

# 抗微生物薬適正使用の手引き

## 第三版 別冊

入院患者の感染症で問題となる微生物について  
(案)

厚生労働省健康・生活衛生局  
感染症対策部 感染症対策課

## 目次

<b>1. 入院患者の感染症で問題となる微生物</b> .....	1
(1) 黄色ブドウ球菌 (MRSA[メチシリン耐性黄色ブドウ球菌]を含む) .....	1
(2) 腸球菌 (VRE[バンコマイシン耐性腸球菌]を含む) .....	4
(3) 腸内細菌目細菌 .....	6
(i) 概要 .....	6
(ii) ESBL(基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ)産生腸内細菌目細菌 .....	7
(iii) AmpC 産生腸内細菌目細菌 .....	9
(iv) CRE (カルバペネム耐性腸内細菌目細菌) .....	13
(4) 緑膿菌 .....	20
(5) その他のグラム陰性桿菌 (緑膿菌以外のブドウ糖非発酵菌) .....	24
(i) アシネトバクター属 .....	24
(ii) ステノトロフォモナス・マルトフィリア ( <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ) .....	26
(6) クロストリジオイデス・ディフィシル ( <i>Clostridioides difficile</i> ) .....	29
(7) カンジダ .....	31
<b>2. 引用文献</b> .....	34

## 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物

(1) 黄色ブドウ球菌 (MRSA[メチシリン耐性黄色ブドウ球菌]を含む)

### 疫学の概要と臨床的特徴

ブドウ球菌属は皮膚や粘膜に常在する菌の一種であり、健康人の鼻腔に約 30%の割合で存在していると言われている。この菌は、毛のう炎などのシンプルな皮膚感染症から、骨髓炎、肺炎、感染性心内膜炎など命に関わる重篤な感染症、トキシックショック症候群といった毒素産生に関連した病態など幅広い病態を起こすことで知られている。また、細菌感染症に関連した死亡の原因菌として頻度が高い細菌である<sup>1</sup>。

なお、黄色ブドウ球菌と異なり、病原性が比較的弱い CNS が血液培養から検出された場合、本当の感染症かコンタミネーションかの評価も必要になることが多い。しかし、CNS の中でも、*Staphylococcus lugdunensis* は臨床的に黄色ブドウ球菌と同様に振る舞うことが知られている。このため本菌が血液培養から検出された場合には、黄色ブドウ球菌と同様の扱いが必要になる<sup>2</sup>。

以下に臨床的に重要な“黄色ブドウ球菌菌血症”という病態にフォーカスを当てて5つのポイントを述べる。

### 微生物学的診断

#### 1. 血液培養で検出されたら必ず“ホンモノ”として考える。

血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された場合に、コンタミネーションによるものである可能性は 1~1.5%程度と言われている<sup>3,4</sup>。黄色ブドウ球菌菌血症は感染性心内膜炎を含めた様々な病態を合併し、死亡率も高い疾患である<sup>5</sup>。このため、血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された場合、例えそれが1ボトルだけであったとしても、コンタミネーションとは即断せずに、可能性が否定できるまでは本物の黄色ブドウ球菌菌血症として治療を行う必要がある。

### 治療

#### 2. 感染症医へのコンサルテーションが勧められる。

これまでの研究において、感染症専門医へのコンサルテーションは、黄色ブドウ球菌菌血症患者において、治療の質(早期感染巣コントロール、血液培養再検、心臓超音波検査、抗菌薬の正しい選択及び投与期間など)を改善するだけでなく、その結果、患者死亡率の低下、早期退院につながるという結果が示されている<sup>5</sup>。

### 3. 黄色ブドウ球菌菌血症の評価・治療は”セット”で行う。

黄色ブドウ球菌菌血症を確認した場合、まずは「複雑性」か「非複雑性」の菌血症かの見極めが必要になる。これにより治療期間が変わるためとても大事な評価であり、以下の評価をセットで必ず行う。以下の a~e の条件全てを満たした場合に「非複雑性」の菌血症と判断される。

#### a. 感染性心内膜炎の除外

全ての患者において、心エコーを行うことが必須と考えられる。特に感染性心内膜炎ハイリスクと考えられる患者（塞栓症状のある患者、ペースメーカー留置患者、感染性心内膜炎の既往のある患者、人工弁術後の患者、静脈内薬物使用者）に関しては経食道的心エコーTransesophageal echocardiography (TEE)が必要である<sup>6</sup>。

#### b. 体内に異物が入っていない

人工弁やペースメーカー/植込み型除細動器、人工関節などがいないか確認する。

#### c. 2-4 日以内に繰り返して行った血液培養が陰性である

黄色ブドウ球菌菌血症の治療を行う場合、必ず血液培養の陰性化を確認する。また治療期間の決定という観点からは、初回陽性検体の採取日から 2~4 日以内に血液培養を繰り返す必要がある。

#### d. 適切な抗菌薬治療開始後 72 時間以内に解熱している

#### e. 転移病巣（血行性に移行した二次感染巣）がない

転移病巣として頻度が高いものに心臓弁、骨や関節、椎間板、硬膜外腔、それに腹腔内臓器(肝臓、腎臓、脾臓など)があげられる<sup>7</sup>。感染のフォーカスと考えられる部位に関しては、積極的にドレナージや除去を考える。感染したカテーテルを留置し続けることは再発のリスクを上げる<sup>7</sup>。

### 4. 治療期間は最低 2~4 週間、点滴で行う。

黄色ブドウ球菌菌血症は、その再発率の高さや疾患の性質から、いったん診断がされた場合、非複雑性菌血症の場合は「最低でも 2 週間点滴で」、複雑性菌血症の場合は「最低でも 4 週間点滴で」治療を行う必要がある<sup>8</sup>。菌血症診断時に、静脈カテーテルなど抜去可能な血管内異物がある場合は、可能な限り抜去する。

### 5. 初期抗菌薬選択の際は MRSA を念頭に

黄色ブドウ球菌が血液培養から検出され、感受性がまだわからない期間は、その菌が MRSA である可能性を念頭に抗 MRSA 薬(バンコマイシンなど)で初期治療を行う。一方で、この際に、抗 MRSA 薬に加え MSSA のカバー目的にセファゾリンを併用するという考え方もある<sup>7,9</sup>。どちらのアプローチが良いかという点に関しては現時点では結論は出ていない。

表 1. 黄色ブドウ球菌菌血症に用いられる抗黄色ブドウ球菌薬

薬剤名	対象	通常腎機能での投与量	特徴的な副作用
セファゾリン 7, 10	MSSA	点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 <sup>¶</sup>	
バンコマイシン <sup>11</sup>	MRSA	点滴静注 初回投与量 1 回 25-30 mg/kg 維持量 1 回 20 mg/kg 12 時間毎 TDM により投与量調整 目標 AUC 400-600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 1 g では 1 時間以上かけて点滴時間 ** 1 g 以上では 500 mg 当たり 30 分 以上を目安に投与時間を延長**	腎機能障害 バンコマイシン過 敏症 DRESS レッドマン症候群 **
ダプトマイシン <sup>12, 13</sup>	MRSA	点滴静注 1 回 6-10 mg/kg を 24 時 間毎 <sup>¶</sup> 30 分かけて ※肺サーファクタントに結合し、 不活性化されるため、肺炎に対し て投与しないこと	横紋筋融解症 好酸球性肺炎

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

¶ 表内は海外用量を含むため、国内添付文書用量と診療報酬支払基金の診療情報提供事例については補遺 p.5 参照

\*\*バンコマイシンの急速な静注ではヒスタミン遊離作用によりレッドマン症候群（紅斑の出現、稀に低血圧や血管浮腫も生じうる）が起こるため投与時間に注意する。

(2) 腸球菌 (VRE[バンコマイシン耐性腸球菌]を含む)

### 疫学と臨床的特徴

ヒトの感染症に関連する腸球菌としては *Enterococcus faecalis*、*E. faecium*、*E. gallinarum*、*E. casseliflavus* などがあるが、臨床的に分離頻度が高いのは *E. faecalis* であり、次いで *E. faecium* である。腸球菌は、消化管の常在菌であり、特に重症患者や免疫抑制患者において、医療関連感染症を引き起こす。バンコマイシン耐性腸球菌

(vancomycin-resistant Enterococci: VRE) による感染症は、感染症法に基づく 5 類感染症で全数把握対象疾患である<sup>14</sup>。VRE の国内での届け出数は 2011-2019 年までは年間 100 例未満であったが、2020 年、2021 年にはそれぞれ 136 例、124 例と増加傾向であった<sup>15</sup>。VRE の大半は *E. faecium* である。VRE を含む腸球菌は医療施設関連 UTI (特に CAUTI) の重要な起因菌であり、また、CRBSI・感染性心内膜炎・腹腔内感染症・皮膚軟部組織感染症・SSI などの原因となる<sup>16</sup>。VRE 菌血症の致命率はバンコマイシン感受性腸球菌に比べ 1.8 倍であったとする報告もある<sup>17</sup>。

入院中の患者は院内の環境・医療従事者・デバイスなどを介して VRE を獲得後消化管内に保菌し、その一部が発症する。VRE 獲得のリスク因子としては、抗菌薬曝露歴 (特に第 3 世代セファロsporin 系抗菌薬やバンコマイシン)・在院日数・重症患者・侵襲的デバイスの使用・ICU 入室・長期介護施設入所・VRE の保菌者や汚染された環境への曝露等が知られている<sup>16</sup>。海外では日本国内より検出頻度が高い国も多く、海外で医療曝露歴のある患者でも検出例が散見される<sup>18</sup>。

### 微生物学的特徴と診断

VRE では細胞壁のペプチドグリカン前駆体末端のグリコペプチド系抗菌薬の結合親和性が低下することで耐性化する。感染症法の届出基準では、分離腸球菌株に対するバンコマイシンの MIC が 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上のものが VRE と定義されている<sup>14</sup>。耐性型により耐性度や各グリコペプチド系抗菌薬への感受性が異なる(補遺 p.6 参照)<sup>19</sup>。

### 治療方針

VRE 感染症の治療に際しては感染症専門医への相談が推奨される。特に VRE の治療に先立って重要な点は、感染巣の特定と主要な抗菌薬 (アンピシリン・テイコプラニン) への感受性並びにアレルギー歴の確認である。感染性心内膜炎や髄膜炎の場合、抗菌薬併用療法も含めた対応が必要となるため、特に注意を要する。膿瘍を伴う感染症や CRBSI など抗菌薬のみでの治癒は困難で、外科的ドレナージやカテーテル除去等を要する場合もある。アンピシリン感受性 VRE の治療において、アンピシリンは重要な薬剤である。ペニシリンアレルギー歴を自己申告した患者のうち、実際にペニシリンが使用できないアレルギーのあった患者は少ないとされている<sup>20</sup>。必要に応じて感染症専門医やアレルギー専門医、薬剤師による評価も行う。

VRE 血流感染症（感染性心内膜炎を除く）への単剤治療の例を表にまとめた。  
*E. faecalis* や VanC 型 VRE はアンピシリン感受性のことが多い。また、VanB、VanC 型 VRE では通常テイコプラニン感受性である。これら以外の VRE の治療では、ダプトマイシンやリネゾリドが抗菌薬治療の軸となる<sup>2,16</sup>。

ダプトマイシンは VRE 感染症に対して添付文書上の適応はないが、殺菌的に働き各種ガイドライン等で推奨され治療に用いられている<sup>2,19,21</sup>（補遺 p.6 参照）。リネゾリドは添付文書上、*E. faecium* 感染症に適応があるが、静菌的な活性、重篤かつ頻度の高い副反応、耐性誘導、他剤に比した治療失敗率の高さ等の観点から第一選択になり難い<sup>19,22</sup>。菌血症や感染性心内膜炎に対しては、他剤が無効もしくは薬剤耐性や副反応等で使用できない場合にのみ使用を検討する。

表 2. VRE 血流感染症の単剤治療の例（感染性心内膜炎を除く）<sup>2,16,19</sup>

感受性のパターン	例	薬剤と正常腎機能の場合の用法用量 (例)	重要な副作用
1. アンピシリン感受性	<i>E. faecalis</i> , VanC 型 ( <i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i> )	アンピシリン点滴静注 1 回 2 g 4 時間～6 時間毎 ¶	
2. アンピシリン耐性かつテイコプラニン感受性	VanB 型 <i>E. faecium</i>	テイコプラニン点滴静注 体重ごとの用量設定かつローディング投与必要。TDM により目標トラフ値：(15～30 μg/mL：重症度による) に調整 <sup>11,94</sup>	
3. アンピシリン耐性かつテイコプラニン耐性	VanA 型 <i>E. faecium</i>	ダプトマイシン点滴静注 1 回 8-12 mg/kg 24 時間毎 ¶ 30 分かけて	筋毒性が認められることがあるので、CK 値を定期的にモニターする。好酸球性肺臓炎を生じることがあるので、呼吸器症状、低酸素血症や胸部異常影出現に留意する。
		リネゾリド点滴静注 (ダプトマイシンの代替薬) 1 回 600 mg 12 時間毎 30 分～2 時間かけて	血球減少・神経障害・乳酸アシドーシスなどを生じることがある。

¶ 表内は海外用量を含むため、国内添付文書での適応症や用量に関しては補遺 p.6 参照

### (3) 腸内細菌目細菌

#### (i) 概要

##### 疫学の概要と臨床的特徴

腸内細菌目細菌は、消化管内の市中感染の原因となることもあるが (*Salmonella* 属、*Shigella* 属、下痢原性大腸菌)、消化管外の感染症の起因菌となることが多く、すべての臓器において市中感染および院内 (医療関連) 感染の両方を引き起こす可能性がある。特に大腸菌は市中の UTI などの起因菌としても重要である。薬剤耐性の腸内細菌目細菌は病院でのアウトブレイクに関与することもあり、感染対策も重要となる<sup>2</sup>。

##### 微生物学的特徴

近年、ゲノムシークエンスデータを用いた系統解析分類の結果、これまでの腸内細菌科細菌 (*Enterobacteriaceae*) と同義の用語として、より上位レベル (目: order) である腸内細菌目細菌 (*Enterobacterales*) を使用することが提唱された<sup>23</sup>。腸内細菌目細菌はブドウ糖を発酵的に分解し、オキシダーゼ試験が陰性の通性嫌気性のグラム陰性桿菌であり、ヒトの感染症に関与する多くの細菌が含まれる<sup>24</sup>。入院患者における感染症において頻度などの点から代表的な菌を補遺の表に示した (補遺 p.7 参照)。多くの抗菌薬耐性メカニズムを有し、特に  $\beta$ -ラクタマーゼ産生による  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬耐性 (ペニシリナーゼ、ESBL、カルバペネマーゼ、AmpC 産生など)、キノロン耐性などが問題となっている。

##### 治療方針

原則的に薬剤感受性に応じた治療を行う。経験的に治療を開始する場合には、JANIS (Japan Nosocomial Infections Surveillance: 院内感染対策サーベイランス事業) の各医療機関に対する還元情報 PDF に含まれるアンチバイオグラムを参考にする (J-SIPHE [Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology: 感染対策連携共通プラットフォーム]の還元情報でも作成が可能)。ESBL 産生菌、AmpC 産生菌、Carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) の治療の詳細は各項目に記載した。



(ii) ESB�(基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ)産生腸内細菌目細菌

### 疫学と臨床的特徴

ESBL (基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase) は、通常、ペニシリン系、第1~3世代セファロスポリン系、モノバクタム系抗菌薬

は分解できるものの、セファマイシン系やカルバペネム系抗菌薬は分解できず、クラブラン酸などの  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤によって阻害される特徴を持つ酵素である<sup>25</sup>。以前はTEM型・SHV型ESBLを産生する *Klebsiella pneumoniae* が主であったが、2000年代以降はCTX-M型のESBL産生大腸菌が主体となっている<sup>26</sup>。JANISの2021年のデータでは、全国の医療機関の入院患者におけるセフトキシム耐性の *E. coli* と *K. pneumoniae*、*Proteus mirabilis* の割合は各々26.8%、11.7%、19.6%であり、セフトキシム耐性各菌の多くがESBL産生腸内細菌目細菌(以下、ESBL産生菌)であると考えられる<sup>27</sup>。また、外来検体においても *E. coli* の17.7%はセフトキシム耐性であり<sup>28</sup>、ESBL産生大腸菌の市中への拡大が問題になっている。臨床像としてはUTIが最も多く、肝胆道系感染症を始めとした腹腔内感染や、それらに起因する敗血症を呈することもあある。頻度は下がるが肺炎や皮膚軟部組織感染症の起因菌ともなりえる。これまでに知られている感染リスク因子には過去1年以内の抗菌薬使用歴、長期療養型などの施設滞在歴、入院歴やICU滞在歴、医療デバイス留置歴、海外渡航歴(特に南アジア・東南アジア)などがあるが<sup>29-31</sup>、市中での感染リスクなど不明な点も少なくない。

### 微生物学的診断

ESBL産生の有無を確認することが推奨されており、その基準も定まっている菌種は、*E. coli*、*Klebsiella oxytoca*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*であるが<sup>32</sup>、これ以外の腸内細菌目細菌をはじめとするグラム陰性桿菌にも多く存在する。第3世代セファロスポリン系抗菌薬(セフトキシム、セフポドキシム、セフトジジムなど)に耐性を示した腸内細菌群でカルバペネム系やセファマイシン系抗菌薬感受性がある菌に関して注意が必要となる。上記の4菌種はESBLの阻害剤を用いた確認試験にて診断を行う<sup>33</sup>。

### 治療方針

ESBL産生菌が喀痰・ドレーン先端などの無菌的でない検体から検出された際は、必ずしも感染を起こしているとは限らず、単に保菌しているのみ(無症候性保菌)の場合もある。また、無症候性細菌尿に関しても、特殊な患者背景(妊婦、泌尿器科的侵襲的処置前、腎移植1か月後以内)のない場合は通常治療対象とはならない<sup>34</sup>。ESBL産生菌による感染症の場合、特に重症例・免疫不全者などではカルバペネム系抗菌薬が推奨される。一方でカルバペネム系抗菌薬の使用はカルバペネム耐性菌保菌のリスクを増やす可能性もあり<sup>35</sup>、使用可能な状況ではカルバペネム代替療法の使用も検討する。治療薬に関する既存のエビデンス等の詳細は別に示した(補遺 p.7 参照)。経口薬に関しては、特にフルオロキノ

ロン系抗菌薬に対しては耐性を示す場合が多いため、感受性が確認された場合のみ使用を行う。UTI に対する経口カルバペネム・ペネム系抗菌薬の有効性を示唆する研究もあるものの<sup>36, 37</sup>、ESBL 産生菌に対する有効性の評価としては十分とは言えず、また、国内では適応外使用となることもあり、現状では積極的な使用は推奨されない。

表 3. ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例<sup>38-41</sup>

血流感染症	
<p>&lt;重症例・免疫不全例・CRBSI など&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>メロペネム点滴静注 1 回 1 g 8 時間毎</li> </ul> <p>&lt;非重症の UTI・十分にドレナージをされた胆道系疾患など&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>セフメタゾール点滴静注 1 回 1 g 8 時間毎</li> </ul>	
非血流感染症	
非複雑性膀胱炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>スルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤) 2 錠 (トリメトプリム [80 mg/錠] として 160 mg) /回、1 日 2 回経口投与</li> <li>クラブラン酸/アモキシシリン (250mg) 1 錠/回 + アモキシシリン (250 mg) 1 錠/回、1 日 3 回経口投与<sup>42</sup></li> </ul>
腎盂腎炎・複雑性 UTI	<p>&lt;経口摂取可能な例&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>レボフロキサシン 500-750 mg/回、1 日 1 回経口投与<sup>43</sup></li> <li>ST 合剤 2-4 錠/回 (トリメトプリム [80 mg/錠] として 4-6 mg/kg/回)、1 日 2 回経口投与<sup>44, 45</sup></li> </ul> <p>&lt;経口摂取不可能な例&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>レボフロキサシン点滴静注 1 回 500-750 mg、24 時間毎<sup>43</sup> 点滴時間 500 mg の場合は 1 時間 FDA の添付文書では 750 mg の場合 90 分以上かけてと記載</li> <li>セフメタゾール点滴静注 1 回 1 g、8 時間毎</li> </ul>
その他の感染症 (肺炎・腹腔内感染症など)	<p>&lt;重症例・免疫不全例など&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>メロペネム点滴静注 1 回 1 g、8 時間毎</li> </ul> <p>&lt;非重症例・十分なドレナージをされた例など&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>セフメタゾール点滴静注 1 回 1 g、6-8 時間毎</li> <li>レボフロキサシン点滴静注 1 回 500-750 mg、24 時毎<sup>43</sup> 点滴時間 500 mg の場合は 1 時間 FDA の添付文書では 750 mg の場合 90 分以上かけてと記載</li> </ul> <p>&lt;非重症例・十分なドレナージをされた経口摂取可能な例&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>レボフロキサシン 500-750 mg/回、1 日 1 回 経口投与<sup>43</sup></li> <li>ST 合剤 2-4 錠/回 (トリメトプリム [80 mg/錠] として 4-6 mg/kg/回)、1 日 2 回 経口投与<sup>44, 45</sup></li> </ul>

A. 用量に関しては腎機能正常例のものを提示した。腎機能に合わせた調整を要する。腎機能正常であれば、アミノグリコシド系抗菌薬も選択肢になりうる (AmpC 産生腸内細菌目細菌の項参照)。

B. レボフロキサシン、ST 合剤、クラブラン酸/アモキシシリン、アモキシシリンは耐性である可能性あり、必ず感受性を確認してから使用する。ST 合剤に関しては点滴静注での投与も可能 (AmpC 産生腸内細菌)

菌目細菌の項参照)。

- C. セフメタゾールに代わり、フロモキシセフも使用可能だがヒトでの ESBL 産生菌治療に関する用法用量に関するデータがセフメタゾール<sup>40</sup>より少ない。フロモキシセフ使用時はシミュレーションデータに基づき点滴静注 1 回 1 g 6 時間毎が推奨される<sup>41</sup>。
  - D. 治療期間は原疾患とその経過に応じて決定する。
- ¶ 表内は海外用量を含むため、国内添付文書での適応症や用量に関しては補遺 p.8 参照

### (iii) AmpC 産生腸内細菌目細菌

#### 疫学の概要と臨床的特徴

AmpC 遺伝子を染色体にコードする代表的な腸内細菌目細菌としては、*Enterobacter cloacae*、*Klebsiella aerogenes*、*Citrobacter freundii*、*Serratia marcescens*、*Morganella morganii*、*Providencia rettgeri*、*Hafnia alvei*などがある。

染色体性 AmpC 産生腸内細菌目細菌(以下、染色体性 AmpC 産生菌)感染症の最大の特徴は、治療前に第 3 世代以下のセファロスポリン系抗菌薬に感受性があったとしても、同剤で治療中に耐性化してしまい、最終的に治療に失敗する可能性がある、という点である。臨床研究での治療中の耐性化率は、最大でも約 20%程度<sup>46</sup>であり、また耐性化する(つまり、微生物学的な治療失敗)ことが、臨床的に治療に失敗するということを意味するわけではない<sup>47</sup>。第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に暴露した場合に耐性化するリスクは、前述の染色体性 AmpC 産生菌の菌種間でも差があり、具体的には *E. cloacae*、*K. aerogenes*、*C. freundii* の 3 菌種ではリスクが高い一方<sup>48</sup>で、それ以外の菌種では、相対的にリスクが低い、あるいはリスクがどの程度なのかまだよく分かっていない。

また、AmpC 遺伝子を染色体にコードしていない *Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella oxytoca*、*Proteus mirabilis* あるいは染色体にコードしていてもそれが臨床的に問題となることが殆どない *Escherichia coli* などの菌種でも、プラスミドを筆頭とする可動遺伝因子を介して、染色体性 AmpC 産生菌由来の AmpC 遺伝子を獲得する場合がある。これらのプラスミド性 AmpC 産生菌は、原則的に感受性検査では第 3 世代以下のセファロスポリン系抗菌薬に非感受性を示す。

#### 微生物学的診断

プラスミド性に AmpC を産生しうる *E. coli*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*P. mirabilis* などの菌種では、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に非感受性を示した場合、ESBL との鑑別が必要になる。ESBL の場合、セファマイシン系やオキサセフェム系抗菌薬に高度感受性を示す一方で、プラスミド性 AmpC では多くの場合、非感受性を示す。スクリーニング陽性株に対しては、表現型検査や遺伝子検査にて確認検査を行う(補遺 p.8 参照)。

## 治療方針

染色体性 AmpC 産生菌が第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に感受性を示した場合、前述の AmpC 過剰産生のリスクが高い *E. cloacae*、*K. aerogenes*、*C. freundii* が起因菌の場合、治療中の耐性化が懸念される。さらに既存の観察研究は耐性化のみに主眼が置かれており、臨床予後を評価した研究が極めて限られているため、膀胱炎など軽症の UTI を除いて、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬を治療に用いることは推奨されない。

一方で、それ以外の *S. marcescens*、*M. morgani*i、*P. rettgeri*、*H. alvei* などが起因菌の場合、原則的に感受性に従った抗菌薬選択が可能である<sup>49</sup>。但し、これらの菌種でも、菌量が多く、ドレナージなどによる感染巣のコントロールが困難な場合には、感受性であっても第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の使用は慎重に検討する必要がある。

第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬であるセフェピムは、AmpC 過剰産生株に対しても活性が安定しており、観察研究では染色体性 AmpC 産生菌感染症において、カルバペネム系抗菌薬と同等の治療成績が報告されている<sup>50</sup>。但し、染色体性 AmpC 産生菌において、セフェピムの MIC が感受性域( $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ )にない場合には、ESBL 産生菌の可能性があり、確認検査で ESBL 産生菌と判定された場合には、セフェピムは選択肢とならない(補遺 p.9 参照)。

タゾバクタム/ピペラシリンは、染色体性 AmpC 産生菌菌血症においてメロペネムと比較した RCT<sup>51</sup> で、臨床的及び微生物学的転帰の複合アウトカムで予後に差を認めなかったが、症例数が少なく(両群併せて 72 例)、決定的な結論は得られず、今後のより大規模な RCT が待たれる状況である。一部の観察研究では、染色体性 AmpC 産生菌菌血症において、カルバペネム系抗菌薬よりもタゾバクタム/ピペラシリンで死亡率が上昇することが報告されているため<sup>52, 53</sup>、特に重症感染症でのタゾバクタム/ピペラシリンの使用は慎重に検討する必要がある。

非 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬は AmpC の影響を受けないため、染色体性 AmpC 産生菌感染症であっても、感受性さえ確認できれば、ST 合剤やフルオロキノロン系抗菌薬は全身感染症、アミノグリコシド系抗菌薬は UTI において、有効な治療選択肢となる。特に ST 合剤やフルオロキノロン系抗菌薬は経口吸収率も高いため、早期の経口抗菌薬への切り替えを目指す際にも利用できる<sup>54</sup>。いずれの状況であれ、判断困難な場面では感染症専門医や院内の AST へのコンサルトを推奨する。

表 4. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例<sup>38</sup>

抗菌薬名	推奨投与量	菌種 A**	菌種 B**
セフトリアキソン	点滴静注 1 回 1-2 g 12-24 時間毎	×	△
セフェピム(MIC が ≤2 μg/mL)	点滴静注 1 回 1-2 g 8 時間毎 ¶ <sup>55,56</sup>	○	○
タゾバクタム/ピペラシリン	点滴静注 1 回 4.5 g 6 時間毎 ¶ <sup>57</sup>	△	△
メロペネム	点滴静注 1 回 1 g 8 時間毎	○	○
レボフロキサシン	点滴静注 1 回 500 -750 mg 24 時間毎 /経口 ¶ <sup>58,59</sup> 点滴時間 500 mg の場合は 1 時間 FDA の添付文書では 750 mg の場合 90 分以上かけてと記載	○	○
ST 合剤	<u>膀胱炎（経口投与）</u> ： 2 錠/回(トリメトプリム[80 mg/錠]として 160 mg/回)、1 日 2 回 <u>その他の感染症</u> ： <経口投与> 2-4 錠/回(トリメトプリム[80 mg/錠]として 4-6 mg/kg/回)、1 日 2 回 ¶ <sup>59</sup> <点滴静注> 2-4 アンプル（トリメトプリム[80 mg/アンプル]として 4-6 mg/kg/回）を 12 時間毎 ¶	○	○
アミカシン	<u>膀胱炎</u> ：15 mg/kg/回 単回点滴静注 <u>その他の感染症</u> ：初回 20 mg/kg で点滴静注後、TDM(目標のピーク値 40-60 μg/mL、トラフ値 <5 μg/mL) <sup>38</sup> ¶	○	○

\*留意点を含む詳細は補遺 p.10-12 参照

\*\*菌種 A: AmpC 過剰産生のリスクが相対的に高い菌種 (*E. cloacae*, *K. aerogenes*, *C. freundii* など)、菌種 B: AmpC 過剰産生のリスクが相対的に低い、リスクの程度がよく分かっていない菌種 (*S. marcescens*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *H. alvei* など)

¶ 表内は海外用量を含むため、国内添付文書での適応症や用量に関しては補遺 p.10-12 参照

表 5. AmpC 産生腸内細菌目細菌治療薬の推奨例（詳細は上記並びに補遺 p.10-12 参照）

推奨薬（各薬剤への感受性を確認、セフェピムは MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)	AmpC 過剰産生のリスクが相対的に高い菌種 ( <i>E. cloacae</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>C. freundii</i> など)	AmpC 過剰産生のリスクが相対的に低いか、リスクの程度がよく分かっていない菌種 ( <i>S. marcescens</i> , <i>M. morgani</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>H. alvei</i> など)
第一推奨薬	セフェピム、ST 合剤、レボフロキサシン、アミカシン (UTI)	セフェピム、ST 合剤、レボフロキサシン、アミカシン (UTI)
第一推奨薬に感受性が無い場合	メロペネム	メロペネム
代替治療薬	タゾバクタム/ピペラシリン	セフトリアキソン、タゾバクタム/ピペラシリン

(iv) CRE (カルバペネム耐性腸内細菌目細菌)

### 疫学の概要と臨床的特徴

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌(carbapenem-resistant *Enterobacterales*: CRE)感染症は5類全数届出疾患<sup>61</sup>である。日本で分離されるCREのうちの約16~17%がカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌(carbapenemase-producing *Enterobacterales*: CPE)であり、残りの80%以上はカルバペネマーゼ非産生のカルバペネム耐性腸内細菌目細菌(non-carbapenemase-producing *Enterobacterales*: non-CP-CRE)である。カルバペネマーゼにはいくつかの酵素型があり、国内で最も分離頻度が高いのはメタロ-β-ラクタマーゼ(metallo-β-lactamase: MBL)に分類されるIMP型でありCPEの85-90%を占める。一方、海外で頻度が高いのはNDM型、VIM型、KPC型、OXA-48-like型などである<sup>62</sup>。CRE獲得(定着/感染いずれも含む)のリスク因子は補遺 p.13 参照。

CRE感染症において、最も頻度の高い感染臓器はUTIであり、菌血症、気道感染症と次ぐ<sup>61, 62</sup>。国内のCRE感染症での死亡率は15-20%程度と、他国と比較して死亡率が低い傾向がある<sup>54, 63</sup>。

### 微生物学的診断

CRE感染症において、カルバペネマーゼ産生の有無を確認することによってCPEとnon-CP-CREを識別して、治療を変更すべきなのかどうか、また予後が異なるのかどうかという議論に関してはまだ結論がついていない<sup>64</sup>。

また、西日本を中心に分離頻度が高く、イミペネムに感受性を示すIMP-6産生株<sup>65</sup>のような、カルバペネム系抗菌薬に感受性を示すCPEによる感染症に対してカルバペネム系抗菌薬で治療した場合にどのような予後が得られるのかはまだ分かっておらず<sup>64</sup>、治療中に耐性化し治療に失敗するリスクがあるとされる<sup>66</sup>。したがって、カルバペネム感受性株であったとしても可能な限りカルバペネマーゼ産生の有無を評価することが望ましく、CPEのスクリーニング基準としてはメロペネムのMIC $\geq$ 0.25  $\mu$ g/mLが推奨される<sup>67</sup>。スクリーニング基準を満たした株に対してはmCIM法、あるいはCarba NP法で確認検査を行う<sup>32</sup>。これらの検査でカルバペネマーゼ陽性と判断された株に対しては、mCIM法とeCIM法を組み合わせ、MBLかどうかの判定を行うか、あるいはイムノクロマトグラフィー法や遺伝子検査法(PCR法、マイクロアレイ法)を用いて具体的な酵素型を判定する(図4)。

### 治療方針

#### 1. 総論

CRE感染症で治療に難渋する最大の理由は、カルバペネムを含めた既存のβ-ラクタム系抗菌薬に広範な耐性を示すためである。そのために、米国では2015年以降、Ceftazidime-AvibactamやMeropenem-Vaborbactam、レレバクタム/イミペネム/シラスタチン、Cefiderocolなど、いずれも米国で最も頻度の高いCPEであるKPC型に対して活

性を有する複数の新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が開発されて市場に導入されてきた背景がある。

一方で、レボフロキサシンや ST 合剤などの非  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬への感受性が確認された場合には、カルバペネム感受性腸内細菌目細菌による感染症と同様、治療に利用できる。既に、腸内細菌目細菌菌血症<sup>68</sup>、あるいは ESBL/AmpC 産生腸内細菌目細菌菌血症<sup>69</sup>では、特に軽症例において、経口吸収率の高いフルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤による経口ステップダウン治療を行っても、静注抗菌薬によって治療を継続する場合と比較して予後は悪化しないことが明らかとなっている。

問題となるのは、レボフロキサシンや ST 合剤に対して非感受性の場合であり、コリスチンやチゲサイクリン、アミノグリコシド系、ホスホマイシン点滴静注などの臨床的有効性が確立しておらず、かつ有害事象の頻度も高い、バランスに欠いた非  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬(以下、これら 4 系統の抗菌薬を既存薬と呼ぶ)を利用しなければならなくなる。

CRE 感染症において、新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が利用できない状況下での併用療法の有用性に関してはまだ議論は決していない。(詳細は補遺 p.13-14 参照)<sup>70</sup> 仮に併用療法を行う場合でも、どの抗菌薬の併用が優れているのかを示したデータは殆どなく、特に日本で頻度の高い MBL 産生 CPE 感染症(あるいは non-CP-CRE 感染症)に特化して、併用療法と単剤治療を比較したデータは無い(詳細は補遺 p.13-14 参照)<sup>71</sup>。なお、日本の CRE 感染症は大半が単剤で治療されており<sup>54</sup>、症例数は限定されるが併用療法による死亡率の低下は確認されていない。

まとめると、日本の CRE 菌血症では、尿路感染症や非尿路感染症の軽症例、さらには重症例であっても経静脈抗菌薬治療によって状態が安定した後の経口ステップダウン治療において、フルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤などの抗菌薬単剤での治療を検討できない合理的な理由はない。一方で、非尿路感染症や重症例で新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が利用できず、フルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤、あるいは既存薬を利用せざるを得ない場合には、臨床的有効性がまだ十分に確立していないために単剤治療よりも併用療法が提案される<sup>72</sup>。但し、一旦状態が安定した後は、有害事象のリスクを考慮して単剤治療への変更を検討する。

## 2. 日本における CPE 感染症での治療戦略(図 3)

ESCMID<sup>72</sup>及び IDSA<sup>73</sup>のいずれも、IMP 型を含む MBL 産生 CPE 感染症では、Ceftazidime-Avibactam とアズトレオナムの併用療法、あるいは Cefiderocol 単剤治療を推奨している(2023 年 7 月 17 日時点で、Ceftazidime-Avibactam 及び Cefiderocol のいずれも使用できない)。Cefiderocol は、IMP 型や NDM 型を含む MBL 産生 CPE による感染症において、現存する唯一の単剤で治療可能な  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬であり、その活性を MBL 産生 CPE に対して温存するために、MBL 産生以外の CPE 感染症、non-CP-CRE 感染症での使用は極力控えるべきである。



国内で主流の CPE である IMP 型<sup>74</sup> 産生株と(米国で主流の)KPC 型<sup>75</sup> 産生株を、抗菌薬感受性という視点で比較した場合の最大の相違点は、IMP 型は非 $\beta$ -ラクタム系の抗菌薬、具体的には ST 合剤やフルオロキノロン系、アミノグリコシド系抗菌薬の感受性が維持されやすいという点である。したがって、非尿路感染症であればフルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤、尿路感染症であればこれらに加えてアミノグリコシド系抗菌薬を治療選択肢とすることができ<sup>54,76</sup>、実際の治療経験でも最も頻度の高い選択肢となっている<sup>74</sup>。

### 3. non-CP-CRE 感染症での治療戦略

non-CP-CRE のカルバペネム耐性機序は補遺 p.14 参照のこと。抗菌薬 non-CP-CRE 感染症でも CPE 感染症と同様に、感受性が確認できているかぎり、非 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬を治療に利用することができる。加えて、CPE 感染症との相違点として、イミペネムにのみ非感受性でメロペネムには感受性を示す non-CP-CRE 感染症では、(特に軽症例や尿路感染症において)長時間投与方法によるメロペネムを治療選択肢とすることができる<sup>72</sup>。また、2023 年 7 月 17 日時点で日本でも利用できる新薬レレバクタム/イミペネム/シラスタチン<sup>77,78</sup> (及び ceftazidime/avibactam、Cefiderocol<sup>79</sup>) は non-CP-CRE 感染症に対する活性が維持されることが報告されており、他の抗菌薬が利用できない場合に限定して、治療選択肢となるかもしれない。

表 6. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例<sup>38</sup>

抗菌薬名	推奨投与量(肝腎機能正常者)	In vitro での活性	
		Non-CP-CRE	CPE(IMP 型を想定)
レボフロキサシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
ST 合剤	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
アミカシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
コリスチン**	点滴静注 初回 900 万単位 (300 mg に相当) を負荷投与後、1 回 450 万単位 150 mg に相当) 12 時間毎投与 <sup>80</sup> 30 分以上かけて点滴静注 <sup>¶</sup>	○	○
チゲサイクリン**	点滴静注 初回 100-200 mg 単回投与後、1 回 50-100 mg 12 時間毎 <sup>¶</sup> <sup>81</sup> 30~60 分かけて <sup>82</sup>	○	○
メロペネム(イミペネム・シラスタチン耐性でもメロペネムに感受性の場合)	膀胱炎：点滴静注 1 回 1 g 8 時間毎 (1 回あたり 30 分かけて投与) その他の感染症：点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 <sup>¶</sup> <sup>83,84</sup> (1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与方法を検討)	△	×

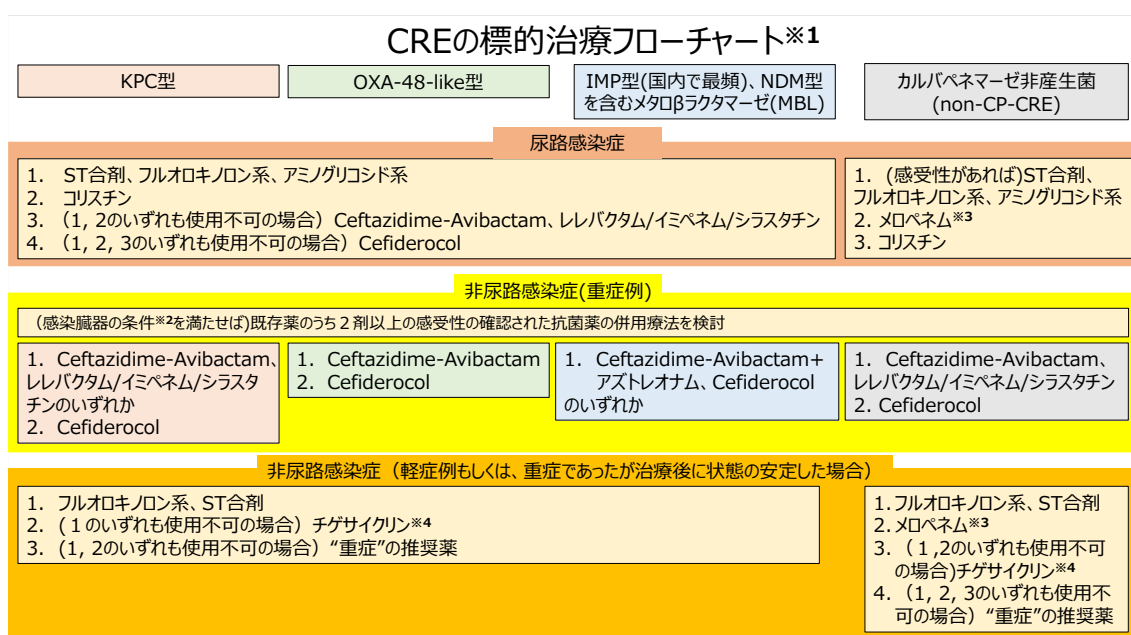
レレバクタム/イミペネム/シラスタチン	点滴静注 1 回 1.25 g 6 時間毎(1 回あたり 30 分かけて投与)	○	×
---------------------	---	---	---

\*留意点や臨床効果と安全性のバランスを含む詳細は補遺 p.15-19 参照

\*\*チゲサイクリンおよびコリスチンの使用に当たっては、日本化学療法学会が適正使用に関する指針をそれぞれ公開している<sup>85,86</sup>

†表内は海外用量を含むため、国内添付文書での適応症や用量に関しては補遺 p.15-19 参照

図 1. CRE の標的治療フローチャート



※1：この表は原則的に感受性検査が判明し表の薬剤に感受性が確認されていることを前提としている

※2：重症例での併用療法において既存薬を使用する場合の感染臓器の条件

	感染臓器				
	尿路	肺	腹腔内	血流	皮膚軟部組織
フルオロキノロン系	○	○	○	○	○
ST合剤	○	○	○	○	○
アミノグリコシド系※5	○	×	△	△	△
チゲサイクリン	△	△	○	△	○
ホスホマイシン(静注)	△	×	×	×	×
コリスチン※5	○	×	△	△	△
メロペネム※6 (MIC≤8mg/L)	○	○	○	○	○

×の抗菌薬は、該当臓器では併用薬の1剤とはならない

△よりも○の抗菌薬が優先される。△の抗菌薬は該当臓器において単剤治療を避けることが望ましい。

※3：イミペネム耐性/メロペネム感受性の場合には、特に尿路感染症や軽症例では高用量(1回2g 8時間毎)、長時間投与方法(1回あたり3時間かけて投与)によるメロペネムでの治療を選択肢とすることができる。

※4：特に肺炎で単剤治療で用いる場合には倍量(1回100mg 12時間毎)投与を検討。

※5：アミノグリコシド系とコリスチンの併用療法は腎障害のリスクを高めるため避ける。

※6：メロペネム非感受性であってもメロペネムのMICが≤8mg/Lの場合には、高用量、長時間投与方法でのメロペネムを併用療法の1剤とすることが可能である。

図 2. CRE の診断フローチャート

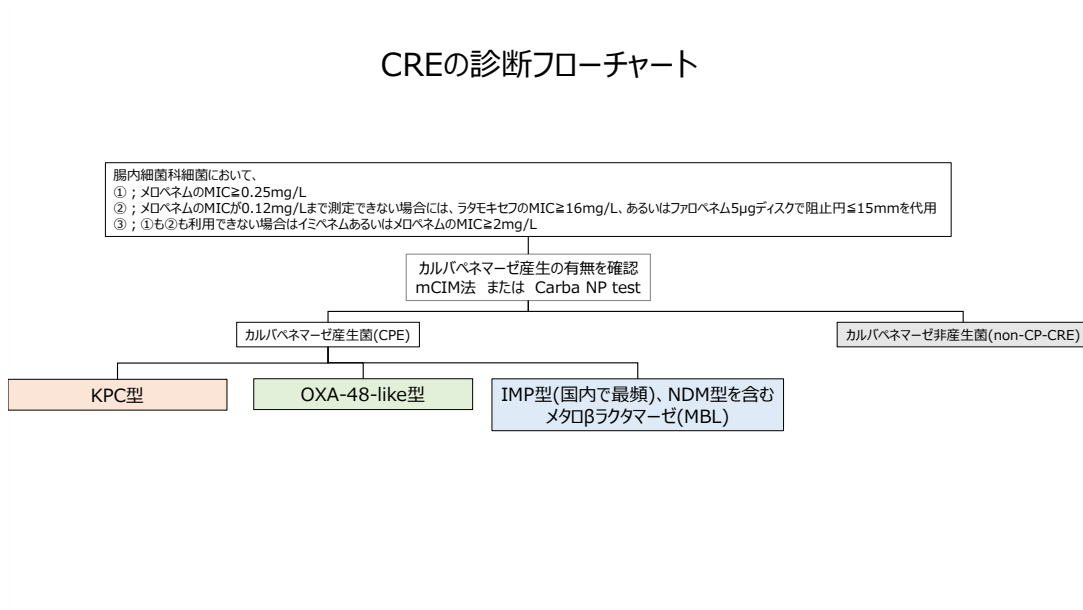


表 7. CRE 治療薬の推奨例（詳細は上記並びに補遺 p.15-19 参照）

推奨薬（各薬剤への感受性を確認）	CPE	non-CP-CRE
第一推奨薬	レボフロキサシン、ST 合剤、アミカシン（UTI）	レボフロキサシン、ST 合剤、アミカシン（UTI）
第一推奨薬に感受性が無い場合		レレバクタム/イミペネム/シラスタチン
代替治療薬	コリスチン、チゲサイクリン	メロペネム、コリスチン、チゲサイクリン

以下3つのすべてに合致する場合、「非重症例」の判断の目安とする。いずれか1つ以上に合致しない場合、「重症例」の判断の目安とする。

表 8. 非尿路感染症の重症例と非重症例の判断の目安<sup>87</sup>

<input type="checkbox"/> <b>血行動態が安定化している</b> <例> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 初期輸液蘇生で血圧維持が可能で昇圧剤の使用を要さない</li> <li>・ 頻脈（130 回/分以上）や頻呼吸（25 回/分以上）がない</li> <li>・ SpO<sub>2</sub> 93%以上（既知の慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）がある場合、89%以上）を維持するために FiO<sub>2</sub> 40%相当以上の酸素投与が必要ではない</li> <li>・ 収縮期血圧が 90 mmHg 以上（もしくは[普段の収縮期血圧-40 mmHg]以上）</li> <li>・ 18 時間以上の無尿状態ではない、もしくは 0.5mL/kg/時 以上の尿量がある</li> <li>・ 皮膚・口唇・舌のチアノーシス、皮膚の蒼白、斑状皮疹がない</li> <li>・ 「圧迫にて退色しない皮疹」がない</li> </ul>
<input type="checkbox"/> <b>免疫不全がない（もしくはあっても患者の状態が安定している）</b> <例> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 好中球減少症 (&lt;500/<math>\mu</math>L)</li> <li>・ AIDS 確定例 (CD4 &lt; 200 mm<sup>3</sup> もしくは AIDS 指標疾患あり)</li> <li>・ ステロイド使用(プレドニゾロン 20 mg と同等量/日以上を 2 週間以上)</li> <li>・ 6 か月以内の抗がん剤治療</li> <li>・ 1 か月以内の免疫抑制剤・生物学的製剤 (TNF 阻害薬、抗 IL-6 受容体抗体、T 細胞選択的共刺激調節剤、抗 CD20 抗体、メトトレキサートなど)</li> <li>・ 1 年以内の造血幹細胞移植</li> <li>・ 固形臓器移植</li> <li>・ 先天性免疫不全</li> </ul>
<input type="checkbox"/> <b>ソースコントロールができています</b> <例>                     感染した人工物やカテーテル・デバイスの除去、感染性液体貯留のドレナージ、感染した尿路・胆道の閉塞の解除など

【非尿路感染症（重症例）の具体例】

●症例 1：直腸癌 Stage IIIa で術前化学療法後の根治目的で直腸切除術施行された 50 代男性。術後縫合不全により二次性腹膜炎を来し敗血症性ショックに至った。血液培養と腹腔ドレーン挿入時（腹水）の培養から IMP 型の CPE が分離された。

●症例 2：総胆管結石による急性閉塞性化膿性胆管炎により、敗血症性ショックと急性腎障害をきたした 60 代女性。血液培養並びに緊急胆道ドレナージ術施行時の胆汁培養より non-CP-CRE が分離された。

●症例 3：COPD の既往のある 70 代男性。海外旅行中に市中肺炎に罹患し、トルコの病院の ICU にて人工呼吸器管理をされた。気管切開後、日本に医療搬送された。搬送後に再度肺炎を来し、酸素需要が出現し PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比が 180 となった。喀痰培養より、OXA-48-like 型の CPE が分離された。

●症例 4: 急性骨髄性白血病で化学療法中の 60 代女性。好中球減少性発熱を来し、好中球減少性腸炎を発症。血液培養より IMP 型の CPE が分離された。

●症例 5: コントロール不良な糖尿病がありインドへの頻回渡航歴のある 50 代男性。糖尿病性足壊疽部位への感染による壊死性筋膜炎を来し、敗血症性ショックに至った。創部と血液培養より NDM 型の CPE が分離された。

#### 【非尿路感染症（非重症例）の具体例】

●症例 1：パーキンソン病のある 70 代男性。これまでに複数回の誤嚥性肺炎の既往あり。発熱にて入院し、誤嚥性肺炎の診断となった。高 CRP 血症は認めるもののバイタルサインは安定しておりカヌラ 1L/分の酸素投与で SpO<sub>2</sub> 97%である。喀痰からは non-CP-CRE が検出された。

●症例 2：関節リウマチにてプレドニゾン 5 mg 内服中の 70 代女性。前日からの右下腿の痛みがあり、救急外来受診。発赤あり蜂窩織炎と診断された。一部びらんになっている部位より滲出液あり。血行動態は安定しており一般病床に入院になった。血液培養は陰性であったが、創部の浸出液のグラム染色にて白血球と腸内細菌目細菌様のグラム陰性桿菌が陽性であり、その培養からは IMP 型の CPE が分離された。

#### 【非尿路感染症（重症であったが治療後に状態の安定した場合）の具体例】

●症例 1：陳旧性脳梗塞、血管性認知症のある 90 代女性。仙骨部の褥瘡周囲の蜂窩織炎、皮下膿瘍、並びに仙骨骨髄炎の診断で入院。膿の培養から non-CP-CRE が検出されたが血液培養は陰性であった。入院時には敗血症性ショックの状態であったが、

レレバクタム/イミペネム/シラスタチンの投与や集中治療を行い、1週間目にはバイタルサインは正常となった。

●症例 2: 台湾在住、日本を観光のため訪問中の糖尿病で内服中の 60 代男性。発熱があり、ホテルで体動困難となり救急搬送。入院時敗血症性ショックの状態に輸液に加え昇圧剤の投与を要した。肝臓に 10cm 大の肝膿瘍があり、緊急ドレナージ術を施行。入院時の血液培養と肝膿瘍ドレナージ液より KPC 産生 *K. pneumoniae* が分離された。留置されたドレインからは良好な排液が得られ、2週間後には全身状態良好となった。

#### (4) 緑膿菌

##### 疫学の概要と臨床的特徴

国内では薬剤耐性緑膿菌感染症は 5 類定点把握届出疾患<sup>88</sup>であるが、感染症法で定義される薬剤耐性緑膿菌と、世界標準での多剤耐性緑膿菌(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*:MDRP)の定義は異なっている点には注意を要する(詳細は補遺 p.19-20 参照)。

なお、過去の薬剤耐性菌に関する定義では各抗菌薬カテゴリーの重みづけは成されておらず、効果と毒性のバランスが取れている抗菌薬(例;  $\beta$ -ラクタム系やフルオロキノロン系)とバランスを欠いている抗菌薬(例; アミノグリコシド系やポリミキシン系)が同列で扱われている点が臨床に落とし込む際に難点となっていたため、近年新たに難治耐性緑膿菌(difficult-to-treat resistance *P. aeruginosa*: DTR-PA)という概念が提唱されている<sup>89</sup>。DTR-PAは、全  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬とフルオロキノロン系抗菌薬に非感受性を示す緑膿菌株、と定義される。つまり、DTRP 感染症では、既存薬のなかではアミノグリコシド系、ポリミキシン系抗菌薬しか活性のある抗菌薬がない、ということになる。この臨床に即した DTR-PA の概念は、海外の耐性菌治療のガイダンスやガイドラインでも広く採用されている<sup>78,79</sup>。

##### 微生物学的診断

日本における、カルバペネム(正確にはメロペネム)耐性緑膿菌のなかで、カルバペネマーゼ産生株は 10%未満に過ぎず<sup>90</sup>最も頻度の高いカルバペネマーゼは IMP 型である(詳細は補遺 p.19 参照)。IMP 型に関してはメロペネムに高度耐性を示す<sup>91</sup>ため、CPE のようにカルバペネム感受性のカルバペネマーゼ産生株を懸念する必要性は乏しく、原則的にカルバペネム(メロペネム)耐性でのスクリーニングが可能である。

スクリーニング陽性株に対しては mCIM 法や Carba NP 法<sup>32</sup>、あるいは CIMTris 法<sup>92</sup>で確認検査を行う。これらの検査でカルバペネマーゼ陽性と判定された株に対しては、イムノクロマトグラフィー法や遺伝子検査法(PCR 法、マイクロアレイ法)を用いて具体的な酵素型を決定する。

## 治療方針

以下、断りの無い限り、カルバペネマーゼ非産生株であることが確認されている前提で述べる。MDRP 感染症の場合、既存の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬のいずれかに感受性が保たれていれば、(たとえカルバペネム系抗菌薬に耐性であったとしても)感受性の確認された  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬を選択できる<sup>78</sup>。但し、MDRP 感染症でも、感染巣のコントロールができていないか、あるいは重症の場合には、後述の新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬も治療選択肢となる。

より治療選択肢に困るのは、DTR-PA 感染症である。この場合、既存薬では、UTI を除いて臨床的有効性が確立しておらず、かつ有害事象の頻度が高いアミノグリコシド系抗菌薬とコリスチンしか選択できる抗菌薬がない。2014 年以降に、海外で承認された各新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬は、いずれも CRE を中心とした耐性グラム陰性桿菌感染症において、アミノグリコシド系抗菌薬やコリスチンを中心とした既存薬による治療を比較して、臨床予後を悪化させることなく、腎障害の頻度を減らすことが示されている<sup>93</sup>。これらの抗菌薬のなかで、2023/9/14 時点で日本でも利用できるのは、タゾバクタム/セフトロザンとレレバクタム/イミペネム/シラスタチンの 2 剤である。

すでに観察研究では、耐性緑膿菌においてタゾバクタム/セフトロザンによる治療は、コリスチンやアミノグリコシド系抗菌薬を軸とした既存薬による治療と比較して、臨床的治癒率が高く、腎障害の頻度が低下することが示されている<sup>94</sup>。レレバクタム/イミペネム/シラスタチンに関しては、まだ緑膿菌感染症での臨床実績は限られるが、第 3 相試験のサブ解析では、イミペネム非感受性緑膿菌感染症において、コリスチンとイミペネム/シラスタチンの併用療法と比較して治療奏効率が悪化することなく、腎障害の頻度は低下する可能性が示唆されている(詳細は補遺 p.19 参照)<sup>95</sup>。いずれの薬剤も、カルバペネマーゼに依存しないカルバペネム耐性株に対して活性が維持されており、米国のデータではあるが、DTR-PA 症例の約 50-70%<sup>96</sup>において、これらの薬剤の感受性が確認されている。緑膿菌感染症において、タゾバクタム/セフトロザンとレレバクタム/イミペネム/シラスタチンの両剤間で比較した臨床研究はまだないが、臨床経験が豊富であること、市販の検査機器で感受性を測定できること(2023 年 2 月 25 日時点)を理由として、タゾバクタム/セフトロザンの方が使用しやすい。但し、タゾバクタム/セフトロザンは使用中及び使用後に最大 20%の頻度で耐性株が出現することが報告されている<sup>97</sup>。タゾバクタム/セフトロザンとレレバクタム/イミペネム/シラスタチンの交叉耐性の頻度は比較的低いため<sup>86</sup>、タゾバクタム/セフトロザン耐性株でもレレバクタム/イミペネム/シラスタチンの感受性は保たれている可能性がある。なお、これらの新薬を利用する場合には、単剤治療よりも併用療法が優れているというエビデンスはなく<sup>94, 98</sup>、併用療法は推奨されない。将来的には、Ceftazidime-Avibactam<sup>99, 100</sup>、Cefiderocol<sup>101, 102</sup>が利用できるようになれば、タゾバクタム/セフトロザンやレレバクタム/イミペネム/シラスタチンと同様に DTR-PA 感染症での治療選択肢となりえる。但し、Cefiderocol はその他の新規  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤と異なり、既存薬との

比較試験で治療予後が改善することは示されておらず<sup>101</sup>、さらには CRE の項で述べた通り、MBL 産生 CPE 感染症において現存する唯一の単剤で治療可能な  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬であるため、他剤が利用できる場合には、Cefiderocol の使用は極力控えるべきである。

一方で、カルバペネマーゼ産生株であることが確認された場合、日本ではその多くが IMP 型の MBL 産生株であるため、非  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬であるフルオロキノロン系やアミノグリコシド系抗菌薬と共に Cefiderocol が治療選択肢となりうる<sup>103</sup>。

表 8. カルバペネム耐性緑膿菌感染症の治療例<sup>56</sup>

抗菌薬分類	抗薬名	推奨投与量
既存の $\beta$ -ラクタム系	セフトアジジム	1. 点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 $\nabla$ <sup>104</sup>
	セフェピム	・ 点滴静注 1 回 1-2 g 8 時間毎 $\nabla$ <sup>56</sup> 重症例では 1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討
	ピペラシリン	1. 点滴静注 1 回 4 g 6 時間毎 2. 重症例では 1 回あたり 4 時間かけて投与する長時間投与法を検討 <sup>105</sup>
	タゾバクタム/ピペラシリン	1. 点滴静注 1 回 4.5 g 6 時間毎 $\nabla$ 2. 重症例では 1 回あたり 4 時間かけて投与する長時間投与法を検討 <sup>106, 107</sup>
	アズトレオナム	1. 点滴静注 1 回 2g 8 時間毎 2. 重症例では 1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討
フルオロキノロン系	レボフロキサシン	1. AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照
	シプロフロキサシン	2. <u>膀胱炎</u> ：1 回 400 mg 12 時間毎 点滴静注 1 時間かけて $\nabla$ あるいは、1 回 500 mg 12 時間毎 経口投与 $\nabla$ <sup>108, 109</sup> 3. <u>その他の感染症</u> ：1 回 400 mg 8 時間毎 点滴静注 1 時間かけて $\nabla$ あるいは、1 回 500-750 mg 12 時間毎 経口投与 $\nabla$ <sup>108, 109</sup>
新規 $\beta$ -ラクタム系	タゾバクタム/セフトロザン	1. <u>膀胱炎</u> ：点滴静注 1 回 1.5 g 8 時間毎 2. <u>その他の感染症</u> ：点滴静注 1 回 1.5-3g 8 時間毎
	レレバクタム/イミペネム/シラスタチン	1. 点滴静注 1 回 1.25 g 6 時間毎(1 回あたり 30 分かけて投与)
アミノグリコシド系	アミカシン	2. AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照
	トブラマイシン <sup>5</sup>	3. <u>膀胱炎</u> ：5 mg/kg/回 単回点滴静注 4. <u>その他の感染症</u> ：初回 7 mg/kg で点滴静注後、ピーク値 $\geq 15-20 \mu\text{g/mL}$ (MIC=2 $\mu\text{g/mL}$ の場合); $\geq 8-10 \mu\text{g/mL}$ (MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ の場合), トラフ値 $< 1 \mu\text{g/mL}$ になるよう調整
	ゲンタマイシン <sup>5</sup>	1. <u>膀胱炎</u> ：5 mg/kg/回 単回点滴静注



		2.その他の感染症：初回 7 mg/kg で点滴静注後、ピーク値 15-20 $\mu\text{g/mL}$ , トラフ値 < 1 $\mu\text{g/mL}$ になるよう調整
ポリミキシン系	コリスチン	1.CRE の項参照

¶ 表内は海外用量を含むため、国内添付文書での適応症や用量に関しては補遺 p.21-23 表 7 参照

**表 9. カルバペネム耐性緑膿菌治療薬の推奨例（詳細は上記並びに補遺 p.24 表 8 参照）**

推奨薬（各薬剤への感受性を確認）	
第一推奨薬	セフトジジム、セフェピム、ピペラシリン、タゾバクタム/ピペラシリン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、アミカシン・トブラマイシン・ゲンタマイシン (UTI)
第一推奨薬に感受性が無い場合	タゾバクタム/セフトロザン、レレバクタム/イミペネム/シラスタチン
代替治療薬	アズトレオナム、コリスチン

(5) その他のグラム陰性桿菌（緑膿菌以外のブドウ糖非発酵菌）

(i) アシネトバクター属

### 疫学の概要と臨床的特徴

*Acinetobacter* 属は小型で通常ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌であり、土壌や河川水などの環境に広く存在する<sup>110</sup>。また、院内環境で長期に生存可能であり、院内で長期間にわたるアウトブレイクの原因となる。*Acinetobacter* 属の中でもヒトの感染症の原因となるのは主に *Acinetobacter baumannii* である<sup>110</sup>。*A. baumannii* は院内肺炎、敗血症や創傷感染症などの原因となるが、臨床的に特に問題となるのは院内肺炎、中でも VAP である<sup>110, 111</sup>。*Acinetobacter* 属による感染症の典型的なリスク因子として、高齢、重度の基礎疾患の存在、免疫不全、外傷や熱傷、外科治療があり、さらに、体内カテーテル挿入や人工呼吸器管理中、長期入院、抗菌薬曝露などもリスクとなる<sup>112</sup>。オーストラリアやオセアニア、中国や台湾、タイなどの温暖・湿潤な国では市中感染症（主に肺炎）の原因となることも知られているが<sup>113</sup>、日本での報告は限られる<sup>114</sup>。

*A. baumannii* は内因性の薬剤耐性機構を豊富に有し、同時に外因性の薬剤耐性機構を獲得する能力も備える。そのため、世界的に薬剤耐性化が問題となっている<sup>110</sup>。最も大きな問題はカルバペネム耐性であり、世界保健機関は、新規抗菌薬の研究開発が急がれる薬剤耐性菌の中で、カルバペネム耐性 *A. baumannii* (Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: CRAB) を最も緊急性の高い“critical”に分類している<sup>115</sup>。近年では海外で医療曝露があった症例を介して多剤耐性アシネトバクター (Multidrug-resistant *Acinetobacter* sp: MDRA) が日本の医療機関に持ち込まれる事例が報告され、一部では院内でのアウトブレイクにつながっている<sup>18, 116, 117</sup>。そのため、海外から持ち込まれる可能性の高い薬剤耐性菌としても認識が必要である<sup>118</sup>。

### 微生物学的診断

国内では薬剤耐性アシネトバクター感染症は 5 類感染症全数把握疾患である<sup>119</sup>。発生届上の“薬剤耐性”の定義は、広域 β-ラクタム系抗菌薬（基準上はカルバペネム系）・アミノ配糖体（アミノグリコシド系）・フルオロキノロン系の 3 系統の薬剤に対して耐性を示すことである<sup>119</sup>。なお、保菌者は届け出の対象にはならない。

### 治療方針

*Acinetobacter* 属は院内肺炎、中でも人工呼吸器関連肺炎が主な侵襲性感染症である<sup>110, 111</sup>。また、CRBSI やフォーカス不明の菌血症の原因となる<sup>120</sup>。血液培養から検出された場合は治療の適応となるが、呼吸器検体や創部検体にはよく定着するため<sup>121</sup>、臨床検体から分離された場合には、侵襲性感染症の原因となっているかどうかについて評価する<sup>2</sup>。人工物感染における人工物抜去や CLABSI におけるカテーテル抜去などの感染巣のソースコントロールを行う。

薬剤感受性が保たれていれば、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が治療の第一選択である<sup>2, 111</sup>。中でも、カルバペネム系抗菌薬が最も信頼できる薬剤と考えられており、重症感染症では第一選択とされている<sup>111, 122</sup>。

また、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤として知られるスルバクタムが活性を有し<sup>123</sup>、感受性である場合、治療の選択肢と考えられる<sup>49, 122, 124</sup>。日本ではアンピシリンとの合剤で使用可能である。耐性機序が異なるため、カルバペネム耐性株においてもスルバクタムに対する感受性を示す場合もある<sup>125</sup>。IDSA 治療ガイドンスでは、スルバクタム/アンピシリンが CRAB の第一選択として挙げられている<sup>49</sup>。ただし、最適な投与量・投与方法が不明な点が懸念として挙げられる。IDSA の推奨ではスルバクタム/アンピシリンの 1 日量で 18-27 g (スルバクタムとして 6-9 g) と、日本の添付文書の記載 (最大 1 日量 12 g) を大きく上回る投与量が推奨されており<sup>49</sup>、臨床応用については留意する必要がある。

このほか、第 4 世代セファロsporin系抗菌薬 (セフェピム) がアシネトバクター属による菌血症に対しカルバペネム系抗菌薬と治療効果が同等であったとする多施設後ろ向き観察研究もあり<sup>126</sup>、感受性を示す場合には選択肢となると考えられる。

カルバペネム耐性アシネトバクター治療の選択肢として、先述のスルバクタム以外に、テトラサイクリン (グリシルサイクリン) 系抗菌薬であるチゲサイクリン、ミノサイクリンやコリスチンが挙げられるが<sup>127, 128</sup>、臨床上の懸念点があり、IDSA 治療ガイドンスでは、軽症感染症においてミノサイクリンおよびコリスチンの単剤使用が考慮されるとする一方、中等症以上では感受性のある 2 剤以上の薬剤の併用療法が推奨されている<sup>49</sup>。

しかし、多くの RCT において単剤治療に対する併用療法の優位性が示せておらず<sup>129-134</sup>、さらに、コリスチン (ポリミキシン) を主軸とした併用療法が用いられることが多いが<sup>135</sup>、副作用の懸念が大きく、また、併用療法の適切な組み合わせも明確ではない。こうした状況から、中等症以上の CRAB の治療に関しては院内外の感染症専門医に相談することも考慮する。

表 10. *Acinetobacter* 属に対する抗菌薬の主な選択肢と注意点<sup>38</sup>

薬剤名	1 回投与量	投与間隔	注意点
メロペネム	1~2 g <sup>¶</sup>	点滴静注 8 時間毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 回 2 g を 1 日 3 回/日での投与は添付文書では化膿性髄膜炎の場合にのみ適応</li> <li>バルプロ酸との併用は禁忌</li> </ul>
セフェピム	2 g <sup>¶ 56</sup>	点滴 静注 8~12 時間毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>添付文書上最大 4 g/日</li> <li>特に腎機能障害患者で、過量投与による意識障害・痙攣等の精神神経症状を起こすことがある</li> </ul>
スルバクタム/アンピシリン	3 g (スルバクタム: 1 g) <sup>¶ 136-139</sup>	点滴静注 6 時間毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>IDSA 治療ガイドンスでは 1 日投与量 18~27 g と記載されているが、添付文書上最大 12 g/日</li> </ul>

ミノサイクリン	100 mg <sup>¶</sup>	点滴静注 12 時間毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>特に中等症・重症・治療反応性の悪い例等では併用療法を考慮する</li> <li>初回のみ 200 mg に増量して投与可能</li> <li>歯の色素沈着が起こりうるため、8 歳以下の小児への投与は避ける</li> <li>血管痛が起こりやすいが、点滴時間を延ばすことで対応可能な場合が多い。</li> <li>IDSA ガイドラインでは 200 mg 12 時間毎を推奨しているが、添付文書上の最大投与量を超える。</li> </ul>
チゲサイクリン	点滴静注 1 回 50-100mg 12 時間毎 <sup>140</sup> 30-60 分かけて CRE の項参照		
コリスチン	CRE の項参照		

¶ 表内は海外用量を含むため、国内添付文書での適応症や用量に関しては補遺 p.24-26 参照

表 11. *Acinetobacter* 属に対する治療薬の推奨例（詳細は本文並びに補遺 p.25-26 参照）

推奨薬（各薬剤への感受性を確認）	軽症	中等症・重症
第一推奨薬	セフェピム、スルバクタム/ アンピシリン、ミノサイクリン	メロペネム or セフェピム + ミノサイクリン or コリスチン or チゲサイクリン【感受性のある 2 剤以上の薬剤を併用】
代替治療薬	コリスチン、チゲサイクリン	

(ii) ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)

疫学の概要と臨床的特徴

ステノトロフォモナス・マルトフィリア（以下 *S. maltophilia*）はブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌である<sup>141,142</sup>。病院内外の栄養に乏しい水生環境で生存可能で、プラスチックにも付着しバイオフィルムを形成する<sup>141</sup>。そのため、静脈カニューレをはじめとした臨床現場で使用される人工物や、透析液、水道水、シンクなどの院内環境から検出される<sup>141</sup>。

*S. maltophilia* による感染症は、CRBSI を含む菌血症、呼吸器感染症の頻度が高い<sup>143,144</sup>。特に血液悪性腫瘍患者において、急速に進行する出血性肺炎が死亡率の高い病態として知られている<sup>145,146</sup>。その他、眼内炎、心内膜炎、髄膜炎、皮膚軟部組織感染症、インプラント関連感染症など幅広い感染症の原因として報告がある<sup>142</sup>。

*S. maltophilia* 感染症の罹患のリスクとして、悪性腫瘍（特に血液悪性腫瘍、中でも造血

幹細胞移植レシピエント)・嚢胞性線維症・HIV 感染症といった基礎疾患、静脈薬物使用、事故による外傷、手術・長期入院・静脈内カテーテルや尿道カテーテルの使用、ICU 入室、人工呼吸器使用、免疫抑制治療などの要因が挙げられる<sup>142</sup>。

### 微生物学的診断

*S. maltophilia* の保菌およびこれに由来する感染症は感染症法上の届出対象ではない。日本で利用可能な薬剤感受性検査について CLSI では、ST 合剤・レボフロキサシン・ミノサイクリン・セフトジジムにおける MIC 値の判定基準を定めており<sup>32</sup>、一方、EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: ヨーロッパ抗菌薬感受性試験法検討委員会) では ST 合剤のみ MIC 値の判定基準を定めている<sup>147</sup>。

### 治療方針

*S. maltophilia* は先述の罹患リスクのある患者において、主に CRBSI や肺炎の原因となる<sup>148</sup>。血液培養から検出された場合は治療の適応となるが、呼吸器検体にはよく定着し、特に ICU 入室が長い患者や濃厚な抗菌薬曝露(特にカルバペネム系抗菌薬)がある患者、気管切開後の患者では定着しやすい。そのため、臨床検体から分離された場合、侵襲性感染症の原因となっているかどうかを評価する<sup>148</sup>。CLABSI におけるカテーテルの抜去などの感染巣のソースコントロールを行う<sup>135, 149</sup>。

抗微生物薬治療について、RCT はないものの、幅広い薬剤に対する内因性の薬剤耐性機構を備えていることと、使用経験の豊富さから ST 合剤が第一選択とされ、広く使用されている<sup>49, 150</sup>。一方、腎障害や肝障害、輸液負荷や高カリウム血症、骨髄抑制、皮疹といった副作用が ST 合剤による治療の懸念点として挙げられる<sup>151, 152</sup>。

IDSA 治療ガイドランスでは、軽症例では、ST 合剤、ミノサイクリン、チゲサイクリン、レボフロキサシン、それぞれ単剤での治療が可能とされ、中でも ST 合剤とミノサイクリンがより好ましいとしている<sup>49</sup>。一方、フルオロキノロン系抗菌薬では治療中の耐性化のおそれ<sup>152, 153</sup>、テトラサイクリン系抗菌薬では分布容積の大きさにより血中濃度が上がりにくい<sup>127</sup>、という懸念がそれぞれある。そのため、併用療法の優位性を示す十分なデータはないものの<sup>154</sup>、中等症以上の症例では ST 合剤とミノサイクリンの併用療法、もしくは、ST 合剤単剤で開始した上で十分な治療反応が得られない場合、ミノサイクリン、チゲサイクリン、レボフロキサシンのいずれかを追加し(最も好ましいのはミノサイクリン)併用する治療を推奨されている。なお、セフトジジムは、内因性に  $\beta$ -ラクタマーゼを有していることから、重症度を問わず治療に用いるべきではないとされている<sup>49</sup>。なお、CLSI および EUCAST は *S. maltophilia* のコリスチン・チゲサイクリンに対する感受性判定のブレイクポイント<sup>155</sup>(薬剤感受性検査結果から、抗菌薬の治療効果を予測するために使用する基準値)を定めていない<sup>147</sup>。

表 12. *Stenotrophomonas maltophilia* に対する抗菌薬の主な選択肢<sup>38</sup>

薬剤名	投与法
ST 合剤（点滴）	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項参照
レボフロキサシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項参照
ミノサイクリン	<i>Acinetobacter</i> 属の項参照
チゲサイクリン	CRE の項参照

表 13. *Stenotrophomonas maltophilia* に対する治療薬の推奨例（詳細は本文並びに補遺 p.27 参照）

推奨薬（各薬剤への感受性を確認）	軽症	中等症・重症
第一推奨薬	ST 合剤、ミノサイクリン	ST 合剤 + ミノサイクリン
代替治療薬	チゲサイクリン、レボフロキサシン	ST 合剤 + チゲサイクリン or レボフロキサシン

## (6) クロストリジオイデス・ディフィシル (*Clostridioides difficile*)

### 疫学の概要と臨床的特徴

*Clostridioides difficile* (以下 *C. difficile*)は、偏性嫌気性の芽胞形成性のグラム陽性桿菌であり、院内下痢症などを起こしうる *C. difficile* 感染症 (*C. difficile* infection: CDI) の起因菌である。また、下痢症以外に重症例ではイレウスや中毒性巨大結腸症を起こしうるということが知られている。さらに、芽胞を形成することで熱、放射線、乾燥、高圧処理、薬剤などに抵抗性を示すことが知られており、病院感染対策上重要な菌である。病態として、*C. difficile* が産生するトキシン A やトキシン B が発症に関与することが知られており、トキシン A/B を産生しない *C. difficile* は CDI を発症しないことが知られている。

米国の報告では、病院で検出された菌として最も頻度が高いことが報告されたこともある<sup>156</sup>。2020年に報告されたシステマティックレビュー&メタアナリシスでは、院内発症の CDI は、8.3件/10,000患者日数であると報告されている<sup>157</sup>。日本で行われた多施設の前向き研究では、7.4件/10,000患者日数であった。欧米同様の頻度であり、日本でも重要な感染症である<sup>158</sup>。CDI発症者の約95%には外来、入院などの医療機関や介護施設を利用した経歴があり医療関連感染症としての側面が強い<sup>159</sup>。

24時間以内に3回以上の下痢(Bristol Stool Scaleで5以上：半固形のやわらかい便、不定形の泥状便、固形物を含まない液体状の便)を認める時や平常時よりも多い便回数の時に CDI を想起する必要がある<sup>160</sup>。

なお、国内ガイドライン(*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 2022)では排便が自立していない高齢者などでは回数に固執する必要はないと推奨している。院内で新規の下痢を見たときには、まずは検査を考慮する。頻度は低いが、下痢を認めずイレウスや中毒性巨大結腸症を来すことがあるため、入院中で上記を認めた時には CDI を想起すべきである。過去3か月以内の抗菌薬曝露がリスクになることが報告されており<sup>161</sup>、外来での下痢症でも過去の抗菌薬曝露がある時には鑑別として上げる。また、1回の抗菌薬投与でも CDI は起こりうるということが知られている<sup>162</sup>。

それ以外のリスクとして、年齢、胃酸抑制薬(プロトンポンプ阻害薬[proton pump inhibitor: PPI]、H2受容体拮抗薬を含む)の使用、最近の入院が報告されており、入院中の患者ではいずれも頻度の高いリスク因子である<sup>163</sup>。

### 微生物学的診断

トキシンと GDH 抗原 を同時に検出するキット、核酸増幅検査 (Nucleic Acid Amplification Test : NAAT) または便培養が国内では利用可能である。GDH (グルタミン酸脱水素酵素) 抗原陽性は *C. difficile* の存在を示唆する。施設によって利用可能なものが異なるが、トキシンと GDH を同時検出できるキットをベースにトキシン陰性・GDH 陽性の時には NAAT または便培養を行うアルゴリズムが提唱されている (国内ガイドライン、ESCMID ガイドライン)

なお、下痢、イレウスや中毒性巨大結腸症がない患者に検査を行わない。特に NAAT 検査の過剰使用により偽陽性となり過剰な治療がされていることが指摘されている<sup>164</sup>。

また、繰り返し検査は行わない（但し 1 週間経過しても可能性が残る時は再検も考慮される）。また、治療後の検査は推奨されないため、転院時などに治療後の患者に検査を求めないことを推奨する。

CDI は再発することが特徴的な感染症である。再発性 CDI は、CDI 発症後 8 週間以内に CDI を再度発症したものと定義されている。（国内ガイドライン、ESCMID、IDSA ガイドライン）適切な治療後でも 30%程度が再発することが報告されており、初感染後の再発は 10～20%、再発例の再発(再々発)は 40～65%に及ぶ<sup>165-168</sup>。以下のようなリスクの例があげられている（国内ガイドライン）：高齢(65 歳以上)、抗菌薬の使用、重篤な基礎疾患の存在、CDI の既往、PPI の使用、医療関連 CDI (発症前 3 か月以内の入院歴)。

### 治療方針

まずは、使用中の抗菌薬があれば、終了可能なものは終了する。

治癒率ではフィダキソマイシンとバンコマイシンの差はないが、再発率でみるとフィダキソマイシンの方が低い。但し、コストの面の違いも大きく再発か否かや重症度を元に治療選択をする必要がある<sup>169,170</sup>。国内ガイドラインでは 2 回以上の再発例を難治例と定義している(標準治療期間終了後も下痢が改善しない例も難治例と定義される)。

表 14. CDI の重症度の評価例

ガイドライン	重症	劇症
IDSA/米国病院疫学学会	WBC>15,000 cells/mL、または、血清 Cre $\geq$ 1.5 mg/dL	血圧低下、ショック、イレウスまたは中毒性巨大結腸症
ヨーロッパ感染症学会	WBC>15,000 cells/mL または血清 Cre がベースラインより>50%、または、体温>38.5 度の時	血圧低下、ショック、乳酸値の上昇、イレウス、中毒性巨大結腸症、消化管穿孔
日本感染症学会	明確な基準の記載なし	

表 15. CDI の治療例 (IDSA ガイドライン、ESCMID ガイドライン、国内ガイドライン)

薬剤	1 回投与量 (記載ないものは経口投与)	投与間隔	投与期間
<b>非重症・非劇症例 (初回)</b>			
フィダキソマイシン	200 mg	12 時間毎	10 日間
バンコマイシン	125 mg	6 時間毎	10 日間
メトロニダゾール	500 mg	8 時間毎	10 日間
<b>非重症・非劇症例 (初回再発)</b>			
フィダキソマイシン	初回と同じ		
バンコマイシン	初回と同じ		



バンコマイシン	パルス・漸減療法（補遺 p.27-29 参照）
<b>非重症・非劇症例（再々発、難治例）</b>	
フィダキソマイシン	初回と同じ
バンコマイシン	パルス・漸減療法（補遺参 p.27-29 照）
<b>重症例</b>	
バンコマイシン	初回と同じ
フィダキソマイシン	初回と同じ
<b>劇症例</b>	
バンコマイシン+メトロニダゾール	1 回 500 mg 6 時間毎経口投与+点滴静注 1 回 500 mg 8 時間毎（20 分以上かけて点滴静注） 10～14 日間
フィダキソマイシン	初回と同じ

\*留意点を含む詳細は補遺 p.27-29 参照

外科的治療としての大腸全摘や Diverting loop ileostomy（迂回ループ回腸瘻造設術）の適応については、経験のある外科医や感染症専門医に相談が望ましい。再発例に関する糞便移植については、高い再発予防効果を有することが知られているが、日本では保険診療は適応されていない。また、重篤な有害事象の報告もあるため、考慮する場合には、感染症専門医に相談が望ましい。プロバイオティクスについては CDI の発症・再発予防としての使用や CDI の治療時の併用薬としての十分なエビデンスはなく、積極的な使用は推奨されない。患者背景によってはプロバイオティクスによる菌血症を起こすことがあり、使用する際も適応を吟味する必要がある<sup>171</sup>。抗菌薬の終了が困難な時の CDI の治療については補遺 p.28-29 参照に記した。

## (7)カンジダ

### 疫学の概要と臨床的特徴

侵襲性真菌感染症の約 70～90%はカンジダ感染症が占め、カンジダ血症や深在性カンジダ症あるいはいずれも認める侵襲性カンジダ症の死亡率は 40～60%と不良である<sup>172,173</sup>。侵襲性カンジダ症の主な侵入門戸は、皮膚や血管内カテーテル、消化管である<sup>170</sup>。

カンジダの主要 5 菌種は *Candida albicans*、*Candida glabrata*、*Candida tropicalis*、*Candida parapsilosis*、*Candida krusei* で、*C. glabrata* と *C. krusei* のアゾール耐性、*C. parapsilosis* のキャンディン自然耐性やバイオフィーム形成による CLABSI が問題となっている<sup>173-175</sup>。

国内で 2009 年に初めて耳道検体から検出された *Candida auris* は、その後世界各地で検出されるようになり、アゾール耐性だけでなくポリエンへの耐性も問題となっている<sup>176</sup>。

侵襲性カンジダ症のリスク因子は、広域抗菌薬使用、中心静脈カテーテル、中心静脈栄養、腹部外科術後、APACHEII スコア高値、悪性腫瘍、好中球減少、化学療法、移植後、

急性腎障害、血液透析、糖尿病、長期入院や ICU 入室、未熟児・低出生体重などである<sup>174, 175</sup>。

## 微生物学的診断

スクリーニング検査としては血中  $\beta$ -D-グルカン (感度 65-85 %、特異度 75-85%)<sup>177</sup>、<sup>178</sup>、確定診断には血液培養 (感度 $\sim$ 50%、特異度不明)<sup>174</sup> がある。現在国内で使用可能な  $\beta$ -D-グルカンの測定キットには複数のものがあるが、それぞれにカットオフ値が異なる点に留意する。陰性的中率は高い一方、抗菌薬やアルブミン投与下で偽陽性になることに留意する<sup>179</sup>。血液培養は陽性化までに 2 $\sim$ 3 日間必要で陽性率も低いことに留意する<sup>173, 174, 180</sup>。

2023 年 2 月現在、国内では保険収載されていないが、全血 PCR(T2 Candida panel)が米国などで用いられており、その感度と特異度はそれぞれ 91%と 94%である<sup>173-175</sup>。カンジダスコアは侵襲性カンジダ症を予測するスクリーニング検査で、①中心静脈栄養(1点)、②手術(1点)、③複数部位でのコロニゼーション(2点)、④敗血症(2点)の 4 項目(計 6 点)のうち 3 点以上で侵襲性カンジダ症発症を予測する(感度 81%、特異度 74%)<sup>176</sup>。

## 治療方針

治療は大きく抗真菌薬治療と感染巣コントロール(血管内カテーテルや人工物の抜去、外科的ドレナージやデブリドマン)に分けられ、前者はさらに目的別で以下へ分類される<sup>174</sup>。

- ① 予防的治療：無症状で造血幹細胞や臓器移植後の持続する好中球減少症例に実施
- ② 経験的治療：有症状で ICU に 96 時間以上滞在し、広域抗菌薬投与中で中心静脈栄養もしくは消化管手術もしくは敗血症がある症例に実施
- ③ 先制治療：経験的治療で挙げられた条件に加えて  $\beta$ -D-グルカン陽性あるいは複数部位でのコロニゼーションが確認された症例に実施
- ④ 標的治療：無菌部位から培養が検出された症例に対して実施

侵襲性カンジダ症に対しては、殺菌性作用を示すエキノカンディン系(ミカファンギン、カスポファンギン)かポリエン系(アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤)が第一選択であり<sup>174, 181, 182</sup>、一般的には薬剤の副作用や耐性が比較的少ないエキノカンディン系抗真菌薬を選択することが多い。*C. parapsilosis* に対しては薬剤感受性結果に基づき、アゾール系やエキノカンディン系を選択する。*C. glabrata* と *C. krusei* に対してはエキノカンディン系抗真菌薬を選択する<sup>174</sup>。侵襲性カンジダ症に対するエキノカンディン系、ポリエン系、アゾール系抗真菌薬の効果を比較したメタアナリシスでは、エキノカンディン系抗真菌薬が最も治療成功率が高かったが、生存率の有意差は見られなかった<sup>179</sup>。抗真菌薬の分類(表 25)と投与量(表 26)は以下に示した。

カンジダ菌血症を認めた場合は、早期に眼内炎を評価するための眼底検査(7 日以内)と感

染性心内膜炎を除外するための心エコー検査(できれば 24 時間以内)を実施する<sup>181,182</sup>。

治療開始から 5~7 日間経過しカンジダ菌血症消失を確認し、全身状態が安定しており薬剤感受性が良好であれば、エキノキャンディン系やポリエン系からアゾール系抗真菌薬への狭域化を検討する<sup>177-179</sup>。

抗真菌薬の一般的な投与期間は、感染転移巣や好中球減少のないカンジダ菌血症では陰性化が確認されるまで毎日(あるいは隔日) 血液培養を繰り返し、培養陰性化と症状消失から 14 日間、カンジダ感染性心内膜炎で手術後最低 6 週間(手術不可能な場合は長期間)、カンジダ腹腔内感染症では感染巣がコントロールされ症状消失するまで、カンジダ眼内炎では最低 4~6 週間、カンジダ複雑性尿路感染では 14 日間である<sup>181,182</sup>。

感染症科へのコンサルテーションはカンジダ血症の 30 日予後で独立した改善因子であり、可能な施設では積極的に感染症専門医へのコンサルテーションを考慮する<sup>183</sup>。

表 16. 抗真菌薬の分類

	エキノキャンディン系	ポリエンマクロライド系	アゾール系
主な薬剤	ミカファンギン カスポファンギン	アムホテリシン B 上記のリボソーム製剤	フルコナゾール
作用	殺菌性	殺菌性	静菌性
機序	細胞壁合成阻害	細胞膜破壊	細胞膜合成阻害
注意点	眼・尿路・中枢神経へ浸透しにくい 点滴のみ	肝・腎障害 電解質異常 発熱	肝障害 薬剤相互作用多い 催奇形性

表 17. 各抗真菌薬の投与量

薬剤名	初期投与量	維持投与量(日)	付記
ミカファンギン	-	点滴静注 1 回 100 mg 24 時間毎 1 時間以上かけて	重症例では、1 回 150 mg までの増量を検討
カスポファンギン	初日 1 回 70 mg 24 時間毎 約 1 時間かけて点滴静注	点滴静注 1 回 50 mg 24 時間毎 約 1 時間かけて	肝障害(Child-Pugh 7~9)では 35 mg/日へ減量
アムホテリシン B リボソーム製剤	-	点滴静注 1 回 2.5~5 mg/kg 24 時間毎 1~2 時間以上かけて	
フルコナゾール		静注 1 回 400 mg 24 時間毎	CCr<50 で維持量を 50%へ減量 内服及び腸管吸収が可能な場合は、同量のまま点滴から内服へ

			変更を検討
--	--	--	-------

表 18. 眼内炎を伴わない侵襲性カンジダ治療薬の推奨例

推奨薬（各薬剤への感受性を確認）	
< 経験的治療 >	ミカファンギン、カスポファンギン
< 標的治療 >	
<i>C. albicans</i>	フルコナゾール
<i>C. glabrata, C. krusei</i>	ミカファンギン、カスポファンギン
<i>C. parapsilosis</i>	薬剤感受性に基づきフルコナゾール、ミカファンギン、カスポファンギンより選択

## 2. 引用文献

1. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators, Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, Lancet. 2022;400(10369):2221-2248
2. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
3. Brian C Pien. et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults, Am J Med 2010; 123: 819-828
4. Guy E Thwaites, et al. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteremia, Lancet Infect Dis, 2011;11(3):208-222
5. Anthony D. Bai, Andrew M. Morris, Management of Staphylococcus aureus bacteremia in adults, CMAJ, 2019;191(35):E967.
6. Anthony D Bai , et al. Clinical predictors and prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in Staphylococcus aureus bacteremia: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2017;23:900-906.
7. Staphylococcus aureus Bacteraemia Management Clinical Guideline Version 12, Approval date 12 July 2019, Government of South Australia.
8. Cobum B, Andrew M Morris, George Tomlinson, Allan S Detsky, Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures?, JAMA 2012; 308(5): 502-511.
9. John C Lam, William Stokes, The Golden Grapes of Wrath – Staphylococcus aureus Bacteremia: A Clinical Review, Am J Med, 2023;136(1):19-26.
10. Julius Li et al. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible Staphylococcus aureus, Antimicrob Agents Chemother. 2014 Sep;58(9):5117-24.
11. 日本化学療法学会 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022

12. Catherine Liu et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary, Clin Infect Dis. 2011 Feb 1;52(3):285-92.
13. D A Figueroa et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program, Clin Infect Dis. 2009 Jul 15;49(2):177-80.
14. 厚生労働省ホームページより、<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-14-01.html>. 最終閲覧日 2023 年 6 月 19 日.
15. 国立感染症研究所ホームページより、<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/11530-report-ja2021-30.html>. 最終閲覧日 2023 年 6 月 19 日.
16. Y Cetinkaya, P Falk, C G Mayhall, Vancomycin-resistant enterococci, Clin Microbiol Rev. 2000;13(4):686-707.
17. Chatura Prematunge, et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis, Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(1):26-35.
18. K. Hayakawa, et al. High rate of multidrug-resistant organism colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control, Am J Infect Control. 2016;44(11):e257-e259.
19. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト 第 3 版
20. Gerda Wurpts, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG), Allergol Select. 2020;4:11-43.
21. Baddour LM, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association, Circulation, 2015;132(15):1435-1486.
22. Nicholas S Britt, Emily M Potter, Nimish Patel, Molly E Steed, Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients, Clin Infect Dis. 2015;61(6):871-878.
23. Mobolaji Adeolu, Seema Alnajar, Sohail Naushad, Radhey S Gupta, Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. Nov, Int J Syst Evol Microbiol. 2016;66(12):5575-5599.
24. 薬剤耐性腸内細菌目細菌の基礎と疫学 Update 原田壮平 日本臨床微生物学会雑誌 Vol. 31 No. 4 2021.
25. David L Paterson, Robert A Bonomo, Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update, Clin Microbiol Rev. 2005;18(4):657-686.
26. Mariana Castanheira, Patricia J Simner, Patricia A Bradford, Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases:

- an update on their characteristics, epidemiology and detection, JAC Antimicrob Resist. 2021;3(3):dlab092.
27. JANIS 公開情報 (2021 年) ,  
[https://janis.mhlw.go.jp/report/open\\_report/2021/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_202100.pdf](https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2021/3/1/ken_Open_Report_202100.pdf)
  28. JANIS 公開情報 (2021 年) ,  
[https://janis.mhlw.go.jp/report/open\\_report/2021/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_202100\\_Outpatient.pdf](https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2021/3/1/ken_Open_Report_202100_Outpatient.pdf)
  29. Jesús Rodríguez-Baño, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis, Clin Infect Dis. 2010;50(1):40-48.
  30. Katherine E Goodman, et al. A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Organism, Clin Infect Dis. 2016;63(7):896-903.
  31. Maris S Arcilla, et al. Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study, Lancet Infect Dis. 2017;17(1):78-85.
  32. CLSI. M100-ED33:2023. <http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx>
  33. 一般社団法人日本臨床生物学会ホームページより「多剤耐性菌検査の手引き」,  
[https://www.jscm.org/modules/guideline/index.php?content\\_id=15](https://www.jscm.org/modules/guideline/index.php?content_id=15)
  34. Lindsay E Nicolle et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis. 2019;68(10):1611-1615.
  35. Laurence Armand-Lefèvre, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients, Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1488-1495.
  36. Paul B Eckburg, et al. Oral Tebipenem Pivoxil Hydrobromide in Complicated Urinary Tract Infection, N Engl J Med. 2022;386(14):1327-1338.
  37. K. Ishikawa, et al. In Vitro Activity and Clinical Efficacy of Faropenem against Third-Generation Cephalosporin-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(6):e0012522.
  38. IDSA 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections, IDSA, 2023. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.
  39. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019
  40. Y. Hamada, et al. Retrospective evaluation of appropriate dosing of cefmetazole for invasive urinary tract infection due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*, J Infect Chemother. 2021;27(11):1602-1606.
  41. Y. Hamada, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Dose Optimization of Cefmetazole and Flomoxef against Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales in Patients with Invasive Urinary Tract Infection Considering Renal Function, Antibiotics (Basel). 2022;11(4):456.
  42. Pranita D Tamma, et al. A Primer on AmpC  $\beta$ -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World, Clin Infect Dis. 2019;69(8):1446-1455.
  43. Jesus Rodriguez-Baño et al. Community Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-

- Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1897-1902.
44. Ching-Lung Lo et al. Fluoroquinolone therapy for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Jun;50(3):355-361.
  45. Chitra Punjabi et al. Oral Fluoroquinolone or Trimethoprim-Sulfamethoxazole vs  $\beta$ -Lactams as Step-Down Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia: Systematic Review and Meta-analysis, *Open Forum Infect Dis*. 2019 Aug 14;6(10):ofz364.
  46. Yolanda Meije et al. Non-intravenous carbapenem-sparing antibiotics for definitive treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) or AmpC  $\beta$ -lactamase: A propensity score study, *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Aug;54(2):189-196.
  47. *J-IDEO*. 2017;3:343-350.
  48. Rebekka Kohlmann, Tobias Bähr, Sören, G Gatermann, Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC  $\beta$ -lactamase, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(6):1530-1536.
  49. Pranita D Tamma, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections, *Clin Infect Dis*. 2022;74(12):2089-2114.
  50. Pranita D. Tamma, et al. The Use of Cefepime for Treating AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae, *Clinical Infectious Diseases*, 2013;57(6):781-788.
  51. Adam G Stewart, et al. Meropenem Versus Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Caused by AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial (MERINO-2). *Open Forum Infectious Diseases*, 2021;8(8):ofab387.
  52. Vikas P Chaubey, et al. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections due to AmpC  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae: an active surveillance cohort in a large centralized Canadian region, *BMC Infectious Diseases* 2014;14:647.
  53. Lucy Cheng, et al. Piperacillin-Tazobactam versus Other Antibacterial Agents for Treatment of Bloodstream Infections Due to AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae, *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6):e00276-17.
  54. K. Oka, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales infections in Japan, *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;29:247-252.
  55. Ashlan J Kunz Coyne et al. High-dose Cefepime vs Carbapenems for Bacteremia Caused by Enterobacterales With Moderate to High Risk of Clinically Significant AmpC  $\beta$ -lactamase Production, *Open Forum Infect Dis*. 2023 Jan 25;10(3):ofad034.
  56. Gozun Maan et al. Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review, *Antimicrob Chemother*. 2022 Oct 28;77(11):2908-2921.
  57. Adam G Stewart et al. Meropenem Versus Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Caused by AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial (MERINO-2), *Open Forum Infect Dis*. 2021 Aug 2;8(8):ofab387.
  58. Pranita D Tamma et al. Association of 30-Day Mortality With Oral Step-Down vs Continued

- Intravenous Therapy in Patients Hospitalized With Enterobacteriaceae Bacteremia, *JAMA Intern Med.* 2019 Mar 1;179(3):316-323.
59. Chitra Punjabi et al. Oral Fluoroquinolone or Trimethoprim-sulfamethoxazole vs.  $\beta$ -lactams as Step-Down Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia: Systematic Review and Meta-analysis, *Open Forum Infect Dis.* 2019 Aug 14;6(10):ofz364.
  60. M J Arbo, M J Fine, B H Hanusa, T Sefcik, W N Kapoor. Fever of nosocomial origin: etiology, risk factors, and outcomes. *Am J Med* 1993;95:505-512.
  61. 厚生労働省. 感染症法に基づく医師の届出のお願い. 3. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html>
  62. 国立感染症研究所より, *IASR.* 2020;43:215-216.
  63. Karlijn van Loon. Anne F Voor In 't Holt, Margreet C Vos. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;62(1):e01730-17.
  64. *J-IDEO* 2019;3:346-355.
  65. N. Shigemoto, et al. Emergence in Japan of an imipenem-susceptible, meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaIMP-6, *Diagnostic Microbiol Infect Dis.* 2012;72(1):109-112.
  66. H. Yano, et al. High frequency of IMP-6 among clinical isolates of metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan, *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4554-4555.
  67. EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, v2, 2017. [https://www.eucast.org/resistance\\_mechanisms](https://www.eucast.org/resistance_mechanisms).
  68. Pranita D Tamma, et al. Association of 30-Day Mortality With Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized With Enterobacteriaceae Bacteremia, *JAMA Intern Med.* 2019;179(3):316-323.
  69. Yolanda Meije, et al. Non-intravenous carbapenem-sparing antibiotics for definitive treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) or AmpC  $\beta$ -lactamase: A propensity score study, *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(2):189-206.
  70. *J-IDEO* 2020;4:99-105.
  71. Federico Perez, et al. Polymyxins: To Combine or Not to Combine?, *Antibiotics.* 2019;8(2):38.
  72. Mical Paul, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine), *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-547.
  73. Pranita D Tamma, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*), *Clin Infect Dis.* 2022;75(2):187-212.
  74. K. Hayakawa, et al. Comparison between IMP carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multicentre prospective study of the clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* 2020;75(3):697-708.



75. David van Duin, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study, *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):731-741.
76. S. Saito, et al. A Matched Case-Case-Control Study of the Impact of Clinical Outcomes and Risk Factors of Patients with IMP-Type Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Japan, *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(3):e01483-20.
77. Fiona Senchyna et al. Diversity of resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at a health care system in Northern California, from 2013 to 2016, *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93(3):250-257.
78. Rémy A. Bonnin, et al. In Vitro Activity of Imipenem-Relebactam, Meropenem-Vaborbactam, Ceftazidime-Avibactam and Comparators on Carbapenem-Resistant Non-Carbapenemase-Producing Enterobacterales, *Antibiotics.* 2023;12(1):102.
79. PD Tamma, et al. Comparing the activity of novel antibiotic agents against carbapenem-resistant Enterobacterales clinical isolates, *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(5):762-767.
80. Brian T Tsuji et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP), *Pharmacotherapy.* 2019 Jan;39(1):10-39.
81. Lei Zha et al. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Adv Ther.* 2020 Mar;37(3):1049-1064.
82. Gennaro De Pascale et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections, *Ann Intensive Care.* 2020 Jul 13;10(1):94.
83. Renato Pascale et al. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections, *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Oct;17(10):819-827.
84. Mical Paul et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial, *Lancet Infect Dis.* 2018 Apr;18(4):391-400.
85. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(3):311-366.  
<https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/chigesaikurin2014.pdf>
86. 日本化学療法学会雑誌. 2015;63(3):290-329.  
[https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin\\_guideline\\_update.pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin_guideline_update.pdf)
87. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* Nov 1 2021;49(11):e1063-e1143.
88. 厚生労働省. 感染症法に基づく医師の届出のお願い. 49 薬剤耐性緑膿菌感染症,  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42-01.html>

89. Sameer S Kadri, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents, *Clin Infect Dis*. 2018;67(12):1803-1814.
90. Y. Mano, et al. Molecular analysis of the integrons of metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected by nationwide surveillance programs across Japan, *BMC Microbiol*. 2015;15:41.
91. *Journal of Infection and Chemotherapy*, Classification of the metallo  $\beta$ -lactamase subtype produced by the carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Japan, . 2022;28(2):170-175.
92. K. Uechi, et al. A Modified Carbapenem Inactivation Method, CIMTris, for Carbapenemase Production in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* Species, *J Clin Microbiol*. 2017;55(12):3405-3410.
93. *J-IDEO*. 2020;4(6):436-447.
94. Jason M Pogue, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis*. 2020;71(2):304-310.
95. Johann Motsch et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections, *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1799-1808.
96. James A Karlowsky et al. In Vitro Activity of Imipenem/Relebactam and Ceftolozane/Tazobactam Against Clinical Isolates of Gram-negative Bacilli With Difficult-to-Treat Resistance and Multidrug-resistant Phenotypes—Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends, United States 2015–2017, *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(12):2112-2120.
97. *J-IDEO*. 2019;(4):82-93.
98. Saman Nematollahi, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 on Infectious Diseases Fellows in the United States: Perspectives From the First National Infectious Diseases Fellows Call, *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(2):ofab021.
99. Gregory G Stone et al. Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: pooled data from the ceftazidime/avibactam Phase III clinical trial programme, *J Antimicrob Chemother*. 2018 Sep 1;73(9):2519-2523.
100. Laura Corbella, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, *Int J Antimicrob Agents*. 2022 Feb;59(2):106517.
101. Matteo Bassetti et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial, *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):226-240.
102. Michael J Satlin et al. Cefiderocol Treatment for Patients with Multidrug- and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections in the Compassionate Use Program, *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 Jul 18;67(7):e0019423.
103. Upasana Das Adhikari et al. Fecal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) RNA Is Associated With Decreased Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Survival, *Clin Infect Dis*. 2022 Mar 23;74(6):1081-1084.

104. Christian M Gill et al. Elevated MICs of Susceptible Antipseudomonal Cephalosporins in Non-Carbapenemase-Producing, Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Implications for Dose Optimization, *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Oct 18;65(11):e0120421.
105. Lisa T Hong et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists: An executive summary, *Pharmacotherapy*. 2023 Aug;43(8):736-739.
106. Thomas P Lodise Jr et al. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy, *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44(3):357-63.
107. Lisa T. Honget al. et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Pharmacotherapy*. 2023;43:740–777.
108. Pranita D Tamma et al. Association of 30-Day Mortality With Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized With Enterobacteriaceae Bacteremia, *JAMA Intern Med*. 2019 Mar 1;179(3):316-323.
109. Chitra Punjabi et al. Oral Fluoroquinolone or Trimethoprim-sulfamethoxazole vs.  $\beta$ -lactams as Step-Down Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia: Systematic Review and Meta-analysis, *Open Forum Infect Dis*. 2019 Aug 14;6(10):ofz364.
110. Anton Y Peleg, Harald Seifert, David L Paterson, *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen, *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538-582.
111. Darren Wong, et al. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges, *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):409-447.
112. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. 2008. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 8:751–762.
113. Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, Kelesidis T. 2007. Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:857–868.
114. Asai N, Sakanashi D, Suematsu H, Kato H, Watanabe H, Shiota A, Hagihara M, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Clinical manifestations and risk factors of community-onset *Acinetobacter* species pneumonia in Japan; case control study in a single institute in Japan. *J Infect Chemother*. 2019 Aug;25(8):639-642.
115. Tacconelli E. GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS.
116. Tojo M, Mawatari M, Hayakawa K, Nagamatsu M, Shimada K, Mezaki K, Sugiki Y, Kuroda E, Takeshita N, Kutsuna S, Fujiya Y, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, Ohmagari N. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from a traveler returned from Brunei. *J Infect Chemother*. 2015 Mar;21(3):212-4.

117. IASR 31-7 多剤耐性アシネトバクター, *A. baumannii*, 院内感染, 輸入例, アウトブレイク, 人工呼吸器, 感染防止対策. <http://idsc.nih.gov/iasr/31/365/dj3654.html>. 最終閲覧日 2023 年 6 月 19 日.
118. DCC, 医療機関における海外からの高度薬剤耐性菌の持ち込み対策に関するガイダンス  
<https://dcc.ncgm.go.jp/prevention/resource/resource05.pdf>
119. 厚生労働省. 感染症法に基づく医師の届出のお願い. 24 薬剤耐性アシネトバクター感染症,  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html>
120. H Wisplinghoff, M B Edmond, M A Pfaller, R N Jones, R P Wenzel, H Seifert, Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility, *Clin Infect Dis*. 2000;31(3):690-697.
121. Andrés Martín-Aspas, et al. Differential characteristics of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: risk factors, clinical picture, and mortality, *Infect Drug Resist*. 2018;11:861-872.
122. Fishbain J, Peleg AY. 2010. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 51:79-84.
123. Penwell WF, Shapiro AB, Giacobbe RA, Gu R-F, Gao N, Thresher J, McLaughlin RE, Huband MD, DeJonge BLM, Ehmann DE, Miller AA. 2015. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 59:1680-1689.
124. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. 2019. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e01110-18.
125. J L Vincent, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine, *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-1800.
126. Yea-Yuan Chang, et al. Comparison of Cefepime-Cefpirome and Carbapenem Therapy for *Acinetobacter* Bloodstream Infection in a Multicenter Study, *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):e02392-19.
127. Piperaki E-T, Tzouveleki LS, Miriagou V, Daikos GL. 2019. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect* 25:951-957.
128. Ritchie DJ, Garavaglia-Wilson A. 2014. A review of intravenous minocycline for treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 59 Suppl 6:S374-380.
129. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, Carmeli Y, Chiu C-H, Daikos G, Dhar S, Durante -Mangoni Emanuele, Gikas A, Kotanidou A, Paul M, Roilides E, Rybak M, Samarkos M, Sims M, Tancheva D, Tsioufas S, Kett D, Patel G, Calfee D, Leibovici L, Power L, Munoz -Price S, Stevenson K, Susick L, Latack K, Daniel J, Chiou C, Divine GW, Ghazyran V, Pogue JM. 2022. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evidence* 2:EVIDo2200131.
130. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, Skiada A, Andini R, Eliakim-Raz N, Nutman A, Zusman O, Antoniadou A, Pafundi PC, Adler A, Dickstein Y, Pavleas I, Zampino R, Daitch V, Bitterman R, Zayyad H, Koppel F, Levi I, Babich T, Friberg LE, Mouton JW, Theuretzbacher U, Leibovici L. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of

- severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):391-400.
131. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. 2014. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 58:5598–5601.
  132. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, Bassetti M, Malacarne P, Petrosillo N, Galdieri N, Mocavero P, Corcione A, Viscoli C, Zarrilli R, Gallo C, Utili R. 2013. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 57:349–358.
  133. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, Kokturk F, Ornek T, Celebi G. 2013. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect* 141:1214–1222.
  134. Park HJ, Cho JH, Kim HJ, Han SH, Jeong SH, Byun MK. 2019. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: A randomised controlled trial. *J Glob Antimicrob Resist* 17:66–71.
  135. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. 2014. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 59 Suppl 5:S335-339.
  136. Jiating Liu et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis, *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Mar;24:136-147.
  137. Haojun Chen et al. Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex infection: A systematic review and meta-analysis, *J Infect Chemother*. 2017 May;23(5):278-285.
  138. Sutep Jaruratanasirikul et al. Pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam, *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):3441-4.
  139. Sutep Jaruratanasirikul et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Modeling To Optimize Dosage Regimens of Sulbactam in Critically Ill Patients with Severe Sepsis Caused by *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Nov 21;60(12):7236-7244.
  140. Jiao Xie et al. Optimal tigecycline dosage regimen is urgently needed: results from a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of tigecycline by Monte Carlo simulation, *Int J Infect Dis*. 2014 Jan;18:62-7.
  141. Brooke JS. 2012. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev* 25:2–41.
  142. Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* Complex and *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis*. 2019 Mar 15;6(Suppl 1):S34-S46.
  143. Brooke JS. 2021. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 34:e0003019.
  144. Safdar A, Rolston KV. 2007. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious

- bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 45:1602–1609.
145. Araoka H, Fujii T, Izutsu K, Kimura M, Nishida A, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Uchida N, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis*. 2012 Aug;14(4):355-63.
146. Kim SH, Cha MK, Kang CI, Ko JH, Huh K, Cho SY, Chung DR, Peck KR. Pathogenic significance of hemorrhagic pneumonia in hematologic malignancy patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: clinical and microbiological analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Feb;38(2):285-295.
147. EUCAST Clinical Breakpoints v 13.0 ([https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints))
148. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec 15;45(12):1602-9.
149. Cairo J, Hachem R, Rangaraj G, Granwehr B, Raad I. 2011. Predictors of catheter-related gram-negative bacilli bacteraemia among cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 17:1711–1716.
150. Mf M, R H, Jj L, Aj M, Gg R, Sa S, De F, D VD, Ra B. 2022. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. *JAC-antimicrobial resistance* 4. Mojica MF, Humphries R, Lipuma JJ, Mathers AJ, Rao GG, Shelburne SA, Fouts DE, Van Duin D, Bonomo RA. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. *JAC Antimicrob Resist*. 2022 May 5;4(3):dlac040.
151. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med*. Sep 1 2017;177(9):1308-1315.
152. Cho SY, Kang C-I, Kim J, Ha YE, Chung DR, Lee NY, Peck KR, Song J-H. 2014. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother* 58:581–583.
153. Nys C, Cherabuddi K, Venugopalan V, Klinker KP. 2019. Clinical and Microbiologic Outcomes in Patients with Monomicrobial *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e00788-19.
154. Shah MD, Coe KE, El Boghdady Z, Wardlow LC, Dela-Pena JC, Stevenson KB, Reed EE. 2019. Efficacy of combination therapy versus monotherapy in the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 74:2055–2059.
155. 石井良和, 薬剤感受性試験とブレイクポイント, その問題点と今後の展望, 日本化学療法学会雑誌, 2011, 454-459.
156. Shelley S, Magill, et al. Changes in Prevalence of Health Care–Associated Infections in U.S. Hospitals, *N Engl J Med* 2018;379:1732-1744.
157. Alexandre R, Marra, Eli N, Perencevich, Richard E, Nelson et al. Incidence and Outcomes Associated With *Clostridium difficile* Infections -A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1917597.
158. H. Kato et al. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection burden in Japan: A multicenter prospective study, *Anaerobe*, 2019;60:102011.
159. Fernanda C. Lessa, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States, *N Engl J*

- Med 2015;372:825-834.
160. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
161. Elisabeth C Keessen et al. Antimicrobial susceptibility profiles of human and piglet *Clostridium difficile* PCR-ribotype 078, *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2:14.
162. Gaetano P et al. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1991;35(1):208-210.
163. Elaine Finn, Fredrik L. Andersson, Matthew Madin-Warburton, Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI, *BMC Infectious Diseases*, 2021;21:456.
164. Christopher R Polage et al. Overdiagnosis of *Clostridium difficile* Infection in the Molecular Test Era, *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1792-1801.
165. Stuart Johnson, Recurrent *Clostridium difficile* infection: causality and therapeutic approaches, *Int J Antimicrobial Agents*, 2009;33(1)S33-S36.
166. Jacques Pépin, Sophie Routhier, Sandra Gagnon, Isabel Brazeau, Management and Outcomes of a First Recurrence of *Clostridium difficile*-Associated Disease in Quebec, Canada, *Clinical Infectious Diseases*, 2006;42(6), 758–764,
167. Iris Figueroa, et al. Relapse Versus Reinfection: Recurrent *Clostridium difficile* Infection Following Treatment With Fidaxomicin or Vancomycin, *Clinical Infectious Diseases*, 2012;55(2):S104–S109,
168. McFarland Lynne V, Elmer Gary W, Surawicz Christina M, Breaking The Cycle: Treatment Strategies for 163 Cases of Recurrent *Clostridium Difficile* Disease, *American Journal of Gastroenterology*, 2002;97(7):1769-1775.
169. H. Okumura, A. Fukushima, V. Taieb, S. Shoji, M. English, Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: A network meta-analysis, *J Infect Chemother*. 2020;26(1):43-50.
170. S. Tashiro, et al. Oral fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *J Infect Chemother*. 2022;28(11):1536-1545.
171. Oliver A Cornely, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial, *Lancet Infect Dis*. 2012;12(4):281-289.
172. Probiotics revisited, *Jama*, 2014;312(17):1796.
173. Calandra T, Roberts JA, Vincent JL, et al. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care* 2016;20:125.
174. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing invasive candidiasis, *J Clin Microbiol*, 2018;56:e01909-17.
175. Bassetti M, Mikulska M, Viscoli C. *Critical Care* 2010, 14:244.
176. Jefferey-Smith A, Taori SK, Brown CS, et al. *Clinical Microbiology Reviews*, 2018;31:e00029-17.
177. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME, et al. Beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis, *Clin Infect Dis*, 2011;52:750-70.
178. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-D-glucan for

- pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol 2012;50:7-15
179. 二木芳人, 三鴨廣繁, 詫間隆博ら, 日本医真菌学会侵襲性カンジダ症の診断・診療ガイドライン Medical Mycology Journal, 2013;54:147-251.
180. 吉田耕一郎, 二木芳人, 深在性真菌症診断と  $\beta$ -D-グルカン値測定, 日集中医誌, 2010;17:1-3.
181. Pappas PG, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-50.
182. Leon C, Santana SR, Leon MA, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization, Crit Care Med, 2006;34:730-737.
183. Ishikane M, Hayakawa K, Ohmagari N, et al. The impact of infectious disease consultation in candidemia in a tertiary care hospital in Japan over 12 years, PLoS ONE, 2019;14:e0215996.