

感染性心内膜炎に対して 経口抗菌薬は使用できるのか

愛仁会 高槻病院 総合内科

発表：藤本健太郎

監修：濱田 治

症例提示

特記既往のない68歳女性。

発熱と倦怠感から前医を受診し、
感染性心内膜炎の診断となった

14日間の点滴抗生剤加療が実施され、
引き続きの治療継続とリハビリ目的に
当院に転院となった



症例提示

起炎菌：

Streptococcus oralis

治療：

ABPCにより計14日間実施されており、
血液培養の陰性化は確認されていた



臨床疑問が生じた理由

元気だし、リハビリも問題ないから
早く帰りたいわ。仕事にも戻りたいし。

この前、濱田先生の黄ブ菌の講義で
IEの内服スイッチについて触れてたな...
自分でもスイッチできるか調べてみよう。



臨床疑問

経過良好な感染性心内膜炎患者において、
抗菌薬の経口スイッチは可能か



今症例をPICOに当てはめると

P (patient) 感染性心内膜炎において

I (intervention) 内服抗生剤への変更

C (comparison) 経静脈的抗生剤の継続

O (outcome) 治療成功率

(infective endocarditis[MeSH Terms] OR infective endocarditis[tiab]) AND (oral antibiotics[tiab] OR oral therapy[tiab] OR switch to oral[tiab] OR step-down therapy[tiab])

4 results

Page 1 of 1

Randomized Controlled Trial

Filters applied: Randomized Controlled Trial. [Clear all](#)

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis.

1 Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, Bruun NE, Høfsten DE, Fursted K, Christensen JJ, Schultz M, Klein CF, Fosbøll EL, Rosenvinge F, Schønheyder HC, Køber L, Torp-Pedersen C, Helweg-Larsen J, Tønder N, Moser C, Bundgaard H.

Share N Engl J Med. 2019 Jan 31;380(5):415-424. doi: 10.1056/NEJMoa1808312. Epub 2018 Aug 28.

PMID: 30152252 Clinical Trial.

BACKGROUND: Patients with **infective endocarditis** on the left side of the heart are typically treated with intravenous antibiotic agents for up to 6 weeks. Whether a shift from intravenous to **oral antibiotics** once the patient is in stable condition woul ...

Association Between Vegetation Size and Outcome in the Partial Oral Antibiotic Endocarditis Treatment Trial.

2 Carter-Storch R, Pries-Heje MM, Povlsen JA, Christensen U, Gill SU, Hjulmand JG, Bruun NE, Elming H, Madsen T, Fursted K, Schultz M, Christensen JJ, Rosenvinge F, Helweg-Larsen J, Fosbøll E, Køber L, Torp-Pedersen C, Tønder N, Moser C, Iversen K, Bundgaard H, Ihlemann N.

Share Am J Cardiol. 2024 Jul 1;222:131-140. doi: 10.1016/j.amjcard.2024.04.058. Epub 2024 May 3.

PMID: 38703884 **Free article.** Clinical Trial.

Step-down oral antibiotic therapy is associated with a non-inferior long-term outcome compared with continued intravenous antibiotic therapy in the treatment of left-sided **infective endocarditis**. We aimed to analyze whether step-down **oral therapy** compa ...

Partial oral treatment of endocarditis.

3 Iversen K, Høst N, Bruun NE, Elming H, Pump B, Christensen JJ, Gill S, Rosenvinge F, Wiggers H, Fursted K, Holst-Hansen C, Korup E, Schønheyder HC, Hassager C, Høfsten D, Larsen JH, Moser C, Ihlemann N, Bundgaard H.

Share Am Heart J. 2013 Feb;165(2):116-22. doi: 10.1016/j.ahj.2012.11.006. Epub 2013 Jan 3.

PMID: 23351813 Clinical Trial.

BACKGROUND: Guidelines for the treatment of left-sided **infective endocarditis** (IE) recommend 4 to 6 weeks of intravenous antibiotics. Conversion from intravenous to **oral antibiotics** in clinically stabilized patients could reduce the side effects associ ...

Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy.

4 Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, Sisson SD, Tidmore WC, vom Eigen KA, Goodman SN, Lietman PS, Petty BG, Flexner C.

Share Am J Med. 1996 Jul;101(1):68-76. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00070-8.

PMID: 8686718 **Free article.** Clinical Trial.

PATIENTS AND METHODS: In a prospective, randomized, non-blinded trial, febrile injection drug users were assigned to begin oral or intravenous (IV) treatment on admission, before blood culture results were available. **Oral therapy** consisted of ciprofloxacin and rifam ...

Sort by:

4 results

 << < Page of 1 > >>

 Filters applied: Randomized Controlled Trial. [Clear all](#)
 [Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis.](#)

1 Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, Bruun NE, Høfsten DE, Fursted K, Christensen JJ, Schultz M, Klein CF, Fosbøll EL, Rosenvinge F, Schønheyder HC, Køber L, Torp-Pedersen C, Helweg-Larsen J, Tønder N, Moser C, Bundgaard H.

Share N Engl J Med. 2019 Jan 31;380(5):415-424. doi: 10.1056/NEJMoa1808312. Epub 2018 Aug 28.

PMID: 30152252 Clinical Trial.

BACKGROUND: Patients with **infective endocarditis** on the left side of the heart are typically treated with intravenous antibiotic agents for up to 6 weeks. Whether a shift from intravenous to **oral antibiotics** once the patient is in stable condition woul ...

 [Association Between Vegetation Size and Outcome in the Partial Oral Antibiotic Endocarditis Treatment Trial.](#)

2 Carter-Storch R, Pries-Heje MM, Povlsen JA, Christensen U, Gill SU, Hjulmand JG, Bruun NE, Elming H, Madsen T, Fursted K, Schultz M, Christensen JJ, Rosenvinge F, Helweg-Larsen J, Fosbøll E, Køber L, Torp-Pedersen C, Tønder N, Moser C, Iversen K, Bundgaard H, Ihlemann N.

Share Am J Cardiol. 2024 Jul 1;222:131-140. doi: 10.1016/j.amjcard.2024.04.058. Epub 2024 May 3.

PMID: 38703884 **Free article.** Clinical Trial.

Step-down oral antibiotic therapy is associated with a non-inferior long-term outcome compared with continued intravenous antibiotic therapy in the treatment of left-sided **infective endocarditis**. We aimed to analyze whether step-down **oral therapy** compa ...

 [Partial oral treatment of endocarditis.](#)

3 Iversen K, Høst N, Bruun NE, Elming H, Pump B, Christensen JJ, Gill S, Rosenvinge F, Wiggers H, Fursted K, Holst-Hansen C, Korup E, Schønheyder HC, Hassager C, Høfsten D, Larsen JH, Moser C, Ihlemann N, Bundgaard H.

Share Am Heart J. 2013 Feb;165(2):116-22. doi: 10.1016/j.ahj.2012.11.006. Epub 2013 Jan 3.

PMID: 23351813 Clinical Trial.

BACKGROUND: Guidelines for the treatment of left-sided **infective endocarditis** (IE) recommend 4 to 6 weeks of intravenous antibiotics. Conversion from intravenous to **oral antibiotics** in clinically stabilized patients could reduce the side effects associ ...

 [Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy.](#)

4 Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, Sisson SD, Tidmore WC, vom Eigen KA, Goodman SN, Lietman PS, Petty BG, Flexner C.

Share Am J Med. 1996 Jul;101(1):68-76. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00070-8.

PMID: 8686718 **Free article.** Clinical Trial.

PATIENTS AND METHODS: In a prospective, randomized, non-blinded trial, febrile injection drug users were assigned to begin oral or intravenous (IV) treatment on admission, before blood culture results were available. **Oral therapy** consisted of ciprofloxacin and rifam ...

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2019

VOL. 380 NO. 5

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment
of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D., Sabine U. Gill, M.D., Ph.D.,
Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D., Kaare T. Jensen, M.D., Ph.D.,
Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc., Dan E. Høfsten, M.D., Ph.D., Kurt Fursted, M.D., D.M.Sc.,
Jens J. Christensen, M.D., D.M.Sc., Martin Schultz, M.D., Christine F. Klein, M.D., Emil L. Fosbøll, M.D., Ph.D.,
Flemming Rosenvinge, M.D., Henrik C. Schönheyder, M.D., D.M.Sc., Lars Køber, M.D., D.M.Sc.,
Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc., Jannik Helweg-Larsen, M.D., D.M.Sc., Niels Tønder, M.D., D.M.Sc.,
Claus Moser, M.D., Ph.D., and Henning Bundgaard, M.D., D.M.Sc.

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2019

VOL. 380 NO. 5

POET trial

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D., Sabine U. Gill, M.D., Ph.D.,
Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D., Kaare T. Jensen, M.D., Ph.D.,
Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc., Dan E. Høfsten, M.D., Ph.D., Kurt Fursted, M.D., D.M.Sc.,
Jens J. Christensen, M.D., D.M.Sc., Martin Schultz, M.D., Christine F. Klein, M.D., Emil L. Fosbøll, M.D., Ph.D.,
Flemming Rosenvinge, M.D., Henrik C. Schönheyder, M.D., D.M.Sc., Lars Køber, M.D., D.M.Sc.,
Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc., Jannik Helweg-Larsen, M.D., D.M.Sc., Niels Tønder, M.D., D.M.Sc.,
Claus Moser, M.D., Ph.D., and Henning Bundgaard, M.D., D.M.Sc.

背景

—感染性心内膜炎(IE)は、6週間の経静脈的(IV)抗菌薬投与が標準治療とされている

diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-1486.

—初期の治療期を過ぎた後も、静脈ライン維持のために入院が長引き、感染や静脈血栓症、身体的・精神的負担が問題となる

Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 2008;371:791-793.

—経口抗菌薬が有効であれば在宅治療が可能となり得るが、左心系におけるエビデンスは不足していた

Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014;14:140-140.

IE : 感染性心内膜炎

IV : 経静脈的

研究のPICO

PICO	多施設共同、オープンラベル 無作為化非劣性試験
P	左心系IEで安定した成人患者
I	経口抗菌薬へ切替
C	IV抗菌薬治療を継続
O	6か月後までの複合アウトカム (死亡、再手術、塞栓、再感染)

方法・研究デザイン

- ・多施設（デンマーク国内6つの大学病院で実施）
- ・オープンラベル試験
- ・無作為化非劣性試験
- ・フォローアップ期間: ランダム化後180日間

主要アウトカム（全死因死亡、感染再発、塞栓症、心臓手術の必要性、入院の継続）
を評価

inclusion criteria

- 18歳以上の成人
- 左心系感染性心内膜炎と診断されている
- 病原菌が以下の4つのいずれかに限定されている
 - *Streptococcus spp.*、 *Enterococcus faecalis*、 *Staphylococcus aureus*、 *Coagulase-negative staphylococci*
- 少なくとも10日間、IV抗菌薬治療を受けた後である
- 臨床的に安定していると判断されている
- 心内膿瘍や手術を要する弁の異常が経食道心エコーで否定されている
- 経口薬の内服が可能で、腸管からの吸収が保たれている

exclusion criteria

- 感染性心内膜炎の起因菌が経口治療が困難または確立していない病原体の場合
- 体格指数（BMI）が40を超える
- 消化管吸収障害が疑われる
- 静脈内抗菌薬治療を要する他の感染症を併発している
- 治療の遵守が困難と予想される
- 研究参加に関するインフォームドコンセントを得ることができない

Intervention

介入群

経口抗菌薬の条件

- ・ 2剤併用（異なる薬理作用と代謝経路をもつ）
- ・ 中等度～高いバイオアベイラビリティのある抗菌薬を使用
- ・ 細菌の薬剤感受性検査（MIC）に基づいて個別に選択

薬物動態測定を実施

- ・ 単回投与後：30分、1h、2h、4h、6h後に血中濃度を測定
- ・ 複数回投与後（Day 5）：定常状態を確認

Intervention

対照群

治療終了まで静脈内抗菌薬を継続

両群共通の管理

抗菌薬治療終了1～3日前に経食道心エコーを実施（感染の再評価）

退院日は治療終了日に固定

治療終了後：1週後、1か月後、3か月後、6か月後に外来フォローアップ

全例6か月間追跡

Intervention

介入群 (薬剤例)

ペニシリンおよびメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*

および コアグララーゼ陰性ブドウ球菌

1. アモキシシリン 1g × 4回/日 + Fusidic acid 0.75g × 2回/日
2. アモキシシリン 1g × 4回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日
3. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + Fusidic acid 0.75g × 2回/日
4. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日

Intervention

介入群 (薬剤例)

メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* および コアグララーゼ陰性ブドウ球菌

1. Dicloxacillin 1g × 4回/日 + Fusidic acid 0.75g × 2回/日
2. Dicloxacillin 1g × 4回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日
3. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + Fusidic acid 0.75g × 2回/日
4. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日

Intervention

介入群 (薬剤例)

メチシリン耐性 コアグラウゼ陰性ブドウ球菌

1. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + Fusidic acid

2. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日

Intervention

介入群 (薬剤例)

Enterococcus faecalis

1. アモキシシリン 1g × 4回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日
2. アモキシシリン 1g × 4回/日 + モキシフロキサシン 0.4g × 1回/日
3. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日
4. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + モキシフロキサシン 0.4g × 1回/日

Intervention

介入群 (薬剤例)

連鎖球菌 (ペニシリン MIC ≥ 1 mg/L)

1. リネゾリド 0.6g \times 2回/日 + リファンピシン 0.6g \times 2回/日
2. モキシフロキサシン 0.4g \times 1回/日 + リファンピシン 0.6g \times 2回/日
3. モキシフロキサシン 0.4g \times 1回/日 + クリンダマイシン 0.6g \times 3回/日

Intervention

介入群 (薬剂例)

連鎖球菌 (ペニシリン MIC<1 mg/L)

1. アモキシシリン 1g × 4回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日
2. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日
3. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + モキシフロキサシン 0.4g × 1回/日

MIC : Minimum Inhibitory Concentration (最小発育阻止濃度)

医療用医薬品：アモキシシリン

補足

6. 用法及び用量

<ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症>

成人

アモキシシリン水和物として、通常1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児

アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg（力価）/kgを超えないこと。

医療用医薬品：リファンピシン

補足

<適応菌種>

本剤に感性的マイコバクテリウム属

<適応症>

肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症、ハンセン病

<肺結核及びその他の結核症>

通常成人には、リファンピシンとして1回450mg（力価）を1日1回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週2日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。

<MAC症を含む非結核性抗酸菌症>

通常成人には、リファンピシンとして1回450mg（力価）を1日1回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1日最大量は600mg（力価）を超えない。

医療用医薬品：リネゾリド

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200mgを2回に分け、1回600mgを12時間ごとに経口投与する。

通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。

医療用医薬品：アベロックス

6. 用法及び用量

通常、成人にはモキシフロキサシンとして、1回400mgを1日1回経口投与する。

アウトカム

主要アウトカム：

ランダム化後180日以内に発生した以下の項目による複合アウトカムの有無
全4項目：死因死亡、感染の再発、塞栓性イベント、予定外の心臓外科手術の必要性

副次的アウトカム：

個別のアウトカム項目の発生率、サブグループごとの主要アウトカム発生率、薬物動態に基づく抗菌薬血中濃度の評価
入院期間、試験薬に関連する有害事象、治療中止または再入院の有無、薬剤レジメンの変更率

統計分析

サンプルサイズ: **400名** (199名/経口群、201名/静脈投与群)

非劣性マージンは**±10%** に設定

解析方法: **ITT解析**

主要アウトカムの比較にはリスク差の95%信頼区間を用いて非劣性を検証

副次的アウトカムには、Cox比例ハザードモデルやKaplan-Meier曲線を用いた生存解析を実施

ITT : intention-to-treat

非劣性マージンの設定について

主要複合評価項目の構成要素に関する事象率は既存の文献から推定され、以下の通りとした

- ・ 全死亡率 : 2~5%
- ・ 予定外手術 : 1~3%
- ・ 塞栓イベント : 1~2%
- ・ 菌血症の再発 : 1~3%

これらをもとに、主要評価項目全体のリスクは5~13%と想定された

既存の文献：

Iversen K, Høst N, Bruun NE, et al. Partial oral treatment of endocarditis. Am Heart J 2013;165:116-22.

非劣性マージンの設定について

Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness Guidance for Industry

Additional copies are available from:
Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353
Email: druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
and/or

Office of Communication, Outreach and Development
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010
Email: ocod@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

November 2016
Clinical/Medical

- 左記ガイドラインの推奨に基づいて行われた
- 治療効果の臨床的に許容可能な差：
経口治療の利点が大きく、失敗時の致死リスクが低いため、
治療効果の差10%は臨床的に許容可能と判断された
- 全体としての治療効果の大きさ：
抗菌薬治療の効果は極めて大きく、未治療なら致死率がほぼ
100%のため、10%の非劣性マージンは妥当と判断された
- 現実的な試験完了の可能性といった実務的な側面

非劣性試験とは

新しい治療が既存の標準治療と比べて、
明らかに劣っていないこと（一定の差以内）を証明する試験

有効性だけでなく、利便性や安全性などの利点がある治療法を
評価する際によく用いられる

補足

非劣性試験とは

95%信頼区間



非劣性達成

非劣性マージン



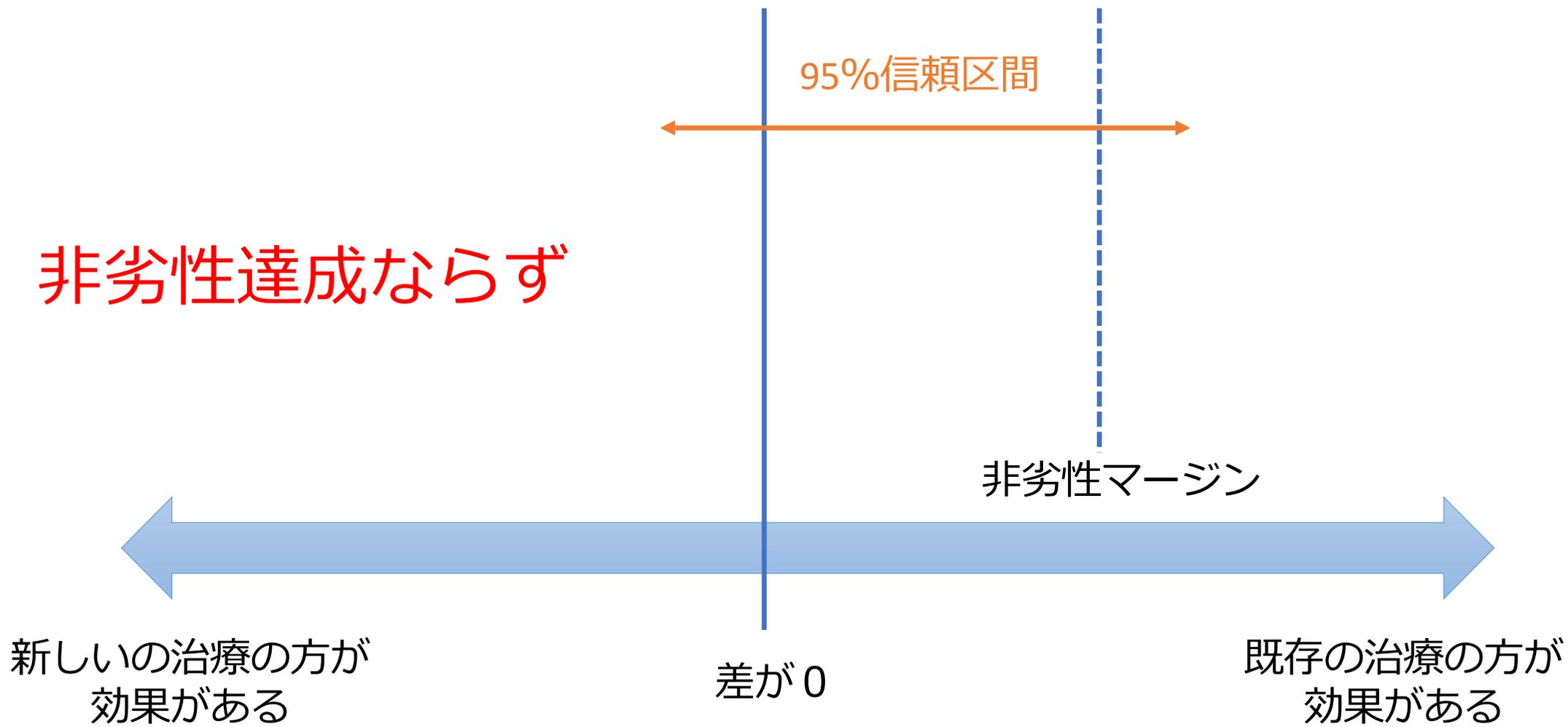
新しいの治療の方が
効果がある

差が0

既存の治療の方が
効果がある

補足

非劣性試験とは



非劣性達成ならず

95%信頼区間

非劣性マージン

差が0

新しいの治療の方が
効果がある

既存の治療の方が
効果がある

補足

非劣性試験とは

非劣性達成

95%信頼区間



非劣性マージン

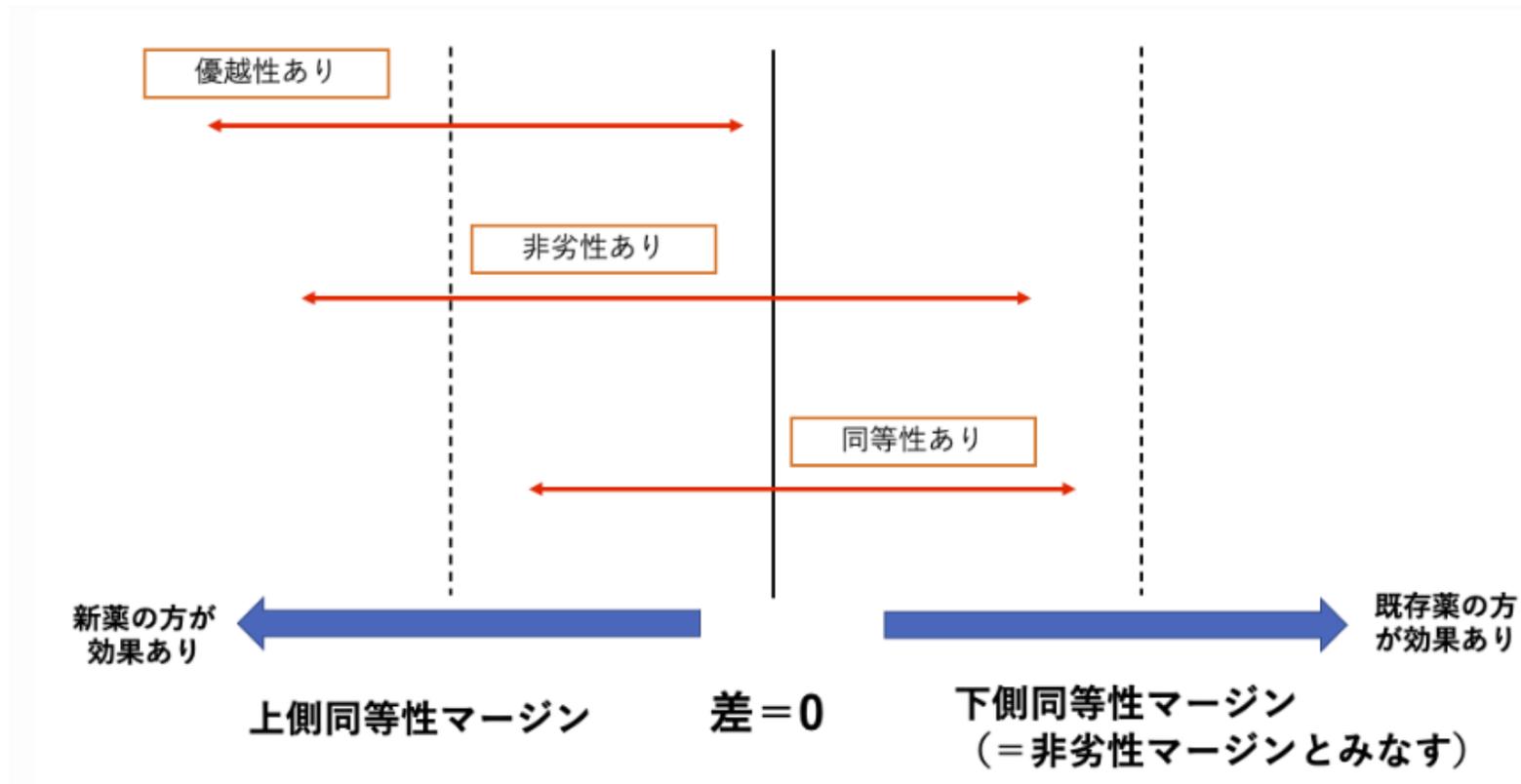
新しいの治療の方が
効果がある

差が0

既存の治療の方が
効果がある



補足



優越性試験：比較相手より優れているということ

非劣性試験：比較相手より劣っていないということ

同等性試験：比較相手と同じであるということ

結果

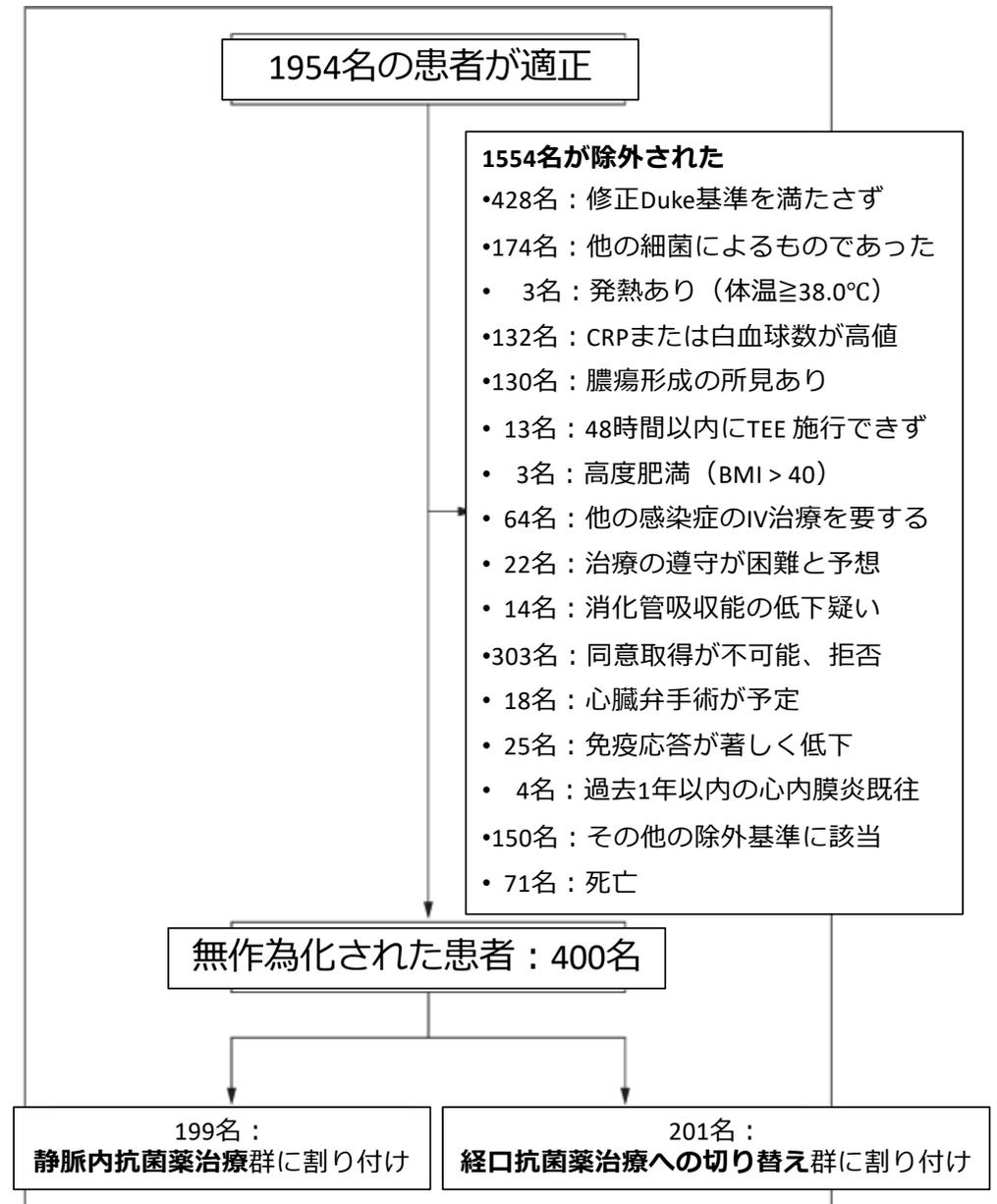
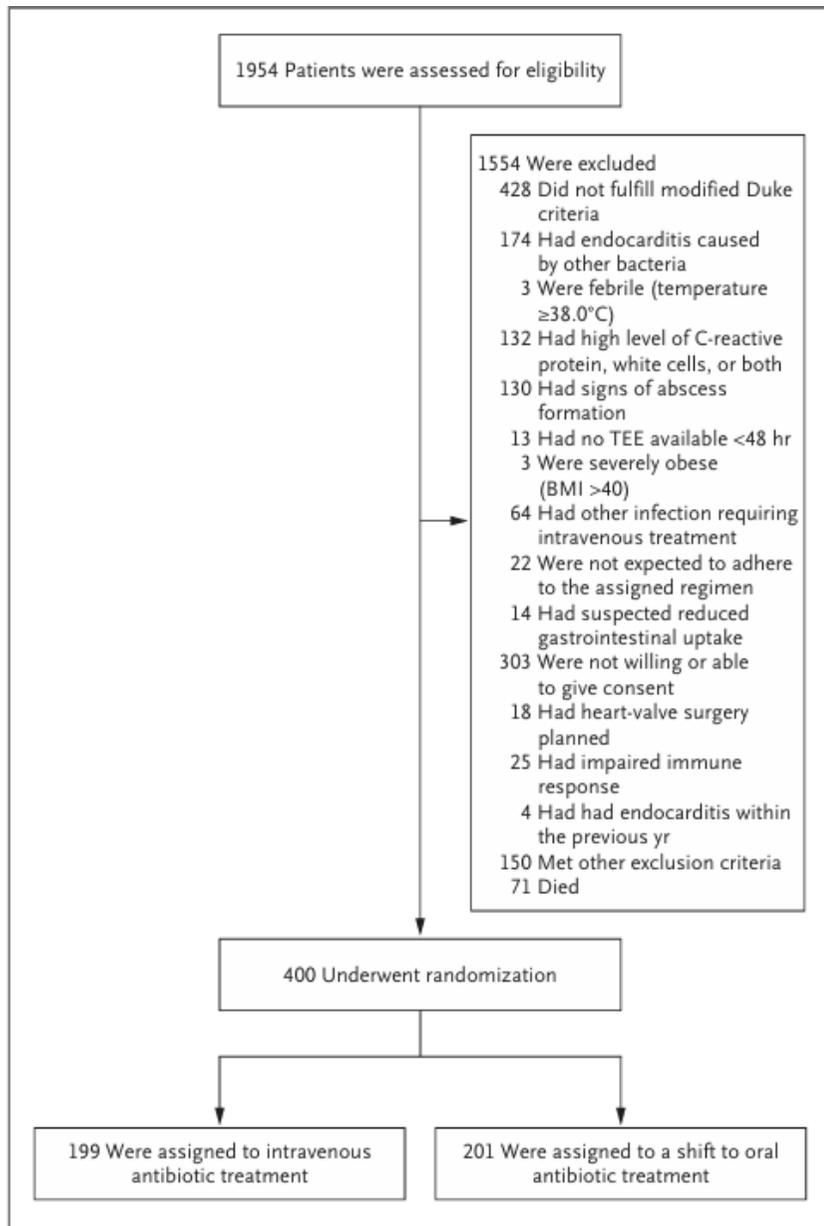


Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)
Mean age — yr	67.3±12.0	67.6±12.6
Female sex — no. (%)	50 (25.1)	42 (20.9)
Body temperature — °C	36.9±0.45	37.0±0.44
Coexisting condition or risk factor — no. (%)		
Diabetes	36 (18.1)	31 (15.4)
Renal failure	25 (12.6)	21 (10.4)
Dialysis	13 (6.5)	15 (7.5)
COPD	17 (8.5)	9 (4.5)
Liver disease	7 (3.5)	6 (3.0)
Cancer	14 (7.0)	18 (9.0)
Intravenous drug use	3 (1.5)	2 (1.0)
Pathogen — no. (%)†		
Streptococcus	104 (52.3)	92 (45.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	46 (23.1)	51 (25.4)
<i>Staphylococcus aureus</i> ‡	40 (20.1)	47 (23.4)
Coagulase-negative staphylococci	10 (5.0)	13 (6.5)

Laboratory results at randomization		
Hemoglobin — mmol/liter	6.3±1.1	6.5±1.0
Leukocytes — ×10 ⁹ /liter	7.6±3.6	7.2±2.6
C-reactive protein — mg/liter	24.3±18.4	19.9±16.7
Creatinine — μmol/liter	124±112	141±164
Preexisting prosthesis, implant, or cardiac disease — no. (%)		
Prosthetic heart valve	53 (26.6)	54 (26.9)
Pacemaker	15 (7.5)	20 (10.0)
Other known valve disease	82 (41.2)	90 (44.8)
Cardiac involvement at randomization — no. (%)§		
Mitral-valve endocarditis	65 (32.7)	72 (35.8)
Aortic-valve endocarditis	109 (54.8)	109 (54.2)
Mitral-valve and aortic-valve endocarditis	23 (11.6)	20 (10.0)
Endocarditis in other locations§	2 (1.0)	0
Pacemaker endocarditis	6 (3.0)	8 (4.0)
Vegetation size >9 mm	7 (3.5)	11 (5.5)
Moderate or severe valve regurgitation	19 (9.5)	23 (11.4)
Valve surgery during current disease course	75 (37.7)	77 (38.3)

結果

群	主要アウトカム発生率	差 (PO - IV)	95%信頼区間
IV群	9.0% (18/199)		
経口群	12.1% (24/201)	+3.1%	-3.4% ~ +9.6%

主要複合評価項目 (Primary Composite Outcome) に含まれる4つの構成要素それぞれの発生頻度

Table 2. Distribution of the Four Components of the Primary Composite Outcome.*

Component	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)	Difference	Hazard Ratio (95% CI)
	number (percent)		percentage points (95% CI)	
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (-1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (-3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (-2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (-3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to 3.33)

全死因死亡
非計画の心臓外科手術
塞栓イベント
菌血症の再燃

結果

主要複合アウトカムの発生確率

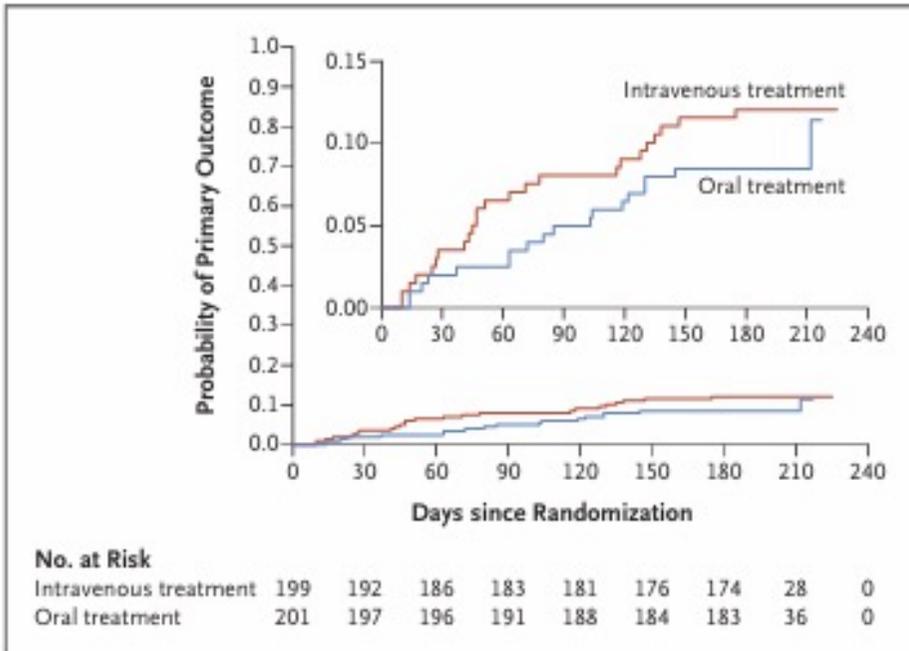


Figure 2. Kaplan–Meier Plot of the Probability of the Primary Composite Outcome.

The primary composite outcome was all-cause mortality, unplanned cardiac surgery, embolic events, or relapse of bacteremia with the primary pathogen, from randomization until 6 months after antibiotic treatment was completed. The oral treatment group shifted from intravenously administered antibiotics to orally administered antibiotics at a median of 17 days after the start of treatment. The inset shows the same data on an enlarged y axis.

サブグループにおける主要評価項目の発生率

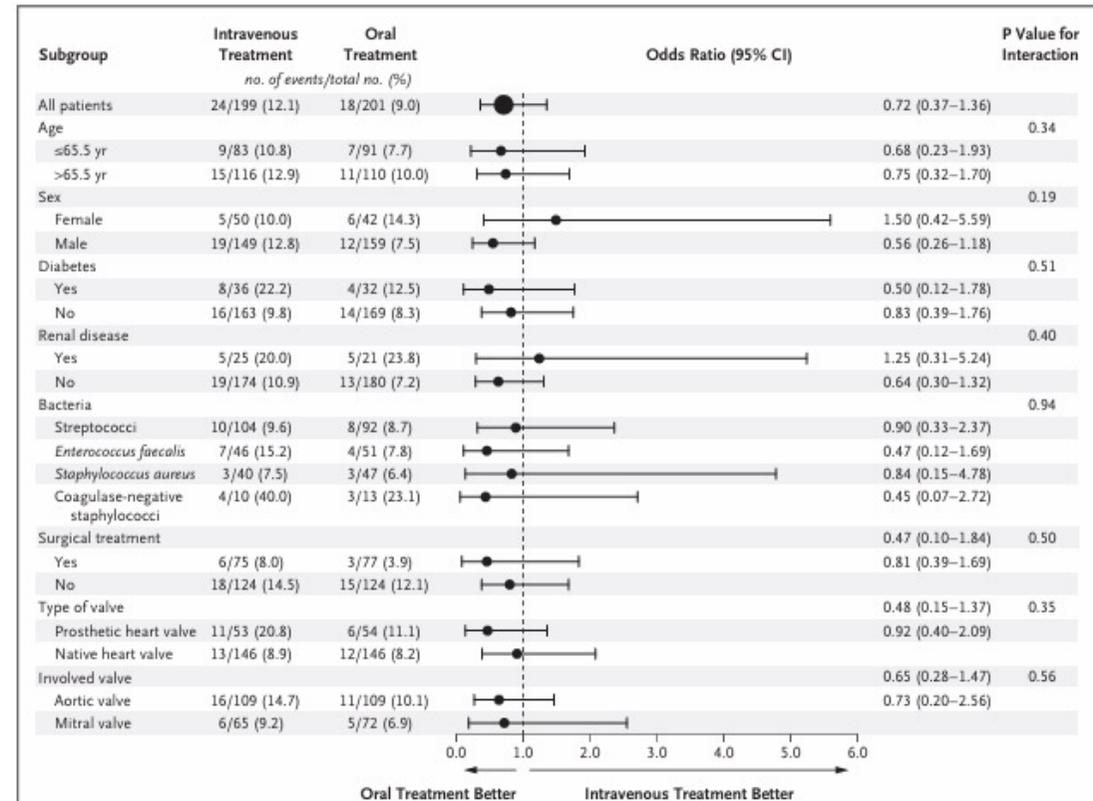


Figure 3. Rates of the Primary Outcome in Prespecified Subgroups.

批判的吟味

- ① ランダム割付されていたか
→されている
- ② 割付は隠蔽化されていたか
→されている
- ③ Baselineは同等か
→同等と考えられる

TRIAL PROCEDURES

Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to continued intravenously administered antibiotic treatment or to a shift to orally administered antibiotic treatment. Randomization was performed with the use of a Web-based system, in permuted blocks of 2 to 6, with stratification according to randomization site.

tary Appendix). Generally, the two groups were well balanced with regard to baseline characteristics (Table 1). The majority of patients were men

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)
Mean age — yr	67.3±12.0	67.6±12.6
Female sex — no. (%)	50 (25.1)	42 (20.9)
Body temperature — °C	36.9±0.45	37.0±0.44
Coexisting condition or risk factor — no. (%)		
Diabetes	36 (18.1)	31 (15.4)
Renal failure	25 (12.6)	21 (10.4)
Dialysis	13 (6.5)	15 (7.5)
COPD	17 (8.5)	9 (4.5)
Liver disease	7 (3.5)	6 (3.0)
Cancer	14 (7.0)	18 (9.0)
Intravenous drug use	3 (1.5)	2 (1.0)
Pathogen — no. (%)†		
Streptococcus	104 (52.3)	92 (45.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	46 (23.1)	51 (25.4)
<i>Staphylococcus aureus</i> ‡	40 (20.1)	47 (23.4)
Coagulase-negative staphylococci	10 (5.0)	13 (6.5)

Laboratory results at randomization		
Hemoglobin — mmol/liter	6.3±1.1	6.5±1.0
Leukocytes — ×10 ⁹ /liter	7.6±3.6	7.2±2.6
C-reactive protein — mg/liter	24.3±18.4	19.9±16.7
Creatinine — μmol/liter	124±112	141±164
Preexisting prosthesis, implant, or cardiac disease — no. (%)		
Prosthetic heart valve	53 (26.6)	54 (26.9)
Pacemaker	15 (7.5)	20 (10.0)
Other known valve disease	82 (41.2)	90 (44.8)
Cardiac involvement at randomization — no. (%)§		
Mitral-valve endocarditis	65 (32.7)	72 (35.8)
Aortic-valve endocarditis	109 (54.8)	109 (54.2)
Mitral-valve and aortic-valve endocarditis	23 (11.6)	20 (10.0)
Endocarditis in other locations§	2 (1.0)	0
Pacemaker endocarditis	6 (3.0)	8 (4.0)
Vegetation size >9 mm	7 (3.5)	11 (5.5)
Moderate or severe valve regurgitation	19 (9.5)	23 (11.4)
Valve surgery during current disease course	75 (37.7)	77 (38.3)

④すべての患者の転帰が結果に反映されているか

④-1 ITT解析か

④-2 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか

→ITT解析

→追跡率は100%であり、脱落率は低い。

⑤ 盲検化されていたか

→患者と医療者は盲検化されていない（オープンラベル）

アウトカム評価者（臨床イベント判定委員会）のみ盲検化

⑥ 症例数は十分か

サンプルサイズ：400名 非劣性マージン：10%

試験のITT解析において、

非劣性の95%信頼区間がマージン内に収まっていた

→検出力も十分であり、症例数は妥当かつ有効と評価される

⑦ 結果の評価（主要アウトカム）

主要複合アウトカムは合計42人（10.5%）に発生し、
静脈内治療群では24人（12.1%）、経口治療群では18人（9.0%）であった

群	主要アウトカム発生率	差（PO - IV）	95%信頼区間
IV群	9.0%（18/199）		
経口群	12.1%（24/201）	+3.1%	-3.4% ~ +9.6%

あらかじめ設定された非劣性マージン（+10%）を超えていない

→ **非劣性を達成**

⑦ 結果の評価（副次的アウトカム）

1. 主要複合アウトカムを構成する4項目の個別発生率

Table 2. Distribution of the Four Components of the Primary Composite Outcome.*

全死因死亡
非計画の心臓外科手術
塞栓イベント
菌血症の再燃

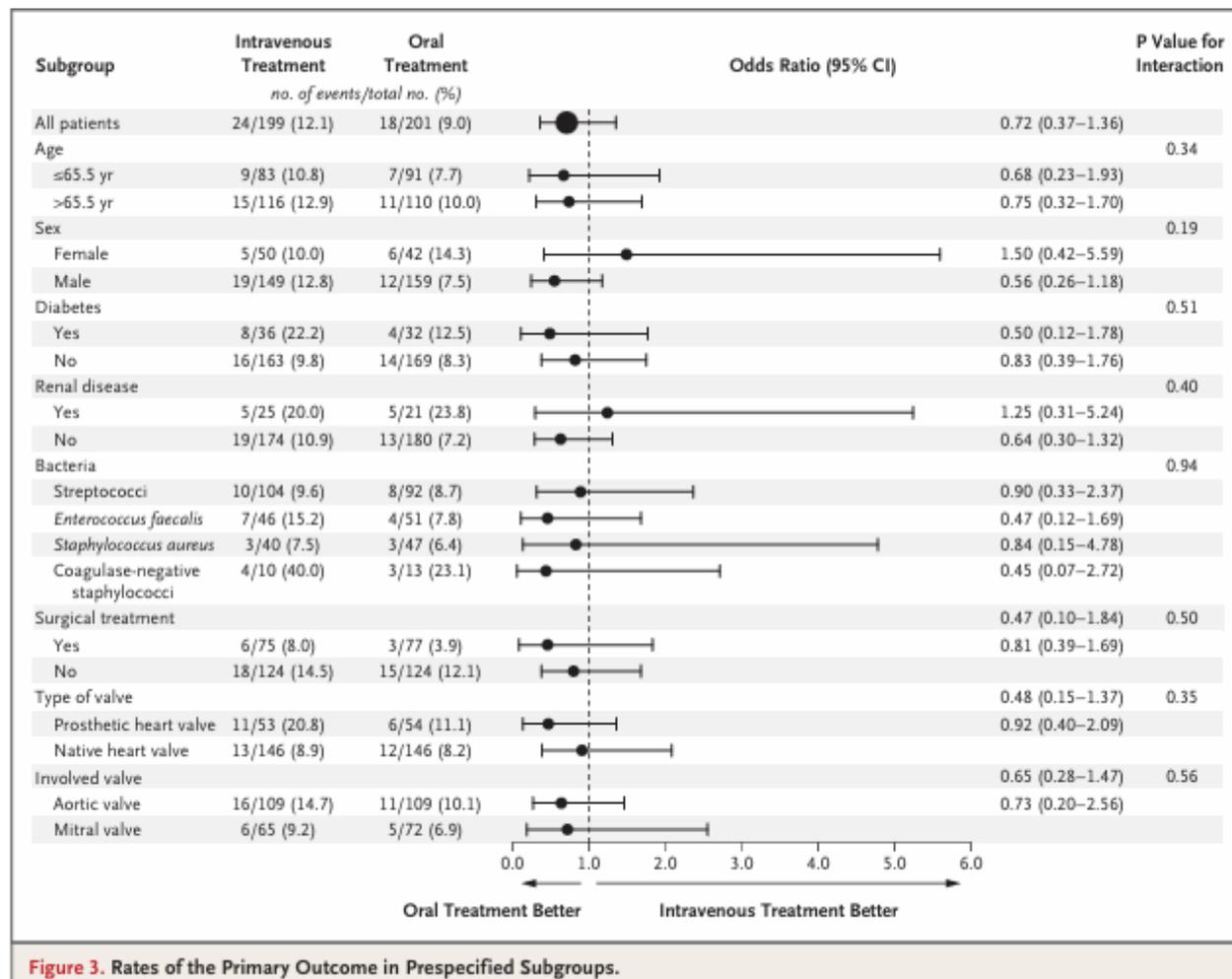
Component	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)	Difference	Hazard Ratio (95% CI)
	number (percent)		percentage points (95% CI)	
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (-1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (-3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (-2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (-3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to 3.33)

→ いずれも両群間で有意差なし

⑦ 結果の評価（副次的アウトカム）

2. サブグループ解析

すべてのサブグループで
非劣性の傾向は一貫している



情報の患者への適用

今後の経口スイッチできるかどうかは
患者の転帰において重要である

情報の患者への適用

inclusion criteria →満たしている

左心系IE、Streptococcus属が起炎菌、10日以上IV抗菌薬治療後、臨床的に安定している、外科適応がない、腸管での吸収が保たれている

exclusion criteria →該当項目はない

Interventionに関して

経口抗菌薬の条件：ペニシリン MIC<1 mg/L の連鎖球菌

1. アモキシシリン 1g × 4回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日
2. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + リファンピシン 0.6g × 2回/日
3. リネゾリド 0.6g × 2回/日 + モキシフロキサシン 0.4g × 1回/日

薬物動態測定を実施

- ・ 単回投与後：30分、1h、2h、4h、6h 後に血中濃度測定
- ・ 多回投与後（Day 5）：定常状態を確認

→ 抗生剤の用量が用法を逸脱している
or 薬物動態の測定が困難である

今症例において

*Streptococcus oralis*が起炎菌であり
AMPCとMFLXに感受性があるため、
保険適応外の問題をクリアできれば選択肢となる
しかし、血中濃度測定ができないなど課題が残る

患者と相談の上、従来通りリハビリを行いながら
抗菌薬静注による治療を希望された



考察・まとめ

左心系感染性心内膜炎の患者において、
初期の静脈内抗菌薬治療後に経口抗菌薬へ切り替える治療の
非劣性が示された

ただ、オープンラベル試験におけるバイアスや
対象菌種が限定的であるなど課題もあり、
実臨床での薬剤選定と経口移行の判断が必要となる