菌血症が疑われた患者に対する Tazobactam/Piperacillin長時間投与の有効性

上田真也^{*1,3}, 深見和宏¹, 薄 雅人¹, 岡崎貴裕^{2,3}

独立行政法人国立病院機構静岡医療センター 薬剤部¹

独立行政法人国立病院機構静岡医療センター リウマチ・膠原病内科²

独立行政法人国立病院機構静岡医療センター 感染対策室³

Efficacy of the Extended Administration of Tazobactam/Piperacillin for Patients with Suspected Bacteremia

Shinya Ueda^{*1,3}, Kazuhiro Fukami¹, Masato Usuki¹ and Takahiro Okazaki^{2,3}

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Shizuoka Medical Center¹,

Department of Rheumatology and Connective Tissue Diseases, National Hospital Organization Shizuoka Medical Center²,

Department of Infection Control, National Hospital Organization Shizuoka Medical Center³

〔 Received November 25, 2019 〕
〔 Accepted March 23, 2020 〕

The methods of administering the chemical antibiotic agent TAZ/PIPC were investigated through PK/PD analysis, in order to promote an improved efficacy of the drug. The subjects were patients with suspected bacteremia who received rapid (30 – 60 min, $n = 24$) and extended (4 hr, $n = 33$) administrations of TAZ/PIPC. The clinical outcomes in the two groups were analyzed and compared to evaluate the efficacy of the two methods of administration. An analysis of WBC, CRP, and body temperature on the 7 – 9th day of administration revealed no significant difference between the two groups in terms of the decrease in each parameter. However, 67% of the patients with a SIRS score ≥ 3 in the extended administration ($n = 18$) group showed improvement in at least two of the three parameters, compared to only 33% of those in the rapid administration group ($n = 12$). Thus, there was a marginally higher rate of improvement in the extended administration group ($P = 0.073$) than in the rapid administration group. Similarly, among the patients with a SIRS score ≥ 3 , CRP improved significantly in the extended administration group on the 7 – 9th day of administration ($P = 0.0042$). These results suggest that extended administration of TAZ/PIPC may improve clinical outcomes more effectively than rapid administration in patients with severe bacteremia.

Key words — TAZ/PIPC, extended administration, PK/PD, SIRS score

緒 言

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、広域でかつ強力な抗菌力を有しており、優れた臨床効果を示す薬剤である。¹⁾ Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 理論からすると TAZ/PIPC の効果は時間依存性殺菌作用であるため、Time above minimum inhibitory concentration (MIC) が重要なパラメータとなる。そのため、1日の投与回数を

増やすことや1回投与時間を延長することにより Time above MIC を増加させる方法が有用と考えられる。TAZ/PIPC はペニシリン系抗菌薬であり、Time above MIC が投与間隔時間の30%以上で増殖抑制作用、50%で最大殺菌作用を示すことが報告されている。²⁾ また、2015年にはTAZ/PIPCについて、9つの観察研究および5つのランダム化試験の結果に基づいたメタ解析が公表されており、臨床的な有用性、あるいは死亡率の低減とい

*〒411-8611 静岡県駿東郡清水町長沢762-1

う点で従来の点滴投与方法と比較した場合、点滴時間の延長または持続点滴が優れていることが示されている。³⁾しかし、これらの報告にもかかわらず、日本人を対象とした検討や検査値の変化の解析研究は少ない。今回、我々はTAZ/PIPCのTime above MICの50%達成確率が4時間持続投与により上昇するという報告⁴⁾を基に、通常の点滴による短時間投与（30–60分）群と長時間投与（4時間）群に大別してTAZ/PIPCを投与された症例を後方視的に解析し、日本人におけるPK/PD理論に基づいたTAZ/PIPCの投与方法の有用性を検討した。

方 法

1. 調査対象

独立行政法人国立病院機構静岡医療センター心臓血管外科病棟にて、菌血症を疑い血液培養検査を提出し、TAZ/PIPCの単剤投与を開始した日本人患者を対象とした。ただし、除外基準として、ほかの抗菌薬による前治療や併用療法を行った場合、心臓血管外科病棟以外への途中転棟などがある場合、TAZ/PIPC投与量が、添付文書・サンフォード治療ガイド・JAID/JSC感染症治療ガイドなどに準じていない場合、TAZ/PIPCによる副作用が疑われ中止・変更となった場合、解熱剤を定期使用している場合（頓用を除く）、TAZ/PIPCに感受性のないmethicillin resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA)等の菌種が血液培養検査により検出され、かつ抗MRSA薬等の抗菌薬へ変更した場合（感受性のない菌が検出されたが医師の判断により、検出菌を治療対象とせずTAZ/PIPCを継続した例は除外せず）、を設定しこれらを対象より除外した。

また、重症敗血症の半数は細菌培養検査陰性であったという報告⁵⁾や、菌血症であっても血液培養検査から病原菌を検出する確率は5.2–15.1%と必ずしも高くなく、またコンタミネーション率は1.0–6.3%と報告^{6,7)}があるため、血液培養検査陰性例を区別せず、調査を行った。

2. 分類およびデータの抽出

TAZ/PIPCの4時間投与を行った症例（2015年

10月–2016年9月）を長時間投与群、30–60分投与を行った症例（2014年10月–2015年9月）を短時間投与群とし、後方視的に調査した。

調査項目は年齢、性別、体重、creatinine clearance (Ccr)、white blood cell (WBC)、C-reactive protein (CRP)、1日最高体温（体温）、呼吸数、心拍数、投与日数、入院原疾患、TAZ/PIPC1回投与量および1日投与回数とした。また、全身状態の評価としてsystemic inflammatory response syndrome (SIRS)の評価を用いた。すなわち、1) 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$ 、2) 心拍数 $>90/\text{min}$ 、3) 呼吸数 $>20/\text{min}$ または $\text{PaCO}_2 < 32\text{ Torr}$ 、4) 末梢白血球数 $>12,000/\mu\text{L}$ または $<4,000/\mu\text{L}$ 、あるいは未熟型白血球 $>10\%$ のうち満たしている項目数でスコア化（SIRS score）した。

TAZ/PIPC投与開始後7–9日目に「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」における臨床評価基準⁸⁾を満たした場合を臨床的改善とし、改善した人数の割合を臨床的改善率とした。すなわち、①CRPが介入開始前の値に対し70%以上の低下、②WBCの $8,000/\mu\text{L}$ 未満への減少、③体温 37°C 未満への低下、の3項目のうち2項目以上の条件を満たし、かつ残りの1項目の増悪がみられない場合を臨床的改善とした。また、症例のうちSIRS score 3以上の重症度の高い症例についても投与期間、臨床的改善率、検査値の変動について解析を行った。

3. 統計学的解析

統計学的解析は、Excel統計を用いて行った。Studentの t 検定、Fisherの正確確率検定、Mann-Whitney U 検定、Wilcoxon順位和検定、多重ロジスティック回帰分析を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意水準として有意差ありと判定し、 $P = 0.05 - 0.10$ を有意差はないものの、傾向ありと判定した。

4. 倫理的配慮

本研究の実施にあたっては、独立行政法人国立病院機構静岡医療センター臨床研究審査委員会の承認（承認番号17-13）を得て「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。

結 果

1. 患者背景

短時間投与群は24例、長時間投与群は33例であった。背景因子としての治療開始時の年齢、性別、体重、Ccr、WBC、CRP、体温、SIRS scoreのそれぞれについて、群間差は認められなかった。投与日数については短時間投与群で平均11.0日、長時間投与群で平均7.9日と短縮傾向がみられた ($P = 0.057$) (表1)。また、入院原疾患は短時間投与群と長時間投与群では上位疾患に大きな違いはなかった (表2)。

2. 血液培養検査からの検出菌比較

短時間投与群では検出菌数14であり検出された菌は methicillin resistance *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) 3例, *Escherichia coli* (*E. coli*) 2例, methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 1例, MRSA 1例, *Klebsiella* 1例, *Enterococcus* 1例, *Bacillus* 1例, *Enterobacter* 1例, *Citrobacter* 1例, *Pseudomonas aeruginosa* 1例,

Stenotrophomonas maltophilia 1例が検出され培養陰性は14例であった。長時間投与群では検出菌数18であり検出された内訳で主な菌はMRSE 6例, *E. coli* 2例, MSSA 2例, MRSA 2例, *Klebsiella* 2例, *Enterococcus* 1例, *Bacillus* 1例, *Enterobacter* 1例, *Corynebacterium* 1例が検出され培養陰性は15例であった。両群での検出菌について、上位菌種に大きな違いはなかった (検出菌数は同一の血液培養検査から数種類の検出を含む) (表3)。

3. 臨床的改善

体温の改善は短時間投与群で50% (12例)、長時間投与群で64% (21例)、WBCの改善は短時間投与群で50% (12例)、長時間投与群で67% (22例)、CRPの改善は短時間投与群で38% (9例)、長時間投与群で39% (13例)であり、臨床的改善率は短時間投与群で42% (10例)、長時間投与群で61% (20例)と19%の上昇がみられたが、すべての評価項目について有意差は認められなかった (表4)。

表1 患者背景

項目	短時間投与群 (n = 24) ^{a)}	長時間投与群 (n = 33) ^{a)}	P 値 ^{b)}
年齢 (歳)	74 ± 14.3	74 ± 9.3	0.269
性別 (女性) ^{c)}	10 (42)	12 (36)	0.785
体重 (kg)	59 ± 19.0	54 ± 13.2	0.269
CRP (mg/dL)	13.0 ± 8.7	12.9 ± 9.9	0.897
WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	125 ± 47.9	110 ± 50.4	0.181
Ccr (mL/min)	63 ± 47.9	44 ± 31.0	0.103
体温 (°C)	38.2 ± 1.13	38.3 ± 0.85	0.651
SIRS score	2.0 ± 1.12	2.5 ± 0.78	0.864
投与日数 (日)	11.0 ± 5.5	7.9 ± 3.4	0.057
1回投与量 (g)	4.5	4.5	
1日投与回数 (2回/3回/4回)	1/20/3	4/25/4	0.435

a) 数値は平均±標準偏差。b) 年齢、体重は Student の *t* 検定、性別、1日投与回数は Fisher の正確確率検定、CRP、WBC、体温は Mann-Whitney *U* 検定。c) 数値は人数、() 内は %。CRP: C-reactive protein, WBC: white blood cell, Ccr: creatinine clearance, SIRS: systemic inflammatory response syndrome.

表2 入院原疾患

病名	短時間投与群 (n = 24) ^{a)}	長時間投与群 (n = 33) ^{a)}
急性大動脈解離	6	10
胸・腹部大動脈瘤	6	9
弁閉鎖不全症	4	4
心不全	2	5
閉塞性動脈硬化症	2	1
その他	4 ^{b)}	4 ^{c)}

a) 数値は件数。b) ペースメーカー埋め込み、深部静脈血栓症、蜂窩織炎、心臓腫瘍。c) 心室中隔穿孔、シャント閉塞、シャント造設、下肢静脈瘤。

表3 検出菌

菌名	短時間投与群 (n = 24) ^{a) b)}	長時間投与群 (n = 33) ^{a) b)}
MRSE	3	6
<i>Escherichia coli</i>	2	2
MSSA	1	2
MRSA	1	2
<i>Klebsiella</i>	1	2
<i>Enterococcus</i>	1	1
<i>Enterobacter</i>	1	1
<i>Bacillus</i>	1	1
<i>Citrobacter</i>	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0
<i>Corynebacterium</i>	0	1
陰性	14	15

a) 数値は件数, b) 検出菌数は同一の血液培養検査から数種類の検出を含む. MRSE: methicillin resistance *Staphylococcus epidermidis*, MSSA: methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, MRSA: methicillin resistance *Staphylococcus aureus*.

表4 7-9日目での臨床的改善

全症例 項目	短時間投与群 (n = 24) ^{a)}	長時間投与群 (n = 33) ^{a)}	P 値 ^{b)}
臨床的改善率 ^{c)}	42 (10)	61 (20)	0.157
内訳			
体温改善率	50 (12)	64 (21)	0.303
WBC 改善率	50 (12)	67 (22)	0.205
CRP 改善率	38 (9)	39 (13)	0.885
SIRS score 3 以上の患者			
項目	短時間投与群 (n = 12) ^{a)}	長時間投与群 (n = 18) ^{a)}	P 値 ^{b)}
臨床的改善率 ^{c)}	33 (4)	67 (12)	0.073
内訳			
体温改善率	50 (6)	72 (12)	0.361
WBC 改善率	33 (4)	61 (11)	0.136
CRP 改善率	33 (4)	39 (7)	0.757

a) 数値は%, () は件数. b) Fisher の正確確率検定. c) 3 項目 (体温, WBC, CRP) のうち 2 項目以上の改善条件を満たし, かつ残り 1 項目の増悪がみられない場合の症例の割合. WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein, SIRS: systemic inflammatory response syndrome.

4. SIRS score 3 以上の症例における臨床的改善

上記の結果から, 我々は, より重症度が高い症例における短時間投与群と長時間投与群について同様の比較を試みた. SIRS score 3 以上の条件を満たした症例は, 短時間投与群で 12 例, 長時間投与群で 18 例であった (表 5). 治療開始時の年齢, 性別, 体重, WBC, CRP, 体温のそれぞれについて群間差は認められなかったが, Ccr においては短時間投与群で有意に高値であった ($P = 0.014$). 投与日数は短時間投与群で平均 9.3 日, 長時間投与群で平均 8.6 日と有意差は認められなかった ($P = 0.881$). 体温の改善は短時間投与群で 50% (6 例), 長時間投与群で 72% (12 例), WBC の改善は短時間投与群で 33% (4 例), 長時間投与群で 61% (11 例),

CRP の改善は短時間投与群で 33% (4 例), 長時間投与群で 39% (7 例) であり, 臨床的改善率は短時間投与群で 33% (4 例), 長時間投与群で 67% (12 例) となり, 有意差は認めなかったものの, 長時間投与群で良好な臨床的改善の傾向がみられた ($P = 0.073$) (表 4). また, Ccr に差異があったため, 臨床的改善率について投与方法, Ccr を独立変数とし, 多重ロジスティック回帰分析を行った結果オッズ比 (95%信頼区間) は Ccr が 1.06 (1.003 - 1.116), 投与方法が 36.11 (2.275 - 573.103) であった (表 6).

5. SIRS score 3 以上の症例における個々の臨床指標の改善

さらに我々は, これらの重症例における個々の

表5 SIRS score 3 以上の患者背景

項目	短時間投与群 (n=12) ^{a)}	長時間投与群 (n=18) ^{a)}	P 値 ^{b)}
年齢 (歳)	70 ± 16.2	73 ± 9.5	0.511
性別 (女性) ^{c)}	4 (33)	5 (28)	0.745
体重 (kg)	68 ± 22.8	56 ± 14.8	0.162
CRP (mg/dL)	14.3 ± 10.0	14.7 ± 10.5	0.866
WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	139 ± 39.6	128 ± 55.0	0.207
Ccr (mL/min)	85 ± 55.6	47 ± 23.0	0.014
体温 (°C)	39.0 ± 0.99	38.7 ± 0.61	0.511
SIRS score	3.3 ± 0.49	3.1 ± 0.31	0.243
投与日数 (日)	9.3 ± 4.6	8.6 ± 3.0	0.881
1 回投与量 (g)	4.5	4.5	
1 日投与回数 (2 回 / 3 回 / 4 回)	0 / 10 / 2	1 / 16 / 1	0.454

a) 数値は平均 ± 標準偏差。b) 年齢, 体重は Student の *t* 検定, 性別, 1 日投与回数は Fisher の正確確率検定, CRP, WBC, 体温は Mann-Whitney *U* 検定。c) 数値は人数, () 内は %。SIRS: systemic inflammatory response syndrome, CRP: C-reactive protein, WBC: white blood cell, Ccr: creatinine clearance.

表6 SIRS score 3 以上の症例における Ccr と投与方法の臨床的改善率への影響

	オッズ比 ^{a)}	95%信頼区間 ^{a)}	P 値 ^{a)}
Ccr (mL/min)	1.06	1.003 – 1.116	0.037
投与方法 ^{b)}	36.11	2.275 – 573.103	0.011

a) 多重ロジスティック回帰分析。b) 投与方法 (短時間投与, 長時間投与)。SIRS: systemic inflammatory response syndrome, Ccr: creatinine clearance.

図1 SIRS score 3 以上の症例における WBC, CRP, 体温の変化

エラーバーは標準偏差を示す。Wilcoxon 順位和検定。SIRS: systemic inflammatory response syndrome, WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein.

検査指標の経時的改善度に関して, 治療初日と治療開始後 7-9 日目の検査指標を抽出し, 群間・群内で変化の比較を試みた。WBC は群内比較において短時間投与群, 長時間投与群ともに有意に改善した (短時間投与群 $P = 0.0022$, 長時間投与群 $P = 0.0057$)。WBC の群間比較では有意差なし ($P = 0.1075$) から長時間群で改善傾向がみられた ($P = 0.0789$)。CRP は群内比較において短時間投

与群では改善に有意差はなかったが ($P = 0.0844$), 長時間投与群では有意に改善がみられた ($P = 0.0042$)。CRP の群間比較では差はなかった ($P = 0.6875$)。体温については短時間投与群, 長時間投与群ともに投与後 7-9 日目において有意に改善した (短時間投与群 $P = 0.0096$, 長時間投与群 $P = 0.0005$)。また, 群間比較において有意差はみられなかった ($P = 0.4833$) (図 1)。

考 察

PK/PD 理論は薬物動態と薬力学を関連付けることにより、抗菌薬の用量・用法と作用の関係を明らかにし、抗菌薬の臨床効果が最大限になるべく、抗菌薬の臨床での適正使用を実践するための考え方である。この理論に基づいた場合、TAZ/PIPC の効果は時間依存性殺菌作用のパラメータと相関することが明らかになっている。⁹⁾ そのため、起炎菌に対する有効濃度の持続時間を意味する Time above MIC を長く確保するほど薬効を発揮することが考えられる。すなわち、1 回の投与量や 1 日総投与量を増加させるより、頻回の分割投与や投与時間を長くすることによって Time above MIC の延長を図るほうが効率的と考えられる。ペニシリン系薬では Time above MIC50% で最大殺菌作用を示すことが報告²⁾ されており、モンテカルロシミュレーションにより目標 PK/PD パラメータ値の達成率を求めることができる。Felton TW らは、TAZ/PIPC の Time above MIC50% 達成率を院内感染症の入院患者の Population PK 解析からモンテカルロシミュレーションを行ったところ、8 時間毎に 30 分間投与を行うよりも 8 時間毎に 4 時間投与を行ったほうが有意に達成率が上昇することを報告⁴⁾ している。Lodise TP Jr らの研究¹⁰⁾ では、米国緑膿菌に対するモンテカルロシミュレーションにて MIC = 16 の場合、緑膿菌に対して TAZ/PIPC 3.375 g を 8 時間毎に 4 時間投与した群は Time above MIC50% 達成率が 100% に近いのに対し、4 時間毎に 30 分間投与した群では 50% 以下、6 時間毎に 30 分投与した群では 30% 以下になることを示し、さらに重症度の高い患者（APACHE II score 17 以上）では長時間投与群では短時間投与群より有意に死亡率が低下していた。さらに、グラム陰性菌感染症に対しては TAZ/PIPC の 4 時間投与により重症度にかかわらず全患者に対して死亡率の改善を示す報告¹¹⁾ もされている。また、2015 年には 9 つの観察研究、5 つのランダム化試験の結果に基づくメタアナリシス解析³⁾ が公表され、持続または長時間投与において臨床的治癒率および死亡率の低下という点、従来の点滴投与より効果が高い可能性が示さ

れており、長時間投与や持続投与に関する有用性は今後も報告されていくと考えられる。

我々は、日本人においても前述の結果が妥当であるかどうかについて後方視的に調査を行った。今回の結果では臨床的改善率に有意差はなかったものの、19% の上昇を認めたことから、長時間投与群が優れている可能性が示唆された。しかし、それぞれの検査項目である WBC、CRP、体温について個々で比較すると投与方法にかかわらず低下しており、群間差は認められなかった。Lodise TP Jr らの研究¹⁰⁾ でも APACHE II score 17 未満の症例では死亡率に有意差はなかったが、APACHE II score 17 以上では死亡率の有意な低下が示されている。今回の症例は一般病棟であり APACHE II による score 化ができなかったため、代替として SIRS score を使用し、症例を SIRS score 3 以上の例に絞った場合、WBC は群間比較において有意差なしから有意傾向に改善がみられ、CRP については有意傾向の改善から有意差ありに変化した。さらに臨床的改善率においても 34% の上昇がみられ改善傾向であったことから TAZ/PIPC は長時間投与が有用である可能性が示唆されるとともに、重症度の高い症例において長時間投与が適している可能性が考えられた。しかし、SIRS score 3 以上の例では Ccr が短時間群で有意に高値であった ($P = 0.0141$) ため腎機能による影響を検討し、多重ロジスティック回帰分析を行った結果、投与方法の違いが腎機能によらず、臨床的改善率に寄与する可能性が示唆された。

また、重症度の判定についても、一般病棟入院患者を対象としているため SIRS score のみとなっている。近年は、敗血症ガイドライン 2016 で敗血症が疑われる例において SOFA score や qSOFA score による重症度分類が推奨されている。今回の研究で得られた重症度が高い症例に対する TAZ/PIPC 長時間投与の妥当性を、APACHE II score や SOFA score、qSOFA score での評価を含めて検証していく必要があると考えられた。

今回は後方視的研究であり、検出菌種に対して起炎菌であるかを医師による判断がされていない患者や感染臓器、デバイス関連感染の有無が判断されていない患者が多数であった。そのため、培

養陰性の症例や複数の菌種が検出されている患者も混在している。しかし、起炎菌による違い、感染臓器による違い、MICによる違い、および実際の血中濃度も検討すべき因子である。また、今回の研究では手術等の感染以外での検査値への影響を考慮し、心臓血管外科病棟以外で TAZ/PIPC を開始した患者や投与中に転棟した場合は除外した。これにより集中治療室等での侵襲による影響が大きい期間や TAZ/PIPC 投与中に手術となった患者は除外されるものの、交絡因子の除外には限界がある。そのため、今後は前向き研究で感染以外の影響を考慮するとともに菌種や感染臓器、MIC の選別や TAZ/PIPC の血中濃度測定を実施し、長時間投与による有効性を検討する必要がある。

結 論

本研究は単施設の限られた症例数による後方視的調査であり、限定的な範囲ではあるが TAZ/PIPC の PK/PD 理論に準じた長時間投与が有用である可能性が示唆された。本研究は報告の少ない日本人における TAZ/PIPC の長時間投与を実臨床で検討した貴重な報告であり、本研究が PK/PD 理論に準ずる抗菌薬適正使用の効果検証、その適否に一石を投じる機会になることを願うものである。今後も PK/PD 理論を実臨床で考慮し、抗菌薬の有効性に貢献する成果を発信していきたい。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Perry C, Markham A, Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections, *Drugs*, 1999, **57**, 805-843.
- 2) Drusano GL, Prevention of resistance: a goal for

dose selection for antimicrobial agents, *Clin Infect Dis*, 2003, **36**, 42-50.

- 3) Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L, Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One*, 2015, **10**, e0116769. doi: 10.1371/journal.pone.0116769.
- 4) Felton TW, Hope WW, Lomaestro BM, Butterfield JM, Kwa AL, Drusano GL, Lodise TP, Population pharmacokinetics of extended-infusion piperacillin-tazobactam in hospitalized patients with nosocomial infections, *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, **56**, 4087-4094.
- 5) Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB, Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes, *Chest*, 2016, **150**, 1251-1259.
- 6) Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW, Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule, *J Emerg Med*, 2008, **35**, 255-264.
- 7) Wildi K, Tschudin-Sutter S, Dell-Kuster, Frei R, Bucher HC, Nuesch R, Factor associated with positive blood cultures in outpatients with suspected bacteremia, *Eur J Clin Microbiol Infect*, 2011, **30**, 1615-1619.
- 8) 渡辺 彰, 三本文雄, 大泉耕太郎, 力富直人, 古賀宏延, 二木芳人, 草野展周, 齋藤 厚, 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法策定の根拠とその検証, *日本化学療法学会雑誌*, 1998, **46**, 498-505.
- 9) Andes D, Craig WA, Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics, application to the antimicrobial formulary decision process, *Marcel Dekker New York*, 65-88 (2005).
- 10) Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL, Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy, *Clin Infect*, 2007, **44**, 357-363.
- 11) Yost RJ, Cappelletty DM; RECEIPT Study group, The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multi-center study, *Pharmacotherapy*, 2011, **31**, 767-775.