

Carbapenem系抗菌薬の適正使用推進を目的とした医療薬学的アプローチに関する研究

室 高広

(株)麻生 飯塚病院 薬剤部兼臨床研究部, 820-8505 飯塚市芳雄町 3-83

Studies about pharmaceutical approach aimed for an optimal use promotion of carbapenems

Takahiro Muro

Department of pharmacy and clinical research, Iizuka Hospital, 3-83 Yoshiomachi, Iizuka, Fukuoka,
820-8505, Japan

Abstract

In this study, first, I clarified problems in the optimal use promotion of carbapenems and conducted studies about inhibition of unnecessary continuation use and the establishment of the optimal dosage. I can conclude it from these results of research as follows:

1. A presentation of a report detailing reasons for prescription is ineffective in limiting the amount of carbapenems prescribed. Both TDM and guidance by an infection control physician effectively reduced prescribed amounts of anti MRSA agents. Therefore I consider that administration criteria of carbapenems are necessary.
2. The Monte Carlo simulation (MCS) has proved useful for selection dosage for empirical therapy. The recommended regimen used by the MCS makes it possible to decrease the consumption of MEPM.
3. Antibiotic de-escalation, which consists of the initial institution of empiric broad-spectrum antibiotics followed by antibiotic streamlining driven by microbiological documentation, is thought to provide maximum benefit for the individual patient, while reducing the selection pressure for resistance. To spread and achieve "the de-escalation", the round by infection control doctor and pharmacist is effective and an optimal culture test is necessary.
4. I consider that TDM of MEPM can suppress the appearance of resistant bacteria. So I estimated a population pharmacokinetics parameter in the Japanese who was necessary for this purpose. An evaluation study by Bayesian method which used these parameters will be necessary in future.

Key words: Anti MRSA agent, carbapenem, TDM, Monte Carlo simulation, time above the MIC, Infection control team, de-escalation, individual education, culture test, NONMEM, population pharmacokinetics

緒言

高度な医療技術により救命できる患者が増えた反面、このような患者は免疫機能が低下して易感染状態となる場合が多く、以前は問題にならなかった細菌による医療関連感染症が先進諸国で問題化している。また、優れた抗菌薬が開発されても、これを濫用すれば、耐性菌が出現する。これらのことから、

すべての医療機関において日和見感染菌や多剤耐性菌による院内感染への対策が課題となっている(1)。

近年、ほとんどの医療機関で感染対策活動に薬剤師が関与するようになってきた(2)。今のところ、この分野における薬剤師の職務分担は明確になっていないが、飯塚病院では消毒薬や抗菌薬の適正使用に向けた助言、抗菌薬等の使用量管理、薬物血中濃度モニタリング(therapeutic drug monitoring 以下、TDM)に基づく抗菌薬の投与設計への関与、耐性菌発現防止のための抗菌薬の使用チェック等を積極的に行っている(3)。

現在、院内感染の原因菌としてMRSA(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*以下MRSA)と並んで多剤耐性緑膿菌(multiple-drug-resistant strains of *Pseudomonas. aeruginosa* 以下、MDRP)が問題視されている(4,5)。この緑膿菌(*P. aeruginosa*)は様々な機序により、多くの抗菌薬に対して速やかに耐性を獲得することが知られ(5-10)、本菌耐性化の原因の1つに、抗菌薬の長期使用が挙げられている(11)。carbapenem系抗菌薬はβラクタム系抗菌薬の中で*P. aeruginosa*に最も強い抗菌活性を有しており、*P. aeruginosa*が原因であると想定される重症感染症の起炎菌確定前の治療(以下、経験的治療)によく用いられる(12)。Meropenem(以下、MEPM)は抗菌スペクトラムが広いcarbapenem系抗菌薬に属し、病院関連肺炎(以下、HAP)をはじめ(13)、多くの感染症治療ガイドラインにおいて第一選択薬に位置づけられている(14,15)。しかし、その抗菌スペクトラムの広さから、不適切な長期使用が行われることが多く、耐性菌の蔓延を助長することが懸念されている(11)。したがって、carbapenem系抗菌薬適正使用の推進は、*P. aeruginosa*の耐性化を抑制し、易感染状態にある患者の感染症治癒率を向上させると考えられる。このような背景から、本研究では薬剤師が行う抗菌薬適正使用推進の新しい対象としてcarbapenem系抗菌薬を選択し、以下に示す1~4の医療薬学的アプローチを試みた。

内容

1 Carbapenem系抗菌薬と抗methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)薬に対する使用制限策の効果

飯塚病院で行われている抗MRSA薬とcarbapenem系抗菌薬に対する3つの試み、即ち処方オーダー時の使用理由書の提出義務化、血液培養陽性患者に対するInfection Control Doctor(以下、ICD)の指導的介入、そして抗MRSA薬使用全例に対するTDMによる薬剤師からの適正投与方法の推奨、に関して使用量抑制効果を検討した。過去2年間の実際の処方状況から得た、使用症例数、全使用量、1症例当たり

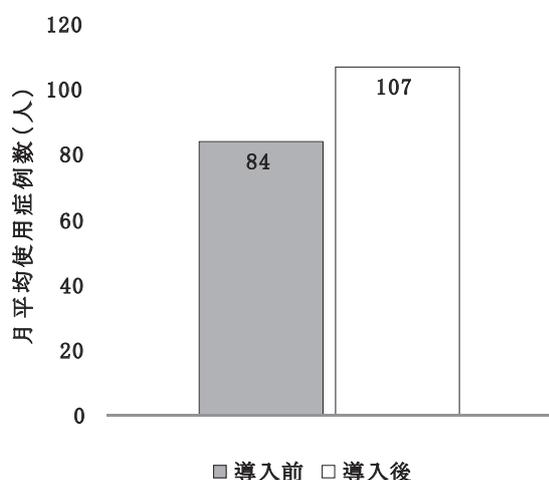


図1.使用理由書提出義務化の効果

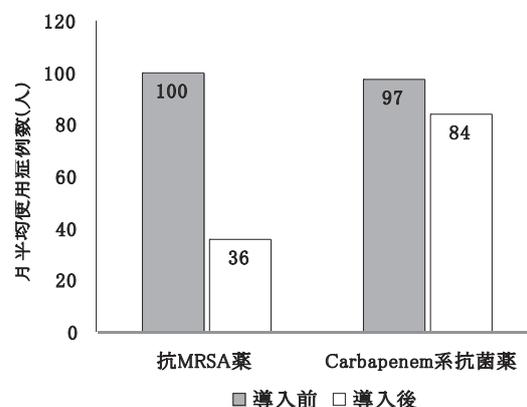


図2.血液培養ラウンドの効果

の使用期間、平均1日処方量および平均投与間隔に関して各種試み前後で比較した。その結果、使用理由書の提出義務化のみでは抗菌薬の使用量抑制に対する効果は十分とは言えないことを明らかとした(図1)。また、指導的介入は抗MRSA薬の使用症例数を減少させる効果が認められたことから、抗菌薬の適正使用を行う上で重要な対策であることが示唆された(図2)。Carbapenem系抗菌薬はその広域なスペクトラムから経験的治療に汎用されている。しかし、その後の起炎菌判明後の狭域化(de-escalation)は十分に普及しているとはいえ、濫用の一因となっている(16)。本研究の結果より血液培養陽性例に限らず、多くの症例に対して介入を広げる必要性が示唆された。一方、適正な投与方法を策定するTDMには、抗MRSA薬の適正使用をもたらし、使用量減少に寄与する効果があることが明らかとなった(図3)。

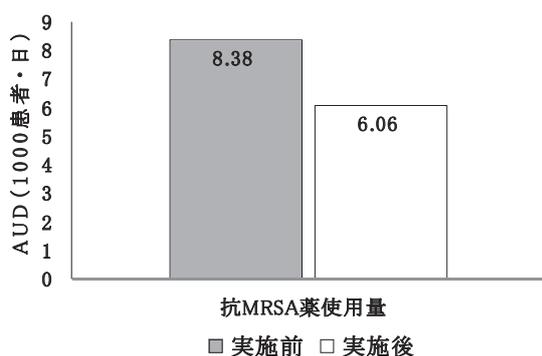


図3.TDMの効果

AUD=(抗菌薬月間使用量(g)/(DDD×月間入院患者のべ日数))×1000
 DDD, Defined Daily Dose:WHOによって規定された1日投与量

しかし、carbapenem系抗菌薬においては、抗MRSA薬に対するTDMのような患者個々の適正投与方法を設計する方法が確立しておらず、carbapenem系抗菌薬に対するTDM手法の確立は使用量抑制を含む適正使用の推進の上で重要であると示唆された。以上のように、得られた結果はcarbapenem系抗菌薬の適正使用に関する重要な多くの問題を提示した。また、この研究は適正使用に関する追従研究(17, 18)に引用されるなど、感染対策に関わる多くの研究に対して影響を及ぼした。

2 Monte Carlo simulation (MCS) を用いた meropenem (MEPM) 最適投与方法の推定とその使用量抑制効果

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (以下、PK-PD) 研究(19)によって、βラクタム系抗菌薬では、その遊離型薬物血中濃度が標的菌種の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration 以下、MIC)を上回っている時間(最小発育阻止濃度超過時間, time above the MIC 以下、TAM)やその投与間隔に対する割合(TAM%)が有効性を評価するパラメータとして有用であることが示され、動物実験によって、MEPMのようなcarbapenem系抗菌薬はTAM%が20-30の場合に静菌的、40-50の場合に殺菌的に作用することが明らかになっている(20-22)。一方、これらのPK-PDパラメータを治療に応用するためには確率的な処理を行う必要があり、MCSが任意の用法用量における有効性の達成確率を推定する手法として用いられている(23, 24)。以上を踏まえ、1で提示された問題のうち、抗MRSA薬のTDMに変わる初期投与方法設計手法として、MCSを用いた投与方法設定の有用性を評価した。本研究では2006年の飯塚病院入院患者データベースを用い、MEPMの1日投与量とTAM%達成確率に関して、実際の投与方法との比較からMCSの結果による推奨投与方法の有用性を明らかにした。研究結果から、実際の投与方法から推奨投与方法へ変更することでMEPMの1日投与量を43.9%減少することが期待できることを示した(図4)。

一方、シミュレーション結果では同じ投与間隔かつ同じ1日投与量においてはより短い点滴時間の投与方法でのTAM%達成確率が高かった。この結果は、当時注目を集めていた長時間点滴の有効性上昇効果の報告(20, 25-28)に反するものであったが、過去の報告との比較により1日投与量や1回投与量が低い場合や耐性化率が高い場合には、点滴時間延長によるTAM%達成確率上昇効果は充分でないことを明

らかとし、盲目的な長時間点滴の選択の不確実性を日本で初めて警鐘した(図5)。

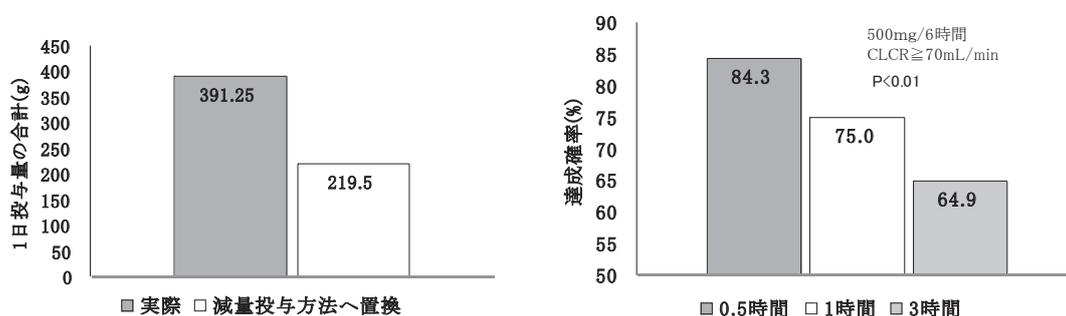


図4.MCSによる推奨投与方法の効果

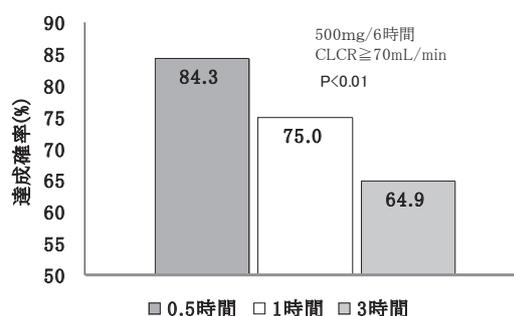


図5.点滴速度によるTAM%=50達成確率(%)

3 Carbapenem系抗菌薬の適正使用に対する de-escalation 活動の効果

Carbapenem系抗菌薬はその広い抗菌スペクトラムゆえ、不適切な長期使用により耐性菌の蔓延を助長することが懸念されている(11)。このため、起炎菌推定後は適切な狭域スペクトラムの抗菌薬への変更が推奨され、近年、これは起炎菌判明後の抗菌薬の狭域化(以下、de-escalation)と呼ばれるようになった(16, 29-32)。感染症治療の実際には、まず臨床状況から経験的治療が開始され、その後、培養結果のチェックと臨床効果の評価が行われる。この際、培養結果から起炎菌が推定できた場合には、de-escalationが可能となる(32)。しかしながら、臨床現場においてde-escalationの考え方は十分に普及していない(16)。1の研究結果より、血液培養陽性患者に対する指導的介入の効果が明らかとなり、細菌培養陽性患者のみならず適正使用に対する指導的介入の拡大が望まれた。そこで本研究では飯塚病院で行っているcarbapenem系抗菌薬のde-escalationを目的としたICTの教育的介入活動(carbapenemラウンド)の実記記録調査を行った。なお、本研究では培養結果による起炎菌確定前の経験的治療においてもcarbapenem選択の妥当性に関して指導的介入を行っており、この試みは本邦でも数少ない前進的な活動であった。本研究により多くのcarbapenem系抗菌薬使用例でde-escalationが可能であるにもかかわらず、充分に行われていないことが明らかとなり、ICTによる教育的介入のde-escalation実施率向上における有用性を証明した。さらに、de-escalationを困難としている主要因が培養検査の不適切性であることを日本で初めて示唆し、適切な培養検査の実施に関する指導の必要性を喚起した(図6)。

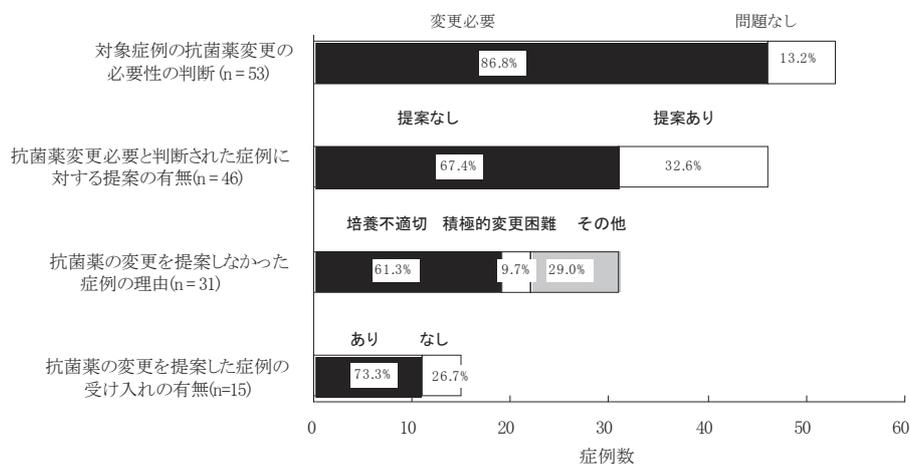


図6.Carbapenemラウンド対象症例の概要

De-escalationにより過剰あるいは不必要な抗菌薬の投与を中止することで、常在細菌叢の攪乱や薬剤耐性菌の誘導を回避でき、しかも抗菌薬に関連したコストを節減できる利点がある(16)。本研究により教育的介入を継続するとともに適切な培養検査の実施に関する指導することがde-escalation実施促進のために必要であり、抗菌薬の適正使用を浸透させる上で重要であることが明らかとなった。

4 日本人患者におけるMEPM母集団薬物動態パラメータの推定

Carbapenem系抗菌薬は起炎菌確定前の経験的治療として有用であるとともに、原因菌判明後でも、院内発症の腹腔内感染症のように複数菌が関与する感染症の場合は、de-escalationを行わず、継続して原因限定治療としても用いられる(15)。このような場合のcarbapenem系抗菌薬での治療失敗は、患者の死亡につながる可能性が高い。そのため、PK-PD理論を利用して最大限の効果が得られる投与方法を選択する必要がある(33)。このためには、限られた血中濃度から個々の薬物動態パラメータを推定することが可能であるBayesian法(34)を用いた投与量の個別設計を行うことが望まれるが、これまで日本の患者の血液検体から分析された母集団薬物動態パラメータ(population pharmacokinetic parameter以下、PPKパラメータ)は報告されていなかった。本研究で日本の成人患者におけるMEPMのPPKパラメータを日本で初めて推定した。推定されたMEPMのクリアランス(CL)は正常値下限で補正した血清クレアチニン値に依存することが分かった。

$$CL(L/h) = 11.1 \times (mSCR / 0.7)^{-1} \quad (\text{式1})$$

$$V(L) = 33.6 \quad (\text{式2})$$

CL; クリアランス, V; 分布容積, mSCR; 補正血清クレアチニン値(血清クレアチニン<0.4を0.4と補正)(mg/dL)

CLの薬物動態パラメータの個体間変動(ω^2)の変動係数と血中濃度の個体内変動(σ^2)はそれぞれ52.1%, 0.827 $\mu\text{g/mL}$ だった。また、推定されたPPKパラメータのデータ適合性のよさとモデルの頑健性が確認された(表1)。

表1. オリジナルデータと1000ブートストラップ標本での非線形混合効果モデル解析によるMEPMの母集団薬物動態パラメータ

パラメータ	オリジナルデータ		ブートストラップ標本			
	値	RSE (%)	中央値	RSE (%)	95%LLCI	95%ULCI
<i>固定効果</i>						
CL(L/h)	11.1	8.59	11.2	8.99	9.10	13.2
V(L)	33.6	12.1	33.7	13.4	24.2	42.1
PW _{SCR}	-1 Fixed	-	-1 Fixed	-	-	-
<i>変量効果</i>						
ω^2 (IIV CL; %)	52.1	21.4	50.4	23.7	39.6	61.7
<i>残差変動</i>						
σ^2 ($\mu\text{g/mL}$)	0.827	48.7	0.806	55.5	0.315	1.16

RSE, 相対標準誤差; 95%LLCI, 95%信頼区間の下限; 95%ULCI, 95%信頼区間の上限; IIV, 個体内変動; CL, クリアランス; V, 分布容積; PW_{SCR}, CLに対する血清クレアチニンの共変量効果の指数関数

このMEPMの薬物動態パラメータは臨床現場で利用できる因子を用いた単純な式により表現され(式1, 2), 日本の患者に対するBayesian法の推定精度の向上に利用可能である。また本研究の成果はTAMを用いた適正投与方法の推定を含めた効果的な耐性化防止策構築のための多くの研究で利用され、今後の研究の発展に大きく寄与するものであり、日本の患者にとって大きな利益をもたらすものである。

総括

本研究ではまず carbapenem 系抗菌薬の適正使用推進上の問題点を明らかにし、それらを踏まえ、初期治療から原因特定治療における不必要な継続使用の抑制と適正使用方法の確立に関する研究を行った。これらの研究成果から以下のように結論することができる。

1. Carbapenem 系抗菌薬の濫用を防ぐために、使用理由書提出義務化などの方策は有効ではなく、初期治療開始時点から適正使用を推進する介入的活動と TDM のような適正投与方法を科学的に推定する手法の確立が必要である。
2. Carbapenem 系抗菌薬 MEPM の治療効果を高め、必要最低限の使用量で治療を行うために、起炎菌判明前の初期治療では各施設の細菌の MIC を利用した PK-PD 理論を処方設計に応用することが望まれ、この目的として Monte Carlo simulation は有効である。
3. Carbapenem 系抗菌薬の漫然投与を防ぐために、適切な細菌培養の実施を推進する必要がある。起炎菌判明後は de-escalation を目的とした指導的介入を実施することが有効である。
4. MEPM の TDM を行うことができれば、本剤を適正に使用して、耐性菌の出現を抑えることができると考えられ、このために必要な日本人における母集団薬物動態パラメータを推定した。今後、これらのパラメータを利用した Bayesian 法による評価研究が必要である。

謝辞

本学位論文を終えるにあたり、終始一貫して親切丁寧なご指導とご鞭撻を賜りました福岡大学大学院薬学研究科薬学専攻臨床薬剤学専修・加留部善晴教授に心より感謝と敬意を表します。学位論文審査をお執りくださいました、福岡大学大学院薬学研究科薬学専攻臨床薬剤学系医薬品情報学専修・神村英利教授には、多くの貴重なご助言と温かいご支援を賜りました。記して感謝申し上げます。特に、神村英利教授には研究活動全般にわたり、格別なるご指導とご高配を賜りました。

本学位論文は carbapenem 系抗菌薬の適正使用推進を目的とした医療薬学的アプローチに関する研究と題し、病院診療における carbapenem 系広域抗菌薬、とくに meropenem の適正使用に関する研究と、病院勤務薬剤師が行う感染制御活動に関する研究をもとにまとめられました。

本学位論文は一貫して(株)麻生飯塚病院において行った研究の成果と貴重なデータをまとめたものです。筆者の研究活動に関して、このうえないご理解とご激励を賜りました(株)麻生飯塚病院副院長兼薬剤部長・竹本伸輔修士に甚大なる感謝を表します。

様々な勉学・研究の場を与えていただきました(株)麻生飯塚病院院長田中二郎博士に心より感謝申し上げます。また、学位取得までに多大なご助言と支援を賜りました(株)麻生飯塚病院副院長兼呼吸器内科部長・山本英彦博士ならびに(株)麻生飯塚病院総合診療科診療部長・中村権一医師に心より感謝申し上げます。また、貴重な検査データとご尽力をご提供いただいた(株)麻生飯塚病院中央検査部技師長・真名子順一氏に心より感謝いたします。

参考論文

- 1) 神谷晃, 尾家重治編集, 薬剤師のための感染制御標準テキスト, じほう, 東京, pp.3, (2008).
- 2) 神谷晃, 尾家重治編集, 薬剤師のための感染制御標準テキスト, じほう, 東京, pp. iii, (2008).
- 3) 仲川義人, 病院感染対策における薬剤師の役割 - 総論 -, 社団法人日本病院薬剤師会監修, 薬剤師のための感染制御マニュアル第2版, 薬事日報社, 東京, pp.34, (2008).
- 4) 吉本静雄, 岡内里美, 鉦谷久美子, 他剤耐性緑膿菌による尿路感染症アウトブレイクの疫学的検討

- と感染対策, 環境感染, **20**, 37-43 (2005).
- 5) Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, Ito H, Ichiyama S, Shimokata K, Ohta M, Multifocal outbreaks of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactams, including carbapenems, *Antimicrob Agents Chemother*, **40**, 349-353 (1996).
 - 6) Li XZ, Livermore DM, Nilaido H, Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to tetracycline, chloramphenicol and norfloxacin, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **38**, 1732-1741 (1994).
 - 7) 小林寅哲, 長谷川美幸, 西田実, ヒト血清と好中球による臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa* の外層部変化と薬剤感受性, 感染症学雑誌, **68**, 500-507 (1994).
 - 8) Lomovskaya O, Warren MS, Lee A, Galazo J, Fronko R, Lee M, Blais J, Cho D, Chamberland S, Renau T, Leger R, Hecker S, Watkins W, Hoshino K, Ishida H, Lee VJ, Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*: novel agents for combination therapy, *Antimicrob Agents Chemother*, **45**, 105-116 (2001).
 - 9) Nordmann P, Guibert M, Extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*, *J Antimicrob Chemother*, **42**, 128-131 (1998).
 - 10) Shawar RM, MacLeod DL, Garber RL, Burns JL, Stapp JR, Clausen CR, Tanaka SK, Activities of tobramycin and six other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother*, **43**, 2877-2880 (1999).
 - 11) Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T, Inoue M, Yabuuchi E, Goto S, The *Pseudomonas aeruginosa* Epidemiological Research Group, An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at medical institutes nationwide in Japan, *J. Infect. Chemother*, **11**, 64-70 (2005).
 - 12) 山口恵三, メロペン特別調査(全国感受性調査)研究会, Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2004年臨床分離株の感受性サーベイランス, *The Jpn J Antibiotics*, **58**, 655-689 (2005).
 - 13) 河野茂, 渡辺彰, 松島敏春, 院内肺炎研究会全国多施設での院内肺炎の実態と初期治療におけるmeropenemの位置づけ, *日本化学療法学会雑誌* **54**, 453-464, (2006).
 - 14) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会, 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, pp.39-85, (2002).
 - 15) Gilbert DN, Moellering Jr. RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2009* (39th edition), Antimicrobial therapy Inc., Virginia, pp. 4-60 (2009).
 - 16) 志馬伸朗, 抗菌薬の特性を活かして上手に使うコツ, De-escalation療法, 感染と抗菌薬, **10**, 178-183 (2007).
 - 17) 徳井健志, 佐々弥栄子, 田村秀代, 川島誠, 当院における抗菌薬適正使用に対する医師の意識調査, *日本環境感染学会誌*, **23**, 206-212 (2008).
 - 18) 植木哲也, 栗屋幸一, 伊藤重彦, Antimicrobial use density 算出時に用いる defined daily dose 設定量の問題点, *日本化学療法学会雑誌*, **57**, 430-433 (2009).
 - 19) 戸塚恭一, 宮崎修一, 三鴨廣繁, 森田邦彦, 日常診療に役立つ抗菌薬のPK/PD, 株式会社ユニオンエース, 東京, pp.6, (2006).
 - 20) Drusano GL, Prevention of Resistance: A goal for dose selection for antimicrobial agents, *Clin Infect Dis* **36**, 42-50 (2003).

- 21) Craig WA, The role of pharmacodynamics in effective treatment of community-acquired pathogens, *Advanced Studies in Medicine*, **2**, 126-133 (2002).
- 22) Craig WA, Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin Infect Dis*, **26**, 1-12 (1998).
- 23) Ellis JM, Kuti JL, Nicolau DP, Use of Monte Carlo simulation to assess the pharmacodynamics of β -Lactams against *Pseudomonas aeruginosa* infection in children: A report from the OPTAMA program, *Clin Ther*, **27**, 1820-1830 (2005).
- 24) Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL, Predicting efficacy of anti-infective with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation, *Pediatr Infect Dis*, **22**, 982-992 (2003).
- 25) Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP, Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem, *J Clin Pharmacol*, **43**, 1116-1123 (2003).
- 26) Mattoes HM, Kut JLi, Drusano GL, Nicolau DP, Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: Dosage strategies for meropenem, *Clin Ther*, **26**, 1187-1198 (2004).
- 27) 三鴨廣繁, 重症感染症における PK/PD に基づいたメロペネムの最適投与方法, *化療の領域*, **21**, 405-413 (2005).
- 28) Mouton JW, van den Anker JN, Meropenem clinical pharmacokinetics, *Clin Pharmacokin* **28**, 275-286 (1995).
- 29) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr., Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG, Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults, *Clin Infect Dis*, **44**, S27-72 (2007).
- 30) 福田光治, 村田龍宣, 本多あずさ, 松浦真人, 寺澤信博, 林彰彦, 松村康史, 清水恒広, 今川文典, エンベリック治療と抗菌薬狭域化 (De-escalation) に着目した抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 薬適正使用の評価, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 1799-1803 (2008).
- 31) 岩田健太郎, ICUにおける抗菌薬の選択と使用法, 経験的治療における抗菌薬の選択法, *ICUとCCU*, **32**, 261-267 (2008).
- 32) The American Thoracic Society and The Infectious Disease Society of America: Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated Pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med*, **171**, 388-416 (2005).
- 33) 戸塚恭一, 宮崎修一, 三鴨廣繁, 森田邦彦, 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD, 株式会社ユニオンエース, 東京, pp.22, (2006).
- 34) Racine R, Grieve AP, Flühler H, Bayesian method in practice: experiences in the pharmaceutical industry, *Journal of Applied Statistics*, **35**, 93-150 (1986).