフォレストプロット

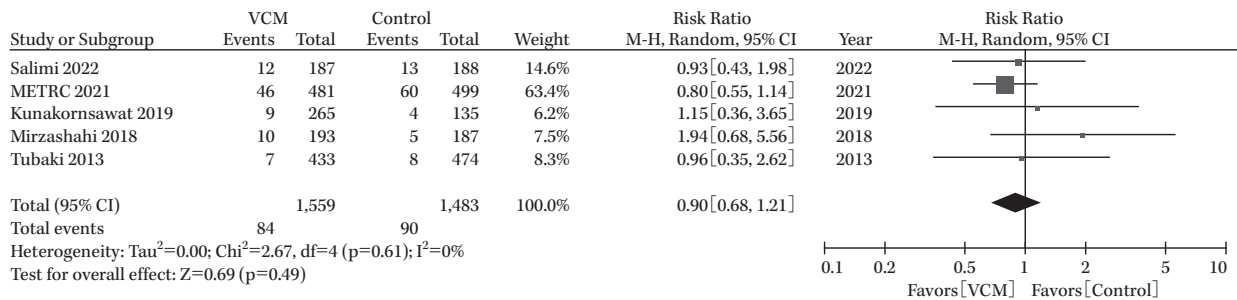
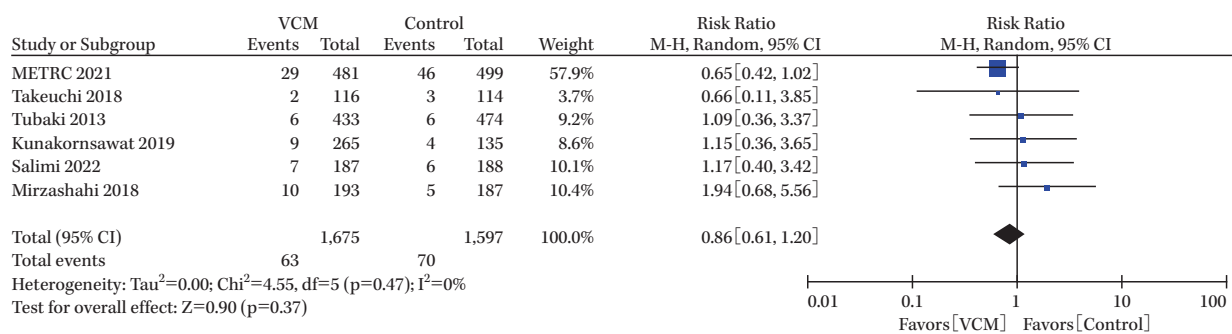


図 2D. Takeuchi ら⁹⁾の報告を除外した全 SSI リスク比を示すフォレストプロット



Study	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
METRC 2021	+	-	-	+	+	-
Salimi 2022	-	-	+	X	-	X
Kunakornsawat 2019	+	+	+	+	-	-
Takeuchi 2018	+	+	+	+	-	-
Mirzashahi 2018	-	X	X	+	-	X
Tubaki 2013	-	X	X	X	-	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

図 3. 深部 SSI のリスク比を示すフォレストプロットとバイアスリスク (CI = 信頼区間, RCT = ランダム化比較試験, RR = リスク比, VCM = バンコマイシン)

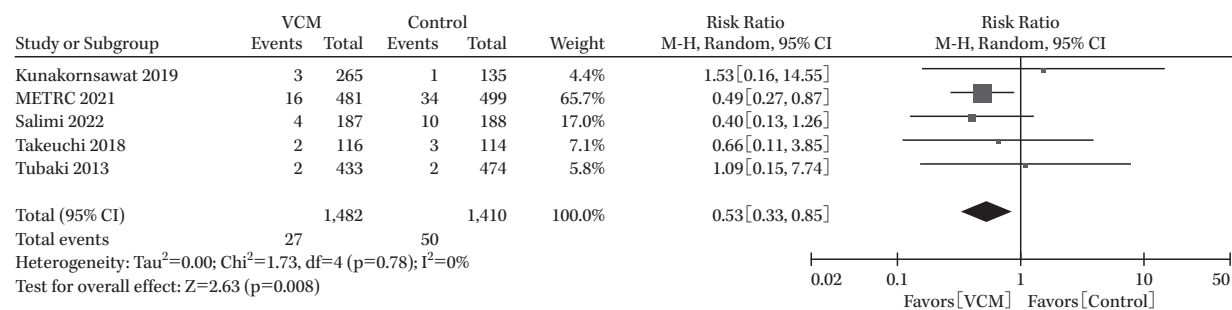


図 4. グラム陽性球菌による SSI のリスク比を示すフォレストプロット (CI = 信頼区間, RCT = ランダム化比較試験, RR = リスク比, VCM = バンコマイシン)

6) GNR による SSI の予防効果

5 件の RCT から抽出した SSI では、局所 VCM 散布*群とコントロール群に有意差は示されなかった (RR = 1.58, [95% CI : 0.79~3.15, p = 0.20 ; I² = 0%], 図 6)。

7) 有害事象 (図 7)

4 件の RCT で記載があり、いずれも重篤な有害事象の報告はなかった。骨折を対象とした 1 件の RCT で、創離開 (RR 0.77 ; 95% CI 0.41~1.42) と偽関節 (骨癒合不全) (RR 1.33 ; 95% CI 0.72~2.42) の発生頻度について報告があるが、こちらも局所 VCM 散布*群とコントロール群で有意差を認めなかった。

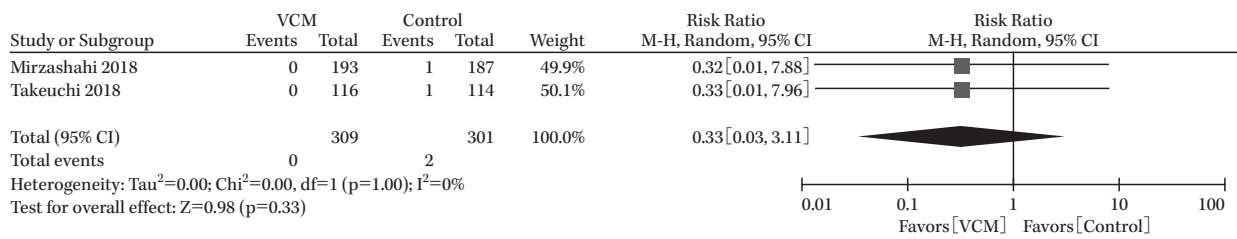


図5. MRSAによるSSIのリスク比を示すフォレストプロット (CI=信頼区間, RCT=ランダム化比較試験, RR=リスク比, VCM=バンコマイシン)

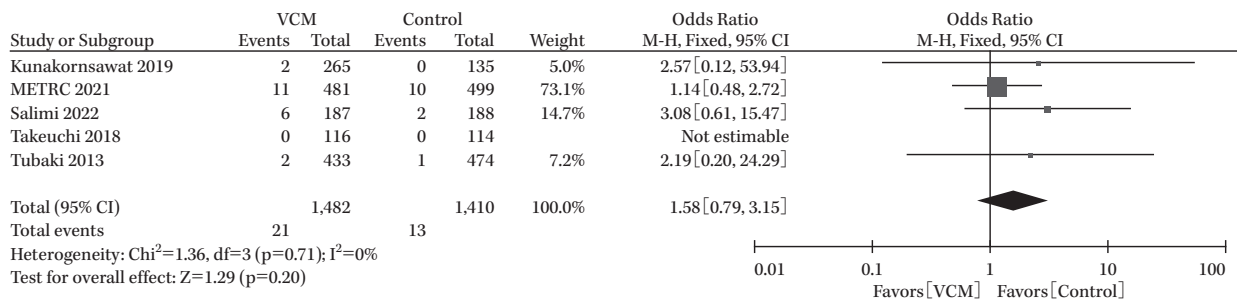


図6. グラム陰性菌によるSSIリスクを示すフォレストプロット (CI=信頼区間, RCT=ランダム化比較試験, RR=リスク比, VCM=バンコマイシン)

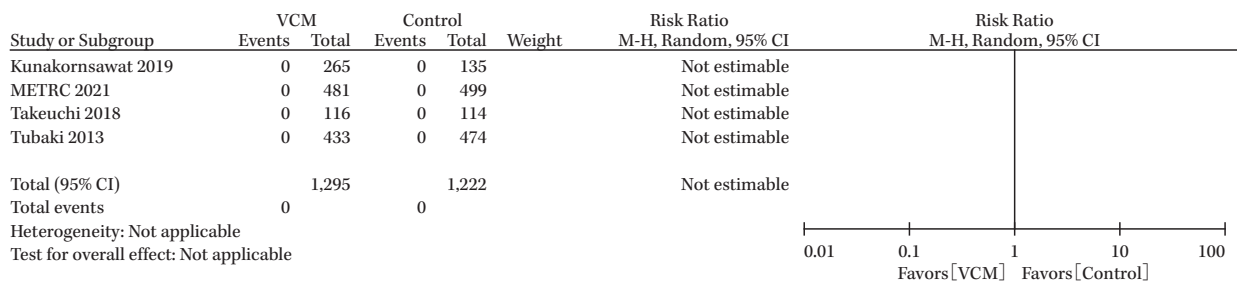


図7. 重篤な有害事象に関するリスクを示すフォレストプロット (RCT=ランダム化比較試験, RR=リスク比, VCM=バンコマイシン)

Summary

これまで、局所VCM散布*は整形外科領域の手術を中心に多くのメタ解析が報告されている¹⁰⁻¹⁴)。しかし、RCTを中心としたメタ解析ではその有用性は証明されておらず、局所VCM散布*の有用性はあくまで観察研究を中心としたメタ解析でのみ示唆されてきた¹⁰⁻¹⁵)。また、これまで報告されたメタ解析の中には、本来解析対象に含めるべきでない研究が含まれたものや⁸)、SSIのイベント数について誤った記載がなされている研究¹⁶)等、その解釈に注意が必要なものが散見される。

今回、解析対象とすべき論文を厳選し、そのデータを精査したうえで、直近の報告を含め6件のRCTを対象にメタ解析を行った¹⁻⁶)。コントロール群の中には、他の抗菌薬(アンピシリン)を局所散布した研究があったため⁵)、この論文を除外した感度解析も追加した。一方、funnel plotは文献数が限られていたため作成しない方針とした。

本解析では、整形外科手術のSSI予防を目的とした局所VCM散布*は、GPCによるSSIの予防に関しては効果が得られる可能性が示されたが、本結果は骨折を対象とした1件のRCTに強く誘導されていた点に注意が必要である。また、本ガイドラインの中では提示していないが、summary of findingsを作成した場合のGRADEによるエビデンスレベルは“very low”に該当する。しかし、前述の如く他の有意差のない項目と差別化する目的で、executive summaryでのエビデンスレベルは“low”とすることになった。グラム陽性菌にのみ抗菌活性を有するバンコマイシンパウダーでのSSI予防効果を評価するうえでは、清潔創手術を対象とし、primary endpointをグラム陽性菌によるSSIとしたRCTの実施が望まれる。

一方で、MRSA に伴う SSI を予防する効果や、全 SSI の予防効果は明らかでなく、これらも GRADE によるエビデンスレベルは“very low”であった。また、この傾向はインプラントの使用有無や術式（脊椎、骨折）ごとの解析でも同様であり、明らかな有用性を認めなかった。これらの結果から、局所 VCM 散布*の SSI 予防効果に関するエビデンスレベルは非常に低く、対象となった全文献で重篤な有害事象の報告は認めないものの、整形外科手術で MRSA に伴う SSI や全 SSI の予防を目的とした局所 VCM 散布*は、現時点ではルーチンで実施することは推奨できないと考えた。

本報告にはいくつかの限界がある。第一に、解析対象となった術式の少なさが挙げられる。今回、解析の対象となったのは脊椎手術と骨折手術だけであり、その他の術式について現時点で良質なデータ（RCT）がない。また、骨折手術で解析対象となったのは 1 件のみであった。整形外科領域には人工関節置換術をはじめその他さまざまな術式があり、術式ごとに手術の特徴や患者背景は大きく異なる。そのため、本研究結果は脊椎や骨折手術等の限られた術式に対してのみ一般化が可能であり、再現性が期待できるものと考ええる。また、VCM の投与方法（部位、タイミングや量等）によるサブ解析は、解析対象となった文献数が限られており行うことができなかった。

第二に、一つ一つの研究の質の問題が挙げられる。本解析の対象となった研究は、バイアスリスクの高い報告が多く、局所 VCM 散布*の投与方法（部位、タイミング等）、投与量や SSI の評価方法（定義、追跡期間等）等は研究ごとに大きくばらつきがあり、heterogeneity に関する I^2 は低かったものの臨床的な異質性の問題が残る。また、すべてのアウトカムについて GRADE 評価を行った場合の evidence level は“very low”であった。第三に、観察研究を対象としなかったことが挙げられる。特に局所 VCM 散布*の有害事象については、RCT だけでは症例数が限られ十分に把握することができていない。これまでに、局所 VCM 散布*の有害事象の頻度は概ね低く、局所 VCM 散布*のリスクはそれほど高くないとするシステマティックレビューが報告されている。一方で、アナフィラキシーショックの可能性を示唆するケースレポート¹⁷⁾や、高濃度 VCM に伴う細胞毒性の可能性を示唆するさまざまな基礎的な研究もある。また、局所 VCM 散布*を使用した症例でも、MRSA や MSSA 等による SSI が報告されている。そのため、局所 VCM 散布*の使用頻度が増えれば VRSA (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) 等より高度な耐性を獲得した耐性菌を誘導するリスクは残る。本解析の対象となった報告の中では、重篤な有害事象はなかったものの、数多の観察研究が未評価となったため、有害事象については概ね過小評価されている可能性が残る。第四に局所 VCM 散布*は国内では保険収載されていない。第五に、本解析では検索対象を MEDLINE に絞ったことが挙げられる。しかし、本検索方法でも過去の主要なメタ解析で引用された RCT はほぼ網羅されていることは確認済みである。

今後は、研究手法や SSI 評価法を統一し、より多くの術式で良質な研究が行われエビデンスが蓄積されることが望まれる。

*保険適応外

文 献

- 1) Tubaki V R, Rajasekaran S, Shetty A P: Effects of using intravenous antibiotic only versus local intrawound vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. *Spine* 2013; 38: 2149-55. doi: 10.1097/BRS.0000000000000015
- 2) Mirzashahi B, Chehrassan M, Mortazavi S M J: Intrawound application of vancomycin changes the responsible germ in elective spine surgery without significant effect on the rate of infection: a randomized prospective study. *Musculoskelet Surg* 2018; 102: 35-9. doi: 10.1007/s12306-017-0490-z
- 3) Kunakornsawat S, Sirikajohnirun S, Piyaskulkaew C, Pruttikul P, Kittithamvongs P, Pongpinoyopap W, et al: Comparison between 1 g and 2 g of intrawound vancomycin powder application for prophylaxis in posterior instrumented thoracic or lumbosacral spine surgery: a preliminary report. *Asian J Neurosurg* 2019; 14: 710-4. doi: 10.4103/ajns.AJNS_294_17
- 4) Salimi S, Khayat Kashani H R, Azhari S, Sadeghi S, Sheikhghomy S, Paryan P, et al: Local vancomycin therapy to reduce surgical site infection in adult spine surgery: a randomized prospective study. *Eur Spine J* 2022; 31: 454-60. doi: 10.1007/s00586-021-07050-5
- 5) Takeuchi M, Wakao N, Kamiya M, Hirasawa A, Murotani K, Takayasu M: A double-blind randomized controlled trial of the local application of vancomycin versus ampicillin powder into the operative field for thoracic and/or lumbar fusions. *J Neurosurg Spine* 2018; 29: 553-9. doi: 10.3171/2018.3.SPINE171111
- 6) O'Toole R V, Joshi M, Carlini A R, Murray C K, Allen L E, Huang Y, et al: Effect of intrawound vancomycin powder in operatively treated high-risk tibia fractures: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2021; 156: e207259. doi: 10.1001/jamasurg.2020.7259

- 7) Ludwig do Nascimento T, Finger G, Sfreddo E, Martins de Lima Cecchini A, Martins de Lima Cecchini F, Stefani M A: Double-blind randomized clinical trial of vancomycin in spinal arthrodesis: no effects on surgical site infection. *J Neurosurg Spine* 2019; 1-8. doi: 10.3171/2019.6.SPINE19120
- 8) Suh B K, Moon S H, Kim T H, Oh J K, Kwon Y S, Park J S, et al: Efficacy of antibiotics sprayed into surgical site for prevention of the contamination in the spinal surgery. *Asian Spine J* 2015; 9: 517-21. doi: 10.4184/asj.2015.9.4.517
- 9) O'Toole R V, Joshi M, Carlini A R, Murray C K, Allen L E, Scharfstein D O, et al: Local antibiotic therapy to reduce infection after operative treatment of fractures at high risk of infection: a multicenter, randomized, controlled trial (VANCO Study). *J Orthop Trauma* 2017; 31 Suppl 1: S18-24. doi: 10.1097/BOT.0000000000000801
- 10) Chiang H Y, Herwaldt L A, Blevins A E, Cho E, Schweizer M L: Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: a meta-analysis. *Spine J* 2014; 14: 397-407. doi: 10.1016/j.spinee.2013.10.012
- 11) Bakhsheshian J, Dahdaleh N S, Lam S K, Savage J W, Smith Z A: The use of vancomycin powder in modern spine surgery: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *World Neurosurg* 2015; 83: 816-23. doi: 10.1016/j.wneu.2014.12.033
- 12) Evaniew N, Khan M, Drew B, Peterson D, Bhandari M, Ghert M: Intrawound vancomycin to prevent infections after spine surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2015; 24: 533-42
- 13) Khan N R, Thompson C J, DeCuyper M, Angotti J M, Kalobwe E, Muhlbauer M S, et al: A meta-analysis of spinal surgical site infection and vancomycin powder. *J Neurosurg Spine* 2014; 21: 974-83. doi: 10.3171/2014.8.SPINE1445
- 14) Kang D G, Holekamp T F, Wagner S C, Lehman R A Jr: Intraspinal vancomycin powder for the prevention of surgical site infection in spine surgery: a systematic literature review. *Spine J* 2015; 15: 762-70. doi: 10.1016/j.spinee.2015.01
- 15) Sweet F A, Roh M, Sliva C: Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine* 2011; 36: 2084-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ff2cb1
- 16) Kim E K, Donnelley C A, Tiee M, Roberts H J, Von Kaepler E, Shearer D, et al: Prophylactic topical antibiotics in fracture repair and spinal fusion. *Adv Orthop* 2021; 2021: 1949877. doi: 10.1155/2021/1949877
- 17) Mariappan R, Manninen P, Massicotte E M, Bhatia A: Circulatory collapse after topical application of vancomycin powder during spine surgery. *J Neurosurg Spine* 2013; 19: 381-3. doi: 10.3171/2013.6.SPINE1311

CQ9. 抗菌薬（抗 MRSA 薬を含む）含有骨セメントの使用は術後の深部手術部位感染予防に有用か

推奨：抗菌薬含有骨セメントは、初回人工関節置換術手術で術後深部手術部位感染（術後深部 SSI）の予防を目的としてルーチンで使用しないことを弱く推奨する。

推奨の強さ：実施しないことを弱く推奨する（提案する）

エビデンス総体の確実性：D（非常に弱い）

Executive summary

1. 初回人工関節置換術手術で術後深部手術部位感染（術後深部 SSI）の予防を目的とした抗菌薬含有骨セメントの使用は、周術期予防抗菌薬の全身投与を行っていない症例も含めた解析では、術後深部 SSI を予防する可能性がある（エビデンス D）。
2. 初回人工股関節置換術手術で抗菌薬含有骨セメントの使用は、周術期予防抗菌薬の全身投与を行っていない症例を対象とした解析では、術後深部 SSI の予防効果を認めない（エビデンス D）。
3. 初回人工膝関節置換術手術で抗菌薬含有骨セメントの使用は、周術期予防抗菌薬の全身投与の有無にかかわらず術後深部 SSI 予防効果を認めない（エビデンス D）。
4. 初回人工膝関節置換術手術で抗 MRSA 薬含有骨セメントの使用が術後深部 MRSA-SSI 予防に有用であることを示す十分な根拠はない（エビデンス D）。

調査方法

設定

P：Patients（患者）；人工関節置換術施行患者

I：Interventions（介入）；抗菌薬含有骨セメント使用

C：Comparisons（比較対照）；

抗菌薬含有骨セメント非使用

(抗菌薬非含有骨セメント固定人工関節)

O : Outcomes (アウトカム)

1) Primary outcome

①人工関節深部 SSI の予防効果 重要性 7 点

2) Secondary outcome :

②術式ごとの術後深部感染

i. 人工股関節置換術 (THA ; total hip arthroplasty) 深部 SSI の予防効果
重要性 6 点 (周術期抗菌薬投与なし)

ii. 人工膝関節置換術 (TKA ; total knee arthroplasty) 深部 SSI の予防効果
重要性 6 点 (周術期抗菌薬投与有無に無関係)

③抗 MRSA 薬 (VCM) 含有骨セメントの術後

MRSA-SSI に対する予防効果 重要性 6 点

探索

2022 年 7 月までの PubMed のデータベースを下記検索式で検索した。

“Antibiotic Bone Cement” [All Fields] OR “Antibiotic-loaded Cement” [All Fields] OR “Antibiotic-laden Cement” [All Fields] OR “Antibiotic-Impregnated Cement” [All Fields] AND (“Total Knee Arthroplasty” [All Fields] OR “Total Knee Replacement” [All Fields] OR “Total Knee Prosthesis” [All Fields] OR “Total hip Arthroplasty” [All Fields] OR “Total hip Replacement” [All Fields] OR “Total hip Prosthesis” [All Fields])

これまでに報告されたメタ解析やシステマティックレビューをみると、初回人工関節置換術に抗菌薬含有骨セメントを使用した症例の、術後深部 SSI の予防効果に関する RCT のみを集めたメタ解析は、2020 年に Sebastian らによる報告¹⁾がある。しかし、その後新たな RCT²⁾が 1 文献、報告された。いままでに抗菌薬含有骨セメントを使用した症例の術後感染予防効果については、レジストリデータを使用した観察研究や、RCT と観察研究を含めたメタ解析が多数報告されているが、それらを統合して得られる結果が、RCT のみを統合して得られる結果を覆す可能性は低いと考え、本レビューでは現時点で検索可能な RCT のみを対象にすることとした。

結果

上記探索から 837 件の文献が検出され、2 名で Rayyan を用いてタイトルと抄録を確認した。829 件の文献が除外され、残った 8 つの文献について全文確認を行い¹⁻⁸⁾、メタ解析、システマティックレビューの 1 文献¹⁾、同一著者による 2 文献で、症例が重なっていると思われる 1 文献³⁾が除外された。判断に迷う文献は、すべての過程で執筆責任者を含めた 3 名以上で議論し確定した。6 件の RCT 研究が選択基準を満たしたため、メタ解析が施行された^{2,4-8)}。

内訳は、下記のとおりである。

- ・RCT 6 件であった。1 つの文献³⁾は著者が同じであり、症例の詳細を確認すると膝の症例数がほぼ同じ症例で、特に 2 文献とも感染症例の原因菌が *Staphylococcus aureus* と同じであり、最高年齢も 91 歳と同じであることから、同一症例が含まれていると判断し除外した。1 つの文献¹⁾はメタ解析、システマティックレビューであり、RCT ではないが参考にした。
- ・実施地域は、アジア 2 文献 (中国 2 文献^{6,7)}、南米 1 文献 (ブラジル 1 文献²⁾、欧州 3 文献 (イギリス 1 文献⁴⁾、スウェーデン 1 文献⁵⁾、スペイン 1 文献⁸⁾) であった。
- ・症例数は、6 文献の RCT^{2,4-8)} から 5,745 例の患者データが抽出された。そのうち抗菌薬含有骨セメント使用群 2,887 例、抗菌薬含有骨セメント非使用群 2,858 例であった。
- ・術式は TKA が RCT 5 文献^{2,4,6-8)} (合計 3,677 例、抗菌薬含有骨セメント使用群 1,844 例、抗菌薬含有骨セメント非使用群 1,833 例)、THA が RCT 2 文献^{4,5)} (合計 2,068 例、抗菌薬含有骨セメント使用群 1,043 例、抗菌薬含有骨セメント非使用群 1,025 例) であった。
- ・骨セメントに含有された抗菌薬は骨セメント 1 パックに cefuroxime 1.5 g 含有が 1 文献⁴⁾、cefuroxime 2 g 含有が 2 文献^{6,7)}、VCM 2 g 含有が 1 文献²⁾、GM 0.5 g 含有が 1 文献⁵⁾、erythromycin 0.5 g と colistin 3 万単位が 1 文献⁸⁾ であった。
- ・術中の抗菌薬全身投与は、2001 年の Chiu ら⁶⁾の論文より以前の論文^{4,5)}は、抗菌薬含有骨セメントを使用した群には、予防抗菌薬の全身投与が併用されていなかった。
- ・予防抗菌薬の全身投与に使用された抗菌薬は術前 cefuroxime 1.5 g i.v.、術後 6 時間、12 時間に cefuroxime 0.75 g i.m. が 1 文献⁴⁾、マルチセンターでの研究で cloxacillin, dicloxacillin 等のペニシリン系抗菌薬が 7~14 日間投与、cephalexin 等の第 1 世代セフェム系抗菌薬を 9~11 日間投与の報告が 1 文献⁵⁾、術前に CEZ (500 mg) と GM

(80 mg), 術後に CEZ 500 mg を 6 時間ごとと GM 80 mg を 12 時間ごと 36 時間まで投与し, 内服^{**}の CEZ 500 mg を 6 時間ごと 7 日間の投与の報告が 2 文献^{6,7)}, CEZ 2 g 術前投与, 術後は 8 時間おきに術後 24 時間まで投与, β -ラクタムにアレルギーがある場合は術前に VCM 1 g を投与, 術後は 12 時間ごとに術後 24 時間まで投与が 1 文献⁸⁾, CEZ 2 g 術前投与, 術後は 8 時間おきに CEZ 1 g を術後 24 時間まで投与が 1 文献²⁾であった。

^{**}CEZ は欧米および日本国内では内服剤が存在せず, 注射剤のみ。

- ・抗菌薬含有骨セメントを使用した群の SSI 原因菌は, 混合感染 (複数菌) 1 例と no growth 1 例⁴⁾, *S. aureus* 2 例と混合感染 (複数菌) 1 例と *Staphylococcus epidermidis* 1 例と negative culture 1 例と培養未提出 1 例⁵⁾, 混合感染 (複数菌) 9 例と *S. aureus* 5 例と *Staphylococcus species* 1 例と Gram-negative rod 3 例と *Propionibacterium acnes* 1 例と negative culture 1 例⁸⁾, *Proteus mirabilis* 1 例と MSSA 1 例²⁾であった。
- ・抗菌薬含有骨セメントを使用しなかった群の SSI 原因菌に, MRSA が 1 例⁶⁾と 2 例²⁾検出された。
- ・SSI の定義は, 術後深部感染 (deep infection) とし, 表層感染 (superficial infection) は検討しなかった。
- ・経過観察期間は, 術後 12 カ月時点の感染の有無とする文献⁸⁾から, 最短 5 年以上とする文献⁵⁾等, さまざまであった。

文 献

- 1) Sebastian S, Liu Y, Christensen R, Raina D B, Tägil M, Lidgren L: Antibiotic containing bone cement in prevention of hip and knee prosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Translat* 2020; 23: 53-60. doi: 10.1016/j.jot.2020.04.005
- 2) Cobra H A A B, Mozella A P, Labronici P J, Cavalcanti A S, Guimarães J A M: Infection after primary total knee arthroplasty: a randomized controlled prospective study of the addition of antibiotics to bone cement. *Rev Bras Ortop* 2021; 56: 621-7. doi: 10.1055/s-0041-1729941
- 3) McQueen M, Littlejohn A, Hughes S P: A comparison of systemic cefuroxime and cefuroxime loaded bone cement in the prevention of early infection after total joint replacement. *Int Orthop* 1987; 11: 241-3. doi: 10.1007/BF00271455
- 4) McQueen M M, Hughes S P, May P, Verity L: Cefuroxime in total joint arthroplasty. Intravenous or in bone cement. *J Arthroplasty* 1990; 5: 169-72. PMID: 2107994. doi: 10.1016/s0883-5403(06)80236-6
- 5) Josefsson G, Gudmundsson G, Kolmert L, Wijkström S: Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A five-year survey of 1688 hips. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 253: 173-8. PMID: 2107994
- 6) Chiu F Y, Lin C F, Chen C M, Lo W H, Chung T Y: Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 691-5. doi: 10.1302/0301-620x.83b5.11737
- 7) Chiu F Y, Chen C M, Lin C F, Lo W H: Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84: 759-62. PMID: 12004017
- 8) Hinarejos P, Guirro P, Leal J, Montserrat F, Pelfort X, Sorli M L, et al: The use of erythromycin and colistin-loaded cement in total knee arthroplasty does not reduce the incidence of infection: a prospective randomized study in 3000 knees. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 769-74. doi: 10.2106/JBJS.L.00901

CQ10. 整形外科領域のインプラント感染で RFP の併用は有効か

推奨：整形外科領域のインプラント感染では原因菌や手術の種類を考慮し RFP の併用を行うことを弱く推奨する (提案する)。ただし, RFP を併用する場合の投与期間に関しては耐性化の懸念も考慮し症例ごとに慎重な検討が必要である。

推奨の強さ：弱く推奨する (提案する)

エビデンス総体の確実性：C (弱い)

Executive summary

1. 整形外科領域のインプラント手術 (人工関節置換術, 脊椎インストゥルメンテーションおよび骨折インプラント手術) に関連する感染に対するリファンピシン (RFP)* の併用は有効である可能性がある (エビデンス C)。
2. 術式別ではデブリドマンのみでインプラントを温存する debridement, antibiotics, and implant retention (DAIR) および一期的再置換術において, RFP* の併用は有効である可能性がある (エビデンス C)。一方, 二期的再置換術後においては有効性を認めない (エビデンス D)。

3. 原因菌別では *Staphylococcus*, *Cutibacterium* (以前の *Propionibacterium*, *P. acnes* 等), *Streptococcus* のいずれによる感染に対しても RFP*の併用は有効である可能性がある (エビデンス C)。
4. RFP*と併用する抗菌薬では, フルオロキノロン系薬が有効である可能性がある (エビデンス C)。一方, その他の抗菌薬では有効性を認めない (エビデンス D)。
5. 有害事象に関して, RFP*併用群とコントロール群の間で有意差を認めない。しかし, RFP*併用による有害事象症例が複数報告されており注意を要する (エビデンス D)。

*保険適応外

調査方法

設定

P : Patients (患者) ; 整形外科関連手術 (主に脊椎, 骨折, 人工関節) 後の SSI

I : Interventions (介入) ; RFP*併用療法

C : Comparisons (比較対照) ; RFP*使用なし

O : Outcomes (アウトカム)

- ①全インプラント感染の治癒 重要度 8
- ②術式別治癒 重要度 7
- ③原因菌別治癒 重要度 7
- ④併用抗菌薬別治癒 重要度 7
- ⑤有害事象 重要度 7

探索

2022年8月までのPubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHLのデータベースを下記検索式で検索した。

Database: PubMed

("antibiotic therapy" [Title/Abstract] OR "anti bacterial agents/therapy" [MeSH Terms] OR "Rifampin" [MeSH Terms] OR "Rifampin" [Title/Abstract] OR "Rifampicin" [Title/Abstract]) AND ("prosthesis related infections" [MeSH Terms] OR "prosthesis related infection*" [Title/Abstract] OR "periprosthetic joint infection*" [Title/Abstract] OR "prosthetic joint infection*" [Title/Abstract] OR ("infection*" [Title/Abstract] OR "Surgical Wound Infection" [MeSH Terms]) AND ("Orthopedics" [MeSH Terms] OR "orthopedic*" [Title/Abstract] OR ("spinal fusion" [Title/Abstract] OR "spinal implant" [Title/Abstract] OR "spinal surgery" [Title/Abstract] OR ("fracture fixation, internal" [MeSH Terms] OR "internal fracture fixation*" [Title/Abstract] OR "osteosynthesis fracture" [Title/Abstract] OR "fracture osteosynthes*" [Title/Abstract] OR "Osteosynthesis Material" [Title/Abstract] OR ("arthroplast*" [Title/Abstract] OR "joint prosthesis implantation*" [Title/Abstract] OR "joint replacement*" [Title/Abstract])))

Database: Cochrane Central Register of Controlled Trials

([mh "Anti Bacterial Agents"] OR ("antibiotic therapy"): ti, ab, kw OR [mh Rifampin] OR (Rifampin): ti, ab, kw OR (Rifampicin): ti, ab, kw) AND (([mh "prosthesis related infections"] OR ("prosthesis related infection*"): ti, ab, kw OR ("periprosthetic joint infection*"): ti, ab, kw OR ("prosthetic joint infection*"): ti, ab, kw) OR (([mh Orthopedics] OR (Orthopedic*): ti, ab, kw OR ("spinal fusion"): ti, ab, kw OR ("spinal implant"): ti, ab, kw OR ("spinal surgery"): ti, ab, kw OR [mh "fracture fixation, internal"] OR ("internal fracture fixation*"): ti, ab, kw OR ("osteosynthesis fracture"): ti, ab, kw OR ("fracture osteosynthes*"): ti, ab, kw OR ("Osteosynthesis Material"): ti, ab, kw OR (arthroplast*): ti, ab, kw OR ("joint prosthesis implantation*"): ti, ab, kw OR ("joint replacement*"): ti, ab, kw) AND ([mh infections] OR (infection*): ti, ab, kw)))

Database: CINAHL

(MH "Antiinfective Agents" OR AB "antibiotic therapy" OR MH Rifampin OR AB Rifampin OR AB Rifampicin) AND ((MH "prosthesis related infections" OR AB "prosthesis related infection*" OR AB "periprosthetic joint infection*" OR AB "prosthetic joint infection*") OR ((MH infections OR AB infection*) AND ((MH Orthopedics OR AB Orthopedic*) OR (AB "spinal fusion" OR AB "spinal implant" OR AB "spinal surgery") OR (MH "fracture fixation, internal" OR AB "internal fracture fixation*" OR AB "osteosynthesis fracture" OR AB "fracture osteosynthes*" OR AB "Osteosynthesis Material") OR (AB arthroplast* OR AB "joint prosthesis implantation*" OR AB "joint

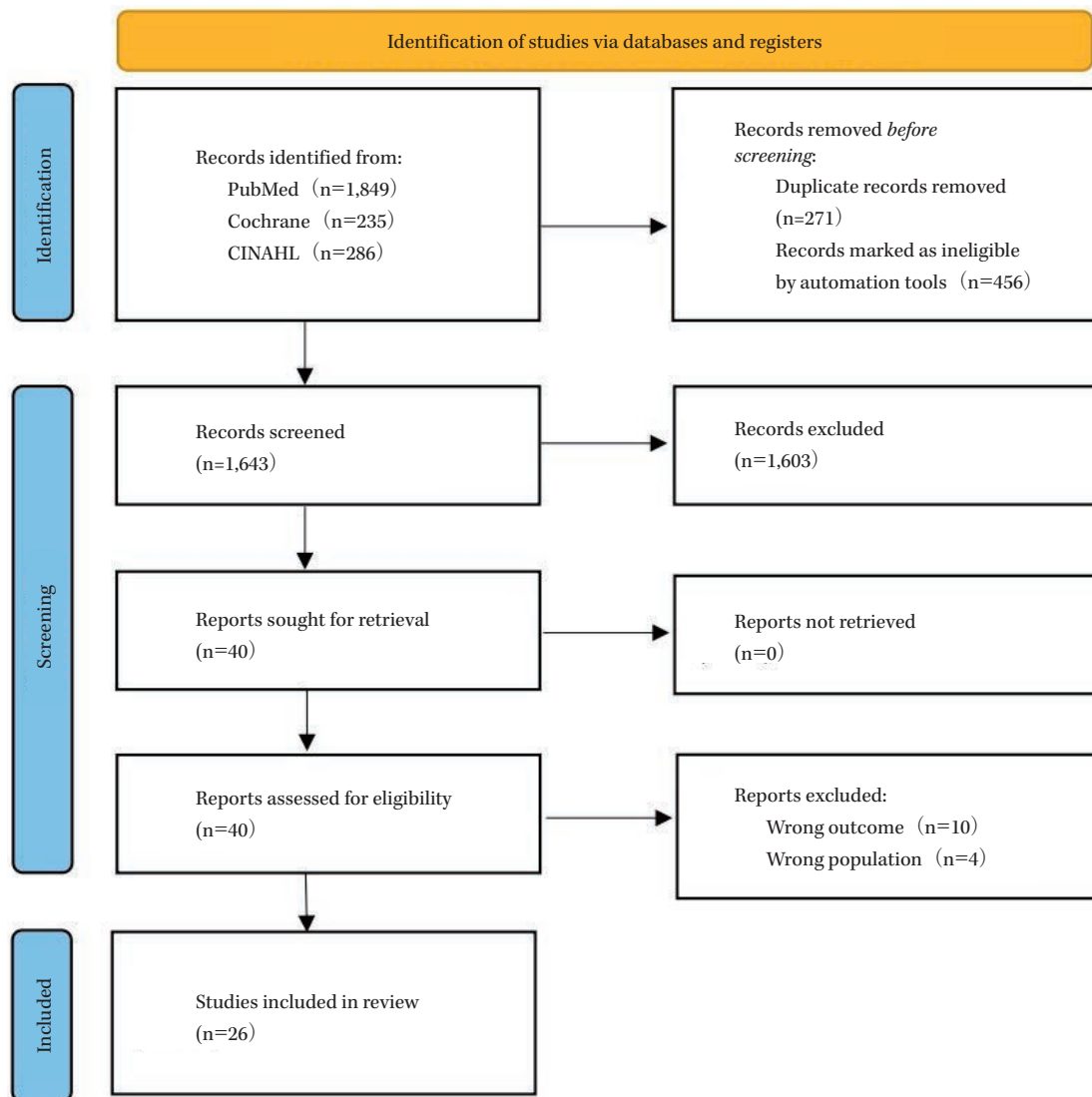


図1. 文献選択の流れを表す PRISMA flow diagram

replacement**”))

結果

2,370 件の文献が検出され、2 名で Rayyan を用いてタイトルと抄録を確認。2,330 件の文献が除外され、残った 40 件の文献について全文確認を行い、14 文献が除外された。判断に迷う文献は、すべての過程において 2 名で議論し確定した (図 1)。26 件の研究が選択基準を満たし、解析された。

内訳は、下記のとおりである。

- ・ RCT 1 件¹⁾、観察研究 25 件²⁻²⁶⁾であった。
- ・ 実施地域はアジア 1 件 (韓国 1 件)、北米 3 件、南米 0 件、欧州 22 件 (イタリア 1 件、オランダ 3 件、スイス 3 件、スウェーデン 1 件、スペイン 8 件、ドイツ 1 件、フランス 5 件)、アフリカ 0 件、オセアニア 0 件であった。また、26 件中 17 件が多施設共同研究であった。
- ・ 症例数は、26 件の論文から 3,055 例の患者データが抽出された。そのうち RFP*併用群 1,639 例、コントロール群 1,416 例であった。
- ・ 術式は脊椎インストゥルメンテーション手術が観察研究 1 件 (100 例)、人工関節置換術が 24 件 (2,956 例)、人工関節置換術および下肢の骨折手術が 1 件 (RCT: 24 例) であった。
- ・ RFP*の 1 回の投与量、投与間隔は 450 mg/12 時間ごとが 8 件、600 mg/24 時間ごとが 3 件、その他 3 件で、記載のない論文が 12 件であった。投与方法は静脈内投与または経口投与であった。投与期間は研究間にばらつきがあっ

た。

- ・インプラント感染の診断基準は、Infectious Diseases Society of America (IDSA) の人工関節周囲感染 (Prosthetic Joint Infection : PJI) 診断基準が 9 件、Musculoskeletal Infection Society (MSIS) の PJI 診断基準が 6 件、独自の診断基準が 10 件、1 件の研究では記載がなかった。
- ・インプラント感染に対する手術法は、人工関節に対しては DAIR, 一次的再置換術, 二次的再置換術, インプラント抜去, 関節固定術であった。脊椎インストゥルメンテーション, 骨折インプラントに対しては、DAIR, インプラント抜去であった。
- ・RFP*併用の対象となった主な原因菌は *Staphylococcus* (MSSA, MRSA, MRSE, CNS), *Streptococcus*, *Cutibacterium* であった。
- ・RFP*との併用薬は co-trimoxazole (sulfamethoxazole-trimethoprim), フルオロキノロン系薬である ciprofloxacin* および levofloxacin*, リンコマイシン系薬である clindamycin*, テトラサイクリン系薬, ペニシリン系薬, linezolid*, teicoplanin* であった。

*保険適応外

文 献

- 1) Zimmerli W, Widmer A F, Blatter M, Frei R, Ochsner P E: Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: A randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 1998; 279: 1537-41. doi: 10.1001/jama.279.19.1537
- 2) Metzger B S, Adams J S, Bennett J R, Mandel R M, Prokesh R C, Lo C T, et al: 313. Outpatient treatment and recurrence of prosthetic joint infection (PJI) in Infectious Disease (ID) Physician Office Infusion Centers (POICs): A 2-year retrospective multicenter analysis. Open Forum Infect Dis 2018; 5: S126-7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy210.324>
- 3) Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al: Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2011; 53: 334-40. doi: 10.1093/cid/cir402
- 4) Holmberg A, Thórhallsdóttir V G, Robertsson O, W-Dahl A, Stefánsdóttir A: 75% success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. Acta Orthop 2015; 86: 457-62. doi: 10.3109/17453674.2015.1026756
- 5) Soriano A, García S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, et al: Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 930-3. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01463.x
- 6) Jacobs A M E, Van Hooff M L, Meis J F, Vos F, Goosen J H: Treatment of prosthetic joint infections due to *Propionibacterium*. Similar results in 60 patients treated with and without rifampicin. Acta Orthop 2016; 87: 60-6. doi: 10.3109/17453674.2015.1094613
- 7) Fiaux E, Titecat M, Robineau O, Lora-Tamayo J, El Samad Y, Etienne M, et al: Outcome of patients with streptococcal prosthetic joint infections with special reference to rifampicin combinations. BMC Infect Dis 2016; 16: 568. doi: 10.1186/s12879-016-1889-0
- 8) Piggott D A, Higgins Y M, Melia M T, Ellis B, Carroll K C, McFarland E G, et al: Characteristics and treatment outcomes of *Propionibacterium acnes* prosthetic shoulder infections in adults. Open Forum Infect Dis 2015; 3: ofv191. doi: 10.1093/ofid/ofv191
- 9) Cho O H, Bae I G, Moon S M, Park S Y, Kwak Y G, Kim B N, et al: Therapeutic outcome of spinal implant infections caused by *Staphylococcus aureus*: A retrospective observational study. Medicine 2018; 97: e12629. doi: 10.1097/MD.00000000000012629
- 10) Ascione T, Pagliano P, Balato G, Mariconda M, Rotondo R, Esposito S: Oral therapy, microbiological findings, and comorbidity influence the outcome of prosthetic joint infections undergoing 2-stage exchange. J Arthroplasty 2017; 32: 2239-43. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.057
- 11) Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor J C, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al: Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 1395-401. doi: 10.1093/jac/dkv481
- 12) Mahieu R, Dubée V, Seegers V, Lemarié C, Ansart S, Bernard L, et al: The prognosis of streptococcal prosthetic bone and joint infections depends on surgical management—A multicenter retrospective study. Int J Infect Dis 2019; 85: 175-

81. doi: 10.1016/j.ijid.2019.06.012
- 13) Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J, Taylor A, Palomares E B, Murillo O, et al: Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Infect* 2019; 78: 40-7. doi: 10.1016/j.jinf.2018.07.014
 - 14) Muñoz-Gallego I, Viedma E, Esteban J, Mancheño-Losa M, García-Cañete J, Blanco-García A, et al: Genotypic and phenotypic characteristics of *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections: Insight on the pathogenesis and prognosis of a multicenter prospective cohort. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa344. doi: 10.1093/ofid/ofaa344
 - 15) Beldman M, Löwik C, Soriano A, Albiach L, Zijlstra W P, Knobben B A S, et al: If, when, and how to use rifampin in acute staphylococcal periprosthetic joint infections, a multicentre observational study. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 1634-41. doi: 10.1093/cid/ciab426
 - 16) Andronic O, Achermann Y, Jentzsch T, Bearth F, Schweizer A, Wieser K, et al: Factors affecting outcome in the treatment of streptococcal periprosthetic joint infections: results from a single-centre retrospective cohort study. *Int Orthop* 2021; 45: 57-63. doi: 10.1007/s00264-020-04722-7
 - 17) Morata L, Senneville E, Bernard L, Nguyen S, Buzelé R, Druon J, et al: A Retrospective Review of the Clinical Experience of Linezolid with or Without Rifampicin in Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Implant Retention. *Infect Dis Ther* 2014; 3: 235-43. doi: 10.1007/s40121-014-0032-z
 - 18) Kusejko K, Auñón Á, Jost B, Natividad B, Strahm C, Thurnheer C, et al: The Impact of Surgical Strategy and Rifampin on Treatment Outcome in Cutibacterium Periprosthetic Joint Infections. *Clin Infect Dis* 2021; 72: e1064-73. doi: 10.1093/cid/ciaa1839
 - 19) Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera A, Bernard L, Dupon M, Zeller V, et al: The not-so-good prognosis of streptococcal periprosthetic joint infection managed by implant retention: The results of a large multicenter study. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1742-52. doi: 10.1093/cid/cix227
 - 20) Becker A, Kreitmann L, Triffaut-Fillit C, Valour F, Mabrut E, Forestier E, et al: Duration of rifampin therapy is a key determinant of improved outcomes in early-onset acute prosthetic joint infection due to *Staphylococcus* treated with a debridement, antibiotics and implant retention (DAIR): A retrospective multicenter study in France. *J Bone Jt Infect* 2020; 5: 28-34. doi: 10.7150/jbji.40333
 - 21) Chaussade H, Uçkay I, Vuagnat A, Druon J, Gras G, Rosset P, et al: Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): Similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *Int J Infect Dis* 2017; 63: 37-42. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.002
 - 22) Gómez-Junyent J, Lora-Tamayo J, Baraia-Etxaburu J, Sánchez-Somolinos M, Iribarren J A, Rodríguez-Pardo D, et al: Implant removal in the management of prosthetic joint infection by *Staphylococcus aureus*: Outcome and predictors of failure in a large retrospective multicenter study. *Antibiotics* 2021; 10: 118. doi: 10.3390/antibiotics10020118
 - 23) Mancheño-Losa M, Lora-Tamayo J, Fernández-Sampedro M, Rodríguez-Pardo D, Muñoz-Mahamud E, Soldevila L, et al: Prognosis of unexpected positive intraoperative cultures in arthroplasty revision: A large multicenter cohort. *J Infect* 2021; 83: 542-9. doi: 10.1016/j.jinf.2021.09.001
 - 24) El Helou O C, Berbari E F, Lahr B D, Eckel-Passow J E, Razonable R R, Sia I G, et al: Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 961-7. doi: 10.1007/s10096-010-0952-9
 - 25) Vilchez H H, Escudero-Sanchez R, Fernandez-Sampedro M, Murillo O, Auñón Á, Rodríguez-Pardo D, et al: Prosthetic shoulder joint infection by *Cutibacterium acnes*: Does rifampin improve prognosis? A retrospective, multicenter, observational study. *Antibiotics* 2021; 10: 475. doi: 10.3390/antibiotics10050475
 - 26) Akgün D, Trampuz A, Perka C, Renz N: High failure rates in treatment of streptococcal periprosthetic joint infection: results from a seven-year retrospective cohort study. *Bone Joint J* 2017; 99-B: 653-9. doi: 10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0851.R1

7. 中枢神経系感染症

Executive summary

診 断

1. 頭部外傷，脳や脊髄等に関連した手術後や脳室-腹腔シャント等を造設した脳外科手術患者，中心静脈カテーテル感染，菌血症に続発した患者等に生じた院内発生の中枢神経系感染症（髄膜炎，膿瘍等）の場合に MRSA を原因菌として疑う。
2. 脳脊髄液あるいは膿瘍穿刺液からの培養・同定結果をもって診断する（A-II）。

治 療

A. 成人髄膜炎

1. MRSA 髄膜炎に対する抗菌薬治療はバンコマイシン（VCM），もしくはリネゾリド（LZD）*を用いる（B-II）。
2. 投与量は VCM では腎機能正常の場合，1 回 2 g を超えない範囲で，15～20 mg/kg/回を 8～12 時間おきに 2 週間投与する（B-II）。LZD*は 600 mg を 12 時間おきに投与する。
3. VCM にリファンピシン（RFP）*600 mg/日，または 300～450 mg を 1 日 2 回併用するとよいとの報告がある（B-III）。
4. その他ダプトマイシン（DAP）*を検討してもよい（C-III）。
5. 抗菌薬療法 48 時間後も臨床的に改善がみられない場合には，抗菌薬の有効性を評価するために脳脊髄液細菌学的検査を検討する（A-III）。
6. シャント感染の場合にはシャントの抜去を行い，脳脊髄液細菌培養で繰り返し陰性になるまでシャントの再設置を行わない（A-II）。

*保険適応外

B. 脳膿瘍，硬膜下膿瘍，脊髄硬膜外膿瘍

1. 脳膿瘍，硬膜下膿瘍，脊髄硬膜外膿瘍に対して切開とドレナージを考慮する（A-II）。
2. 抗菌薬と投与量は MRSA 髄膜炎に準じる（B-II）。
3. 通常 4～8 週間と髄膜炎よりも長期間の投与が必要である。臨床症状，画像所見の評価を行い治療する。臨床症状と画像所見が改善するまで治療を継続する。

8. 尿路感染症

Executive summary

診 断

1. MRSA による症候性尿路感染症は、尿から MRSA が 10^4 CFU/mL 以上（有意菌数）分離され、さらに、排尿痛、下腹部痛、尿路に起因する発熱等の症状と、鏡検または尿自動分析装置による膿尿の存在により診断される。
2. MRSA は、尿路に尿流停滞を引き起こすような疾患が存在したり、尿路カテーテルが留置されていたりするような、いわゆる、複雑性尿路感染症の原因菌となりうるが、単純性尿路感染症の原因菌となることはきわめてまれである（B-III）。
3. 無症候性尿路感染症には、原則として抗 MRSA 薬による治療は不要である（B-III）。

治 療

1. MRSA 尿路感染症に対する抗 MRSA 薬治療の臨床効果に関する十分な評価は行われていない（B-III）。
2. MRSA の無症候性細菌尿でも、尿路カテーテル留置時、もしくは、抜去時に急性腎盂腎炎を発症する可能性がある（B-III）。
3. 尿路カテーテル留置、もしくは、尿路に何らかの基礎疾患が存在しており、有意の菌数で MRSA が尿中から分離される場合、治療が必要かどうか、検討する必要がある（B-III）。
4. 治療が必要な MRSA 尿路感染症に対する第一選択薬は、バンコマイシン（VCM）1 回 15～20 mg/kg、1 日 2 回投与が推奨されるが（B-III）、その他の抗 MRSA 薬も用いられる（B-III）。
5. MRSA 尿路感染症への注射用抗 MRSA 薬による治療後に、感受性がある経口抗菌薬に変更して治療を続ける場合もある（B-III）。
6. 尿路カテーテル留置状態の MRSA 尿路感染症で治療が必要な場合、尿路カテーテルを交換してから抗菌薬による治療を始める（B-II）。

その他

1. 尿から分離される MRSA は、病院感染の原因となりうる（A-III）。
2. MRSA 尿路感染症で尿流停滞がある時、菌血症へと進展する可能性がある（B-II）。

9. 小児領域感染症

Executive summary

診 断

1. 対象となる疾患のうち、成人でもみられる疾患の診断については、成人の各領域の記載に準ずる。
2. 新生児 TSS (toxic shock syndrome) 様発疹症 (neonatal TSS-like exanthematous disease : NTED), ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (Staphylococcal scalded skin syndrome : SSSS) は、主に小児でみられる黄色ブドウ球菌による疾患である。
3. NTED は、新生児で、発熱、全身におよぶ発疹 (通常径 2~3 mm で始まり融合傾向のある紅斑), 血小板減少, CRP 上昇を認め、鼻腔・体表から黄色ブドウ球菌が分離され、MRSA の関与が多い。
4. SSSS は、口囲の潮紅と眼脂, 水疱・びらんを伴う伝染性膿痂疹 (とびひ) 様の皮膚炎で、Nikolsky 現象を伴い、鼻腔、咽頭、眼脂等から黄色ブドウ球菌が検出され、MRSA の関与が多い。

治 療

1. 小児および新生児に推奨される抗 MRSA 薬の用法・用量は表 1 に示す。
2. バンコマイシン (VCM), テイコプラニン (TEIC), アルベカシン (ABK) では十分な有効性と安全性を確保するために、必ず TDM を実施し、用法・用量を調節することが重要である (A-II)。
3. 皮膚軟部組織感染症では、 β -ラクタム系薬が無効の場合には MRSA の関与を疑う (B-III)。
4. MRSA による伝染性膿痂疹等の表在性皮膚軟部組織感染症に対して経口抗菌薬投与が必要な場合は、スルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤), ミノサイクリン (MINO) (B-II) を選択するが、MINO は 8 歳未満の小児には使用してはならない。なお ST 合剤の皮膚軟部組織感染症およびブドウ球菌属に対する適応は国内未承認である。

表 1. 小児および新生児に対する抗 MRSA 薬の用法・用量

薬剤	投与量	TDM 目標値
VCM	小 児： 1~12 カ月 1 回 15 mg/kg 1 日 4 回 (6 時間ごと) 1~6 歳 1 回 20 mg/kg 1 日 4 回 (6 時間ごと) 7~12 歳 1 回 15 mg/kg 1 日 4 回 (6 時間ごと) 13~17 歳 1 回 15 mg/kg 1 日 3 回 (8 時間ごと) 18 歳以上 1 回 15~20 mg/kg 1 日 2 回 (12 時間ごと) 新生児： 生後 1 週までの新生児：1 回 10~15 mg/kg 1 日 2 回 (12 時間ごと) 生後 1 週以後の新生児：1 回 10~15 mg/kg 1 日 3 回 (8 時間ごと)	トラフ値 10~20 μ g/mL (重症感染症では 15~20 μ g/mL) 投与量について、今後の臨床的検証が必要
TEIC	小 児：1 回 10 mg/kg 12 時間ごとに 3 回、以後 1 日 1 回 新生児：初回 16 mg/kg、以後 8 mg/kg 1 日 1 回	トラフ値 10~20 μ g/mL
ABK	小 児：1 回 4~6 mg/kg 1 日 1 回 (必要に応じて 1 回 2~3 mg 1 日 2 回) 新生児：小児と同量 (TDM により投与間隔を調節)	トラフ値 2 μ g/mL 以下 ピーク値 9~20 μ g/mL
LZD	12 歳未満：1 回 10 mg/kg 1 日 3 回 (8 時間ごと) 12 歳以上：1 回 10 mg/kg 1 日 2 回 (12 時間ごと) (最大 600 mg 1 日 2 回)	
DAP	深在性皮膚感染症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染 1 歳以上 2 歳未満：1 回 10 mg/kg、1 日 1 回 (60 分かけて投与) 2 歳以上 7 歳未満：1 回 9 mg/kg、1 日 1 回 (60 分かけて投与) 7 歳以上 12 歳未満：1 回 7 mg/kg、1 日 1 回 (30 分かけて投与) 12 歳以上 18 歳未満：1 回 5 mg/kg、1 日 1 回 (30 分かけて投与) 敗血症* 1 歳以上 7 歳未満：1 回 12 mg/kg、1 日 1 回 (60 分かけて投与) 7 歳以上 12 歳未満：1 回 9 mg/kg、1 日 1 回 (30 分かけて投与) 12 歳以上 18 歳未満：1 回 7 mg/kg、1 日 1 回 (30 分かけて投与)	

対象となる疾患は成人と同様

VCM, TEIC, ABK では十分な有効性と安全性を確保するために、必ず TDM を実施し、用法・用量を調節することが重要である

* 感染性心内膜炎は適応外

5. 入院治療の対象となる皮膚軟部組織感染症に対しては、VCM を投与する (A-II)。VCM の代替薬としては、リネゾリド (LZD) (B-II)、ダプトマイシン (DAP) (B-I) を選択する。
6. SSSS, NTED に対しては、VCM 1 回 15~20 mg/kg を 1 日 4 回で投与する (B-III)。
7. 菌血症・感染性心内膜炎に対しては、VCM 1 回 15~20 mg/kg を 1 日 4 回 (6 時間ごと) で投与する (A-II)。代替薬として DAP 1 回 7~12 mg/kg 1 日 1 回 (B-I) も推奨される。投与期間は感染源、血管内感染巣の有無、転移性感染巣の有無等の病態に応じて 2~6 週間。LZD は感染性心内膜炎に対する適応がない (B-III)。
8. 肺炎に対する治療は、VCM (A-II) を用い、代替薬は LZD (B-II) を用いる。感受性がある場合はクリンダマイシン (CLDM) (B-II) の使用が検討される。
9. 膿胸を伴っている場合は、必ずドレナージを行う。
10. 骨・関節感染症に対する治療は、VCM (A-III) もしくは CLDM (CLDM 感性の場合; A-III) を、化膿性関節炎では少なくとも 3~4 週間、骨髄炎では少なくとも 4~6 週間投与する。代替薬として DAP もしくは LZD が推奨される (C-III)。経過により初期の経静脈の治療から CLDM (感性の場合)、ST 合剤、LZD の内服による治療に切り替えることができる (B-II)。
11. 化膿性関節炎および膿瘍形成を伴う骨髄炎では外科的なデブリドマン、ドレナージを積極的に行う (A-II)。一方で小児の血行性骨髄炎では一般的に外科的な措置は必要とされない。
12. 中枢神経系感染症に対しては、VCM 1 回 15~20 mg/kg を 1 日 4 回 (6 時間ごと) で投与する (B-II)。代替薬として LZD も考慮する (C-III)。

CQ 11. 耐性グラム陽性菌感染症が疑われる新生児への LZD の投与は推奨されるか

推奨：VCM 投与が困難な例に対して LZD を投与することを弱く推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する

エビデンス総体の確実性：C (弱い)

Executive summary

1. 新生児の耐性グラム陽性菌感染症例に対するリネゾリド (LZD) 投与の有効性は、バンコマイシン (VCM) 投与の有効性と比較して差を認めなかった (エビデンス C)。
2. 新生児の耐性グラム陽性菌感染症例に対する LZD 投与後の有害事象発生率は、VCM 投与後の有害事象発生率と比較して差を認めなかった (エビデンス C)。LZD 投与例では血小板減少を認めることがあり、注意のもと投与する必要がある。

調査方法

設定

P : Patients (患者)

年齢：新生児・乳児期早期 (日本人以外を含む)・NICU で管理中の小児

病態：耐性グラム陽性球菌感染症が疑われる状況 (MRSA, コアグララーゼ陰性ブドウ球菌感染症, バンコマイシン耐性腸球菌感染症)

I : Interventions (介入) : LZD 投与

C : Comparisons (比較対照) : VCM, TEIC 投与例

O : Outcomes (アウトカム)

①治療成功率 (死亡率, 臨床的治癒率, 微生物学的効果) 重要度 9

臨床的治癒 (全身状態および症状・徴候の回復)

微生物学的効果 (除菌率: 病原体未検出となった割合)

②死亡率 (あらゆる死因による院内死亡率) 重要度 9

③有害事象 (血小板減少, 腎毒性, 他) 重要度 7

探索

2022 年 8 月までの PubMed のデータベースを (“Infant, Newborn” [Mesh]) AND “Linezolid” [Mesh] で検索した。

結果

3 件の研究が選択基準を満たした。Randomized controlled trial (RCT) 1 件において有効性と安全性が検討されていた¹⁾。Cohort Study 2 件のうち有効性のみを検討したものが 1 件²⁾、安全性のみを検討したものが 1 件あった³⁾。評

価指標に統一性がなく、メタ解析の対象にならなかった。その他に、早期産児や新生児を含む小児に対する LZD の使用経験を記載した比較対照群のない報告が散見された^{4,5)}。

文 献

- 1) Deville J G, Adler S, Azimi P H, Jantusch B A, Morfin M R, Beltran S, et al: Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(9 Suppl): S158-63. doi: 10.1097/01.inf.0000086955.93702.c7
- 2) Blanchard A C, Fortin E, Laferrière C, Goyer I, Moussa A, Autmizguine J, et al: Comparative effectiveness of linezolid versus vancomycin as definitive antibiotic therapy for heterogeneously resistant vancomycin-intermediate coagulase-negative staphylococcal central-line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1812-7. doi: 10.1093/jac/dkx059
- 3) Shibata Y, Yamagishi Y, Mikamo H, Kato H, Nishiyama N, Asai N, et al: Comparative study on safety of linezolid and vancomycin in the treatment of infants and neonates for Gram-positive bacterial infections. *J Infect Chemother* 2018; 24: 695-701. doi: 10.1016/j.jiac.2018.04.006
- 4) Sicard M, Launay E, Caillon J, Jacqueline C, Legrand A, Deslandes G, et al: Pharmacokinetics of linezolid treatment using intravenous and oral administrations in extremely premature infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 611-5. doi: 10.1007/s00228-015-1813-3
- 5) Shibata Y, Hagihara M, Kato H, Asai N, Koizumi Y, Watarai M, et al: Relationship between cytopenia and gestational age in infants and neonates treated with linezolid therapy. *J Infect Chemother* 2020; 26: 95-100. doi: 10.1016/j.jiac.2019.07.022

10. 術後感染予防投与

Executive summary

適 応

1. 術前 MRSA 保菌患者に対して、手術部位感染 (SSI) 予防目的で抗 MRSA 薬を使用する (A-II)。
2. 術前 MRSA 保菌チェックは下記の場合に実施してもよい (C-III)。MRSA 感染/保菌の既往、転院または最近の入院歴、長期療養型病床群もしくは介護施設に入所、外来における点滴治療、血液透析等。
3. 術前に手術操作の及ぶ部位から MRSA が検出されている場合 (胆道ドレナージ時の胆汁、熱傷創、尿路等) は、エビデンスは限定的だが、抗 MRSA 薬を使用する (A-II)。
4. MRSA 感染ハイリスク手術 (心臓手術、人工関節置換術、脊椎インストゥルメンテーション手術等) において、同一病棟で MRSA による SSI の集団発生が認められた場合、抗 MRSA 薬の予防投与や術前 MRSA 保菌チェックを感染対策チームまたは感染症の専門家とともに検討する (B-III)。

方 法

1. 予防投与を行う場合、バンコマイシン (VCM) を使用する (A-II)。1 時間以上かけて点滴する必要がある、執刀前 1~2 時間に投与開始を考慮する。
2. テイコプラニン (TEIC) の予防効果に関するエビデンスは限定的であるが、透析導入されていない高度腎機能障害患者においては使用してもよい (B-III)。
3. グリコペプチド系薬を予防投与で使用する場合、通常、単回投与するが (A-II)、症例によっては 2 回投与も考慮する。
4. MRSA 術後感染予防目的 (β -ラクタム系薬アレルギー以外) でグリコペプチド系薬を使用する場合、 β -ラクタム系薬を併用する (A-II)。 β -ラクタム系薬は各手術で推奨されている投与期間に従う。
5. MRSA 保菌者に対しては、術前における MRSA 除菌を検討する (B-II)。除菌法としては、鼻腔へのムピロシン (MUP) 軟膏塗布や 4% クロルヘキシジングルコン酸塩液を用いたシャワー/入浴が行われる。
6. 整形外科領域における VCM 局所投与 (CQ8, 9 参照)
 - (ア) 初回人工関節置換術手術で抗 MRSA 薬含有骨セメントの使用が術後深部 MRSA-SSI を低下させることを示す十分な根拠はなく、ルーチンで使用することは推奨しない (D-III)。ただし人工関節感染に対する人工関節抜去時の死腔へのスパーサーとしての使用 (C-I)、ならびに再置換術 (D-II) においては適応を考慮する。
 - (イ) 整形外科手術での MRSA による SSI 予防を目的としたルーチンの局所 VCM 散布は、それを指示する十分な根拠はなく、実施することは推奨しない (D-III)。

CQ12. 術前の MRSA 除菌は推奨されるか

推奨：心臓外科・整形外科・脳外科等の清潔手術において、当該施設や対象患者の MRSA 保菌割合、SSI 発生率を考慮し、除菌を検討してもよい (条件付きで推奨する)。

推奨の強さ：弱く推奨する (条件付きで推奨する)

エビデンス総体の確実性：D (非常に弱い)

Executive summary

1. MRSA 保菌者に対するムピロシン (MUP) による除菌対策に関するランダム化比較試験 (RCT) は胃瘻造設術に関する少数例の報告のみで、エビデンスをもって推奨はできない (エビデンス D)。
2. 観察研究の結果からは、MRSA 保菌者に対する MUP の除菌対策は、MRSA による SSI を有意に減少させると考えられ、整形外科・心臓外科手術においてよりその傾向が強かった。しかし、どのような患者を対象に MRSA のスクリーニングを行うのが有効であるかについてや、除菌を行うことによる薬剤耐性菌に対する影響・有害事象・コスト等については未解決である。したがって、心臓手術、整形外科手術等の清潔手術の MRSA 保菌者において、MRSA による SSI が高率な期間 (クラスター等) や SSI 発生のリスクが特に高い患者等、患者が限定されるような条件のもとでの使用を弱く推奨する (エビデンス C)。
3. どのような患者を対象に MRSA の保菌スクリーニングを行うかについては未解決である。

調査方法

設定

- P : Patients (患者) : 年齢 : 成人 (日本人以外を含む)
 病態 : 何らかの手術が予定されている患者
 対象 : 細菌学的に MRSA の保菌が確認されている
- I : Interventions (介入) : 術前の MUP による除菌
- C : Comparisons (比較対照) : プラセボ or 無治療
- O : Outcomes (アウトカム) : MRSA が原因の SSI 発生率 重要度 6

探索

2022 年 3 月までの PubMed, Cochrane database 各データベースについて

“methicillin resistant *Staphylococcus aureus*”, “decolonization”, “pseudomonic acid”, “plasimine”, “eismycin”, “centany”, “Bactroban”, “mupirocin”, “Surgical Wound Infection”, “Surgical Site Infection”, “Postoperative Complications”, “Postoperative Wound Infections” で検索した。Review や症例報告は除外し, PICO に該当する文献のスクリーニングを実施した。スクリーニング後の論文から, 上記では検索できなかったが PICO に該当する文献を追加した。

結果

RCT は 2 篇^{1,2)}, 観察研究が 14 篇³⁻¹⁶⁾ 検索され, これらを解析対象とした。

RCT の 1 篇¹⁾ は, MRSA 保菌の有無を確認せずにユニバーサルに除菌を行った報告であり, 他の 1 篇²⁾ は経皮的胃瘻造設術の刺入部感染を評価した報告であり, 本 CQ の PICO に完全に合致するものではないが, 他の RCT が認められないことから採用した。

観察研究は, 術前患者の MRSA 保菌検査の結果に従って保菌者に除菌を行うとするプロトコルの導入前後を比較した報告が 9 篇^{3-6, 8, 9, 14-16)}, MRSA の SSI 発生率を評価項目としているが, MRSA の保菌状態を確認せずにユニバーサル除菌を行うプロトコルの導入前後を比較した報告が 3 篇^{10, 12, 13)}, MRSA 保菌者のみを対象に除菌を行い SSI の発生率を評価した報告が 2 篇^{7, 11)}であった。

文 献

- 1) Suzuki Y, Kamigaki T, Fujino Y, Tominaga M, Ku Y, Kuroda Y: Randomized clinical trial of preoperative intranasal mupirocin to reduce surgical-site infection after digestive surgery. *Br J Surg* 2003; 90: 1072-5. doi: 10.1002/bjs.4269
- 2) Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Fujii H, Tanaka N: Nasopharyngeal decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* can reduce PEG peristomal wound infection. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 274-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00366.x
- 3) Jog S, Cunningham R, Cooper S, Wallis M, Marchbank A, Vasco-Knight P, et al: Impact of preoperative screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by real-time polymerase chain reaction in patients undergoing cardiac surgery. *J Hosp Infect* 2008; 69: 124-30. doi: 10.1016/j.jhin.2008.02.008
- 4) Cordova K B, Grenier N, Chang K H, Dufresne R Jr: Preoperative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening in Mohs surgery appears to decrease postoperative infections. *Dermatol Surg* 2010; 36: 1537-40. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01678.x
- 5) Kim D H, Spencer M, Davidson S M, Li L, Shaw J D, Gulczynski D, et al: Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 1820-6. doi: 10.2106/JBJS.I.01050
- 6) Parvizi J, Matar W Y, Saleh K J, Schmalzried T P, Mihalko W M: Decolonization of drug-resistant organisms before total joint arthroplasty. *Instr Course Lect* 2010; 59: 131-7. PMID: 20415376
- 7) Healy D G, Duignan E, Tolan M, Young V K, O'Connell B, McGovern E: Should cardiac surgery be delayed among carriers of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-related morbidity by preoperative decolonisation? *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 68-74. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.05.043
- 8) Pofahl W E, Goettler C E, Ramsey K M, Cochran M K, Nobles D L, Rotondo M F: Active surveillance screening of MRSA and eradication of the carrier state decreases surgical-site infections caused by MRSA. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 981-6; discussion 986-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.025
- 9) Walsh E E, Greene L, Kirshner R: Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections

- after cardiothoracic surgery. *Arch Intern Med* 2011; 171: 68-73. doi: 10.1001/archinternmed.2010.326
- 10) Thompson P, Houston S: Decreasing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infections with chlorhexidine and mupirocin. *Am J Infect Control* 2013; 41: 629-33. doi: 10.1016/j.ajic.2012.09.003
 - 11) Sasi S P, Sistla S C, Sistla S, Karthikeyan V S, Mahalakshmy T, Ali S M, et al: Decolonisation of MRSA and its effect on surgical site infections—a study in a tertiary care institute. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 366-74. doi: 10.1111/ijcp.12578
 - 12) Urias D S, Varghese M, Simunich T, Morrissey S, Dumire R: Preoperative decolonization to reduce infections in urgent lower extremity repairs. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018; 44: 787-93. doi: 10.1007/s00068-017-0896-1
 - 13) George S, Leasure A R, McGovern A, Horstmanshof D A: Reduction of postoperative infections through routine preoperative universal decolonization of advanced heart failure patients with chlorhexidine and mupirocin before left ventricular assist device implantation: A single-center observational study. *Dimens Crit Care Nurs* 2020; 39: 312-20. doi: 10.1097/DCC.0000000000000443
 - 14) Paredes I, Lagares A, San-Juan R, Castaño-León A M, Gómez P A, Jimenez-Roldán L, et al: Reduction in the infection rate of cranioplasty with a tailored antibiotic prophylaxis: a nonrandomized study. *Acta Neurochir* 2020; 162: 2857-66. doi: 10.1007/s00701-020-04508-1
 - 15) Craxford S, Marson B A, Oderuth E, Nightingale J, Agrawal Y, Ollivere B: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hip fracture. *Bone Joint J* 2021; 103-B: 170-7. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-0659.R1
 - 16) Nusair A R, El Nekidy W S, Reynolds L, Evans D, El-Lababidi R, Alatoom A: Comprehensive approach to reduce surgical site infections in patients undergoing neurosurgical procedures. *Surg Infect* 2021; 22: 217-21. doi: 10.1089/sur.2020.020

11. 経験的治療

Executive summary

1. 抗 MRSA 薬の投与は、原則として診断確定後に行い、ルーチンの経験的治療は行わない (B-III)。
2. 宿主の MRSA 感染症発症リスクと感染症の重篤度から、経験的治療の適応は考慮される場合がある (B-III)。
3. 診断確定前に経験的治療を開始する場合、原則として治療開始前に複数の適切な検体を採取 (血液培養であれば複数セットの検体採取) し、迅速検査も含めた微生物学的検査を行うべきである (B-III)。
4. 重篤度の高い感染症とは、敗血症、菌血症、臓器障害を来した症例、循環動態の不安定な症例、あるいはそれらの可能性の高い症例である (B-III)。
5. MRSA 感染症の発症リスクとして、入院後 48 時間以降の症例、MRSA 保菌症例、最近の MRSA 感染症の既往がある症例、血液培養でブドウ球菌と推定されるグラム陽性菌が認められた症例、グラム陰性菌に有効な抗菌薬が無効である症例等が挙げられる (B-III)。
6. 発熱性好中球減少症においては、初期からの抗 MRSA 薬の投与は推奨されていないが、カテーテル関連感染症、皮膚軟部組織感染症、肺炎、血行動態不安定等の場合には考慮する (B-II)。
7. MRSA を原因菌とする感染症を疑う経験的治療には、各薬剤の特性 (組織移行性、殺菌力等) を考慮してそれぞれの項で推奨された抗 MRSA 薬の選択を参考にする (B-II)。
8. 経験的抗 MRSA 薬投与を実施した場合には、細菌培養結果を早期に確認し、MRSA 感染症の可能性が否定されれば、即座に投与を中止または他剤への変更を考慮する (B-III)。
9. MRSA が同定され感染症が確定された場合、感染症の種類、患者状態等に応じて抗 MRSA 薬の選択を再考する (B-III)。

VI. 抗 MRSA 薬の併用療法

Executive summary

1. 混合感染のない MRSA 感染症に対しては、抗 MRSA 薬は原則として単独で使用する (A-I)。
2. バンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)、アルベカシン (ABK)、ダプトマイシン (DAP) と β -ラクタム系薬との併用効果が *in vitro*, *in vivo* で確認されているが、臨床的有用性についてはさらなる検討が必要である (B-II)。
3. VCM と β -ラクタム系薬の併用に関しては、一定程度みられる BIVR (β -lactam antibiotic-induced vancomycin resistant) 株に注意を要する (A-III)。
4. VCM とリファンピシン (RFP) の併用は経験的に行われる場合があるが、VCM 単独療法を上回る高いエビデンスレベルの臨床成績はないので注意を要する (B-II)。
5. RFP およびスルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤) は単独使用で耐性化しやすいため併用で使用する (C-III)。

CQ13. 抗 MRSA 薬と他の抗菌薬 (β -ラクタム系薬, ST 合剤, RFP) の併用は推奨されるか

推奨：心内膜炎を含む菌血症において、VCM もしくは DAP と β -ラクタム系薬の併用を、症例に応じ弱く推奨する (提案する)。

その他の併用はエビデンスが限定的であり、明確な推奨はできない。

推奨の強さ：弱く推奨する (提案する)

エビデンス総体の確実性：B (中程度)

Executive summary

1. バンコマイシン (VCM) もしくはダプトマイシン (DAP) と β -ラクタム系薬併用により、菌血症の持続期間や再発は減少させるものの、死亡率に差がなかった (エビデンス B)。
2. MRSA を含む *Staphylococcus aureus* による血流感染に対し、VCM および DAP にリファンピシン (RFP) を併用しても、死亡者数、細菌学的失敗率、再発率に差がなかった (エビデンス B)。
3. VCM の最小発育阻止濃度 (MIC) = 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す MRSA の菌血症に対し、高用量の DAP はスルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤) との併用により臨床的改善および微生物学的改善が期待される (エビデンス B)。

調査方法

設定

P : Patients (患者) : MRSA による菌血症および感染性心内膜炎の患者

I : Interventions (介入) : 抗 MRSA 薬投与時に β -ラクタム系薬, ST 合剤もしくは RFP を併用する

C : Comparisons (比較対照) : 抗 MRSA 薬の単剤投与群

O : Outcomes (アウトカム) : 治癒率, 治療失敗率, 細菌学的効果, 再発率

VII. 抗 MRSA 薬の TDM

TDM が必要な抗 MRSA 薬として VCM, TEIC, ABK がある。おのおのの抗菌薬におけるシステマティックレビュー、メタ解析¹⁻⁴⁾は抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 で行われている。メタ解析結果や literature review はそれらを参考にすること。TDM に関する臨床研究では RCT が行われることはまれであり、エビデンスレベル I のカテゴリーは選択しない方針とした。

Executive summary

バンコマイシン (VCM)

1. 母集団平均やバイズ推定を用い、ソフトウェアを使用した投与設計⁵⁻⁸⁾を推奨する (B-II)。
2. Area under the blood concentration time curve (AUC) 400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ を達成する投与設計^{1,9)}を強く推奨する (A-II)。
3. トラフガイドは明確な推奨はできない¹⁾(D-II)。トラフ値 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は腎障害リスクとなり^{1,10-12)}これを指標とした投与設計は行わないことを推奨する (D-II)。
4. 早期目標 AUC を達成するために、初回負荷投与を提案する¹³⁻¹⁶⁾(表 1) (B-III)。
5. TDM は 3 日目の実施を推奨¹⁰⁾するが (B-II)、重症感染、複雑性感染、腎機能低下では定常状態前の TDM を提案する¹⁷⁻²⁰⁾(C-III)。

テイコプラニン (TEIC)

1. トラフガイドでの投与設計を推奨する²¹⁻²⁴⁾(B-II)。
2. 非複雑性感染症に対しては、トラフ値 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を指標とする投与設計を強く推奨する³⁾(A-II)。ただし、複雑性感染や、重症例では 20~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を指標とした投与設計²³⁻²⁸⁾を推奨する (B-II)。
3. 初期 3 日間の負荷投与^{28,29)}を推奨する (表 1) (B-II)。
4. TDM は定常状態に近い血中濃度が得られる 4 日目に実施する^{30,31)}ことを推奨する (B-II)。

アルベカシン (ABK)

1. 腎毒性はトラフ値^{4,32-34)}を、有効性はピーク値^{4,33-36)}を指標とすることを強く推奨する (A-II)。
2. 1 日単回投与において、トラフ値は <2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨する (B-II)。ピーク値は $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ を提案する⁴⁾(B-III)。
3. 負荷投与の明確な推奨はできない^{4,37-39)}(表 1) (D-III)。
4. TDM は 2 日目に実施することを推奨する^{36,40)}(B-III)。

表 1. 各抗菌薬における TDM 目標値を達成させる初期投与設計

抗菌薬	投与設計
VCM	負荷投与：初回 25~30 mg/kg 維持投与：15~20 mg/kg, 12 時間ごと
TEIC	負荷投与：初日, 2 日目に 10~12 mg/kg×2回/日, 3 日目に 10~12 mg/kg×1回/日 維持投与：6.7 mg/kg×1回/日
ABK	5~6 mg/kg×1回/日

文 献

- 1) Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al: The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. BMC Infect Dis 2021; 21: 153. doi: 10.1186/s12879-021-05858-6
- 2) Moriyama H, Tsutsuura M, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al: The optimal trough-guided monitoring of vancomycin in children: systematic review and meta-analyses. J Infect Chemother 2021; 27: 781-5. doi: 10.1016/j.jiac.2021.01.015
- 3) Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, Mayumi T, Hamada Y, Kimura T, et al: Optimal trough concentration of teicoplanin for

- the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46: 622-32. doi: 10.1111/jcpt.13366
- 4) Oda K, Fujii S, Yamamoto T, Mayumi T, Takesue Y: Evaluation of once-daily dosing and target concentrations in therapeutic drug monitoring for arbekacin: a meta-analysis. *J Infect Chemother* 2021; 27: 26-31. doi: 10.1016/j.jiac.2020.08.002
 - 5) Pai M P, Neely M, Rodvold K A, Lodise T P: Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 77: 50-7. doi: 10.1016/j.addr.2014.05.016
 - 6) Darwich A S, Ogungbenro K, Vinks A A, Powell J R, Reny J L, Marsousi N, et al: Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? Lessons from the past and a roadmap for the future. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 646-56. doi: 10.1002/cpt.659
 - 7) Aljutayli A, Marsot A, Nekka F: An update on population pharmacokinetic analyses of vancomycin, part I: in adults. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59: 671-98. doi: 10.1007/s40262-020-00866-2
 - 8) Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N: Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 1-13. doi: 10.2165/11596390-000000000-00000
 - 9) Rybak M J, Le J, Lodise T P, Levine D P, Bradley J S, 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. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1361-4. doi: 10.1093/cid/ciaa303
 - 10) Ye Z K, Chen Y L, Chen K, Zhang X L, Du G H, He B, et al: Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3020-5. doi: 10.1093/jac/dkw254
 - 11) Hashimoto N, Kimura T, Hamada Y, Niwa T, Hanai Y, Chuma M, et al: 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* 2021; 27: 12-9. doi: 10.1016/j.jgar.2021.07.018
 - 12) Oda K, Jono H, Nosaka K, Saito H: Reduced nephrotoxicity with vancomycin therapeutic drug monitoring guided by area under the concentration-time curve against a trough 15-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ concentration. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 106109. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106109
 - 13) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, et al: Vancomycin loading dose is associated with increased early clinical response without attainment of initial target trough concentration at a steady state in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: 682-90. doi: 10.1111/jcpt.13144
 - 14) Mei H, Wang J, Che H, Wang R, Cai Y: The clinical efficacy and safety of vancomycin loading dose: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98: e17639. doi: 10.1097/MD.00000000000017639
 - 15) Rosini J M, Laughner J, Levine B J, Papas M A, Reinhardt J F, Jasani N B: A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 6-13. doi: 10.1177/1060028014556813
 - 16) Šíma M, Hartinger J, Cikánková T, Slanař O: Importance of vancomycin loading doses in intermittent infusion regimens. *J Infect Chemother* 2018; 24: 247-50. doi: 10.1016/j.jiac.2017.11.002
 - 17) Casapao A M, Leonard S N, Davis S L, Lodise T P, Patel N, Goff D A, et al: Clinical outcomes in patients with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4252-9. doi: 10.1128/AAC.00380-13
 - 18) Lodise T P, Rosenkranz S L, Finnemeyer M, Evans S, Sims M, Zervos M J, et al: The Emperor's New Clothes: Prospective observational evaluation of the association between initial vancomycin exposure and failure rates among adult hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis* 2020; 70: 1536-45. doi: 10.1093/cid/ciz460
 - 19) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Yamada K, et al: Validation of vancomycin area under the concentration-time curve estimation by the Bayesian approach using one-point samples for predicting clinical outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antibiotics* 2022; 11: 96. doi: 10.3390/antibiotics11010096
 - 20) Takahashi Y, Takesue Y, Takubo S, Ishihara M, Nakajima K, Tsuchida T, et al: Preferable timing of therapeutic drug monitoring in patients with impaired renal function treated with once-daily administration of vancomycin. *J Infect Chemother* 2013; 19: 709-16. doi: 10.1007/s10156-013-0551-7

- 21) Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M: Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 971-5. doi: 10.1093/jac/dkg147
- 22) Tobin C M, Lovering A M, Sweeney E, MacGowan A P: Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2155-7. doi: 10.1093/jac/dkq266
- 23) Gemmell C G, Edwards D I, Fraise A P, Gould F K, Ridgway G L, Warren R E, et al: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589-608. doi: 10.1093/jac/dkl017
- 24) Harding I, MacGowan A P, White L O, Darley E S, Reed V: Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 835-41. doi: 10.1093/jac/45.6.835
- 25) Schaison G, Graninger W, Bouza E: Teicoplanin in the treatment of serious infection. *J Chemother* 2000; 12 Suppl 5: S26-33. doi: 10.1080/1120009x.2000.11782315
- 26) Boumis E, Gesu G, Menichetti F, Ranieri M, Rinaldi M, Suter F, et al: Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of bloodstream infections and endocarditis. *Int J Infect Dis* 2010; 14 Suppl 4: S23-38. doi: 10.1016/j.ijid.2010.05.006
- 27) Matthews P C, Taylor A, Byren I, Atkins B L: Teicoplanin levels in bone and joint infections: are standard doses sub-therapeutic? *J Infect* 2007; 55: 408-13. doi: 10.1016/j.jinf.2007.07.012
- 28) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, et al: Clinical efficacy and safety in patients treated with teicoplanin with a target trough concentration of 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ using a regimen of 12 mg/kg for five doses within the initial 3 days. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020; 21: 50. doi: 10.1186/s40360-020-00424-3
- 29) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Wada Y, Komatsu M, et al: High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother* 2014; 20: 43-7. doi: 10.1016/j.jiac.2013.08.006
- 30) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 167-83. doi: 10.2165/00003088-200039030-00001
- 31) Traina G L, Bonati M: Pharmacokinetics of teicoplanin in man after intravenous administration. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 12: 119-28. doi: 10.1007/BF01059273
- 32) Murry K R, McKinnon P S, Mitrzyk B, Rybak M J: Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1252-60. doi: 10.1592/phco.19.16.1252.30876
- 33) 小林昌宏, 齊京明子, 相馬一亥, 矢後和夫, 砂川慶介: PK/PD 解析に基づく arbekacin の至適投与法。日化療会誌 2006; 54: 18-24
- 34) Sato R, Tanigawara Y, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of arbekacin for treatment of patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3763-9. doi: 10.1128/AAC.00480-05
- 35) 谷風尚子, 小松 方, 島川宏一, 山本育由: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に対する硫酸アルベカシン治療における PK/PD 解析の臨床的有用性。日化療会誌 2004; 52: 469-73
- 36) 相川直樹, 河野 茂, 賀来満夫, 渡辺 彰, 山口恵三, 谷川原祐介: MRSA 感染患者に対する arbekacin 200 mg 1 日 1 回投与の治療効果—臨床薬理試験—。日化療会誌 2008; 56: 299-312
- 37) 木村利美, 砂川慶介, 戸塚恭一, 松本哲哉, 花木秀明, 相馬一亥, 他: 硫酸アルベカシンの至適血中ピーク濃度を達成するための用量設定試験。日化療会誌 2011; 59: 597-604
- 38) Yamamoto Y, Izumikawa K, Hashiguchi K, Fukuda Y, Kobayashi T, Kondo A, et al: The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection. *J Infect Chemother* 2012; 18: 241-6. doi: 10.1007/s10156-012-0397-4
- 39) Matsumoto T, Hanaki H, Kimura T, Nemoto M, Higashihara M, Yokota H, et al: Clinical efficacy and safety of arbekacin sulfate in patients with MRSA sepsis or pneumonia: a multi-institutional study. *J Infect Chemother* 2013; 19: 128-37. doi: 10.1007/s10156-012-0519-z
- 40) Burton M E: Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore. 2005

Conflict of interest (COI)

光武耕太郎は、MSD (株)、ギリアド・サイエンシズ (株)、旭化成ファーマ (株)、APS ジャパン (株) より講演料を受けている。

松本哲哉は、MSD (株)、ファイザー (株)、杏林製薬 (株) より講演料を受けている。

小澤俊幸は、(株) ミルボンから研究費を受けている。

小澤俊幸は、(株) 日本触媒から奨学寄附金を受けている。

小澤俊幸は、(株) ミルボンから共同研究講座を受けている。

関 雅文は、ファイザー (株)、杏林製薬 (株)、塩野義製薬 (株)、MSD (株)、第一三共 (株)、Meiji Seika ファルマ (株)、大日本住友製薬 (株)、アストラゼネカ (株)、バイオメリュー・ジャパン (株) から講演料を受けている。

高橋 聡は、富士レビオ (株) から講演料を受けている。

高橋 聡は、アボットジャパン (同)、富士レビオ (株) から研究費を受けている。

高橋 聡は、(株) シノテストから奨学寄附金を受けている。

中嶋秀人は、第一三共 (株)、中外製薬 (株) から講演料を受けている。

中南秀将は、マルホ (株) から講演料を受けている。

中南秀将は、(株) 関電工、(株) 大塚製薬工場、オカモト (株)、東亜薬品 (株)、テナントアシスト・ウイン (株)、(株) どうぶつの皮膚科、小林製薬 (株) より研究費を受けている。

藤村 茂は、MSD (株)、杏林製薬 (株)、Meiji Seika ファルマ (株) から講演料を受けている。

松元一明は、Meiji Seika ファルマ (株) から講演料を受けている。

松元一明は、Meiji Seika ファルマ (株)、住友ファーマ (株)、杏林製薬 (株) から研究費を受けている。

松元一明は、塩野義製薬 (株) から奨学寄附金を受けている。

三嶋廣繁は、(株) ツムラ、日本ベクトン・ディッキンソン (株)、(株) フコク、アステラス製薬 (株)、MSD (株)、杏林製薬 (株)、グラクソ・スミスクライン (株)、興和 (株)、サラヤ (株)、塩野義製薬 (株)、第一三共 (株)、大日本住友製薬 (株)、ファイザー (株)、富士フィルム富山化学 (株)、サノフィ (株)、ミヤリサン製薬 (株)、ファイザー R&D (同)、Meiji Seika ファルマ (株)、ギリアド・サイエンシズ (株)、住友ファーマ (株)、ロシュ・ダイアグノスティックス (株)、旭化成ファーマ (株) から講演料を受けている。

三嶋廣繁は、サラヤ (株)、ミヤリサン製薬 (株)、アボットダイアグノスティクスメディカル (株)、オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス (株)、杏林製薬 (株)、Meiji Seika ファルマ (株)、ファイザー (株)、ロシュ・ダイアグノスティックス (株) から研究費を受けている。

三嶋廣繁は、旭化成ファーマ (株)、塩野義製薬 (株)、大日本住友製薬 (株)、(株) フコク、(株) モリイ、住友ファーマ (株)、(株) テックインターナショナル、ニプロ (株)、富士フィルム富山化学 (株) から奨学寄附金を受けている。

宮入 烈は、アストラゼネカ (株)、塩野義製薬 (株)、サノフィ (株)、杏林製薬 (株)、第一三共 (株)、ファイザー (株)、ミヤリサン製薬 (株)、ファイザー R&D (同)、Meiji Seika ファルマ (株)、KM バイオロジクス (株)、田辺三菱製薬 (株)、ギリアド・サイエンシズ (株)、武田薬品工業 (株)、バイオメリュー・ジャパン (株)、(一財) 阪大微生物病研究会から講演料を受けている。

柳原克紀は、第一三共 (株)、バイオメリュー・ジャパン (株)、MSD (株)、グラクソ・スミスクライン (株)、日本ベクトン・ディッキンソン (株)、杏林製薬 (株)、塩野義製薬 (株) から講演料を受けている。

柳原克紀は、塩野義製薬 (株)、Meiji Seika ファルマ (株)、富士フィルム (株)、東ソー (株)、ミヤリサン製薬 (株) から研究費を受けている。

柳原克紀は、富士フィルム富山化学 (株)、大日本住友製薬 (株)、塩野義製薬 (株)、ロシュ・ダイアグノスティックス (株)、杏林製薬 (株)、日本電子 (株)、第一三共 (株)、大鵬薬品工業 (株) から奨学寄附金を受けている。

山岸由佳は、ミヤリサン製薬 (株)、テルモ (株)、MSD (株)、旭化成ファーマ (株)、住友ファーマ (株) から講演料を受けている。

山岸由佳は、アボットダイアグノスティクスメディカル (株)、オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス (株)、杏林製薬 (株)、サラヤ (株)、ミヤリサン製薬 (株)、(株) フコクから研究費を受けている。

山岸由佳は、(株) フコク、(株) モリイから奨学 (奨励) 寄附金を受けている。

山口哲央は、(公財) 武田科学振興財団から奨学寄附金を受けている。

大野久美子は、中外製薬（株）、サノフィ（株）から講演料を受けている。

岩田 敏は、ファイザー（株）、ギリアド・サイエンシズ（株）から講演料を受けている。

植田貴史、内山勝文、唐牛春香、菅井基行、竹末芳生、中嶋一彦、畑 啓昭、藤倉雄二、松下和彦、山田浩司、山本善裕、吉田耕一郎、池田信介、岩田栄一郎、大野智裕、加勢田富士子、加藤秀雄、加茂野絵美、川崎洋平、川筋仁史、小林直実、坂なつみ、瀬戸良教、高野昇太郎、浜田幸宏、松本 浩、荒川創一、金光敬二は申告すべきものなし。

日本化学療法学会・日本感染症学会における事業活動において資金提供を受けた企業

*診療ガイドライン策定に関連して、資金を提供した企業 該当なし

1) 日本化学療法学会

アークレイマーケティング（株）、アース製薬（株）、愛恵会、アイリス（株）、旭化成ファーマ（株）、旭化成（株）、アサヒクオリティーアンドイノベーションズ（株）、あすか製薬（株）、アステラス製薬（株）、アストラゼネカ（株）、（株）アトスメディカル、アボットジャパン（同）、アボットダイアグノスティクスメディカル（株）、アルフレッサファーマ（株）、（株）医学生物学研究所、イルミナ（株）、イワキ（株）、インスメッド（同）、（有）インターフェイス、ヴィーブヘルスケア（株）、ウシオ電機（株）、（株）エイアンドティー、栄研化学（株）、H.U.フロンティア（株）、エーザイ（株）、（株）エスアールエル、MSD（株）、MSD アニマルヘルス（株）、（株）LSI メディエンス、（株）オーヂャスト、オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス（株）、応用酵素医学研究所（株）、（株）大塚製薬、（株）大塚製薬工場、大原薬品工業（株）、小野薬品工業（株）、カーブジェン（株）、科研製薬（株）、関東化学（株）、（株）キアゲン、キッセイ薬品工業（株）、岐阜大学医学部産科婦人科教室同門会、岐阜大学微生物遺伝資源保存センター、木村情報技術（株）、杏林製薬（株）、協和キリン（株）、極東製薬工業（株）、ギリアド・サイエンシズ（株）、キリンホールディングス（株）、グラクソ・スミスクライン（株）、クラシエ製薬（株）、（株）GramEye、（株）グローバル・リンク・マネジメント、公立穴水総合病院、興和（株）、コージンバイオ（株）、（国研）国立国際医療研究センター、サーモフィッシャーダイアグノスティックス（株）、（一社）札幌市医師会、佐藤製薬（株）、サノフィ（株）、沢井製薬（株）、参天製薬（株）、（株）三和化学研究所、JNC（株）、JNTL コンシューマーヘルス（株）、ジェンスクリプトジャパン（株）、塩野義製薬（株）、シスメックス（株）、（株）シノテスト、柴田科学（株）、（株）島津アドコム、（株）島津製作所、島津ダイアグノスティクス（株）、（株）シンファクトリー、（株）スギヤマゲン、（株）スクラム、スタンレー電気（株）、（株）スマートロボティクス、住商ファーマインターナショナル（株）、住友ファーマ（株）、スリーエムジャパン（株）、積水メディカル（株）、ゼリア新薬工業（株）、千寿製薬（株）、Central Link（株）、第一三共（株）、（株）ダイコク、大正製薬（株）、大正ファーマ（株）、大日本住友製薬（株）、大鵬薬品工業（株）、太陽ファルマ（株）、（株）タウンズ、高田製薬（株）、武田薬品工業（株）、（株）ダナフォーム、田辺三菱製薬（株）、千葉大学真菌医学研究センター、中外製薬（株）、長生堂製薬（株）、（株）ツムラ、（株）ティ・アシスト、TOA（株）、帝人ファーマ（株）、テルモ（株）、デンカ（株）、東京化成工業（株）、東ソー（株）、東洋紡（株）、東和薬品（株）、トーアエイヨー（株）、（医）ともなが内科クリニック、（公財）富山コンベンションビューロー、島居薬品（株）、（有）長崎医学中央検査室、（大）長崎大学、ニールメッド（株）、日医工（株）、ニッシントーア・岩尾（株）、日水製薬（株）、ニプロ（株）、ニプロファーマ（株）、日本イーライリリー（株）、（一社）日本 MA-T 工業会、日本化薬（株）、日本ケミファ（株）、（株）日本コクレア、（株）日本シノバイオロジカル、日本新薬（株）、日本製薬（株）、日本製薬工業協会、日本臓器製薬（株）、日本たばこ産業（株）、日本ベリンガーインゲルハイム（株）、日本ベクトン・ディッキンソン（株）、ネッパジーン（株）、バイエル薬品（株）、ビオフェルミン製薬（株）、ビオメリュー・ジャパン（株）、（株）日立ハイテック、（株）ビップグローバル、ファイザー（株）、フィルジェン（株）、（株）フコク、藤永製薬（株）、富士フィルム富山化学（株）、富士フィルムメディカル（株）、富士レビオ（株）、扶桑薬品工業（株）、ブリストル・マイヤーズスクイブ（株）、ブルカージャパン（株）、プレジジョン・システム・サイエンス（株）、プロテインシンプルジャパン（株）、バックマン・コルター（株）、（一社）北海道医師会、（株）堀場製作所、ボレー・ブランズ・ジャパン（株）、丸石製薬（株）、マルホ（株）、（株）ミズホメディー、三井化学（株）、（株）ミノファゲン製薬、ミヤリサン製薬（株）、Meiji Seika ファルマ（株）、メイワフォーシス（株）、（株）メディコン、メディフォン（株）、メドエルジャパン（株）、持田製薬（株）、モデルナ・ジャパン（株）、（株）モレーンコーポレーション、（株）ヤクルト本社、ヤンセンファーマ（株）、（株）陽進堂、ライフテクノロジーズジャパン（株）、リオン（株）、ルミラ・ダイアグノスティクス・ジャパン（株）、ロート製薬（株）、ロシュ・ダイアグノスティックス（株）、わかもと製薬（株）

2) 日本感染症学会

アース製薬 (株), アイリス (株), 旭化成ファーマ (株), アサヒクオリティードアンドイノベーションズ (株), あすか製薬 (株), アステラス製薬 (株), アストラゼネカ (株), (株) アトスメディカル, アボットダイアグノスティクスメディカル (株), アボットジャパン (同), アルフレッサファーマ (株), イルミナ (株), イワキ (株), インスメッド (同), (有) インターフェイス, ウシオ電機 (株), (株) エイアンドティー, 栄研化学 (株), H.U. フロンティア (株), エーザイ (株), (株) エスアールエル, MSD (株), (株) LSI メディエンス, オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス (株), 大塚製薬 (株), (株) 大塚製薬工場, 大原薬品工業 (株), 小野薬品工業 (株), カーブジェン (株), 科研製薬 (株), 関東化学 (株), (株) キアゲン, (株) キーエンス, キコーテック (株), キッセイ薬品工業 (株), (一社) ぎふ総合健診センター, 岐阜大学微生物遺伝資源保存センター, 岐阜大学病院第一内科, 杏林製薬 (株), 協和キリン (株), 極東製薬工業 (株), ギリアド・サイエンシズ (株), キリンホールディングス (株), グラクソ・スミスクライン (株), クラシエ製薬 (株), (株) GramEye, 興研 (株), 公立穴水総合病院, 興和 (株), (国研) 国立国際医療研究センター, コパンジャパン (株), サーモフィッシャーダイアグノスティックス (株), (一社) 札幌市医師会, 佐藤製薬 (株), サノフィ (株), サラヤ (株), 沢井製薬 (株), サンコー・コミュニケーションズ (株), 参天製薬 (株), サンファーマ (株), (株) 三和化学研究所, JNC (株), JNTL コンシューマーヘルス (株), ジェンスクリプトジャパン (株), 塩野義製薬 (株), シスメックス (株), (株) シノテスト, 柴田科学 (株), (株) 島津アドコム, (株) 島津製作所, シャボン玉販売 (株), (株) シンファクトリー, (株) スギヤマゲン, (株) スクラム, スタンレー電気 (株), (株) スディックスバイオテック, (株) スマートロボティクス, 住友ファーマ (株), スリーエムジャパン (株), 積水メディカル (株), ゼリア新薬工業 (株), 千寿製薬 (株), 第一三共 (株), (株) ダイコク, 大正製薬 (株), 大日本住友製薬 (株), 大鵬薬品工業 (株), (株) タウンズ, 高田製薬 (株), 武田テバファーマ (株), 武田薬品工業 (株), (株) ダナフォーム, 田辺三菱製薬 (株), 千葉大学真菌医学研究センター, 中外製薬 (株), 長生堂製薬 (株), (株) ツムラ, (株) テイ・アシスト, 帝人ファーマ (株), テルモ (株), デンカ (株), 東京化成工業 (株), 東ソー (株), 東洋紡 (株), 東和薬品 (株), トーアエイヨー (株), (医) ともなが内科クリニック, (公財) 富山コンベンションビューロー, 鳥居薬品 (株), (有) 長崎医学中央検査室, (大) 長崎大学, ニールメッド (株), 日医工 (株), ニッシントーア・岩尾 (株), 日水製薬 (株), ニプロ (株), ニプロファーマ (株), 日本イーライリリー (株), (一社) 日本 MA-T 工業会, 日本化薬 (株), 日本ケミファ (株), (株) 日本コクレア, 日本新薬 (株), 日本製薬 (株), 日本製薬工業協会, 日本臓器製薬 (株), 日本たばこ産業 (株), 日本ベーリンガーインゲルハイム (株), 日本ベクトン・ディッキンソン (株), バイエル薬品 (株), ヴィーブヘルスケア (株), ビオフェルミン製薬 (株), ビオメリュー・ジャパン (株), (株) 日立ハイテク, (株) ビップグローバル, ファイザー (株), フィッシャー & パイケルヘルスケア (株), 藤永製薬 (株), 富士フイルム富山化学 (株), 富士フイルムメディカル (株), 富士レビオ (株), 扶桑薬品工業 (株), プリストル・マイヤーズスクイブ (株), プルカージャパン (株), プレシジョン・システム・サイエンス (株), プロテインシンプルジャパン (株), ベックマン・コールター (株), (一社) 北海道医師会, (株) 堀場製作所, ホロジックジャパン (株), 丸石製薬 (株), マルホ (株), (株) ミズホメディー, 三井化学 (株), (株) ミノファージェン製薬, ミヤリサン製薬 (株), (株) ミロクメディカルラボラトリー, Meiji Seika ファルマ (株), メイワフォーシス (株), (株) メディコン, メドエルジャパン (株), 持田製薬 (株), モデルナ・ジャパン (株), (株) モレーンコーポレーション, (株) ヤクルト本社, ヤンセンファーマ (株), (株) 陽進堂, ライフテクノロジーズジャパン (株), リオン (株), (株) 理研ジェネシス, ルミラ・ダイアグノスティクス・ジャパン (株), ロート製薬 (株), ロシュ・ダイアグノスティックス (株), わかもと製薬 (株)