

令和 5 年 5 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：奨励研究

研究期間：2022～2022

課題番号：22H04300

研究課題名 グリコペプチド感受性腸球菌菌血症に対するテイコプラニンの有効性と安全性の検証

研究代表者

山口 諒 (Yamaguchi, Ryo)

東京大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 450,000円

研究成果の概要：本研究は、グリコペプチド感受性Enterococcus faecium (GSEF) 菌血症の治療における、テイコプラニン (TEIC) の有効性と安全性をバンコマイシン (VCM) と比較して評価することを目的とした。TEICはVCMと比較して有効性において非劣性、急性腎障害 (AKI) の発生割合において優性であるという仮説の下、傾向スコアを用いた後ろ向き非劣性コホート研究を実施した。その結果、TEICはVCMと比較して非劣性であり、AKIの発生割合が有意に低いことが明らかになった。これらの知見から、TEICはGSEF菌血症の治療において、安全性と有用性を兼ね備えた代替薬としての可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Enterococcus faecium菌血症の死亡率は20-40%であり、適切な抗菌薬の選択が重要である。これまでGSEF菌血症の治療にはVCMが使用されてきたものの、AKIの発生割合が高いという課題があったため、その代替薬が求められていた。本研究において、TEICがVCMと比較し、非劣性であるとともにAKIの発生割合も低いことが確認された。本研究は、GSEF菌血症におけるテイコプラニンの有効性と安全性を十分な検出力で明らかにした初めての研究である。この結果は抗菌薬の適正使用に対して大いに寄与すると考えられ、学術的及び社会的に重要な意義を持つ。

研究分野：感染症治療

キーワード：Enterococcus faecium菌血症 テイコプラニン バンコマイシン 非劣性試験 傾向スコア 急性腎障害

1. 研究の目的

Enterococcus faecium 菌血症の死亡率は 20-40%であり、適切な抗菌薬の選択が重要である。本邦におけるグリコペチド感受性 Enterococcus faecium (GSEF) 菌血症の第一選択薬はバンコマイシン (VCM) であるが、急性腎障害 (AKI) の発生リスクが高いことが課題である。一方、テイコプラニン (TEIC) は VCM と比較して有意に AKI の発生割合が低く、近年その使用頻度は増加傾向にある。従って、TEIC は GSEF 菌血症の治療において安全性の高い選択肢となり得るが、その有効性と安全性は十分に検証されていない。そこで本研究では、GSEF 菌血症の治療における、TEIC の有効性と安全性を VCM と比較して評価することを目的とした。

2. 研究成果

(1) GSEF 菌血症に対する TEIC の有効性

本研究では、傾向スコアを用いた後ろ向き非劣性コホート研究を実施した。GSEF 菌血症を発症し、TEIC または VCM のいずれかが投与された 18 歳以上の患者を対象とした。主要評価項目は治療終了時の臨床的成功、副次評価項目は血液培養採取日から 14 日目の臨床的成功、微生物学的成功、30 日および 90 日死亡率、院内死亡率、再入院、90 日以内の再入院とした。全集団 (Full population) とサブ集団 (Sub population) の両方で主要評価項目を評価し、薬剤選択の傾向スコアを共変量とした一般化線形モデルで解析を行った。非劣性マージンとして、臨床的成功の絶対差 20%を設定した。

対象となった患者は合計 164 名 (TEIC 群 74 名、VCM 群 90 名) であった。全体として、TEIC 群 64.9% (48/74)、VCM 群 48.9% (44/90) の患者が主要評価項目を達成した。一般化線形モデルによる解析の結果、調整後の有効性の差は 9.9% (95%CI、-0.9% ~ 20.0%、P = 0.07) であり、TEIC は VCM に対して非劣性であることが示された (図 1)。

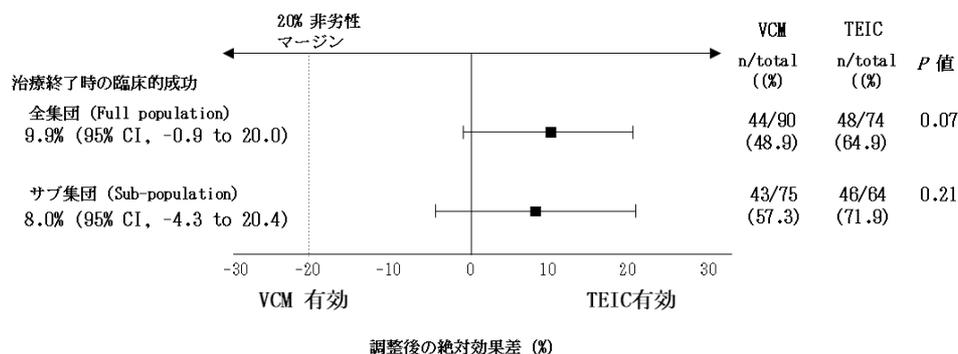


図 1. 主要評価項目における VCM と TEIC の調整後の絶対効果差

(2) GSEF 菌血症に対する TEIC の安全性

安全性の主要評価項目は、KDIGO の定義に基づき診断された AKI の発生割合とした。副次評価項目は肝障害の発生割合、その他の有害事象 (TEIC または VCM との関連が明らかまたは疑わしい有害事象の発生と定義) とした。解析は AKI の発生割合を評価するために、多変量ロジスティック回帰分析を実施した。

AKI の発生割合は、TEIC 群で 8.1% (6/74)、VCM 群で 24.4% (22/90)、調整後のオッズ比は 0.242 (95%CI、0.068 to 0.864; P = 0.029) であり、VCM 群よりも TEIC 群で AKI の発生割合が有意に低かった。その他の副次評価項目の発生割合は、両群間で同様であった。

表 1. 急性腎不全の多変量解析の結果

因子	単変量		多変量	
	オッズ比 (95% CI)	P 値	オッズ比 (95% CI)	P 値
TEIC	0.273 (0.104-0.715)	0.008	0.242 (0.068-0.864)	0.029
VCM C <sub>min</sub> > 15 mg/L	1.638 (0.589-4.167)	0.329	0.922 (0.329-2.583)	0.877
傾向スコア	0.351 (0.096-1.274)	0.112	1.266 (0.225-7.14)	0.789

略語 TEIC: テイコプラニン、VCM: バンコマイシン、CI: 信頼区間

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ryo Yamaguchi, Takehito Yamamoto, Koh Okamoto, Sohei Harada, Miho Echizenya, Takeya Tsutsumi, Tappei Takada	4. 巻 -
2. 論文標題 Teicoplanin and vancomycin as treatment for glycopeptide-susceptible Enterococcus faecium bacteraemia: a propensity score-adjusted non-inferior comparative study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Antimicrobial Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jac/dkad079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名