Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

ノート *Notes*

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.
ノート 32(11) 1117—1123(2006)

MRSA感染症高齢患者を対象としたバンコマイシンのPK/PDパラメータに関する考察

辻 泰弘*[1]，溝口晶子[1]，玉嶋史朗[1]，神村英利[2]
医療法人財団白十字会佐世保中央病院薬剤科[1]
福岡大学筑紫病院薬剤部[2]

Study on PK/PD (Pharmacokinetic/Pharmacodynamic) Parameters for Vancomycin when Used for Elderly Patients Infected with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Yasuhiro Tsuji*[1], Akiko Mizoguchi[1],
Shiro Tamashima[1] and Hidetoshi Kamimura[2]
Department of Pharmacy, Sasebo Chuo Hospital[1]
Department of Pharmacy, Fukuoka University Chikushi Hospital[2]

Received May 8, 2006
Accepted August 17, 2006

Therapeutic drug monitoring (TDM) of blood concentrations is recommended in treatment with vancomycin (VCM). The relationship between the clinical effects of VCM and PK/PD parameters, however, has still not been sufficiently clarified and few studies on PK/PD parameters in elderly patients have been performed to date. In this study, PK parameters correlating with clinical efficacy were determined using a two-compartment Bayesian model in 63 elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection who were treated with VCM. This was done through comparison of a VCM-effective group (39 patients) and a non-effective group (24 patients) using logistic regression analysis. Blood trough level [odds-ratio=1.150, 95% confidence interval=1.012-1.307, P=0.0323] and AUC [odds-ratio=1.011, 95% confidence interval=1.005-1.017, P=0.0004] were identified as factors correlating with clinical efficacy. In receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, the optimal cutoff values of the AUC and blood trough level were determined to be as follows-AUC : 420μg/mL·hr (sensitivity : 69.2% ; specificity : 79.2%), blood trough level : 10μg/mL (sensitivity : 66.7% ; specificity : 66.7%).

In conclusion, our results suggest that VCM exhibits a clinical effect in elderly patients infected with MRSA at blood trough levels of≧10μg/mL or an AUC of≧420μg/mL·hr. It is therefore necessary to determine the therapeutic course for VCM in consideration of AUC as well as the blood trough level.

Key words —— PK/PD parameter, AUC, trough concentration, elderly patient, MRSA, vancomycin

緒　言

わが国の全人口に占める高齢者の割合は2004年には20%に達しており，急速な高齢化社会を迎えようとしている．特に過疎地の高齢化率は非常に高く，40%を超える自治体も少なくない[1]．わが国において肺炎は死因別死亡率の約9%を占めて第4位であり，患者の大半は高齢者である[2]．また，院内感染で問題となる薬剤耐性菌感染患者の71%が60歳以上であり，起因菌の94%がmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)であったと報告されている[3]．

vancomycin(VCM)はMRSA感染症に有効なグリコペプチド系の抗生物質であり，1991年の発売以降，臨床で汎用されている．本剤は有効治療域や安全域が狭く，薬物血中濃度によるtherapeutic drug monitoring(TDM)が推奨されている．また，その抗菌効果は*in vitro*殺菌実験では時間依存的であることが確認されており[4]，pharmacokinetic/pharmacodynamic(PK/PD)パラメータのうち，Time above minimal inhibitory concentration(%T>MIC)と

* 長崎県佐世保市大和町15番地；15, Yamato-cho, Sasebo-shi, Nagasaki, 857-1195 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

関連が深い血中トラフ濃度が有効性と安全性の指標[5,6]とされていることから，佐世保中央病院(以下，本院と略す)においても通常，血中トラフ濃度1点によるTDMによりVCMの投与設計を実施している[7]．しかし昨今，VCMの臨床効果と相関するPK/PDパラメータは血中濃度－時間曲線下面積(AUC)/MICであるとの報告[8,9]もあり，いまだVCMの臨床効果とPK/PDパラメータとの関係は十分に特徴付けられておらず[10]，統一された見解は得られていないのが現状である．

高齢者における抗菌薬療法では，加齢によるPK/PDの変化を考慮した投与設計が必要であり，過量投与は副作用の発現をもたらし，過少投与は感染症を難治化させる．最大限の治療効果を得ながら副作用を防止するためには，population pharmacokinetic(PPK)解析結果を基にしてPK/PDパラメータの目標値を推定し，個別に用量調節を行う必要がある．

現在までにVCMについては，血中トラフ濃度を指標に投与設計を行った研究[6,7,11]や投与量・投与方法について行った研究[12-14]などさまざまな報告があるが，わが国で患者を対象としたVCMの臨床効果に関与するPK/PDパラメータの検証を行った先行臨床研究はわずか1編であり，しかも少数例(31例)で検討されたにすぎない[8]．また，MRSA感染症に罹患しやすく，若年者とは薬物の感受性や排泄速度が異なる高齢者のみを対象とした検討は行われていない．そこで本研究では，MRSA感染高齢者を対象に，VCMの臨床効果と相関するPKパラメータを検索し，そのパラメータについて治療効果が期待されるカットオフ値を新たに算出したので報告する．

対　　象

2003年1月から2006年1月の期間に本院において，主治医がMRSA感染症と判定し，VCM注射用製剤を投与した65歳以上の高齢者153症例のうち，後述の「調査方法・調査項目」と「投与方法と血中濃度採血」の条件を満たし，かつ「PKパラメータ」に関する情報収集が可能であった63症例を解析対象とした．なお，本研究は患者情報を用いているため，本院倫理委員会の承諾を得たものである．

方　　法

1. 調査方法・調査項目

診療録および検査所見を電子カルテよりレトロスペクティブに調査した．調査項目は年齢，性別，体重，血清クレアチニン(Scr)およびVCM関連データ(用量・用法，投与期間，1回投与量，体重当たりの1日投与量，血中トラフ濃度)とした．また，症例選定に統一性を持たせるため次の①～⑥のいずれかに該当する患者は除外した．①VCM投与前に，他の抗MRSA薬が1日以上投与された患者．ただし，他の抗MRSA薬が3日以上投与され，処方医が無効と判定した症例については解析の対象とした．②感染症の経過・予後に影響を及ぼすと考えられる自己免疫疾患(リウマチ膠原病など)に罹患している患者．③透析患者またはこれに準じる高度の腎機能障害者．④MRSA感染症以外の明確な疾患(重篤な悪性腫瘍など)により病状が悪化した患者．⑤混合感染により病状が悪化した患者．⑥100歳以上の高齢者(母集団パラメータがなく，PPK解析ができないため)．

2. 投与方法と血中濃度測定

VCMは塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g(塩野義製薬㈱)を用い，1日1gを1回または2回に分割投与した．なお年齢，体重および症状により適宜増減した．原則として，VCMの血中濃度測定のための採血は，定常状態に達したと思われる投与開始後3日を経過[15]した点滴直前(血中トラフ濃度)に実施した．血中VCM濃度の測定は㈱B.M.L.に依頼し，蛍光偏光免疫測定法により行った．

3. PKパラメータ

VCMの母集団パラメータは既報値を用いた[16]．PKパラメータ解析は塩野義製薬㈱提供のTDM解析ソフトS_edition Ver.1.0xを使用し，2コンパートメントモデルにおけるベイジアン法から，クリアランス(CL)，分布容積(Vss)，半減期($T_{1/2}\beta$)のPKパラメータを算出した．AUCは式(1)を用いて算出した．なお，稲垣ら[8]およびMoiseら[9]の表記と整合させるため，AUC_{0-24}を「AUC(μg/mL·hr)」ならびにAUC_{0-24}/MICを「AUC/MIC(無単位)」で記載した．

$$AUC(\mu g/mL \cdot hr) = DOSE(mg/day)/CL(L/hr) \quad \cdots\cdots (1)$$

4. 臨床効果の判定

VCMの臨床効果は，稲垣らの臨床効果判定基準(発熱とCRPの低下率で評価)[8]より普遍的と思われる日本化学療法学会抗菌薬評価法[17]に準拠して判定した．すなわち，投与前と比較してCRPが30%以下に低下し，1日の最高体温が平熱化傾向にあり，かつ末梢白血球数が9,000/mm³以下に低下した症例を有効群とし，それ以外を無効群とした．これらの基準で明確に判定できない症例については，自他覚所見からの主治医の総合的な判断に従って分類した．なお，TDMの結果，主治医が投与量や投与方法を変更した症例については，変更までの臨床所見を基に判定した．

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

5. VCMのMRSAに対する感受性試験

2003年10月から2006年1月の期間に各種臨床材料からMRSAが検出されたすべての臨床分離株を対象に，VCMの感受性を調査した．感受性試験はMicroScan® WalkAway-40(DADE BEHRING Inc.)のPos Combo Panel 6.1Jを用いて行い，得られた結果を米国臨床検査標準委員会の基準に従い，「感性(susceptible：＜2または4 μg/mL)」，「中間(intermediate：8または16 μg/mL」および「耐性(resistance：＞16 μg/mL)」に分類した．また，MRSAの「感性」株の比率を百分率で薬剤感性率とした．

6. 統計学的解析

臨床効果が「有効」と「無効」の2変数を従属変数とし，独立変数には患者背景や各種パラメータを用いて解析を行った．統計解析はStat View®-J 5.0 for Windowsを用いて，両側有意水準を5％として行った．

1)単変量解析

独立変数を絞り込むための予備的な探索として単変量解析を行った．2値の名義変数についてはχ^2-testを，また連続変数についてはMann-Whitney U-testを使用し，有意な共変量の選択を行った．

2)ロジスティック回帰分析

単変量解析において有意差が認められた共変量候補について総当たり法による相関分析を行い，臨床効果に影響を及ぼすと考えられるPKパラメータを選択した．また，選択した共変量を用いてロジスティック回帰分析を行った．

7. Receiver Operating Characteristic(ROC)曲線によるカットオフ値の算出

ロジスティック回帰分析より検索したPKパラメータについて，臨床効果を予測するための最適なカットオフ値をROC曲線から算出した．ROC曲線は縦軸に感度，横軸に偽陽性率(1−特異度)をとり，カットオフ値による両者の軌跡をプロットし，左上角より直線で最も近いプロットをカットオフ値とした．ROC曲線の作成とカットオフ値，感度・特異度の算出には，Microsoft® Excel 2002を用いた．

結　　果

1. 調査期間におけるVCM投与患者の背景

解析対象とした63例の疾患は肺炎(50例)，敗血症(8例)，尿路感染症(2例)，腹膜炎(2例)および膿胸(1例)であった．このうち，有効症例は39例および無効症例は24例であった．無効症例のうち，VCMの用法・用量が変更された症例と他剤に変更された症例は，それぞれ11例と8例で，他の5例は死亡であった．また，解析から除外した症例の内訳をTable 1に示す．

2. 単変量解析における患者背景・PKパラメータの比較

有効例，無効例の単変量解析における統計学的解析結果をTable 2に示す．年齢，性別，体重，Scr，VCMの用量・用法，投与期間，1回投与量，体重当たりの1日投与量，MRSA感染症疾患およびVssには臨床効果との有意な相関はなかった．有意差が認められた因子はVCMの血中トラフ濃度，CL，$T_{1/2}\beta$およびAUCであった．

3. ロジスティック回帰分析

単変量解析において有意差が認められた共変量候補の多重共線性を確認したところ(Table 3)，すべての共変量に相関が認められた(R＞0.7)．そこで，投与設計をする際に有用である血中トラフ濃度およびAUCを共変量として選択し[18,19]，血中トラフ濃度とAUCのそれぞれについて単変量ロジスティック回帰分析を行った．その結果，血中トラフ濃度とAUCともに有意差が認められ，血中トラフ濃度についてのオッズ比は1.150[95％信頼区間＝1.012−1.307，P＝0.0323]，AUCのオッズ比は1.011[95％信頼区間＝1.005−1.017，P＝0.0004]であった(Table 4)．

4. VCMのMRSAに対する感受性試験

本研究に用いた63例より検出されたMRSAを含む本院のMRSA臨床分離株(N＝962)の薬剤感性率は100％であり，そのMICはすべて＜2 μg/mLであった．

Table 1. 選定除外90症例の内訳(重複あり)

項目	症例数
1.「調査方法・調査項目」	
他の抗MRSA薬の先行投与	4
自己免疫疾患	3
透析患者	6
高度の腎機能障害者	14
他の疾患により病状が悪化	14
重篤な悪性腫瘍患者	9
混合感染により病状悪化	7
100歳以上の高齢者	3
2.「投与方法と血中濃度採血」	
TDM未実施(情報不十分含)	30
欠損データあり(検査不十分含)	6
3.「PKパラメータ」	
パラメータ算出不可	4

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Table 2. 単変量解析による共変量の選択(患者背景・PK パラメータの比較)

項目	症例(N=63) 有効(N=39) 中央値(Range)	無効(N=24) 中央値(Range)	P 値*
年齢(歳)	84.0(67-95)	77.5(66-95)	0.0579
性別(男/女)	22/17	16/8	0.4191
体重(kg)	50.0(28.0-74.8)	49.15(31.5-69.5)	0.9548
Scr(mg/dL)	0.75(0.39-1.50)	0.60(0.22-1.07)	0.0646
用量(mg/day)	1,000(500-1,000)	1,000(500-1,000)	0.2768
用法(1 回/2 回)	10/29	9/15	0.3193
投与期間(days)	11(4-22)	7(5-24)	0.1317
1 回投与量(mg)	500(500-1,000)	500(500-1,000)	0.8183
体重当たりの 1 日投与量(mg/kg/day)	20.00(8.68-35.71)	19.26(10.64-31.75)	0.3496
MRSA 感染症疾患			
肺炎	31	19	0.9756
敗血症	7	1	0.1106
尿路感染症(適応外)	1	1	−
腹膜炎	−	2	−
膿胸	−	1	−
PK パラメータ			
血中トラフ濃度(μg/mL)	12.5(5.1-19.5)	9.1(4.9-19.6)	0.0298
AUC(μg/mL·hr)	508.7(272.9-740.4)	346.8(230.5-535.0)	<0.0001
CL(L/hr)	1.992(1.351-3.664)	2.821(1.004-3.950)	0.0038
$T_{1/2}\beta$(hr)	24.20(13.90-34.70)	17.85(13.66-45.20)	0.0030
Vss(L)	61.50(49.05-70.93)	62.61(53.18-66.72)	0.5810

* χ^2-test または Mann-Whitney U-test

Table 3. 共変量候補における多重共線性の確認

	血中トラフ濃度(μg/mL)	AUC(μg/mL·hr)	CL(L/hr)	$T_{1/2}\beta$(hr)
血中トラフ濃度(μg/mL)	1.000			
AUC(μg/mL·hr)	0.830	1.000		
CL(L/hr)	-0.727	-0.749	1.000	
$T_{1/2}\beta$(hr)	0.746	0.726	-0.933	1.000

数値は相関係数(R) (総当たり法)

Table 4. 単変量ロジスティック回帰分析

項目	オッズ比	95%信頼区間	P 値
血中トラフ濃度(μg/mL)	1.150	1.012-1.307	0.0323
AUC(μg/mL·hr)	1.011	1.005-1.017	0.0004

5. ROC 曲線によるカットオフ値の算出

ROC 曲線を用いて血中トラフ濃度 5 ～20μg/mL を階級幅0.5μg/mL で検定したところ，臨床効果の「有効」または「無効」を予測するためのカットオフ値は10.0μg/mL であった．このときの感度・特異度はいずれも66.7%であった(**Fig.** 1)．同様に AUC230～7500μg/mL·hr を階級幅10μg/mL·hr で検定したところ，カットオフ値は420μg/mL·hr であった．このときの感度は69.2%，特異度は79.2%であった(**Fig.** 2)．

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

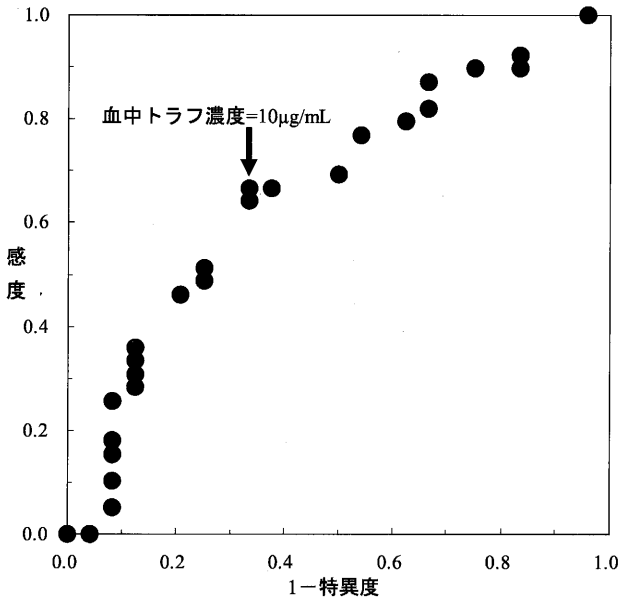

Fig. 1. 血中トラフ濃度のカットオフ値算出(ROC曲線)
ROC：血中トラフ濃度5～20μg/mLを階級幅0.5μg/mLで検定

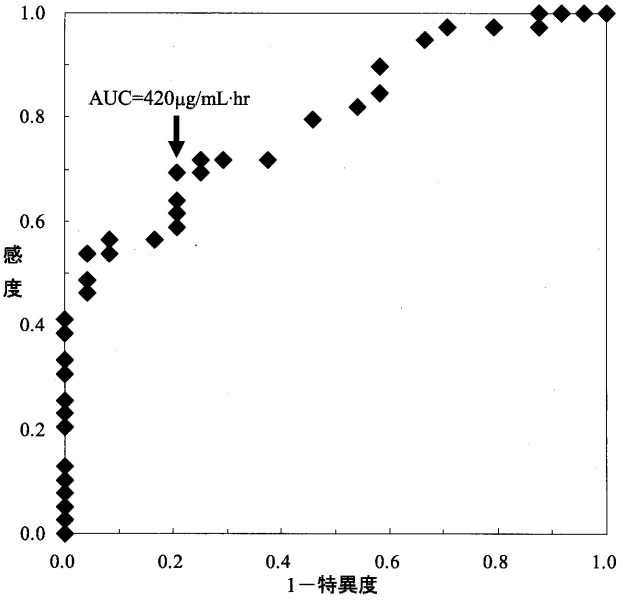

Fig. 2. AUCのカットオフ値算出(ROC曲線)
ROC：AUC230～750μg/mL・hrを階級幅10μg/mL・hrで検定

考　　察

本研究における対象患者の臨床的有効率は61.9%(39例/63例)であり，2003年の市販後調査[20]における65歳以上の症状改善率73.6%と比較して低い傾向が認められた．これは臨床効果の判定基準と患者選定基準の相違に起因すると考えられる．例えば透析患者や高度腎機能障害者ではCLが低下し，$T_{1/2}\beta$が延長することが一般的に知られている．また，悪性腫瘍患者ではVCMのCLおよびVssが上昇することが報告されている[21]．このような症例についても臨床効果の判定は可能であるが，本研究は一般的な高齢者における臨床効果の予測因子を検索することが目的であるため，解析対象症例から除外した．一方，本研究のVCM有効群と無効群では，年齢，性別，体重，Scr，VCMの用量・用法，投与期間，1回投与量および体重当たりの1日投与量，MRSA感染症疾患ごとの患者数に有意差はなかったため，解析対象とした患者群は臨床効果の予測が可能なPK/PDパラメータを検索するための妥当な母集団であったと考えられる．

単変量解析で有意差が認められた因子は理論上相関するパラメータであるため，総当たり法による相関分析において多重共線性を確認後，単変量ロジスティック回帰分析を血中トラフ濃度とAUCについて行った．その結果，臨床効果に及ぼすVCMの血中トラフ濃度とAUCの影響は有意であり，血中トラフ濃度とAUCはVCMの臨床効果を予測するPKパラメータとして特徴的な因子であると考えられる．AUCのオッズ比から，AUCが1μg/mL·hr上がると有効率が1.011倍上がることが明らかとなった．AUCは数十，数百のレベルで変動するため，仮に100μg/mL·hr上がると，$(1.011)^{100}=2.986$となり有効率は約3倍上昇する．このことより，AUCの治療効果に及ぼす影響は大きいと考えられる．一方，治療効果を得るための血中トラフ濃度のカットオフ値をROC曲線で解析した結果，10μg/mLと算出された．これは血中トラフ濃度を5～15μg/mLにすることが望ましいとする森田ら[5]の報告と合致しており，血中トラフ濃度が臨床効果の予測に有用な因子であることが再確認された．

稲垣らはVCM治療を施した肺炎患者31例を対象とした臨床効果とPK/PDパラメータの検討において，臨床効果はAUCと相関し，AUC/MICのカットオフ値はROC解析により≧330と報告している[8]．Moiseらは MRSAによる人工呼吸器関連感染症53例のAUC/MICを検討し，AUC/MIC>345の場合の治癒率は78%であったと報告している[9]．近年，院内感染対策の実践や医療従事者の感染対策に関する意識改革，抗MRSA薬のTDM実施による適正使用管理の普及により，わが国ではMRSAに対するVCMのMICに大きな変動はみられていない．臨床分離株に関する各種感受性サーベイランスの結果によると，MRSAはVCM感受性菌がほぼ100%であり，そのMICは1μg/mLに収束している[22-25]．このことは本院の臨床分離962株においても同様であった．すなわち，現在のところ大半のMRSAはVCM感受性株であり，そのMICを約1μg/mLと仮定すれば，本研究で得られたAUCのカットオフ値をAUC/MICに

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

換算するとAUC/MIC≧420となり，既報値より高い結果となった．年齢と日常生活動作(ADL)は必ずしも一致するわけではないが，一般に高齢者は加齢とともに生理機能(代謝・吸収・分布・排泄)が低下する傾向にあり，CLの低下や$T_{1/2}\beta$の延長によりAUCは増大する．また，MRSA感染症の高齢者は基礎疾患の増加や生体防御能力の低下により易感染状態にあり，非高齢者と比較して症状改善率は低い[20]．これらのことが要因で，高齢者のみを対象とした本研究のカットオフ値は既報値より高くなったと考えられる．

本研究により，MRSA感染症高齢者にVCMを投与する際には，血中トラフ濃度を≧10 μg/mLまたはAUCを≧420 μg/mL·hrとなるように投与設計することで，高い確率で治療効果が得られることが示唆された．しかし，血中トラフ濃度またはAUCを目標値まで増量した場合でも，血中トラフ濃度は20 μg/mLを超えると腎障害等の副作用発現頻度が高くなることから[5]，投与設計の際はTDMを行い，安全性の確保に努める必要がある．

高齢者における感染症治療の場合，添付文書に記載された画一的な投与法では十分に対応できない場合もあり，患者の生理機能を考慮した的確な抗菌薬の選択と投与設計を施すことが重要である．今後は，従来からの血中トラフ濃度を指標とした投与設計に加え，AUCも考慮した投与設計を行いたいと考えている．しかし，本症例の中には血中トラフ濃度やAUCが高いにも関わらず，治療成績が有効でない症例もみられた．これはMRSA感染症の重症度や感染部位へのVCMの分布が問題であると考えられるため，これらについてはより詳細な検討が必要であると考えられる．

引用文献

1) "厚生労働白書平成17年版", ぎょうせい, 東京, 2005, p.12.
2) 日本呼吸器学会, "咳嗽に関するガイドライン", 杏林舎, 東京, 2005, p.6.
3) 真鍋健一, 宮崎久義, 河野文夫, 荒川宜親, 岡部信彦, 薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスについて, 臨床と微生物, **28**, 675–681 (2001).
4) Y. Aoki, H. Kashiwagi, Bactericidal activity of vancomycin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *Chemotherapy*, **40**, 997–1004 (1992).
5) 森田邦彦, 谷川原祐介, MRSA感染症治療に用いられる抗生物質のTDM, 化学療法の領域, **17**, 241–246 (2001).
6) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林昌洋, 中田紘一郎, 粕谷泰次, トラフ1点採血にもとづくBayesian法によるvancomycin投与設計の適切性, 日本化学療法学会雑誌, **50**, 826–829 (2002).
7) 辻泰弘, 佐道紳一, 濵邊秋芳, 玉嶋史朗, 高齢者におけるバンコマイシンのトラフ1点によるピーク血中濃度予測精度に関する検討, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 1257–1260 (2005).
8) 稲垣有佐, 小松方, 山本育由, 松尾収二, PK/PDパラメータおよびモンテカルロ法を用いたMRSA肺炎に対する塩酸バンコマイシン治療の効果予測, 日本化学療法学会雑誌, **53**, 297–301 (2005).
9) P.A. Moise, A. Forrest, S.M. Bhavnani, M.C. Birmingaham, J.J. Schentag, Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring systemic for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by Staphylococcus aureus, *Am. J. Health Syst Pharm.*, **57** (suppl 2), S 4–S 9 (2000).
10) 佐藤玲子, 谷川原祐介, 臨床に活かすPK/PD～薬物の体内動態と薬効・毒性～, 医薬ジャーナル, **41**, 67–74 (2005).
11) 伊藤敦子, 田中裕子, 飛田三枝子, 山田徹, 継田雅美, 小田明, 勝山新一郎, バンコマイシンの腎機能に与える影響－血中濃度トラフ値との関連－, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 855–858 (2003).
12) 前田頼伸, 小西敏夫, 西園寺真二, 船越幸代, 中村護, 仁井稚子, 正木史子, 突合皐月, バンコマイシンの初期投与法の検討, 病院薬学, **25**, 517–524 (1999).
13) 寺町ひとみ, 畠山裕充, 松下良, 今井幸夫, 宮本謙一, 辻彰, 成人MRSA患者におけるバンコマイシンの初期投与量推定法の比較検討, 医療薬学, **28**, 530–540 (2002).
14) F. Pea, M. Bertolissi, A.D. Silvcstre, D. Poz, F. Giordano, M. Furlanut, TDM coupled with Bayesian forecasting should be considered an invaluable tool for optimizing vancomycin daily exposure in unstable critically ill patients, *International Journal of Antimicrobial Agents*, **20**, 326–332 (2002).
15) 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1相試験, *Chemotherapy*, **40**, 210–224 (1992).
16) M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda, K. Okumura, T. Oguma, Y. Yano, R. Hori, Population pharmacokinetics of Vancomycin in Japanese Adult Patients, *Therapeutic Drug Monitoring*, **20**, 139–148 (1998).
17) 斎藤厚, 三木文雄, 大泉耕太郎, 力富直人, 渡辺彰, 古賀宏延, 二木芳人, 草野展周, 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告－呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)－1997年6月, 日本化学療法学会雑誌, **45**, 762–778 (1997).
18) 長田理, "Stat View多変量解析入門", 星雲社, 東京, 2001, pp. 97–104.
19) 森實敏夫, "入門医療統計学－Evidenceを見出すために－", 東京図書, 東京, 2004, p.209.
20) 島田馨, 塩酸バンコマイシン点滴静注用の市販後調査の結果をふまえた最近の知見, *THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS*, **56**, 259–271 (2003).
21) 寺町ひとみ, 松下良, 辻彰, 悪性腫瘍患者におけるバンコマイシンの薬物動態パラメータの変動－ベイジアン法による解析－, 日本化学療法学会雑誌, **53**,

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

357–363 (2005).
22) 山口惠三，大野章，樫谷総子，岩田守弘，2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス，*THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS*, **58**, 17–44 (2005).
23) 霜島正浩，各都道府県から分離された新鮮臨床分離株76万株の各種抗菌薬に対する感受性検査成績(第3報)，診療と新薬，**42**, 980–1035 (2005).
24) 品川長夫，水野章，平田公一，桂巻正，秦史壮，久保正二，高田信康，牛島康栄，牛田知宏，藤本幹夫，相川直樹，葉季久雄，谷村弘，谷口勝俊，高山忠利，佐藤毅，加藤高明，山上裕機，大西博信，由良二郎，田中紀章，岩垣博巳，真辺忠夫，竹山廣光，淵本定儀，長谷川正光，木村秀幸，谷口正哲，竹内仁司，安井義政，真下啓二，末田泰二郎，竹末芳生，石川周，桧山英三，池田靖洋，安波洋一，横山隆，鈴木由美子，外科感染症分離菌とその薬剤感受性－2003年度分離菌を中心に－，*THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS*, **58**, 123–158 (2005).
25) 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，日本化学療法学会雑誌，**50**, 494–499 (2002).

NII-Electronic Library Service