

# 抗微生物薬適正使用の手引き

## 第三版

(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>用語集</b> .....	1
<b>1. はじめに</b> .....	5
(1) 策定の経緯 .....	5
(2) 策定の目的 .....	6
(3) 手引きの対象 .....	6
(4) 想定する患者群 .....	7
(5) 科学的根拠の採用方針 .....	8
<b>2. 総論</b> .....	10
(1) 抗微生物薬適正使用とは .....	10
(2) 抗微生物薬使用の適応病態 .....	10
(3) 抗微生物薬の不適正使用とは .....	10
(4) その他 .....	11
<b>3. 引用文献</b> .....	13
<b>一般外来における成人・学童期以降の小児編</b> .....	15
<b>4. 急性気道感染症</b> .....	15
(1) 急性気道感染症とは .....	15
(2) 急性気道感染症の疫学 .....	15
(3) 急性気道感染症の診断方法及び鑑別疾患 .....	16
(4) 治療方法 .....	21
(5) 患者・家族への説明 .....	26
<b>5. 急性下痢症</b> .....	30
(1) 急性下痢症とは .....	30
(2) 急性下痢症の疫学 .....	30
(3) 急性下痢症の診断方法及び鑑別疾患 .....	30
(4) 治療方法 .....	33
(5) 患者・家族への説明 .....	36
<b>6. 参考資料</b> .....	39
(1) 抗微生物薬適正使用を皆さんに理解していただくために .....	39
(2) 抗菌薬の延期処方とは .....	44
(3) 急性気道感染症及び急性下痢症の診療に係るチェックシート .....	45
<b>7. 引用文献</b> .....	47
<b>一般外来における乳幼児編</b> .....	55

<b>8. 小児における急性気道感染症の特徴と注意点</b> .....	55
(1) 小児の急性気道感染症の特徴と分類 .....	55
(2) 小児における年齢と感染症の関係 .....	56
(3) 小児の急性気道感染症の鑑別 .....	57
(4) 小児において気をつけるべき薬剤について .....	59
<b>9. 小児の急性気道感染症各論</b> .....	60
(1) 感冒・急性鼻副鼻腔炎 .....	60
(2) 急性咽頭炎 .....	66
(3) クループ症候群 .....	73
(4) 急性気管支炎 .....	76
(5) 急性細気管支炎 .....	79
<b>10. 急性下痢症</b> .....	82
(1) 急性下痢症とは .....	82
(2) 急性下痢症の疫学 .....	82
(3) 診断と鑑別 .....	83
(4) 治療方法 .....	84
(5) 抗菌薬治療 .....	85
(6) その他の薬物療法に関する考え方 .....	86
(7) 患者および保護者への説明 .....	86
<b>11. 急性中耳炎</b> .....	88
(1) 急性中耳炎とは .....	88
(2) 急性中耳炎の疫学 .....	88
(3) 診断 .....	89
(4) 抗菌薬治療 .....	90
(5) 患者および保護者への説明 .....	92
<b>12. 引用文献</b> .....	94
<b>入院患者における抗微生物薬適正使用編</b> .....	102
<b>13. 入院患者の感染症に対する基本的な考え方</b> .....	102
(1) 診断・治療のプロセス	
(i) 入院患者の発熱へのアプローチ .....	102
(ii) 適切な培養の実施 .....	105
(iii) 経験的（エンピリック）治療 .....	106
(iv) 培養結果の解釈 .....	109
(v) 抗菌薬の選択の適正化 .....	111

(vi)感染症の治療期間.....	114
(2) マネジメント .....	120
(i) 感染症が改善しない場合の考え方.....	120
(ii) 抗菌薬の経静脈投与と経口投与.....	123
(iii) 終末期患者に対する抗菌薬治療.....	125
<b>14. 入院患者の感染症で問題となる微生物.....</b>	<b>127</b>
(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) ....	127
(2) 腸球菌 (VRE[バンコマイシン耐性腸球菌]を含む) .....	130
(3) 腸内細菌目細菌 .....	133
(i) 概要.....	133
(ii) ESBL(基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ)産生腸内細菌目.....	134
(iii) AmpC 産生腸内細菌目細菌.....	136
(iv) CRE (カルバペネム耐性腸内細菌目細菌) .....	142
(4) 緑膿菌.....	147
(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) .....	151
(i) アシネトバクター属.....	151
(ii) ステノトロフォモナス・マルトフィリア( <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ) .....	155
(6) <i>C. difficile</i> .....	156
(7) カンジダ.....	159
<b>15. 引用文献.....</b>	<b>159</b>
<b>補遺 (入院患者における抗微生物薬適正使用編) .....</b>	<b>177</b>

## 用語集

## 【抗菌薬の種類】

分類	区分	抗菌薬名	一般名	略語	
β ラクタム系	ペニシリン系	注射	アンピシリン	アンピシリンナトリウム	ABPC
		注射	スルバクタム/アンピシリン	スルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム	SBT/ABPC
		注射	ピペラシリン	ピペラシリン水和物	PIPC
		注射	タゾバクタム/ピペラシリン	タゾバクタム/ピペラシリン水和物	TAZ/PIPC
	第1世代セファロスポリン系	注射	セファゾリン	セファゾリンナトリウム水和物	CEZ
	第3世代セファロスポリン系	注射	セフォタキシム	セフォタキシムナトリウム	CTX
		注射	セフトジジム	セフトジジム水和物	CAZ
		注射	セフトリアキソン	セフトリアキソンナトリウム水和物	CTRX
	第4世代セファロスポリン系	注射	セフェピム	セフェピム塩酸塩水和物	CFPM
	オキサセフェム系	注射	フロモキシフ	フロモキシフナトリウム	FMOX
	セファマイシン系	注射	セフメタゾール	セフメタゾールナトリウム	CMZ
	β-ラクタマーゼ阻害剤配合セファロスポリン	注射	タゾバクタム/セフトロザン	タゾバクタムナトリウム/セフトロザン硫酸塩	TAZ/CTLZ
	カルバペネム系	注射	メロペネム	メロペネム水和物	MEPM
		注射	イミペネム/シラスタチン	シラスタチンナトリウム/イミペネム水和物	IPM/CS
		注射	レレバクタム/イミペネム/シラスタチン	レレバクタム水和物/イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム	REL/IPM/CS
	モノバクタム系	注射	アズトレオナム	アズトレオナム	AZT
グリコペプチド系	注射	テイコプラニン	テイコプラニン	TEIC	
	注射	バンコマイシン	バンコマイシン塩酸塩	VCM	
オキサゾリジノン系	注射	リネゾリド	リネゾリド	LZD	
リポペプチド系	注射	ダプトマイシン	ダプトマイシン	DAP	
キノロン系（本文中はフルオロキノロン）	注射	シプロフロキサシン	シプロフロキサシン	CPFX	
	注射	レボフロキサシン	レボフロキサシン水和物	LVFX	
アミノグリコシド系	注射	アミカシン	アミカシン硫酸塩	AMK	
	注射	ゲンタマイシン	ゲンタマイシン硫酸塩	GM	
	注射	トブラマイシン	トブラマイシン	TOB	
テトラサイクリン系	注射	チゲサイクリン	チゲサイクリン	TGC	
	注射	ミノサイクリン	ミノサイクリン塩酸塩	MINO	

リンコマイシン系		注射	クリンダマイシン	クリンダマイシンリン酸エステル	CLDM
ポリペプチド系		注射	コリスチン	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム	CL
その他抗菌薬	サルファ剤	注射	スルファメトキサゾール/トリメトプリム	スルファメトキサゾール/トリメトプリム	ST
	「ニトロ」イミダゾール系 (本文中経口薬の分類と統一)	注射	メトロニダゾール	メトロニダゾール	MNZ
	ホスホマイシン系	注射	ホスホマイシン	ホスホマイシンナトリウム	FOM
抗真菌薬	ポリエンマクロライド系 (国内ガイドライン採用)	注射	アムホテリシン B	アムホテリシン B	AMPH-B
		注射	リポソーマルアムホテリシン B	アムホテリシン B	L-AMB
	トリアゾール系 (本文中はアゾール系)	注射	フルコナゾール	フルコナゾール	FLCZ
		注射	ホスフルコナゾール	ホスフルコナゾール	F-FLCZ
		注射	ポリコナゾール	ポリコナゾール	VRCZ
	エキノキャンディン系 (国内添付文書やガイドライン採用)	注射	カスポファンギン	カスポファンギン酢酸塩	CPFG
		注射	ミカファンギン	ミカファンギンナトリウム水和物	MCFG
	βラクタム系	ペニシリン系	内服	ベンジルペニシリンベンザチン	ベンジルペニシリンベンザチン水和物
内服			アモキシシリン	アモキシシリン水和物	AMPC
内服			クラブラン酸/アモキシシリン	クラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物	CVA/A MPC
第1世代セファロスポリン系		内服	セファレキシン	セファレキシン	CEX
第3世代セファロスポリン系		内服	セフカペン	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	CFPN- PI
		内服	セフジトレン	セフジトレン ピボキシル	CDTR- PI
		内服	セフテラム	セフテラム ピボキシル	CFTM- PI
		内服	セフポドキシム	セフポドキシム プロキセチル	CPDX- PR
カルバペネム系		内服	テビペネム	テビペネム ピボキシル	TBPM-

					PI
	ペネム系	内服	ファロペネム	ファロペネムナトリウム水和物	FRPM
オキサゾリジノン系		内服	リネゾリド	リネゾリド	LZD
キノロン系（本文中はフルオロキノロン）		内服	ガレノキサシン	メシル酸ガレノキサシン水和物	GRNX
		内服	シプロフロキサシン	シプロフロキサシン塩酸塩水和物	CPFX
		内服	モキシフロキサシン	モキシフロキサシン塩酸塩	MFLX
		内服	レボフロキサシン	レボフロキサシン水和物	LVFX
テトラサイクリン系		内服	ドキシサイクリン	ドキシサイクリン塩酸塩水和物	DOXY
		内服	ミノサイクリン	ミノサイクリン塩酸塩	MINO
		内服	テトラサイクリン	テトラサイクリン塩酸塩	TC
リンコマイシン系		内服	クリンダマイシン	クリンダマイシン塩酸塩	CLDM
マクロライド系		内服	アジスロマイシン	アジスロマイシン水和物	AZM
		内服	エリスロマイシン	エリスロマイシンエチルコハク酸エステル	EM
		内服	クラリスロマイシン	クラリスロマイシン	CAM
		内服	フィダキソマイシン (化療の分類を採用)	フィダキソマイシン	FDX
グリコペプチド系		内服	バンコマイシン	バンコマイシン塩酸塩	VCM
その他抗 菌薬	サルファ剤	内服	スルファメトキサゾール／トリメトプリム	スルファメトキサゾール／トリメトプリム	ST
	ニトロイミダゾール系 (薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書記載なし) 本文中はニトロイミダゾール	内服	メトロニダゾール	メトロニダゾール	MNZ
	ホスホマイシン系	内服	ホスホマイシン	ホスホマイシンカルシウム水和物	FOM
抗真菌薬	トリアゾール系 (本文中はアゾール系)	内服	フルコナゾール	フルコナゾール	FLCZ
		内服	ボリコナゾール	ボリコナゾール	VRCZ

## 【細菌・ウイルスの種類】

和名	学名
グラム陰性桿菌	
アシネトバクターバウマニ	<i>Acinetobacter baumannii</i>
インフルエンザ菌	<i>Haemophilus influenzae</i>
腸管出血性大腸菌	Enterohemorrhagic <i>E. coli</i> : EHEC
毒素原性大腸菌	Enterotoxigenic <i>E. coli</i>
大腸菌	<i>Escherichia coli</i>
クレブシエラ・ニューモニエ（肺炎桿菌）	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
クレブシエラ・オキシトカ	<i>Klebsiella oxytoca</i>
エルシニア	<i>Yersinia enterocolitica</i>
エンテロバクター属菌	<i>Enterobacter</i> spp.
赤痢菌	<i>Shigella</i>
腸炎ビブリオ	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
コレラ菌	<i>Vibrio cholerae</i>
カンピロバクター	<i>Campylobacter jejuni</i>
百日咳菌	<i>Bordetella pertussis</i>
サルモネラ属菌	<i>Salmonella</i> spp.
フソバクテリウム属菌	<i>Fusobacterium</i> spp.
バクテロイデス属菌	<i>Bacteroides</i> spp.
プロビデンシア属菌	<i>Providencia</i> spp.
ミラビリス変形菌	<i>Proteus mirabilis</i>
セラチア菌	<i>Serratia marcesens</i>
シトロバクター・フロインディー	<i>Citrobacter freundii</i>
ステノトロフォモナス・マルトフィリア	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
チフス菌	<i>Salmonella enterica</i> serovar <i>Typhi</i>
パラチフスA菌	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Paratyphi A</i>
グラム陽性桿菌	
ウェルシュ菌	<i>Clostridium perfringens</i>
ボツリヌス菌	<i>Clostridium botulinum</i>
クロストリディオイデス・ディフィシル	<i>Clostridioides difficile</i>
セレウス菌	<i>Bacillus cereus</i>
バチルス属菌	<i>Bacillus</i> spp.
プロピオニバクテリウム属菌	<i>Propionibacterium</i> spp.
コリネバクテリウム属菌	<i>Corynebacterium</i> spp.
グラム陰性球菌	



モラクセラ・カタラーリス	<i>Moraxella catarrhalis</i>
グラム陽性球菌	
腸球菌（エンテロコッカス属菌）	<i>Enterococcus</i> spp.
肺炎球菌	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
A群β溶血性連鎖球菌	Group A β-hemolytic <i>Streptococcus</i> : GAS
黄色ブドウ球菌	<i>Staphylococcus aureus</i>
表皮ブドウ球菌	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
コアグラゼ陰性ブドウ球菌	<i>Coagulase negative Staphylococcus</i> : CNS
真菌	
カンジダ属菌	<i>Candida</i> spp.
ウイルス	
ノロウイルス	Norovirus
ロタウイルス	<i>Rotavirus</i>
ライノウイルス	<i>Rhinovirus</i>
コロナウイルス	<i>Coronavirus</i>
EBウイルス	<i>Epstein-Barr virus</i> : EBV
サイトメガロウイルス	<i>Cytomegalovirus</i> : CMV
ヒト免疫不全ウイルス	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> : HIV
風疹ウイルス	<i>Rubella virus</i>
インフルエンザウイルス	<i>influenza virus</i>
ヒトメタニューモウイルス	<i>human Metapneumovirus</i> : hMPV
ヒトパラインフルエンザ3型	<i>Human Parainfluenza Virus</i> : HPIV
ヒトボカウイルス	<i>Human bocavirus</i>
腸管アデノウイルス	<i>Enteric adenovirus</i>
非定型菌、その他の細菌	
マイコプラズマ	<i>Mycoplasma</i>
クラミジア・ニューモニエ	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
クラミドフィラ属菌	<i>Chlamydomphila</i> spp.
レジオネラ	<i>Legionella</i>
アメーバ赤痢菌	<i>Entamoeba histolytica</i>
薬剤耐性菌	
カルバペネム耐性 A. baumannii	<i>Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii</i> : CRAB
多剤耐性 Acinetobacter 属	<i>multidrug-resistant Acinetobacter</i> spp.: MDRA
AmpC 産生腸内細菌目細菌	AmpC producing <i>enterobacteriaceae</i>

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌	Carbapenem-resistant <i>enterobacteriaceae</i> : CRE
難治耐性緑膿菌	<i>difficult-to-treat resistance P. aeruginosa</i> : DTRP
基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生菌	extended-spectrum β-lactamase: ESBL
メチシリン耐性（感受性）黄色ブドウ球菌	<i>Methicillin-Resistance[Susceptible]</i> <i>Staphylococcus aureus</i> : MRSA [MSSA]
多剤耐性緑膿菌	<i>multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa</i> : MDRP
バンコマイシン耐性腸球菌	vancomycin-resistant <i>enterococci</i> : VRE

組織名		
American College of Physician	米国内科学会	ACP
Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター	CDC
Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準協会	CLSI
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	欧州臨床微生物・感染症学会	ESCMID
European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testin	ヨーロッパ抗菌薬感受性試験法 検討委員会	EUCAST
Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局	FDA
Infectious Diseases Society of America	米国感染症学会	IDSA
Japanese Association for Infectious Diseases:	日本感染症学会	JAID
用語名		
Antimicrobial Stewardship Team	抗菌薬適正使用支援チーム	AST
Catheter-associated urinary tract infections	カテーテル関連尿路感染症	CAUTI
Clostridioides difficile Infection	クロストリディオイデス・ディ フィシル感染症	CDI
Central line-associated bloodstream infection	中心静脈カテーテル関連血流感 染症	CLABSI
Catheter-related blood stream infection	カテーテル関連血流感染症	CRBSI
Surgical site infection	手術部位感染症	SSI
Therapeutic Drug Monitoring	治療薬物モニタリング	TDM

## 1. はじめに

### (1) 策定の経緯

抗微生物薬<sup>注1</sup>は現代の医療において重要な役割を果たしており、感染症の治癒、患者の予後の改善に大きく寄与してきた<sup>1</sup>。その一方で、抗微生物薬には、その使用に伴う有害事象や副作用が存在することから、抗微生物薬を適切な場面で適切に使用することが求められている<sup>1</sup>。近年、そのような不適正な抗微生物薬使用に伴う有害事象として、薬剤耐性菌とそれに伴う感染症の増加が国際社会でも大きな課題の一つに挙げられるようになってきている<sup>1</sup>。不適正な抗微生物薬使用に対してこのまま何も対策が講じられなければ、2050年には全世界で年間1,000万人が薬剤耐性菌により死亡することが推定されており、2019年時点で既に薬剤耐性菌が関連した死亡者が年間約490万人、薬剤耐性菌が原因による死亡者数が約120万人と推計されている<sup>2-4</sup>。また、1980年代以降、新たな抗微生物薬の開発は減少する一方で、病院内を中心に新たな薬剤耐性菌の脅威が増加していること<sup>1</sup>から、抗微生物薬を適正に使用しなければ、将来的に感染症を治療する際に有効な抗菌薬が存在しないという事態になることが憂慮されている<sup>5</sup>。今の段階で限りある資源である抗菌薬を適正に使用することで上記の事態を回避することが重要であり、薬剤耐性(Antimicrobial Resistance: AMR)対策として抗微生物薬の適正使用が必要である。

2015年5月に開催された世界保健総会では、薬剤耐性対策に関するグローバルアクションプランが採択され、それを受けて日本でも2016年4月に薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2016-2020)を策定し、2023年4月に薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2023-2027)を更新した<sup>1</sup>。その中でも、抗微生物薬の適正使用は、薬剤耐性対策として、日頃の臨床の現場で医療従事者及び患者を含む医療に関わる全ての者が対応すべき最重要の分野の一つとしている<sup>1</sup>。

日本における抗微生物薬使用量については、処方販売量を基にした研究において、人口千人あたりの抗菌薬の1日使用量が10.22DID(DDD: Defined Daily Doses/1,000 inhabitants/day)<sup>注2</sup>との試算が示されており、そのうち90.1%が経口抗菌薬と報告されている<sup>6</sup>。また、諸外国との比較から、日本では、経口の第3世代セファロsporin系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬の使用量が多いことが指摘されている<sup>1</sup>。日本の医療現場における抗微生物薬の不適正使用の頻度・割合は現状として判

<sup>注1</sup> 抗微生物薬等については、以下の様な詳細な定義があるものの、実際の医療では、抗菌薬、抗生物質、抗生剤の三つの用語は細菌に対して作用する薬剤の総称として互換性をもって使用されている。(以下、日本化学療法学会抗菌化学療法用語集、薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン等を参照した。)

**抗微生物薬 (antimicrobial agents, antimicrobials)** : 微生物(一般に細菌、真菌、ウイルス、寄生虫に大別される)に対する抗微生物活性を持ち、感染症の治療、予防に使用されている薬剤の総称。ヒトで用いられる抗微生物薬は抗菌薬(細菌に対する抗微生物活性を持つもの)、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬を含む。

**抗菌薬(antibacterial agents)** : 抗微生物薬の中で細菌に対して作用する薬剤の総称として用いられる。

**抗生物質(antibiotics)** : 微生物、その他の生活細胞の機能阻止又は抑制する作用(抗菌作用と言われる)を持つ物質であり、厳密には微生物が産出する化学物質を指す。

**抗生剤** : 抗生物質の抗菌作用を利用した薬剤を指す通称。

<sup>注2</sup> **DDD**: Defined Daily Dose の略称。成人患者(体重70kg)においてその薬剤が主な適応として使用される時の平均的な投与量のことであり、世界保健機関は各薬剤のDDDの値を提供している。

然としないものの、米国では処方された抗微生物薬の少なくとも 30%程度は不適正使用であることが示されており<sup>7</sup>、日本においても、65 才以下の患者の下痢症で過剰に抗菌薬が処方され<sup>8</sup>、小児の肺炎でガイドラインを遵守して抗菌薬を処方している施設が4分の1しかない<sup>9</sup>。一方で、小児抗菌薬適正使用加算導入により対象年齢の抗菌薬処方が減少し、加えて医療提供者に対する教育効果により全年齢で抗菌薬処方を減少させていた<sup>10</sup>。そのため、日本でも引続き抗微生物薬の適正使用を推進していくことが必要である。

このような経緯のもと、本手引きでは、適正な感染症診療に係る指針を明確にすることで、抗微生物薬の適正使用を推進していくことを目指している。

## (2) 策定の目的

本手引きの策定の主たる目的は、適正な感染症診療が広がることで、患者に有害事象をもたらすことなく、抗微生物薬の不適正使用を減少させることにある。日本の薬剤耐性（AMR）アクションプラン(2023-2027)の成果指標では『2027 年までに人口千人当たりの一日抗菌薬使用量を 2020 年の水準から 15%減少させる』、『2027 年までに人口千人当たりのカルバペネム系の一日静注抗菌薬使用量を 2020 年の水準から 20%削減する』こと等が設定されている<sup>1</sup>が、これらは適正な感染症診療の普及を進めた結果としての成果と考えるべきである。

## (3) 手引きの対象

本手引きの第二版においては、主に外来診療を行う医療従事者(特に診察や処方、保健指導を行う医師)を対象として作成しており、入院診療に関する抗微生物薬の適正使用を網羅した内容とはしていなかった。しかし、今回第三版に改訂するにあたり、入院患者における抗微生物薬適正使用に関する項も追加し、より幅広い患者を対象としたものとなるよう、内容のさらなる充実を図った。

また、専門家の判断が必要になるような事項は本手引きの対象外とした。例えば、ペニシリンアレルギーを有している症例に対する処方など、本手引きの範囲を超える内容については、専門医に相談することや成書を参照することをご検討頂きたい。

上述のとおり、日本の抗微生物薬使用の多くは経口抗菌薬であること、さらに使用量が多い経口抗菌薬である第3世代セファロスポリン系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬の処方の多くは外来診療で処方されていることが推測されるため、各論の前半部分では、外来診療で各医療従事者が主に抗微生物薬の必要な状況と必要でない状況を判別できるよう支援することを念頭に置いた内容とした。また、今回の改訂で追加した各論の後半部分では、外来患者と比較してより複雑な病態が想定される入院患者に対して適切に抗微生物薬を使用するための基本的な考え方から、個別の薬剤耐性菌に対するマネージメントの内容まで、現場の医療従事者が必要と考えられる情報を記載した。

なお、推奨事項の内容は、抗微生物薬の適正使用の概念の普及、推進を遂行するために欠かせない、処方を行わない医療従事者や患者も対象とした内容としていることから、すべての医療従事者や患者にご一読頂きたい。

#### (4) 想定する患者群

##### (i) 外来患者

後述のように、患者数が多い急性気道感染症や急性下痢症では、外来診療において抗菌薬をはじめとする抗微生物薬が必要な状況は限定されている。本手引きの各論では、薬剤耐性対策の中でも特に重要な抗菌薬の適正使用を推進するため、諸外国での現状及び日本において過剰な処方指摘されている抗菌薬の種類<sup>6,7</sup>から総合的に判断し、不必要に抗菌薬が処方されていることが多いと考えられる急性気道感染症及び急性下痢症の患者に焦点を当てて記載している。本手引きでは、基礎疾患のない患者を対象とし、成人及び学童期以上の小児編、及び乳幼児編とわけて記載している。

##### (ii) 入院患者

医療機関においては、感染症の治療のために入院する患者のみでなく、他疾患の治療のための入院中に感染症を発症する場合や、感染症疾患の治療中に別の感染症を併発する場合もある。

その大半は医療関連感染症であり、医療デバイス挿入や手術に関連したものは国内でもサーベイランスの対象になっている<sup>11-13</sup>。医療関連感染症は患者の在院日数の延長や合併症発生率・致命率の上昇、医療費の増加などへの影響が甚大でその予防は極めて重要である<sup>14</sup>。しかし、本稿の内容は抗菌薬などの抗微生物薬適正使用に焦点を絞っているため予防に関する記載は含まず、医療関連感染症を含む入院患者の感染症に対する基本的な考え方並びに重要な起因菌に対する抗菌薬の適正使用について概説する。医療施設は、薬剤耐性の発生やその伝播に重要な役割を果たしており、医療施設における感染症に対する抗菌薬の適正使用は薬剤耐性対策において不可欠である<sup>15</sup>。なお、適正使用の考え方の原則に関しては小児にも適応可能な内容であるが、特に具体的な処方例に関しては腎機能正常な成人患者を対象にして記載されている。このため、小児への使用や腎機能障害時の用法用量調整に関しては、成書の参照や専門医へのコンサルテーションなど個別のアプローチを行うことを推奨する。

本編は大きく2つのカテゴリーに分けて記載されている。「入院患者の感染症に対する基本的な考え方」では、医療機関で入院患者の診療に関わる様々な医療従事者にとって重要な基礎知識につき解説した。「入院患者の感染症で問題となる微生物」では、各医療機関で実際に治療にあたる医療従事者にとって参考となるよう、薬剤耐性菌を中心に具体的な治療につき解説した。本編の中における重症患者や免疫不全患者については、それぞれ臓器機能不全や敗血症性ショックを呈しているもの<sup>16</sup>、免疫抑制剤や化学療法の投与を受けているものや原発性・後天性免疫不全症候群など<sup>17</sup>を主な対象としているが、個々の患者における経過や現状を加味して判断することが望ましい。入院患者における抗菌薬適正使用にあたっては、院内の抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）や感染症専門医などへのコンサルテーションも積極的に活用することが推奨される。

なお、抗微生物薬等の処方については、添付文書に記載された内容を確認の上、適切

に行うことが重要である。また、参考資料として、本手引きの推奨事項に沿って診療を行う上で確認すべき項目をまとめた資料を掲載しているので適宜利用頂きたい。

#### (5) 科学的根拠の採用方針

急性気道感染症に関して、日本感染症学会(Japanese Association for Infectious Diseases: JAID)、日本化学療法学会(Japanese Society of Chemotherapy: JSC)、日本小児感染症学会、日本小児呼吸器学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本鼻科学会、米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)、米国内科学会(American College of Physician: ACP)、米国感染症学会(Infectious Diseases Society of America: IDSA)、米国小児科学会(American Academy of Pediatrics: AAP)、欧州臨床微生物・感染症学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: ESCMID)、英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence: NICE)などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新の科学的根拠を反映させるために統合解析(メタアナリシス: Meta-analysis)、系統的レビュー(Systematic Review)、無作為化比較試験(Randomized Clinical Trial)に関する文献検索を行った。文献検索はCochrane Library、PubMed及び医中誌において2017年1月1日～2023年1月31日まで行った。英語論文では、“acute bronchitis” OR “respiratory tract infection” OR “pharyngitis” OR “rhinosinusitis” OR “the common cold” OR “bronchiolitis” OR “croup”をMedical Subject Headings (MeSH) termsとして、日本語論文では、「急性気管支炎」 OR 「気道感染症」 OR 「咽頭炎」 OR 「鼻副鼻腔炎」 OR 「普通感冒」をキーワードとして検索を行った。

急性下痢症に関しては、JAID/JSC、IDSA、米国消化器病学会(American College Of Gastroenterology: ACG)、世界消化器病学会(World Gastroenterology Organisation: WGO)などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、英語論文では、“diarrhea”AND (“acute disease” OR “infectious diarrhea” OR “dysentery” OR “acute gastroenteritis”)をMeSH termsとして、日本語論文では、「胃腸炎」 OR 「急性下痢」をキーワードとして検索を行った。

なお、急性気道感染症に関しては、慢性の肺疾患や免疫不全のない健康な成人及び小児に、急性下痢症に関しては、慢性の腸疾患や免疫不全のない健康な成人及び小児を対象を限定して検索を行った。

入院患者に関して、日本感染症学会(Japanese Association for Infectious Diseases: JAID)、日本化学療法学会(Japanese Society of Chemotherapy: JSC)、米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)、米国感染症学会(Infectious Diseases Society of America: IDSA)、欧州臨床微生物・感染症学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: ESCMID)、英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence: NICE)などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、各項専門家の文献を追加した。なお、入院編については、添付文書の適応症に含まれていない場合や添付文書推

奨量の上限を超える場合、社会保険診療報酬支払基金審査情報提供事例に記載のある場合は、用法用量の末尾に「¶」を挿入し補遺に注釈を記載した。

## 2. 総論

### (1) 抗微生物薬適正使用とは

抗微生物薬適正使用<sup>注3</sup>とは、文字通り抗微生物薬を適正に使用するための取組(介入)に係る全般的な概念である。抗微生物薬適正使用では、主に抗微生物薬使用の適応を判断し、治療選択、使用量、使用期間などを明確に評価して、抗微生物薬が投与される患者のアウトカムを改善し、有害事象を最小限にすることを主目的としている<sup>18</sup>。

これまでの研究では、抗微生物薬適正使用の方法として、処方後監査と直接の処方者への情報提供、特定の抗微生物薬の採用の制限や処方前許可制の仕組み、抗微生物薬使用の教育・普及啓発、より狭域な抗微生物薬への変更、治療指針の導入、静注抗微生物薬から経口抗微生物薬への変更、迅速診断の導入、処方を遅らせるような介入(抗菌薬の延期処方等)などが挙げられており、日常診療では、これらの介入を単独又は複数組み合わせ合わせて、抗微生物薬適正使用を進めていくことになる。なお、どの介入が適しているかに関しては、抗微生物薬適正使用を行う診療の状況(入院診療、外来診療)や、実際に適正使用を行う医療機関の資源の充実度により異なると考えられている<sup>19</sup>。

### (2) 抗微生物薬使用の適応病態

抗微生物薬使用の適応となる病態は、原則として抗微生物薬の投与が標準治療として確立している感染症と診断されている、又は強く疑われる病態である。その適応以外での抗微生物薬使用は最小限に止めるべきであり、また、細菌感染症であっても、抗菌薬を使用しなくても自然軽快する感染症も存在するため、各医師は、抗菌薬の適応病態を自らが関わる診療の状況ごとに把握しておくべきである。

患者は、適切に処方された抗菌薬については、症状が改善したからといって途中でやめるのではなく、医師の指示通り最後まで服用すべきである。また、医師から抗菌薬の服用中止の指示が出され、抗菌薬が余る状況になった際には、それらの抗菌薬は適切に廃棄すべきである。

なお、外来診療における対応が困難な患者が受診した場合は、速やかに適切な医療機関に搬送すべきである。その際、その後の培養検査の感度を損なうことのないよう、抗菌薬を投与する前に適切な培養検査(血液培養の複数セット採取、喀痰や尿のグラム染色・培養)を実施することが望ましい。

### (3) 抗微生物薬の不適正使用とは

本手引きでは、抗微生物薬が適正使用されていない状況を「不必要使用」と「不適切使用」に大別して記載する。「不必要使用」とは、抗微生物薬が必要でない病態において抗微生物薬が使用されている状態を指す。また、「不適切使用」とは抗微生物薬が投与されるべき病態であるが、その状況における抗微生物薬の選択、使用量、使用期間が標準的な治療から逸脱した状態を指す。

なお、以前に処方された抗菌薬を保存しておき、発熱などの際に患者が自らの判断で

<sup>注3</sup> 英語ではしばしば Antimicrobial Stewardship という言葉も用いられる。



服用することは、「不必要使用」又は「不適切使用」のいずれかになる可能性が考えられるが、このような抗微生物薬の使用は、感染症の診断を困難にするばかりではなく、安全性の側面(薬剤の副作用、必要量以上の投与など)からも問題がある。特殊な状況を除いて、患者はこのような行為は慎み、医療従事者は上記のような使用をしないように患者に伝えることが重要である。

#### (4) その他

感染症を予防することは、抗微生物薬が必要な病態を減らし、抗微生物薬の使用を減らすことにつながる。そのような急性気道感染症及び急性下痢症の予防に関しても配慮されるべき事項について要点を記載する。

##### (i) 手指衛生 (手洗い)

手指衛生は、急性気道感染症及び急性下痢症を起こしうる微生物(主にウイルス)の伝播を防ぐことが知られており、特に小児からの急性気道感染症の伝播に対して効果が高いこと<sup>20</sup>や、急性下痢症の発生を減少させること<sup>21</sup>が報告されている。手指衛生の方法はいくつかあるが、主に①アルコール含有擦式消毒薬の使用と、②石鹸と流水の使用が挙げられるが、鼻汁、痰、吐物などが手に付着した場合(目で見える汚れがある場合)には流水と石鹸での手指衛生が推奨されている<sup>22</sup>。特に、ノロウイルスによる急性下痢症では、アルコール含有擦式消毒薬による手指衛生は十分でなく、石鹸と流水が好ましい旨を示している<sup>23</sup>。

##### (ii) ワクチン接種

急性気道感染症及び急性下痢症の一部には予防効果が期待されるワクチンが存在する。即ち、気道感染症においてはインフルエンザワクチンや百日咳ワクチン(ジフテリア、破傷風、不活化ポリオとの四種混合ワクチン(DPT-IPV)、またはジフテリア、破傷風との三種混合ワクチン(DPT)に含まれる)、麻しん風しん混合ワクチン(MR ワクチン)、新型コロナウイルスワクチン、細菌性肺炎の原因となる肺炎球菌に対するワクチン、*Haemophilus influenzae* b型に対するワクチン(ヒブワクチン)、急性下痢症においてはロタウイルスワクチンである。日本では、四種混合 DPT-IPV ワクチン、MR ワクチン、沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン、ヒブワクチン、ロタウイルスワクチンは小児の定期接種、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン、インフルエンザワクチンは高齢者の定期接種、またインフルエンザワクチン(高齢者を除く)、三種混合 DPT ワクチンは任意接種で接種が可能である<sup>24</sup>。2023 年 1 月現在、新型コロナウイルスワクチンは月齢 6 か月以上で公費助成される。

##### (iii) 咳エチケット

咳エチケットは、人から人への微生物の伝播を防ぎ、急性気道感染症の予防につながることから、推奨されている<sup>24</sup>。咳エチケットの具体的な内容は下記の通りである。

- 咳やくしゃみが出るときは、できるだけマスクをすること
- とっさの咳やくしゃみの際にマスクがない場合は、ティッシュや上腕の内側などで口と鼻を覆い、顔を他の人に向けないこと
- 鼻汁・痰などを含んだティッシュはすぐにゴミ箱に捨て、すぐに手を洗うこと等

#### (iv) マスク

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行に伴い、マスクの有効性に関する研究が世界各地で行われた。研究によって流行状況なども異なるため、解釈には注意が必要だが、マスクによる感染予防効果を示唆する研究も複数認められている<sup>25</sup>。

また、成人およびマスクができる年齢の小児では、室内で人が多い混雑した場所などでのマスク着用は、咳やくしゃみによる飛沫の拡散を抑えることができる<sup>26</sup>。

#### (v) うがい

うがいによる急性気道感染症の予防効果の検証は、ほとんど行われていない。日本で行われた無作為化比較試験では、一般的なケア群、水によるうがい群、ヨードによるうがい群の3群に分けて比較が行われ、水によるうがい群の参加者の方が一般的なケア群に比べて急性気道感染症の発生率が低く、うがいが有効であることが報告されている<sup>27</sup>。しかしながら、この研究が非盲検化試験であることや結果の妥当性の検証が難しいこと、さらに、ビタミン D とうがいの急性気道感染症に対する予防効果を検証した無作為化比較試験では、うがいの有効性が証明できなかったこと<sup>28</sup>などから、うがいの急性気道感染症に対する予防効果については未だに議論がある。

### 3. 引用文献

1. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2023-2027. 東京: 内閣官房; 2023.
2. Ardal C, Outterson K, Hoffman SJ, et al. International cooperation to improve access to and sustain effectiveness of antimicrobials. *Lancet*. 2016;387(10015):296-307.
3. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. <https://amr-review.org/Publications.html>. 最終閲覧日 2023年3月24日.
4. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis, Antimicrobial Resistance Collaborators, *Lancet*. 2022;399(10325):629-655.
5. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century - a clinical super-challenge. *N Engl J Med*. 2009;360(5):439-443.
6. 全国抗菌薬販売量 2022年調査データ. AMRCRC. [https://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/020/file/Sales\\_2013-2022\\_1.pdf](https://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/020/file/Sales_2013-2022_1.pdf)
7. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864-1873.
8. Akane Ono, Kensuke Aoyagi, et al. Trends in healthcare visits and antimicrobial prescriptions for acute infectious diarrhea in individuals aged 65 years or younger in Japan from 2013 to 2018 based on administrative claims database: a retrospective observational study, *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 21;21(1):983.
9. Yusuke Okubo, Kazuhiro Uda, et al. National trends in appropriate antibiotics use among pediatric inpatients with uncomplicated lower respiratory tract infections in Japan, *J Infect Chemother*. 2020 Nov;26(11):1122-1128.
10. Jindai K, Itaya T, Ogawa Y, Kamitani T, Fukuhara S, Goto M, Yamamoto Y. Decline in oral antimicrobial prescription in the outpatient setting after nationwide implementation of financial incentives and provider education: An interrupted time-series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Apr 6;1-7.
11. JANIS 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業 <https://janis.mhlw.go.jp/about/index.html>. 最終閲覧日 2023年6月19日.
12. 日本環境感染学会 JHAIS 委員会 [http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content\\_id=4](http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=4). 最終閲覧日 2023年6月19日.
13. J-SIPHE 感染対策連携共通プラットフォーム <https://j-siphe.ncgm.go.jp/>. 最終閲覧日 2023年6月19日.
14. WHO. report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide <http://apps.who.int/iris/handle/10665/80135>. 最終閲覧日 2023年6月19日.
15. National Action Plan to Prevent Health Care Associated Infections: Road Map to Elimination Phase Four: Coordination among Federal Partners to Leverage HAI Prevention and Antibiotic Stewardship, February 5th, 2018. [https://health.gov/sites/default/files/2019-09/National\\_Action\\_Plan\\_to\\_Prevent\\_HAIs\\_Phase\\_IV\\_2018.pdf](https://health.gov/sites/default/files/2019-09/National_Action_Plan_to_Prevent_HAIs_Phase_IV_2018.pdf). 最終閲覧日 2023年6月19日.
16. 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
17. Debra D Poutsika, et al. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed

- before the onset of sepsis, *Scand J Infect Dis*, 2009;41(6-7):469-479.
18. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77. Drekonja DM, Filice GA, Greer N, et al. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(2):142-152.
  19. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003539.
  20. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD006207.
  21. Ejemot-Nwadiaro RI, Ehiri JE, Arikpo D, Meremikwu MM, Critchley JA. Hand washing promotion for preventing diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD004265.
  22. Mayo Clinic. Norovirus Infection.
  23. 厚生労働省健康局結核感染症課. ノロウイルスに関する Q & A.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryoushokuhin/syokuchu/kanren/yobou/040204-1.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoushokuhin/syokuchu/kanren/yobou/040204-1.html). 最終閲覧日 2023 年 3 月 24 日.
  24. 国立感染症研究所. 日本の定期/任意予防接種スケジュール.  
<http://www.nih.go.jp/niid/images/vaccine/schedule/2016/JP20161001.png>. Published 2016.  
最終閲覧日 2023 年 3 月 24 日.
  25. 厚生労働省健康局結核感染症課. インフルエンザ Q&A.  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou01/qa.html>. Published 2016. 最終閲覧日 2023 年 3 月 24 日.
  26. 厚生労働省第 116 回（令和 5 年 2 月 8 日）新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード. 資料 3-3-②, マスク着用の有効性に関する科学的知見.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001055263.pdf>
  27. Satomura K, Kitamura T, Kawamura T, et al. Prevention of upper respiratory tract infections by gargling: a randomized trial. *Am J Prev Med*. 2005;29(4):302-307.
  28. Goodall EC, Granados AC, Luinstra K, et al. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2014;14:273.

## 一般外来における成人・学童期以降の小児編

### 4. 急性気道感染症

#### (1) 急性気道感染症とは

急性気道感染症は、急性上気道感染症（急性上気道炎）及び急性下気道感染症（急性気管支炎）を含む概念であり、一般的には「風邪」、「風邪症候群」、「感冒」などの言葉が用いられている<sup>1,2</sup>。

「風邪」は、狭義の「急性上気道感染症」という意味から、「上気道から下気道感染症」を含めた広義の意味まで、様々な意味で用いられることがあり<sup>3</sup>、気道症状だけでなく、急性（あるいは時に亜急性）の発熱や倦怠感、種々の体調不良を「風邪」と認識する患者が少なくないことが報告されている<sup>4</sup>。患者が「風邪をひいた」といって受診する場合、その病態が急性気道感染症を指しているのかを区別することが鑑別診断のためには重要である。

#### (2) 急性気道感染症の疫学

厚生労働省の患者調査（2020年10月実施）では、急性上気道感染症<sup>注4</sup>による1日当たりの外来受療率は128（人口10万対）と報告されている<sup>5</sup>。また、1960年代に米国で行われた研究では、急性気道感染症の年間平均罹患回数は、10歳未満で3～7回、10～39歳で2～3回、40歳以上で1～2回<sup>6</sup>、オーストラリアで行われた全国調査でも、気道感染症罹患の予測確率は年齢とほぼ線形の関連があり、年齢が高くなればなるほど罹患する確率が低いこと<sup>7</sup>が報告されている。

一方で、在宅医療を受けている419人の65歳以上の高齢者を対象とした日本で行われたコホート研究によると、年間229件の発熱例のうち普通感冒はわずかに13件であったことが示されている<sup>8</sup>。このことから、高齢者が「風邪をひいた」として受診してきた場合、「その病態は本当に急性気道感染症を指しているのか？」について疑問に持って診療にあたる必要がある。

急性気道感染症の原因微生物の約9割はライノウイルスやコロナウイルスといったウイルスであることが報告されている<sup>6,9</sup>。急性気道感染症において、細菌が関与する症例はごく一部であり、急性咽頭炎におけるA群β溶血性連鎖球菌（Group A β-hemolytic *Streptococcus*: GAS）、急性気管支炎におけるマイコプラズマやクラミドフィラが代表的な原因微生物であることが報告されている<sup>6,9</sup>。

これらの急性気道感染症の原因微生物であるウイルスに、慢性心疾患や慢性肺疾患がある高齢者が罹患した場合には、ウイルス性気道感染症であっても呼吸困難を伴いやすく、入院が必要になることも稀ではないことが示唆されている<sup>10,11</sup>。

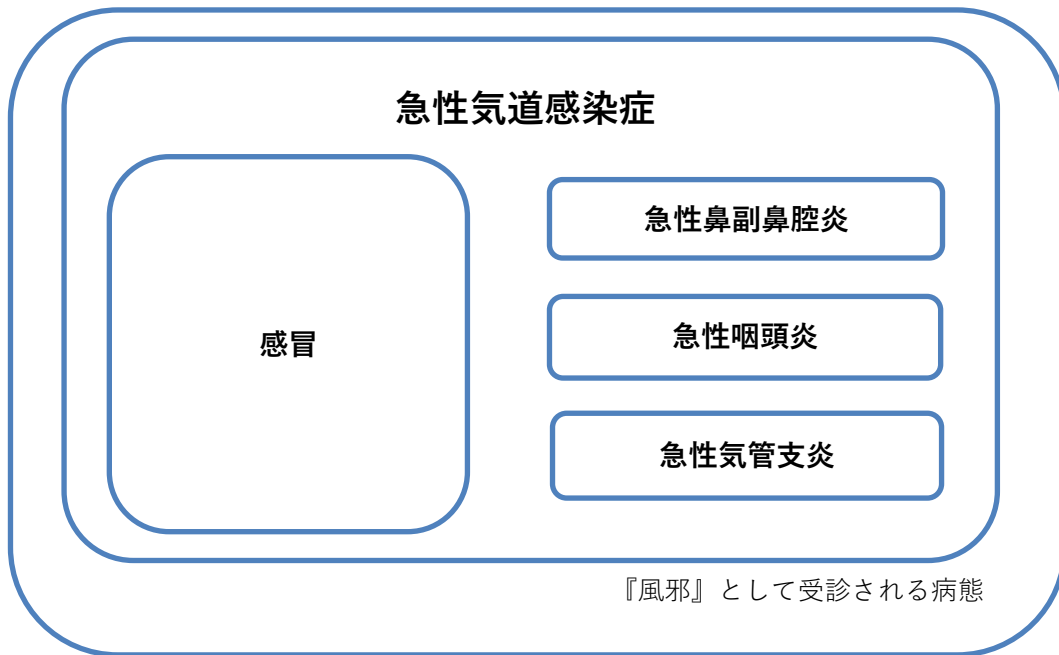
なお、乳幼児における急性気道感染症は、訴えや所見を正確に評価することが難しく、また、特殊な病型としてクループ症候群や細気管支炎などが含まれるため、成人と同様に分類することは難しく、さらに、発熱を認めた場合には菌血症や尿路感染症等に対する配慮が必要と指摘されていること<sup>12</sup>から、本手引きでは、小児の急性気道感染症に係

<sup>注4</sup> 国際疾病分類第10版(ICD10)においてJ00～J06に分類される疾病。

る記載に関しては、学童期以降の小児を対象とする。

学童期以降の小児における急性気道感染症の疫学は成人に類する<sup>13, 14</sup>が、感冒後の二次性細菌性感染症やマイコプラズマ肺炎の危険性<sup>15, 16</sup>、GAS による感染症の所見<sup>17</sup>、小児特有の薬剤における危険性<sup>18</sup>などに配慮が必要と指摘されている。

図 1. 本手引きで扱う急性気道感染症の概念と区分<sup>注5</sup>



### (3) 急性気道感染症の診断方法及び鑑別疾患

急性気道感染症において、抗菌薬が必要な症例と不必要な症例を見極めるために有用な分類として、ACP による分類が知られている<sup>2, 19-21</sup>。これは急性気道感染症を鼻症状（鼻汁、鼻閉）、咽頭症状（咽頭痛）、下気道症状（咳、痰）の3系統の症状によって、感冒（非特異的上気道炎、普通感冒）、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭炎、急性気管支炎の4つの病型に分類するものである（表1）。本手引きでも、この分類に基づいて解説を行う。なお、肺炎に関しては、本手引きの範囲を超えているため成書を参照頂きたい。

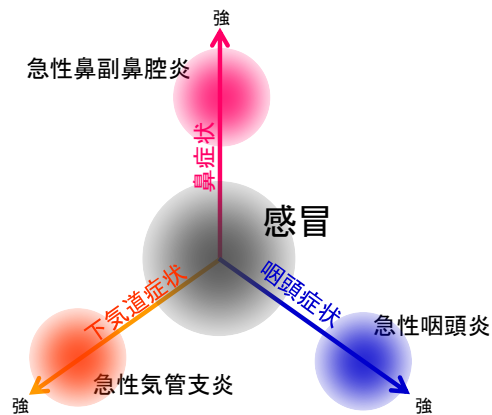
表 1. 急性気道感染症の病型分類 文献 2, 21 より改変

病型	鼻汁・鼻閉	咽頭痛	咳・痰
感冒	△	△	△
急性鼻副鼻腔炎	◎	×	×
急性咽頭炎	×	◎	×
急性気管支炎	×	×	◎

◎は主要症状 △は際立っていない程度で他症状と併存 ×は症状なし～軽度

<sup>注5</sup>「急性気道感染症」内の4つの語句の定義としては、*Ann Intern Med.* 2016;164:425-34.における Acute Bronchitis、Pharyngitis、Acute Rhinosinusitis、Common Cold の定義を準用した。

図 2. 急性気道感染症の病型分類のイメージ



## (i) 感冒

発熱の有無は問わず、鼻症状（鼻汁、鼻閉）、咽頭症状（咽頭痛）、下気道症状（咳、痰）の3系統の症状が「同時に」、「同程度」存在する病態（表1）を有するウイルス性の急性気道感染症を、本手引きでは感冒に分類する。すなわち、非特異的上気道炎や普通感冒と表記される病態についても、本手引きでは、感冒と分類する。

感冒の自然経過は、典型的には、まず微熱や倦怠感、咽頭痛を生じ、続いて鼻汁や鼻閉、その後に咳や痰が出てくるようになり、発症から3日目前後を症状のピークとして、7～10日間で軽快していくと指摘されている<sup>23</sup>。感冒では、咳は3週間ほど続くこともあるが、持続する咳が必ずしも抗菌薬を要するような細菌感染の合併を示唆するとは限らないことが指摘されている<sup>23</sup>。一方、通常 of 自然経過から外れて症状が進行性に悪化する場合や、一旦軽快傾向にあった症状が再増悪した場合には、二次的な細菌感染症が合併している場合があるとも指摘されている<sup>21</sup>。

なお、抗ウイルス薬の適応がありうるインフルエンザについては、高熱、筋肉痛、関節痛といった全身症状が比較的強く、咳が出る頻度が高いことに加えて、感冒と比較して発症後早期から咳が出ることが多く、また、鑑別に迷う場合には検査として迅速診断キットも使用可能となっている<sup>22, 24, 25</sup>。

COVID-19 に関しては、咽頭痛、日中・鼻閉といった上気道症状に加え、倦怠感、発熱、筋肉痛といった全身症状を生じることが多い。インフルエンザに類似しており、臨床症状のみから両者を鑑別することは困難であることから、地域の流行状況によっては、発熱や呼吸器症状を呈する患者を診る場合、インフルエンザと両方の可能性を考慮し、同時に検査する場合もあると考えられる。COVID-19 を疑う患者、もしくは COVID-19 と診断した患者の診療の詳細については、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部が発出している「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き」の最新版を参考にされたい。

## (ii) 急性鼻副鼻腔炎

発熱の有無を問わず、くしゃみ、鼻汁、鼻閉を主症状とする病態を有する急性気道感

染症を、本手引きでは、急性鼻副鼻腔炎に分類する。副鼻腔炎はほとんどの場合、鼻腔内の炎症を伴っていること、また、鼻炎症状が先行することから、最近では副鼻腔炎の代わりに鼻副鼻腔炎と呼ぶことが多いとされている<sup>26</sup>。

急性ウイルス性上気道感染症のうち、急性細菌性鼻副鼻腔炎を合併する症例は2%未満と報告されている<sup>27, 28</sup>。鼻汁の色だけではウイルス感染症と細菌感染症との区別はできないとされる<sup>29</sup>が、症状が二峰性に悪化する場合には細菌感染症を疑う必要があるとも指摘されている<sup>23, 30</sup>。

### (iii) 急性咽頭炎

喉の痛みを主症状とする病態を有する急性気道感染症を、本手引きでは、急性咽頭炎に分類する。なお、本手引きでは、急性扁桃炎は、急性咽頭炎に含まれることとする。このような病態を有する症例の大部分の原因微生物はウイルスであり、抗菌薬の適応のあるA群β溶血性連鎖球菌（GAS）による症例は成人においては全体の10%程度と報告されている<sup>17, 31, 32</sup>が、その一方で、日本で行われた研究では、20～59歳の急性扁桃炎患者の約30%<sup>33</sup>、小児の急性咽頭炎患者の約17%<sup>34</sup>がGAS陽性であったとも報告されている。一般的にGASによる急性咽頭炎は、学童期の小児で頻度が高く、乳幼児では比較的稀であるとされる<sup>17, 31, 35</sup>が、咽頭培養から検出されるGASのすべてが急性咽頭炎の起原微生物ではなく、無症状の小児の20%以上にGAS保菌が認められうるとも報告されている<sup>36</sup>。近年、GAS以外のC群やG群β溶血性連鎖球菌や*Fusobacterium*属も急性咽頭炎・扁桃炎の原因になる可能性が欧米の調査では指摘されているが、日本での疫学的な調査は少ないとされている<sup>37-45</sup>。

GASによる咽頭炎の可能性を判断する基準としては、Centorの基準又はその基準に年齢補正を追加したMclsaacの基準（表2）が知られている<sup>46, 47</sup>。Centorの基準及びMclsaacの基準の点数に応じた迅速抗原検査や抗菌薬投与の推奨は様々<sup>17, 21, 48, 49</sup>であるが、ACP/CDC及びESCMIDの指針では、Centorの基準2点以下ではGAS迅速抗原検査は不要と指摘されている<sup>21, 48</sup>。ただし、GASを原因とする咽頭炎患者への最近の暴露歴がある<sup>50</sup>など、他にGASによる感染を疑う根拠があれば、合計点が2点以下でも迅速抗原検査を考慮してもよいと考えられている。抗菌薬処方を迅速抗原検査又は培養検査でGASが検出された場合のみに限ると、不要な抗菌薬使用を減らすことができ<sup>46</sup>、費用対効果も高いこと<sup>51</sup>が報告されている。

一方、小児ではCentorの基準で最も高い4点の陽性率ですら68%であったと報告されており<sup>52</sup>、Centorの基準やMclsaacの基準の点数のみで小児の急性咽頭炎の原因微生物がGASであると判断した場合には過剰診断に繋がる可能性があることから、より正確な診断のために検査診断が必要になる。

**表 2. Mclsaac の基準** 文献46, 47より作成

・発熱 38°C以上	1点
・咳がない	1点
・圧痛を伴う前頸部リンパ節腫脹	1点



・白苔を伴う扁桃腺炎	1点
・年齢：3～14歳	+1点、15～44歳 0点、45歳～ -1点

急性咽頭炎の鑑別診断としては、EBウイルス（EBV）、サイトメガロウイルス（CMV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、風疹ウイルス、トキソプラズマを原因微生物とする伝染性単核症があるが、伝染性単核症の患者では、前述の Centor の基準や McIsaac の基準で容易に高得点になるため、これらの基準を用いても伝染性単核症の鑑別ができないと指摘されている<sup>53</sup>。ただし、GAS による咽頭炎では前頸部リンパ節が腫脹するが、伝染性単核症では耳介後部や後頸部リンパ節の腫脹や脾腫が比較的特異性の高い所見であり<sup>54</sup>、また、血液検査でリンパ球分画が 35%以上あれば、伝染性単核症の可能性が高くなることも報告されている<sup>55</sup>。

咽頭痛を訴える患者では、急性喉頭蓋炎、深頸部膿瘍（扁桃周囲膿瘍、咽後膿瘍、Ludwig アンギーナ等）、Lemierre 症候群等の命に関わる疾病が原因である可能性もあることから、人生最悪の喉の痛み、開口障害、唾を飲み込めない（流涎）、Tripod Position（三脚のような姿勢）、吸気性喘鳴（Stridor）といった Red Flag（危険症候）<sup>注6</sup>があればこれらの疾病を疑い、緊急気道確保ができる体制を整えるべきと指摘されている<sup>56, 57</sup>。特に小児の場合は、口腔内の診察や、採血、レントゲン撮影などにより啼泣させることにより気道閉塞症状が急速に増悪する可能性があることから、これらの疾病を疑った場合には、患者を刺激するような診察、検査は避け、楽な姿勢のまま、安全に気道確保できる施設へと速やかに搬送することが重要と考えられている<sup>49</sup>。さらに、嚥下痛が乏しい場合や、咽頭や扁桃の炎症所見を伴っていないにもかかわらず咽頭痛を訴える場合は、頸部への放散痛としての「喉の痛み」の可能性があり、急性心筋梗塞、くも膜下出血、頸動脈解離、椎骨動脈解離等を考慮する必要があると指摘されている<sup>56, 57</sup>。

#### (iv) 急性気管支炎

発熱や痰の有無を問わず、咳を主症状とする病態を有する急性気道感染症を、本手引きでは急性気管支炎に分類する。急性気道感染症による咳は 2～3 週間続くことも少なくなく、平均 17.8 日間<sup>注7</sup>持続すると報告されている<sup>58</sup>。

急性気管支炎の原因微生物は、ウイルスが 90%以上を占め、残りの 5%～10%は百日咳菌、マイコプラズマ、クラミジア・ニューモニエであると指摘されている<sup>21, 59</sup>が、膿性喀痰や喀痰の色の変化では、細菌性であるかの判断はできないと指摘されている<sup>21</sup>。なお、基礎疾患がない 70 歳未満の成人では、バイタルサイン(生命兆候)の異常（体温 38°C以上、脈拍 100 回/分以上、呼吸数 24 回/分以上）及び胸部聴診所見の異常がなければ、通常、胸部レントゲン撮影は不要と指摘されている<sup>21</sup>。

百日咳については、特異的な臨床症状はないことから、臨床症状のみで診断することは困難とされる<sup>60</sup>が、咳の後の嘔吐や吸気時の笛声（inspiratory whoop）があれば百日咳の可能性が若干高くなることが報告されている<sup>60</sup>。また、百日咳の血清診断（抗 PT 抗

<sup>注6</sup> Red Flag(レッドフラッグ、危険症候)とは、診療を進める上において見過ごしてはならない症候をいう。

<sup>注7</sup> 研究によって 15.3～28.6 日間と幅がある。

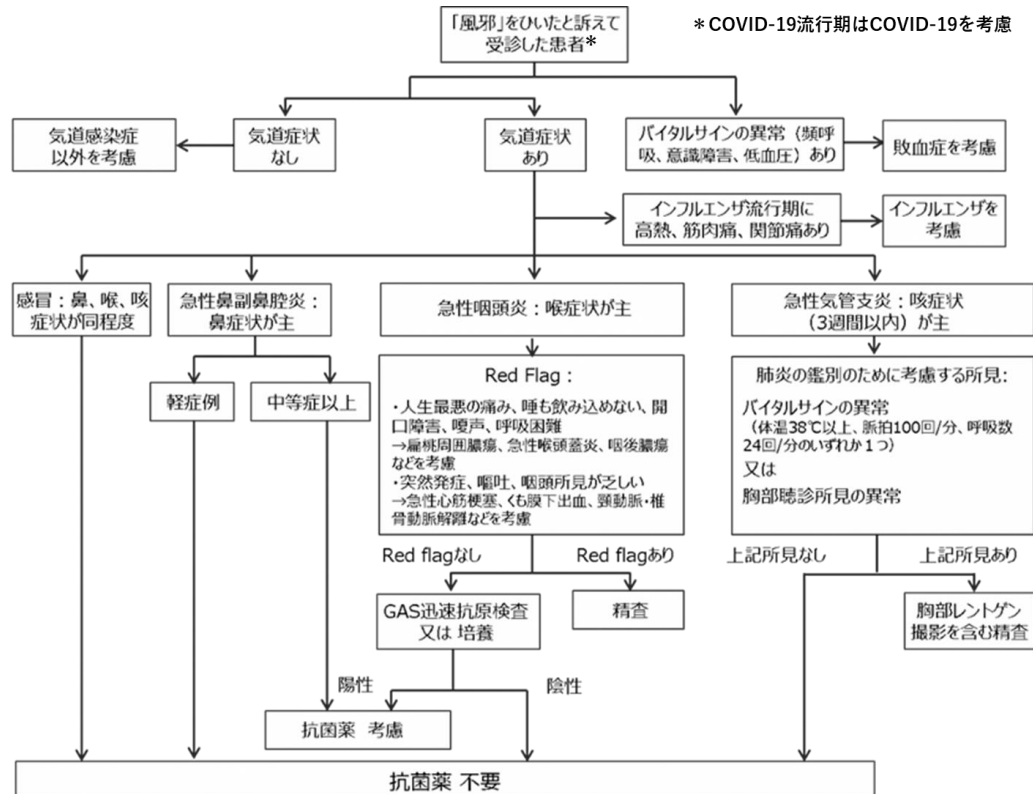
体)は、迅速性に欠けるため、臨床現場では使いにくいとされる<sup>61, 62</sup>が、2016年11月に保険収載された後鼻腔ぬぐい液のLAMP (Loop-mediated isothermal amplification)法による百日咳菌の核酸検出法では、リアルタイムPCR法を参照基準にした場合の感度は76.2%~96.6%、特異度は94.1%~99.5%であることが報告されている<sup>63, 64</sup>。これらのことから、流行状況に応じて、強い咳が長引く場合や、百日咳の患者への接触後に感冒症状が生じた場合には、百日咳に対する臨床検査を考慮する必要がある。

その他に鑑別が必要な疾患としては、結核が挙げられる。咳が2~3週間以上続く場合、日本では未だ罹患率の高い結核の可能性を考慮する必要がある。

なお、小児の場合、2週間以上湿性咳が遷延し改善しない症例については、抗菌薬の適応のある急性鼻副鼻腔炎の可能性があること<sup>30</sup>、また、マイコプラズマに感染した学童期の小児のうち10%は肺炎に移行する可能性があることが指摘されている<sup>16</sup>。さらに、日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会の指針では、1歳以上の小児において1週間以上続く咳の鑑別として、特徴的な「吸気性笛声」「発作性の連続性の咳こみ」「咳こみ後の嘔吐」「息詰まり感、呼吸困難」のうち1つ以上を有する症例を臨床的百日咳と定義されており<sup>65</sup>、患者を経時的に診るという視点が重要である。

以上の急性気道感染症の診断の流れをまとめると図3のようになる。

図3. 急性気道感染症の診断及び治療の手順



※本図は診療手順の目安として作成されたものであり、実際の診療では診察した医師の判断が優先される。

(4) 治療方法

(i) 感冒

・感冒に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

日本呼吸器学会、日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会及び ACP/CDC の指針では、感冒はウイルスによって引き起こされる病態であることから、抗菌薬投与は推奨しないとされている<sup>2,21,65</sup>。また、感冒に抗菌薬を処方しても治癒が早くなることはなく、成人では抗菌薬による副作用（嘔吐、下痢、皮疹など）が偽薬群（プラセボ群）と比べて 2.62 倍（95%信頼区間 1.32 倍～5.18 倍）多く発生することが報告されている<sup>66</sup>。

このようなことから、本手引きでは、感冒に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

(ii) 急性鼻副鼻腔炎

・成人では、軽症<sup>\*1</sup>の急性鼻副鼻腔炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

・成人では、中等症又は重症<sup>\*1</sup>の急性鼻副鼻腔炎に対してのみ、以下の抗菌薬投与を検討することを推奨する。

（成人における基本） アモキシシリン 5～7 日間経口投与

・学童期以降の小児では、急性鼻副鼻腔炎に対しては、遷延性又は重症の場合<sup>\*2</sup>を除き、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

・学童期以降の小児の急性鼻副鼻腔炎に対して、遷延性又は重症の場合<sup>\*2</sup>には、抗菌薬投与を検討することを推奨する。

（小児における基本） アモキシシリン 7～10 日間経口投与

※1：重症度については、表 3 を元に分類を行うこととする。

※2：具体的には表 4 を参照。

表 3. 急性鼻副鼻腔炎の重症度分類 文献 67, 68 より作成

		なし	軽度/少量	中等以上
臨床症状	鼻漏	0	1	2
	顔面痛・前頭部痛	0	1	2
鼻腔所見	鼻汁・後鼻漏	0 (漿液性)	2 (粘膿性少量)	4 (粘液性中等量以上)

軽症：1～3点、中等症：4～6点、重症：7～8点

表 4. 小児の急性鼻副鼻腔炎に係る判定基準 文献 69 より作成

以下のいずれかに当てはまる場合、遷延性又は重症と判定する。

1. 10日間以上続く鼻汁・後鼻漏や日中の咳を認めるもの。
2. 39°C以上の発熱と膿性鼻汁が少なくとも3日以上続き重症感のあるもの。
3. 感冒に引き続き、1週間後に再度の発熱や日中の鼻汁・咳の増悪が見られるもの。

急性鼻副鼻腔炎に関しては、細菌性鼻副鼻腔炎が疑わしい場合でも、抗菌薬投与の有無に関わらず、1週間後には約半数が、2週間後には約7割の患者が治癒することが報告されている<sup>70</sup>。また、抗菌薬投与群では偽薬群（プラセボ群）に比べて7～14日目に治癒する割合は高くなるものの、副作用（嘔吐、下痢、腹痛）の発生割合も高く、抗菌薬投与は欠点が利点を上回る可能性があることが報告されている<sup>70</sup>。同様に、鼻炎症状が10日間未満の急性鼻炎では、鼻汁が膿性であるか否かに関わらず、抗菌薬の効果は偽薬群（プラセボ群）よりも優れているとは言えず、副作用の発生は1.46倍（95%信頼区間1.10倍～1.94倍）多くなると報告されている<sup>66</sup>。

ACP/CDCの指針では、急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬の適応は、症状が10日間を超える場合や重症例の場合（39°C以上の発熱がある場合、膿性鼻汁や顔面痛が3日間以上続く場合）、典型的なウイルス性疾患で症状が5日間以上続き、一度軽快してから悪化した場合に限定されている<sup>21</sup>。日本鼻科学会やJAID/JSCの指針でも、表2に示す軽症例（1～3点の症例）では抗菌薬を投与せずに経過観察することが推奨されている<sup>49, 67, 68</sup>。

このようなことから、本手引きでは、成人では、軽症の急性鼻副鼻腔炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

また、米國小児科学会の指針では、小児の急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬の適応を、表4に示す①10日間以上続く鼻汁・後鼻漏や日中の咳を認めるもの、②39°C以上の発熱と膿性鼻汁が少なくとも3日以上続き重症感のあるもの、③感冒に引き続き、約1週間後に再度の発熱や日中の鼻汁・咳の増悪が見られるものと定められており、それ以外の状況では抗菌薬投与を行わずに経過観察することが推奨されている<sup>69</sup>。

このことから、本手引きでは、小児では、急性鼻副鼻腔炎に対しては、原則抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

急性鼻副鼻腔炎の抗菌薬治療において、アモキシシリン及びクラバン酸/アモキシシリンより、セファロスポリン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬の方が、治療効果が上回ることを示した系統的レビューや無作為化比較試験は存在しないとされる<sup>70, 71</sup>が、米国耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会やACP/CDCの指針では、中等症以上の急性鼻副鼻腔炎で抗菌薬の適応がある場合には、安全性や有効性、費用、対象とする細菌の種類の狭さからアモキシシリンが第一選択薬として推奨されており<sup>21, 71</sup>、同指針では、その時の用量等は、アモキシシリン1回500mg<sup>注8</sup>を1日3回5～7日間経口投与とされている<sup>21</sup>。また、同指針では、耐性菌である危険性が高い症例や一次治療不応例ではクラバン酸/アモキシシリンを選択することとされており、この時の用量等は、クラバン酸/アモキシシリン1回375mgとアモキシシリン1回250mgを、1日3回5～7日間経口投与する

<sup>注8</sup> 本手引きでは、薬剤の用量について、製剤量ではなく成分量（力価）で示した。

ことが示されている<sup>21</sup>。

抗菌薬を用いる治療期間については、従来は 10～14 日間が推奨されてきた<sup>64</sup>が、近年の研究では、短期間（3～7日間）の治療は長期間（6～10日間）の治療に対して有効性は劣らず、更に、5日間治療と10日間治療を比較した場合、有効性は同等で、副作用は5日間治療の方が少ないことが報告されている<sup>72</sup>。

日本では、アモキシシリンの鼻副鼻腔炎に対する効能・効果は薬事承認されていないが、社会保険診療報酬支払基金の診療情報提供事例において、原則として、「アモキシシリン水和物【経口】を「急性副鼻腔炎」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める」ことが示されている。また、添付文書では、急性副鼻腔炎に対して設定されたものではないが、アモキシシリンの用法・用量は、ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症に対して、成人では、「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。」とされている。

このようなことから、本手引きでは、成人に関して、表 3 に示す中等症又は重症の急性鼻副鼻腔炎に対してのみ、抗菌薬投与を検討することを推奨することとし、その際には、アモキシシリンを第一選択薬として 5～7 日間経口投与することとする。

海外の指針では、成人でβ-ラクタム系抗菌薬（ペニシリン系抗菌薬、セファロsporin系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬及びペネム系抗菌薬）にアレルギーがある場合には、テトラサイクリン系抗菌薬やフルオロキノロン系抗菌薬を投与することが推奨されている<sup>31, 73</sup>が、日本では、細菌性鼻副鼻腔炎の主要な原因微生物である肺炎球菌のテトラサイクリン系抗菌薬に対する耐性率が高いことが報告されており<sup>73</sup>、このような症例については専門医に相談することも考慮する必要がある。

小児の用法・用量については、添付文書では「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。」と記載されている。また、各学会の指針では、急性鼻副鼻腔炎に対して抗菌薬を用いる場合、アモキシシリンが第一選択薬として推奨されている<sup>49, 67, 69</sup>。

このようなことから、本手引きでは、小児の急性鼻副鼻腔炎に対して、表 4 に示す遷延性又は重症の場合には、抗菌薬投与を検討することを推奨することとし、その際には、アモキシシリンを第一選択薬として 7～10 日間経口投与することとする。

### (iii) 急性咽頭炎

- ・迅速抗原検査又は培養検査で A 群β溶血性連鎖球菌（GAS）が検出されていない急性咽頭炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。
- ・迅速抗原検査又は培養検査で GAS が検出された急性咽頭炎に対して抗菌薬を投与する場合には、以下の抗菌薬投与を検討することを推奨する。  
（成人・小児における基本）アモキシシリン 10 日間経口投与

急性咽頭炎に関しては、ACP/CDC 及び IDSA の指針では、急性咽頭炎の多くはウイルスによって引き起こされる病態であることから、迅速抗原検査又は培養検査で A 群β溶

血性連鎖球菌（GAS）が検出されていない急性咽頭炎に対しては、抗菌薬投与は推奨しないとされている<sup>17, 21</sup>。なお *Fusobacterium* 属などの嫌気性菌、C 群又は G 群  $\beta$  溶血性連鎖球菌の関与する急性咽頭炎に対して抗菌薬を投与すべきか否かについては一致した見解がない<sup>注9</sup>とされている<sup>57, 74</sup>。

これらのことから、本手引きでは、迅速抗原検査又は培養検査で GAS が検出されていない急性咽頭炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

成人の GAS による急性咽頭炎に対する治療として、セファロスポリン系抗菌薬投与群とペニシリン系抗菌薬投与群とを比較した研究では、症状軽快について統計学的有意差はないこと（オッズ比 0.78 倍 95%信頼区間 0.60 倍～1.01 倍）が報告されている<sup>75</sup>。また、臨床的に再度増悪する症例については、セファロスポリン系抗菌薬投与群の方が統計的に有意に少なかった（オッズ比 0.42 倍 95%信頼区間 0.20 倍～0.88 倍）ものの、治療必要数（NNT）<sup>注10</sup>は 33 と絶対リスク差は大きくないことが報告されている<sup>75</sup>。これらの安全性、有効性及び抗菌薬としての狭域性等も踏まえ、各学会の指針ではペニシリン系抗菌薬が第一選択薬として推奨されている<sup>17, 21, 49</sup>。アモキシシリンの添付文書では「1 回 250mg を 1 日 3～4 回経口投与する。ただし、年齢、体重、症状等に応じて適宜増減する。」と記載されている。なお、各学会の指針では、GAS による急性咽頭炎の場合の用量はアモキシシリン 1 回 1,000 mg を 1 日 1 回又は 1 回 500mg を 1 日 2 回とされている<sup>17, 21</sup>。治療期間については、短期間治療の有効性を支持する科学的知見は乏しく、欧米の学会の指針では 10 日間の治療が推奨されている<sup>17, 48</sup>。

IDSA の指針では、軽症のペニシリンアレルギーがある場合には、経口第 1 世代セファロスポリン系抗菌薬のセファレキシンが、重症のペニシリンアレルギー（アナフィラキシーや重症薬疹の既往）がある場合には、クリンダマイシンが推奨されている<sup>17</sup>。日本では、セファレキシン及びクリンダマイシンは咽頭炎を適応症として薬事承認されており、それぞれの薬剤について、「通常、成人及び体重 20kg 以上の小児にはセファレキシンとして 1 回 250mg（力価）を 6 時間ごとに経口投与する。重症の場合や分離菌の感受性が比較的低い症例には 1 回 500mg（力価）を 6 時間ごとに経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。」、また、「通常、成人はクリンダマイシン塩酸塩として 1 回 150mg（力価）を 6 時間ごとに経口投与、重症感染症には 1 回 300mg（力価）を 8 時間ごとに経口投与する。小児には体重 1 kg につき、1 日量 15mg（力価）を 3～4 回に分けて経口投与、重症感染症には体重 1 kg につき 1 日量 20mg（力価）を 3～4 回に分けて経口投与する。ただし、年齢、体重、症状等に応じて適宜増減する。」とされている。なお、IDSA の指針では、軽症のペニシリンアレルギーがある場合にセファレキシンは 1 回 500mg を 1 日 2 回が、重症のペニシリンアレルギーがある場合にクリンダマイシンは 1 回 300mg 1 日 3 回が推奨されている<sup>17</sup>。

このようなことから、本手引きでは、迅速抗原検査又は培養検査で GAS が検出された急性咽頭炎に対して抗菌薬投与を検討することを推奨することとし、その際には、アモ

<sup>注9</sup> C 群又は G 群  $\beta$  溶血性連鎖球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症（疑いを含む）についてはこの限りではないとされている。

<sup>注10</sup> 治療必要数（NNT）とは：一つの結果が起こるのを防ぐために必要な治療を受ける患者数のこと。

キシシリンを 10 日間経口投与することとする。

小児についても、日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会の指針では、GAS による急性咽頭炎に対してはアモキシシリンが第一選択抗菌薬とされており、10 日間の治療期間が推奨されている<sup>65</sup>。小児の GAS 咽頭炎に対する抗菌薬として、ペニシリン系抗菌薬 10 日間（対照群）とペニシリン系抗菌薬以外の抗菌薬 4～6 日（短期治療群）の治療を比較した研究によると、短期治療群で症状消失は有意に早いものの再燃率は高かったことが報告されている<sup>76</sup>。また、この研究では、副作用についてはペニシリン系抗菌薬群の方が少なく、リウマチ熱・腎炎の合併率については有意な差はなかったと報告されている<sup>77</sup>。アモキシシリン 10 日間及びセファロスポリン系抗菌薬 5 日間を用いた、GAS による急性咽頭炎後の除菌率及び再発率を比較した日本における研究によると、除菌率は有意にアモキシシリン治療群で高く（アモキシシリン治療群 91.7%、セファロスポリン系抗菌薬治療群 82.0%、 $p=0.01$ ）、再発率に差はなかったことが報告されている<sup>79</sup>。

このようなことから、本手引きでは、小児においても、迅速抗原検査又は培養検査で GAS が検出された急性咽頭炎に対して抗菌薬投与を検討することを推奨することとし、その際には、アモキシシリンを 10 日間経口投与することとする。

なお、前述のように、急性咽頭炎の鑑別診断については、緊急度・重症度が高い疾患を含めて多岐に渡るため、急性咽頭炎を疑った時には GAS による急性咽頭炎のみを念頭に置かないように注意する必要があるとあり、また、遷延する咽頭炎の症例については専門医への相談も考慮する必要があると考えられる。

#### (iv) 急性気管支炎

・慢性呼吸器疾患等の基礎疾患や合併症のない成人の急性気管支炎（百日咳を除く）に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。

急性気管支炎に関しては、一律の抗菌薬使用には利点が少なく、利点よりも副作用の危険性が上回ることが報告されており<sup>78</sup>、JAID/JSC 及び ACP/CDC の指針でも、慢性呼吸器疾患等の基礎疾患や合併症のない急性気管支炎の患者に対する抗菌薬投与は基本的には推奨されていない<sup>21, 59</sup>。また、成人の肺炎を伴わないマイコプラズマによる急性気管支炎に対する抗菌薬治療については、その必要性を支持する根拠に乏しいと指摘されている<sup>21, 59</sup>。

このようなことから、本手引きでは、成人の百日咳を除く急性気管支炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。ただし、前述のように、学童期の小児については、肺炎への移行の可能性も考慮して、患者を経時的に診るという視点が重要である。特に、小児のマイコプラズマに対するマクロライド系抗菌薬投与については各指針で推奨されており<sup>14, 65, 80</sup>、マイコプラズマやクラミジア・ニューモニエに関連して数週間遷延する咳又は難治性の咳についてはマクロライド系抗菌薬の有用性が報告されている<sup>80, 81</sup>。ただし、慢性呼吸器疾患や合併症のある成人で、発熱、膿性痰を認める場合は、喀痰のグラム染色を実施して細菌感染の有無を確認し、グラム染色所見で細菌感染が疑わ

れる場合には抗菌薬を投与することが望ましい。

百日咳については、カタル期（発症から 2 週間程度）を過ぎてからの治療は自覚症状の改善には寄与しないが、1 歳以上では発症から 3 週間以内の治療は周囲への感染の防止には寄与しうることが指摘されている<sup>59, 82</sup>。JAID/JSC 及び CDC の指針では、百日咳に対してはマクロライド系抗菌薬が第一選択薬とされており、成人に対する治療期間については、アジスロマイシンは初日 500 mg、2 日目以降 250 mg/日で計 5 日間の投薬、又はアジスロマイシン 1 回 500 mg を 1 日 1 回経口投与、計 3 日間が標準的とされている<sup>59, 82, 83</sup>。ただし、添付文書では、小児用クラリスロマイシンとエリスロマイシンについては百日咳が適応症として含まれている一方で、アジスロマイシンについては百日咳が適応症には含まれていないが、保険審査上は認められる<sup>84</sup>。この時のエリスロマイシンの用法・用量は、「通常、成人にはエリスロマイシンとして 1 日 800~1,200 mg（力価）を 4~6 回に分割経口投与する。小児には 1 日体重 1kg あたり 25~50 mg（力価）を 4~6 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。ただし、小児用量は成人量を上限とする。」とされている。

#### (5) 患者・家族への説明

急性気道感染症の診療における患者への説明で重要な要素としては表 5 のようなものが示されている<sup>85-87</sup>。これらの要素をふまえた保健指導を行う訓練を受けた医師は、受けなかった医師と比べて、有害事象を増やすことなく、抗菌薬の処方を 30%~50%減らすことができたことが報告されている<sup>86, 87</sup>。

**表 5. 急性気道感染症の診療における患者への説明で重要な要素** 文献 85-87 から作成

<p>1) 情報の収集</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者の心配事や期待することを引き出す。</li> <li>・抗菌薬についての意見を積極的に尋ねる。</li> </ul> <p>2) 適切な情報の提供</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重要な情報を提供する。           <ul style="list-style-type: none"> <li>－ 急性気管支炎の場合、咳は 4 週間程度続くことがある。</li> <li>－ 急性気道感染症の大部分は自然軽快する。</li> <li>－ 身体が病原体に対して戦うが、良くなるまでには時間がかかる。</li> </ul> </li> <li>・抗菌薬に関する正しい情報を提供する。</li> <li>・十分な栄養、水分をとり、ゆっくり休むことが大切である。</li> </ul> <p>3) まとめ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・これまでのやりとりをまとめて、情報の理解を確認する。</li> <li>・注意すべき症状や、どのような時に再受診すべきかについての具体的な指示を行う。</li> </ul>
---

患者及び家族への説明の際、「ウイルス感染症です。特に有効な治療はありません」、「抗菌薬は必要ありません」という否定的な説明のみでは不満を抱かれやすい<sup>88, 89</sup>が、その一方で、例えば「症状をやわらげる薬を出しておきますね」「暖かい飲み物を飲むと



鼻づまりがラクになりますよ」といった肯定的な説明は受け入れられやすいことが指摘されている<sup>90</sup>。肯定的な説明のみを行った場合、否定的な説明のみ行った場合、両方の説明を行った場合の三者を比較すると、両方の説明を行ったほうが抗菌薬の処方は少なく、患者の満足度も高かったということが報告されている<sup>90</sup>。否定的な説明だけでなく、肯定的な説明を行うことが患者の満足度を損なわずに抗菌薬処方を減らし、良好な医師－患者関係の維持・確立にもつながると考えられている<sup>90</sup>。

また、近年、急性気道感染症における抗菌薬使用削減のための戦略として、Delayed Antibiotics Prescription (DAP：抗菌薬の延期処方)に関する科学的知見が集まってきている<sup>注11</sup>。初診時に抗菌薬投与の明らかな適応がない急性気道感染症の患者に対して、その場で抗菌薬を処方するのではなく、その後の経過が思わしくない場合にのみ抗菌薬を投与すると、合併症や副作用、予期しない受診などの好ましくない転帰を増やすことなく抗菌薬処方を減らすことができることが報告されている<sup>91-93</sup>。

例えば、感冒は、微熱や倦怠感、咽頭痛等から始まり、1～2日遅れて鼻汁や鼻閉、咳、痰を呈し、3日目前後に症状は最大となり、7～10日にかけて徐々に軽快していくという自然経過を示す<sup>13</sup>が、一度軽快に向かったものが、再度悪化するような二峰性の悪化が見られた場合には、細菌感染の合併を考慮することが重要と指摘されている<sup>56,57</sup>。

このように、初診時に抗菌薬投与の明らかな適応がない場合には、経過が思わしくない場合の具体的な再診の指示について患者に伝えておくことが重要である。

#### 【医師から患者への説明例：感冒の場合】

あなたの「風邪」は、診察した結果、ウイルスによる「感冒」だと思います。つまり、今のところ、抗生物質（抗菌薬）が効かない「感冒」のタイプのようなようです。症状を和らげるような薬をお出ししておきます。こういう場合はゆっくり休むのが一番の薬です。

普通、最初の2～3日が症状のピークで、あとは1週間から10日間かけてだんだんと良くなっていくと思います。

ただし、色々な病気の最初の症状が一見「風邪」のように見えることがあります。また、数百人に1人くらいの割合で「風邪」の後に肺炎や副鼻腔炎など、バイ菌による感染が後から出てくることが知られています。

3日以上たっても症状が良くなってこない、あるいはだんだん悪くなっていくような場合や、食事や水分がとれなくなった場合は、血液検査をしたりレントゲン撮ったりする必要がでてきますので、もう一度受診するようにしてください。

#### 【医師から患者への説明例：急性鼻副鼻腔炎疑いの場合】

あなたの「風邪」は、鼻の症状が強い「急性鼻副鼻腔炎」のようですが、今のところ、抗生物質（抗菌薬）が必要な状態ではなさそうです。抗生物質により吐き気や下痢、アレルギーなどの副作用が起こることもあり、抗生物質の使用の利点が少なく、抗生物質の使用の利点よりも副作用のリスクが上回ることから、今の状態だと使わない方がよいと思います。症状を和らげるような薬をお出ししておきます。

<sup>注11</sup> 参考資料(2)を参照のこと。

一般的には、最初の2～3日が症状のピークで、あとは1週間から10日間かけてだんだんと良くなっていくと思います。

今後、目の下やおでこの辺りの痛みが強くなってきたり、高い熱が出てきたり、いったん治まりかけた症状が再度悪化するような場合は抗生物質の必要性を考えないといけないので、その時にはまた受診してください。

#### 【医師から患者への説明例：ウイルス性咽頭炎疑いの場合】

あなたの「風邪」は喉の症状が強い「急性咽頭炎」のようですが、症状からはおそらくウイルスによるものだと思いますので、抗生物質（抗菌薬）が効かないと思われます。抗生物質には吐き気や下痢、アレルギーなどの副作用が起こることもあり、抗生物質の使用の利点が少なく、抗生物質の使用の利点よりも副作用のリスクが上回ることから、今の状態だと使わない方が良いと思います。痛みを和らげる薬をお出ししておきます。

一般的には、最初の2～3日が症状のピークで、あとは1週間から10日間かけてだんだんと良くなっていくと思います。3日ほど様子を見て良くならなければまたいらしてください。

まず大丈夫だと思いますが、万が一、喉の痛みが強くなって水も飲み込めないような状態になったら診断を考え直す必要がありますので、すぐに受診してください。

#### 【医師から患者への説明例：急性気管支炎患者の場合】

あなたの「風邪」は咳が強い「急性気管支炎」のようです。熱はないですし、今のところ肺炎を疑うような症状もありません。実は、気管支炎には抗生物質（抗菌薬）はあまり効果がありません。抗生物質により吐き気や下痢、アレルギーなどの副作用が起こることもあり、抗生物質の使用の利点が少なく、抗生物質の使用の利点よりも副作用のリスクが上回ることから、今の状態だと使わない方が良いと思います。

咳を和らげるような薬をお出ししておきます。

残念ながら、このような場合の咳～3週間続くことが普通で、明日から急に良くなることはありません。咳が出ている間はつらいと思いますが、なんとか症状を抑えていきましょう。1週間後くらいに様子を見せて下さい。

もし眠れないほど咳が強くなったり、痰が増えて息苦しさを感じたり、熱が出てくるようなら肺炎を考えてレントゲン撮ったり、診断を見直す必要が出てくるので、その場合は1週間たっていなくても受診してください。

#### 【薬剤師から患者への説明例：抗菌薬が出ていない場合の対応例】

あなたの「風邪」には、医師による診察の結果、今のところ抗生物質（抗菌薬）は必要ないようです。むしろ、抗生物質の服用により、下痢等の副作用を生じることがあり、現時点では抗生物質の服用はお勧めできません。代わりに、症状を和らげるようなお薬が医師より処方されているのでお渡します。

ただし、色々な病気の最初の症状が「風邪」のように見えることがあります。

3日以上たっても症状が良くなってこない、あるいはだんだん悪くなるような場合や、食事や水分がとれなくなった場合は、もう一度医療機関を受診するようにしてください。

※抗菌薬の処方の有無に関わらず、処方意図を医師が薬剤師に正確に伝えることで、患者への服薬説明が確実になり、患者のアドヒアランスが向上すると考えられている<sup>94-95</sup>。このことから、患者の同意を得て、処方箋の備考欄又はお薬手帳に病名等を記載することが、医師から薬剤師に処方意図が伝わるためにも望ましい。

## 5. 急性下痢症

### (1) 急性下痢症とは

急性下痢症は、急性発症（発症から 14 日間以内）で、普段の排便回数よりも軟便又は水様便が 1 日 3 回以上増加している状態と定義されている<sup>96, 97</sup>。急性下痢症の 90% 以上は感染性、残りの 10% 程度は薬剤性、中毒性、虚血性、その他非感染性であり、全身性疾患の一症状として下痢を伴うこともあると指摘されている<sup>98</sup>。感染性の急性下痢症は、吐き気や嘔吐、腹痛、腹部膨満、発熱、血便、テネスマス（しぶり腹。便意が頻回に生じること）などを伴うことがある<sup>97</sup>が、急性感染性下痢症は、「胃腸炎」や「腸炎」などとも呼ばれることがあり、中には嘔吐症状が際立ち、下痢の症状が目立たない場合もあることが指摘されている<sup>97</sup>。

### (2) 急性下痢症の疫学

感染性胃腸炎の非流行期（2020 年 10 月）に行った厚生労働省の患者調査では、腸管感染症<sup>注12</sup>の 1 日当たりの外来受療率は 16（人口 10 万対）と報告している<sup>5</sup>。

急性下痢症の大部分はウイルス性であり<sup>100</sup>、冬季に流行するノロウイルスやロタウイルス等が代表例とされている<sup>99</sup>が、日本では 2011 年よりロタウイルスワクチンの任意接種が始まり、2020 年には定期接種となった。ワクチンの任意接種開始後、基幹定点からの届出によるサーベイランスではロタウイルスによる下痢症は減少傾向にあったが<sup>101</sup>、定期接種化以降は、さらに激減して稀な疾患となった<sup>102</sup>。

急性下痢症の原因となりうる細菌としては、非チフス性サルモネラ属菌、カンピロバクター、腸管出血性大腸菌、ビブリオが代表的であるとされる<sup>100</sup>が、海外からの帰国者の下痢症では腸管毒素原性大腸菌やカンピロバクターも多く、稀に赤痢菌やコレラ菌が検出されることもあること<sup>103</sup>、また、最近の抗菌薬投与歴がある場合にはクロストリディオイデス・ディフィシル腸炎を考慮する必要があること<sup>103</sup>も指摘されている。なお、腸チフス、パラチフスに関しては下痢を伴わないことが多いとされている<sup>104</sup>。

### (3) 急性下痢症の診断方法及び鑑別疾患

急性下痢症の原因推定のための重要な情報としては、発症時期、随伴症状（発熱、腹痛、血便の有無）、疑わしい摂食歴、最近の海外渡航歴、抗菌薬投与歴、免疫不全の有無、同じような症状の者との接触歴等が挙げられており<sup>100</sup>、特に嘔吐が目立つ場合には、ウイルス性の感染症や毒素による食中毒の可能性が高いと指摘されている<sup>105</sup>。集団発症の場合、ウイルス性では潜伏期間が 14 時間以上（通常 24～48 時間）、食中毒では 2～7 時間のことが多く、両者の鑑別に役立つと指摘されている<sup>105</sup>。

吐き気や嘔吐は、消化器疾患以外（急性心筋梗塞、頭蓋内病変、敗血症、電解質異常、薬剤性など）でも伴うことがあるとされており<sup>106, 107</sup>、急性胃腸炎の診断で入院した患者のうち約 3 割が腸管感染症以外の疾患であったとする報告もある<sup>108</sup>ことから、症状のみをもって「急性胃腸炎」と決めつけることは控える必要がある。

<sup>注12</sup> ICD10 コードにおいて A00～A09 をまとめたもの。

鑑別に際しては、下痢の性状（水様下痢と血性下痢のどちらであるか）及び下痢の重症度<sup>注13</sup>を考慮することが重要と指摘されている<sup>97</sup>。特に、日常生活に大きな支障のある重症の血性下痢で体温が 38°C 以上の場合や、動くことはできるが下痢のために活動が制限される中等症以上の水様下痢で海外（主に発展途上国）から帰国して約 1 週間以内の場合には、細菌性腸炎（腸チフス、サルモネラ腸炎、カンピロバクター腸炎、毒素原性大腸菌等）やアメーバ赤痢である可能性を考慮<sup>97, 109</sup>して、渡航医学や感染症の専門家に相談の上、検査と抗菌薬投与を含む治療を検討することが重要と指摘されている。

小児の場合でも、急性下痢症のほとんどがウイルスに起因すると指摘されている<sup>110</sup>。嘔吐で始まり、臍周囲の軽度から中等度の腹痛や圧痛がある、血便がなく水様下痢である、発熱がない（ないし微熱である）、激しい腹痛がない、家族や周囲の集団に同様の症状がある、といった場合には、ウイルス性の急性下痢症らしい症候であると指摘されている。一方で、血便が存在する場合には、腸管出血性大腸菌感染症などの細菌性腸炎の他、腸重積、メッケル憩室、上部消化管潰瘍など多くの疾患の鑑別が必要と指摘されている<sup>111, 112</sup>。

#### (i) ウイルスに起因する急性下痢症

ウイルスに起因する急性下痢症については、ロタウイルスの他に、成人ではノロウイルスが急性下痢症の代表的な原因微生物であると指摘されている<sup>100, 105</sup>。汚染された加熱不十分な二枚貝の摂食により感染することが有名であるが、ヒトからヒトへの感染も少なくないことが報告されている<sup>113</sup>。ノロウイルス感染症の潜伏期間は通常、半日～2 日程度であり、急な吐き気と嘔吐から始まることが多く、水様下痢の出現はそれよりもやや遅れると指摘されている<sup>114</sup>。嘔吐はほとんどの場合、約 1 日で治まり、下痢は多くの場合、2～3 日間で軽快するが、長い人では 7～10 日間続くこともあることが指摘されている<sup>115, 116</sup>。発熱は伴わないか、発熱があっても 2 日間以内のことが多い<sup>115</sup>ため、2 日間を超えて発熱が続く場合には単なるウイルス性の急性下痢症以外を考える必要があると指摘されている。

ノロウイルスについては、便の迅速抗原検査が保険収載されており<sup>注14</sup>、その検査キットの感度については、最近では 87.4%～93.1%まで改善したことが報告されている<sup>117-120</sup>。しかしながら、ノロウイルスの流行期に典型的な急性下痢症の患者全員に対して迅速抗原検査を行うことは、検査陰性でもノロウイルス感染症の可能性が否定できないことから、意義が低いと考えられている。感染対策の観点からは、原因は問わず、吐物や排泄物は感染性があるものとして対処することが重要であり、迅速抗原検査が陰性だからといって感染対策が疎かになることは避けなければならない。

なお、小児の場合には、ノロウイルスの迅速抗原検査の保険適応は 3 歳未満とされている。

<sup>注13</sup> 下痢の重症度：軽症は、日常生活に支障のないもの、中等症は、動くことはできるが日常生活に制限のあるもの、重症は日常生活に大きな支障のあるもの。

<sup>注14</sup> 保険適用は、2016 年 12 月現在、3 歳未満の患者、65 歳以上の患者、悪性腫瘍の診断が確定している患者、臓器移植後の患者、抗悪性腫瘍剤・免疫抑制剤又は免疫抑制効果のある薬剤を投与中の患者のいずれかに該当する場合に認められている。

(ii)細菌に起因する急性下痢症

細菌による急性下痢症では、ウイルス性による急性下痢症と比べて腹痛が強く、高熱（38°C以上）、血便や粘血便、テネスマス（しぶり腹）を伴いやすいとされるが、身体所見は下痢の原因究明には役立たないことが多いとされており、表6に示すような疑わしい食品の摂食歴及び潜伏期間が原因微生物を推定する上である程度は役に立つと指摘されている<sup>115, 121, 122</sup>。

成人の細菌による急性下痢症は自然軽快するものが多いため、軽症例を含めた急性下痢症の患者全員に検査を行い、原因微生物を特定する意義は小さいとされるが、その一方で、中等症～重症例や、長引く下痢、抗菌薬を投与する症例等では、原因微生物の検出を目的として便培養検査を行うことが望ましいことも指摘されている<sup>98</sup>。

小児でも便培養検査を急ぐ必要のある症例は少なく、検査の適応となる症例には、細菌性腸炎が疑われる症例で、激しい腹痛や血便を呈する者、腸管出血性大腸菌から溶血性尿毒症症候群（Hemolytic Uremic Syndrome；HUS）が疑われるもの、免疫不全者などが挙げられている<sup>123</sup>。

表 6. 感染性の急性下痢症及び食中毒の主な原因食品及び潜伏期間 文献 115, 121, 122 を参考に作成

	原因微生物	国内で報告されている主な原因食品	潜伏期間
毒素性	セレウス菌 <i>Bacillus cereus</i>	穀類及びその加工品（焼飯類、米飯類、麺類等）、複合調理食品（弁当類、調理パン）など	1～2時間
	黄色ブドウ球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	にぎりめし、寿司、肉・卵・乳などの調理加工品及び菓子類など	2～6時間
	ボツリヌス菌 <i>Clostridium botulinum</i>	缶詰、瓶詰、真空パック食品、レトルト類似品、いずしなど	18～36時間
	毒素原性大腸菌 Enterotoxigenic <i>E. coli</i>	特定の食品なし（途上国への旅行者に見られる旅行者下痢症の主要な原因菌）	12～72時間
非毒素性	ノロウイルス Norovirus	牡蠣などの二枚貝	12～48時間
	腸炎ビブリオ <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	魚介類（刺身、寿司、魚介加工品）	2～48時間
	エルシニア <i>Yersinia enterocolitica</i>	加工乳、汚染された水、生の豚肉から二次的に汚染された食品	2～144時間
	ウェルシュ菌 <i>Clostridium perfringens</i>	カレー、シチュー及びパーティ・旅館での複合調理食品	8～22時間
	サルモネラ属菌 <i>Salmonella</i> spp.	卵、食肉（牛レバー刺し、鶏肉）、うなぎ、すっぽんなど	12～48時間
	腸管出血性大腸菌 Enterohemorrhagic <i>E. coli</i>	生や加熱不十分な牛肉	1～7日間
	カンピロバクター <i>Campylobacter jejuni</i>	生や加熱不十分な鶏肉、バーベキュー・焼き肉、牛レバー刺し	2～7日間

#### (4) 治療方法

- ・ 急性下痢症に対しては、まずは水分摂取を励行した上で、基本的には対症療法のみ行うことを推奨する。

成人の急性下痢症では、ウイルス性、細菌性に関わらず自然軽快することが多く、脱水の予防を目的とした水分摂取の励行といった対症療法が重要と指摘されている<sup>97, 100</sup>。Vital Sign（生命兆候）や起立性低血圧の有無などにより、脱水の程度を評価し、補液の必要性を検討することや可能な限り経口で水分摂取を行うこと<sup>97, 100</sup>、経口での水分摂取に際しては、糖分、ナトリウム、カリウムなどの電解質を含んだ飲料を摂取することが重要と指摘されている。重度脱水の乳幼児や高齢者では、成分調整した経口補水液（Oral Rehydration Solution: ORS）が推奨されているが、成人では、塩分含有量が少ない飲料の場合は適宜塩分摂取も必要とされるものの、多くの場合、果物ジュースやスポーツドリンク等の摂取で十分とされている<sup>97, 124</sup>。

JAID/JSC、ACGの指針では、重症例又は海外渡航歴のある帰国者の急性下痢症（渡航者下痢症）である場合を除いて抗菌薬投与は推奨されておらず<sup>97, 100</sup>、JAID/JSCの指針では、以下の場合には抗菌薬投与を考慮することとされている<sup>100</sup>。

- ・ 血圧の低下、悪寒戦慄など菌血症が疑われる場合
- ・ 重度の下痢による脱水やショック状態などで入院加療が必要な場合
- ・ 菌血症のリスクが高い場合（CD4陽性リンパ球数が低値のHIV感染症、ステロイド・免疫抑制剤投与中など細胞性免疫不全者等）
- ・ 合併症のリスクが高い場合（50歳以上、人工血管・人工弁・人工関節等）
- ・ 渡航者下痢症

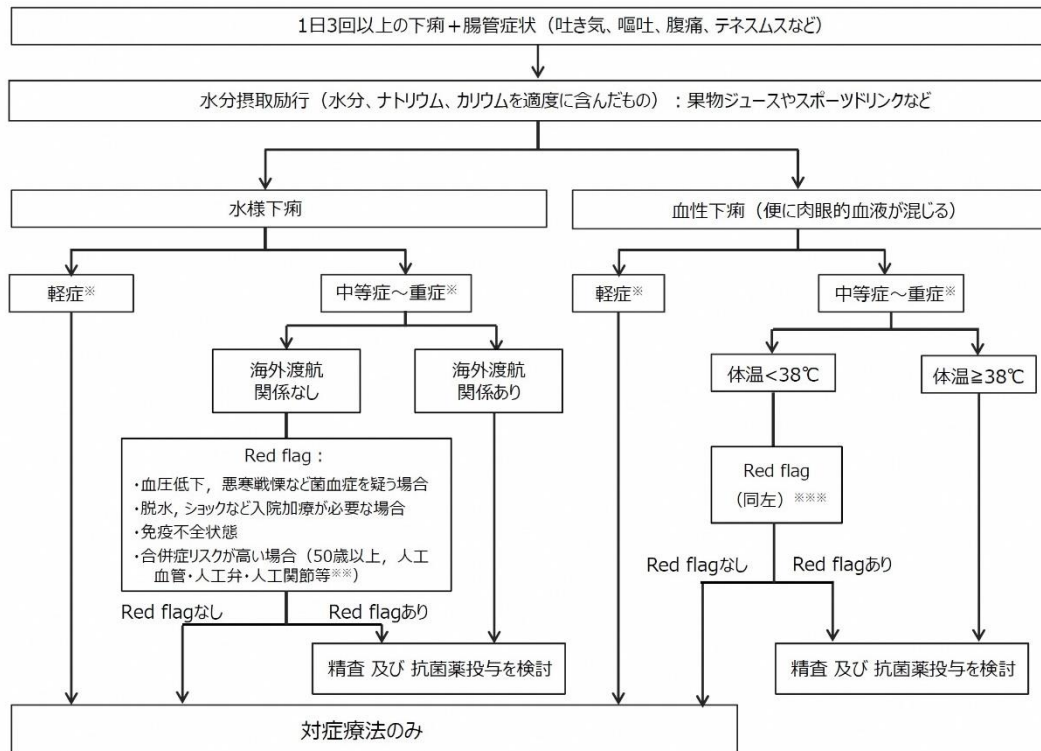
小児における急性下痢症の治療でも、抗菌薬を使用せず、脱水への対応を行うことが重要とされている<sup>111</sup>。

このようなことから、本手引きでは、急性下痢症に対しては、まずは水分摂取を励行した上で、基本的には対症療法のみ行うことを推奨する。

上記のような重症例や渡航者下痢症における具体的な治療法については成書を参照頂きたい。

診断及び治療の手順を図4に示す。

図 4. 急性下痢症の診断及び治療の手順 (対象：学童期以上の小児～成人, 文献 97 を元に改変)



※下痢の重症度：軽症は日常生活に支障のないもの、中等症は動くことはできるが日常生活に制限があるもの、重症は日常生活に大きな支障のあるもの。

※※他の合併症リスクには炎症性腸疾患、血液透析患者、腹部大動脈瘤などがある。

※※※EHEC (Enterohemorrhagic E. coli, 腸管出血性大腸菌) による腸炎に注意し、便検査を考慮する。

※※※※本図は診療手順の目安として作成したものであり、実際の診療では診察した医師の判断が優先される。

(i) 小児の脱水への対応

急性下痢症と判断した場合、まずは緊急度の判断が重要であり、緊急度に最も影響する要素は脱水の有無とされている<sup>111</sup>。特に、小児では、体重あたりの水分必要量が多い一方で、水分や食事の摂取を他者（特に保護者）に依存していることから、脱水への対応が重要であると指摘されている。

輸液療法を要することが多い体重の5%以上の脱水（体重減少）を見逃さないことが重要であり、①Capillary Refill Time (CRT)<sup>注15</sup>が2秒以上、②粘膜の乾燥、③流涙なし、④全身状態の変化の4項目のうち2項目に該当すれば、5%以上の脱水が示唆されると報告されている<sup>125</sup>。また、経静脈的輸液が必要になる危険性が高い者は、血便、持続する嘔吐、尿量の減少、眼窩の陥凹及び意識レベルの低下のある者とされている<sup>14</sup>。

ORSは、急性下痢症に対する世界標準の治療であり<sup>96,111</sup>、その有効性だけでなく、血管確保が不要で患者への負担も少ないという利点も大きく、脱水のない状況での脱水予防や軽度から中等症の脱水に対する治療として推奨されている<sup>96,111</sup>。

具体的な脱水への対応としては、できるだけ早期（脱水症状出現から3～4時間以内）

注15 指先を圧迫して蒼白になった後、圧迫を解除してから赤みを帯びてくるまでにかかる時間のこと。



に、ORS を少量（ティースプーン 1 杯程度）から徐々に増量しつつ、脱水量と同量（軽症から中等症脱水ならば 50mL/kg～100mL/kg）を 2～4 時間で補正することが重要とされている<sup>111</sup>。なお、下痢に対する止痢薬は科学的根拠に乏しく推奨されていない<sup>111</sup>。

### (ii) 小児に対する抗菌薬の適応

小児の急性下痢症の多くはウイルス性のため、抗菌薬は、無効であるばかりか、腸内細菌叢を乱し、菌交代現象を引き起こすため、使用すべきではないと指摘されている<sup>100, 110</sup>。細菌による急性下痢症が疑われる場合であっても、多くは自然軽快するため、抗菌薬の使用は不要と指摘されている<sup>100, 111</sup>。なお、海外の指針でも、便培養検査の結果を踏まえて抗菌薬治療を行う必要がある状況としては、全身状態が不良又は免疫不全者のサルモネラ腸炎やカンピロバクター腸炎など一部の症例に限定されている<sup>111, 126</sup>。

### (iii) サルモネラ腸炎

・ 健常者における軽症※のサルモネラ腸炎に対しては、抗菌薬を投与しないことを推奨する。

※ 軽症とは、日常生活に支障のない状態を指す。

検査の結果、原因微生物がサルモネラ腸炎と判明した場合であっても、非チフス性サルモネラ属菌による腸炎に対する抗菌薬治療は、基礎疾患のない成人において、下痢や発熱などの有症状期間を短縮させず、かえって保菌状態を長引かせることが報告されている<sup>127</sup>。このことから、本手引きでは、健常者における軽症のサルモネラ腸炎に対しては、抗菌薬を投与しないことを推奨する。

なお、サルモネラ腸炎の重症化の可能性が高く、抗菌薬投与を考慮すべき症例としては、以下が示されている<sup>128</sup>。

- ・ 3 か月未満の小児又は 65 歳以上の高齢者
- ・ ステロイド及び免疫抑制剤投与中の患者
- ・ 炎症性腸疾患患者
- ・ 血液透析患者
- ・ ヘモグロビン異常症（鎌状赤血球症など）
- ・ 腹部大動脈瘤がある患者
- ・ 心臓人工弁置換術後の患者

なお、JAID/JSC の指針では、サルモネラ腸炎で抗菌薬投与が必要な場合には、第一選択薬の処方としてレボフロキサシン経口投与 3～7 日間、第二選択薬（フルオロキノロン低感受性株又はアレルギーがある場合）の処方としてセフトリアキソン点滴静注 3～7 日間又はアジスロマイシン経口投与 3～7 日間が推奨されている<sup>100</sup>。

## (iv) カンピロバクター腸炎

・ 健常者における軽症<sup>※</sup>のカンピロバクター腸炎に対しては、抗菌薬を投与しないことを推奨する。

※ 軽症とは、日常生活に支障のない状態を指す。

検査の結果、原因微生物がカンピロバクターと判明した場合については、抗菌薬投与群は偽薬群（プラセボ群）と比較して有症状期間を 1.32 日間（95%信頼区間 0.64 日間～1.99 日間）短縮することが報告されている<sup>129</sup>が、大部分の症例が抗菌薬なしで治癒し、また、近年、カンピロバクターの耐性化が進んでいることから、JAID/JSC の指針でも、全身状態が重症である場合を除いて、抗菌薬の使用は推奨されていない<sup>100</sup>。このことから、本手引きでは、健常者における軽症のカンピロバクター腸炎に対しては、抗菌薬を投与しないことを推奨する。

なお、カンピロバクターに関しては、世界的にフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性化が進んでおり、JAID/JSC の指針では、全身状態が重症で抗菌薬を投与する場合には、クラリスロマイシン 1回 200mg 1日2回3～5日間経口投与、アジスロマイシン 1回 500mg1日1回3日間経口投与が推奨されている<sup>100</sup>。

(v) 腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic *E. coli*: EHEC) 腸炎

腸管出血性大腸菌腸炎に罹患した患者では血便を伴うことが多いが、典型的には高熱を伴うことは少ないと指摘されている<sup>128</sup>。腸管出血性大腸菌腸炎の原因微生物としては、血清型 O157 によるものが最も多いが、血清型 O26、血清型 O111 などによる症例も報告されている<sup>100</sup>。EHEC 腸炎全体のうち 5～10%が溶血性尿毒症症候群(Hemolytic Uremic Syndrome: HUS)を起こすと報告されている<sup>100</sup>。

検査の結果、原因微生物が EHEC と判明した場合であっても、海外の総説では、抗菌薬使用により菌からの毒素放出が促進され、HUS 発症の危険性が高くなることから、EHEC 腸炎に対する抗菌薬投与は推奨されていない<sup>105</sup>。統合解析では、抗菌薬投与は HUS 発症増加とは関連しないと報告されている（オッズ比 1.33 倍 95%信頼区間 0.89 倍～1.99 倍）<sup>130</sup>が、より厳密な HUS の定義を用いている研究のみに限定するとオッズ比は 2.24 倍 (95%信頼区間 1.45 倍～3.46 倍)になり、抗菌薬投与が HUS 発症増加と関連することが示唆されている<sup>130</sup>。一方で、日本の小児を中心にした研究では、EHEC 腸炎に対して発症早期にホスホマイシンを内服した者では、その後の HUS 発症率が低いことも報告されており<sup>131-133</sup>、これらのことも踏まえて、JAID/JSC の指針では、「現時点で抗菌薬治療に対しての推奨は統一されていない」とされている<sup>100</sup>。

なお、これらの指針では、EHEC 腸炎に対する止痢薬に関しては、HUS 発症の危険性を高くするため使用しないことが推奨されている<sup>100, 133, 134</sup>。

## (5) 患者・家族への説明

急性下痢症の多くは対症療法のみで自然軽快するため、水分摂取を推奨し脱水を予防

することが最も重要である。一方、下痢や腹痛を来す疾患は多岐に渡るため、経過を見て必要があれば再受診すべき旨を伝える必要がある。

**表 7. 急性下痢症の診療における患者への説明で重要な要素**

<p>1) 情報の収集</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者の心配事や期待することを引き出す。</li> <li>・抗菌薬についての意見を積極的に尋ねる。</li> </ul> <p>2) 適切な情報の提供</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重要な情報を提供する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>－ 下痢は1週間程度続くことがある。</li> <li>－ 急性下痢症の大部分は自然軽快する。</li> <li>－ 身体が病原体に対して戦うが、良くなるまでには時間がかかる。</li> </ul> </li> <li>・抗菌薬に関する正しい情報を提供する。</li> <li>・十分な栄養、水分をとり、ゆっくり休むことが大切である。</li> </ul> <p>3) まとめ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・これまでのやりとりをまとめて、情報の理解を確認する。</li> <li>・注意すべき症状や、どのような時に再受診すべきかについての具体的な指示を行う。</li> </ul>
--

**【医師から患者への説明例：成人の急性下痢症の場合】**

症状からはウイルス性の腸炎の可能性が高いと思います。このような場合、抗生物質はほとんど効果がなく、腸の中のいわゆる「善玉菌」も殺してしまい、かえって下痢を長引かせる可能性もありますので、対症療法が中心になります。脱水にならないように水分をしっかりとるようにして下さい。一度にたくさん飲むと吐いてしまうかもしれないので、少しずつ飲むと良いと思います。下痢として出てしまった分、口から補うような感じですよ。

下痢をしているときは胃腸からの水分吸収能力が落ちているので、単なる水やお茶よりも糖分と塩分が入っているもののほうが良いですよ。食べられるようでしたら、お粥に梅干しを入れて食べると良いと思います。

一般的には、強い吐き気は1～2日間くらいでおさまってくると思います。下痢は最初の2～3日がひどいと思いますが、だんだんおさまってきて1週間前後で治ることが多いです。

ご家族の人になるべくうつさないようにトイレの後の手洗いをしっかりとすることと、タオルは共用しないようにして下さい。

便に血が混じったり、お腹がとても痛くなったり、高熱が出てくるようならバイ菌による腸炎とか、虫垂炎、俗に言う「モウチョウ」など他の病気の可能性も考える必要が出てきますので、そのときは再度受診して下さい。万が一水分が飲めない状態になったら点滴が必要になりますので、そのような場合にも受診して下さい。

**【医師から患者への説明例：小児の急性下痢症の場合】**

ウイルスによる「お腹の風邪」のようです。特別な治療薬（＝特効薬）はありません

が、自分の免疫の力で自然に良くなります。

子どもの場合は、脱水の予防がとても重要です。体液に近い成分の水分を口からこまめに摂ることが重要です。最初はティースプーン一杯程度を 10～15 分毎に与えてください。急にたくさん与えてしまうと吐いてしまって、さらに脱水が悪化しますので、根気よく、少量ずつ与えてください。1 時間くらい続けて、大丈夫そうなら、少しずつ 1 回量を増やしましょう。

それでも水分がとれない、それ以上に吐いたり、下痢をしたりする場合は点滴（輸液療法）が必要となることもあります。半日以上おしっこが出ない、不機嫌、ぐったりして、ウトウトして眠りがちになったり、激しい腹痛や、保護者の方がみて「いつもと違う」と感じられたら、夜中でも医療機関を受診してください。

便に血が混じったり、お腹がとても痛くなったり、高熱が出てくるようならバイ菌による腸炎とか、虫垂炎、俗に言う「モウチョウ」など他の病気の可能性も考える必要が出てきますので、その時は再度受診して下さい。

#### 【薬剤師から患者への説明例：急性下痢症の場合】

医師による診察の結果、今のところ、胃腸炎による下痢の可能性が高いとのこと。これらの急性の下痢に対しては、抗生物質（抗菌薬）はほとんど効果がありません。むしろ、抗生物質の服用により、下痢を長引かせる可能性もあり、現時点では抗生物質の服用はお勧めできません。

脱水にならないように水分をしっかりとることが一番大事です。少量、こまめな水分摂取を心がけてください。単なる水やお茶よりも糖分と塩分が入っているもののほうがよいです。

便に血が混じったり、お腹がとても痛くなったり、高熱が出たり、水分も取れない状況が続く際は再度医師を受診して下さい。

※医師の抗菌薬の処方の有無に関わらず、処方意図を医師が薬剤師に正確に伝えることで、患者への服薬説明が確実になり、患者のアドヒアランスが向上すると考えられている<sup>94,95</sup>。このことから、患者の同意を得て、処方箋の備考欄又はお薬手帳に病名等を記載することが、医師から薬剤師に処方意図が伝わるためにも望ましい。

## 6. 参考資料

### (1) 抗微生物薬適正使用を皆さんに理解していただくために

質問 1. ウイルスと細菌は違うのですか？

回答 1. 細菌とはひとつの細胞からなる生き物で、大腸菌やブドウ球菌などが含まれます。大きさが数マイクロメートル（千分の 1mm）の微生物です。細菌は細胞壁という殻のようなものに囲まれており、その中に細菌が生きるのに必要な様々なタンパクなどの物質を合成したり代謝を行ったりする装置（細胞内器官と呼びます）と遺伝子を持っていて、それらの装置や遺伝子を使って自力で分裂して増えていくことができます。一方、ウイルスは細胞ではなく、遺伝子とタンパク質など物質の集まり（大きさは数十ナノメートル、細菌の 1 万分の 1 程度）だけの微生物です。例えばインフルエンザウイルスやノロウイルスなどです。自力では物質の合成や代謝ができず（そのような装置を持っていないため）、ヒトや動物の細胞の中に入り込んで、その細胞の中の装置を借りて遺伝子やタンパク質を合成してもらわないと増えることができません。違いをまとめると回答 2 にある表のようになります。

質問 2. 抗微生物薬、抗菌薬、抗生物質、抗生剤の違いは何でしょうか？

回答 2. 細菌、ウイルス、カビ（真菌と呼びます）、原虫、寄生虫など様々な分類の小さな生物をまとめて微生物といいます。微生物を退治する薬をすべてまとめて抗微生物薬と呼びます。つまり、抗微生物薬には細菌に効く薬、ウイルスに効く薬、カビに効く薬など多くの種類の薬が含まれていることとなります。とりわけ細菌に効く薬は細菌による病気（感染症）の治療に使われ、そのような薬を抗菌薬と呼んだり抗生物質、抗生剤と呼んだりします。抗菌薬と抗生物質は厳密に学問的にいうと少し意味が違いますが、一般的には同じ意味だと考えて差し支えありません。

抗生物質（抗菌薬）が効くかどうかを含めて、細菌とウイルスの違いをまとめると下の表のようになります。注意していただきたい点は、抗生物質（抗菌薬）はウイルスには効果がない、という点です。それは、抗生物質（抗菌薬）が細菌の持つ細胞壁を破壊したり、細菌の自力で増殖する能力を障害する薬だからなのです。ウイルスには細胞壁や自力で増殖する能力がないため、抗生物質（抗菌薬）はウイルスに作用することがないのです。

	細菌	ウイルス
大きさ	1mm の千分の 1 程度	1mm の 1 千万分の 1 程度
細胞壁	あり	なし
タンパク合成	あり	なし
エネルギー産生・代謝	あり	なし
増殖する能力	他の細胞が無くても増殖できる	人や動物の細胞の中でしか増殖できない
抗生物質（抗菌薬）	効く	効かない

※日常会話では「細菌」の代わりに「バイ菌」と言うこともありますが、一般的に「バイ菌」は全ての微生物

物（細菌、ウイルス、カビ、原虫などを含む）を指して使われています。

質問 3. 薬剤耐性（AMR）とはどのようなことでしょうか？私に関係あるのでしょうか？

回答 3. 細菌は増殖の速度が速いので、人や動物よりも桁違いに速く進化（遺伝子に変化）します。細菌の周りに抗生物質（抗菌薬）があると、たまたま進化の中でその抗生物質（抗菌薬）に抵抗性を身につけた細菌が多く生き残ることになります。このように細菌が抗生物質（抗菌薬）に抵抗性を身につけ、抗生物質（抗菌薬）が効かなくなることを薬剤耐性(Antimicrobial resistance: AMR)と言い、薬剤耐性(AMR)を身につけた細菌を(薬剤)耐性菌と言います。「MRSA」や「多剤耐性緑膿菌」は耐性菌の一種です。また、薬剤耐性(AMR)は、例えばウイルスでも薬剤耐性は起こります。耐性菌が身体の表面や腸の中に住み着いている人に抗生物質（抗菌薬）を使うと、耐性菌以外の細菌は抗生物質（抗菌薬）で死んでしまうので、耐性菌だけが生き残り、身体の表面や腸の中などで増えることになります。普段、健康な私たちでも、耐性菌によって感染症を起こしてしまうと、本来効いてくれるはずの抗生物質（抗菌薬）が効きにくく、治療が難しくなること（症状が長く続く、通院で済むはずが入院しなければならない等）があります。都合の悪いことに、このような耐性菌が日本を含む世界各地で増えています。抗生物質（抗菌薬）を大切に使わなければ、将来、抗生物質（抗菌薬）が効かなくなり、多くの方が感染症で命を落とすことになると考えられています。

薬剤耐性（AMR）は、私たち一人ひとりが、抗生物質（抗菌薬）を使ったことで起こる問題です。私たちは、より丁寧に診察を行い、より大切に抗生物質（抗菌薬）を使いたいと考えています。皆さんには、抗生物質（抗菌薬）が必要であれば必要と、不必要であれば不必要と、しっかりと説明しますので、ご理解ください。

質問 4. これからは、風邪を引いた、または下痢をしているのに抗生物質（抗菌薬）を出してもらえないのでしょうか？

回答 4. 医師はいつも患者さんの速やかな回復を願って診療しています。今後もその方針は何ら変わりません。一見、ウイルスによる風邪や下痢のように見える感染症の中には抗生物質（抗菌薬）の効く細菌による感染症が一部含まれていることは事実ですが、風邪や下痢の大部分は抗生物質（抗菌薬）の効かないウイルス性の感染症や抗生物質（抗菌薬）を飲んでも飲まなくても自然に治る感染症です。抗生物質（抗菌薬）が効くか効かないかはとても大切な区別ですので、私たちはこの手引きに従って、抗生物質（抗菌薬）が必要ないことを確かめた上で抗生物質（抗菌薬）を処方するかしないかを判断しています。

質問 5. ウイルス感染症などの自然に治る感染症に対して抗生物質（抗菌薬）を使うと何か悪いことがあるのでしょうか？

回答 5. 抗生物質（抗菌薬）は細菌の細胞内の装置を阻害する薬ですので、細菌を退治する

効果があります。ウイルスは細胞ではないので抗生物質（抗菌薬）は効きません。抗生物質（抗菌薬）はヒトの細胞には作用しないので健康な人が飲んでも直接の害はほとんどありませんが、薬とはいえ人にとっては異物ですので、アレルギー反応を生じたり、肝臓や腎臓を傷めたりすることがあります。また、口から腸の中や皮膚には、無害な細菌や有益な細菌（いわゆる善玉菌）が数多く住みついています（常在菌と呼ばれます）。抗生物質（抗菌薬）は常在菌を殺してしまい、下痢や腹痛を起こすことがあります。さらに、常在菌を殺してしまうと、抗生物質（抗菌薬）が効かないように変身した細菌（耐性菌と呼ばれます）やカビが身体の表面や腸の中で生き残って増えてしまうことがあります。抗生物質（抗菌薬）を飲んだ人には、そのようにして増えた耐性菌やカビが感染症を起こしたり、他人に感染症を起こす原因になったりすることがあります。つまり、抗生物質（抗菌薬）は不要の人には悪い効果しかありません。そして、世の中に抗生物質（抗菌薬）を飲む人が多ければ多いほど、人々（抗生物質を飲む人も飲まない人も）の身体には耐性菌が多く住み着いている状態になります。そうすると、これから先、あなたやあなたの近くの人が細菌感染症に罹ってしまった場合に、本来効くはずの抗生物質（抗菌薬）が効かない、という状況に陥ってしまいやすくなります。このような状況は以前から指摘されていて、この数年、全世界的な問題になっています。その対策としては、抗生物質（抗菌薬）を本当に必要な場合のみに使う（不要の場合は使わない）ということが求められています。

質問 6. 以前に風邪や下痢になった時に抗生物質（抗菌薬）を出してもらったことがありますが、それはなぜでしょうか？

回答 6. これまで同じような症状の場合には抗生物質（抗菌薬）をもらっていたのがどうしてなのか、疑問に思われるかもしれません。これまで私たち医師が、同じような症状の時に抗生物質（抗菌薬）を出していたことがありますが、それにはいくつか理由が考えられます。

- ① 入念な診察の結果、単なる風邪か下痢ではなく、抗生物質（抗菌薬）が必要な細菌による感染症だと診断した。
- ② 抗生物質（抗菌薬）が必要な細菌による感染症か、抗生物質（抗菌薬）が不要なウイルス感染症かの区別をすることが不十分だった。
- ③ 抗生物質（抗菌薬）を出したら患者さんが良くなったという経験から、抗生物質（抗菌薬）が効いたから良くなったように感じてしまった。
- ④ 抗生物質（抗菌薬）を出してほしいという患者さんからの強い要望に応えようとした。

この手引きは抗生物質（抗菌薬）を使わないためのものではありません。抗生物質（抗菌薬）が必要かどうかを見極めるためのものです。診察の結果、①の場合は今後も私たち医師は抗生物質（抗菌薬）を処方して飲んでいただきます。私たちはこの手引きを使って慎重に診察することで、抗生物質（抗菌薬）が必要な感染症か不要かをできる限り区別し、②の理由による抗生物質の使用を減らそうとしています。私たちはこの手引きの内容に従って入念に慎重に診察を行い、投与すべきではないと判断した場合には抗生物質（抗菌薬）を処方していません。ただ、これまで、③や④の理由

で抗生物質（抗菌薬）を処方していたとも言われています。

感冒やほとんどの下痢は抗生物質（抗菌薬）を飲まなくても自然に軽快します。仮にあなたの“かぜ”が、発熱や気道症状が 3 日間続いた後に解熱して改善する“感冒”だったとします。1 日目、2 日目は市販の感冒薬を飲んで自宅で休んでいたのですが良くならないので 3 日目に病院を受診しました。医師の指示した抗生物質（抗菌薬）を飲んだところ、翌日には解熱して症状が良くなってきました。

この時、患者さんにとっても医師にとっても抗生物質（抗菌薬）が良く効いたように見えるでしょう。しかし、実際に起きたことは、順序として、抗菌薬を飲み始めた後で症状が良くなってきた、ということであって、抗生物質（抗菌薬）を飲んだことが理由で症状が良くなった、ということではありません。医師は「ウイルスには抗生物質（抗菌薬）は効かない」ということが頭ではわかっています。しかし、患者さんは「抗生物質（抗菌薬）を飲んだから良くなった」と思うことでしょうか。医師はそのように、抗生物質（抗菌薬）を処方した翌日に症状が良くなったという患者さんをたくさん経験していますから、「効いていないにしても患者さんが良くなったのだから、抗生物質（抗菌薬）を出してよかった」という記憶が残ってしまいます。このような経験を繰り返しているうちに、医師自身、抗生物質（抗菌薬）を出した方が患者さんに喜ばれるのではないか？という気になってしまっていたのです。

結果として「風邪を引いたらお医者さんで抗生物質をもらったら治る」という思い込みができてしまっても仕方ありません。まれですが「以前に飲んだらすぐに治ったから、今回も抗生物質を出してほしい」と強く希望される患者さんもいます。医師は患者さんに満足してもらうことを優先しますから、そういう希望を聞いたり、会話の中で感じ取ったりして、患者さんに安心していただくために抗生物質（抗菌薬）を出していたことがあるかもしれません。

質問 7. これからは、風邪や下痢の時に抗生物質（抗菌薬）を出さないのですか？

回答 7. 風邪や下痢には抗生物質（抗菌薬）を出さないということではありません。風邪や下痢の時に、抗生物質（抗菌薬）が必要かどうかを正しく診断できるように診察を進め、必要がないと診断した場合には出さないということです。抗生物質（抗菌薬）が出ていないことで心配に感じられるのであれば、是非お申し出ください。どのように診察して診断したかをご安心できるように詳しく説明いたします。

今まで、医師と患者さんの経験と行動の積み重ねから、抗生物質（抗菌薬）の使いすぎを生じ、そして現在の薬剤耐性（AMR）問題をもたらしてしまいました。これまで医師は、このような「抗生物質（抗菌薬）は、本当は不要でも有害ではないのだから良いだろう」という考えで抗生物質（抗菌薬）を処方していたかもしれません。しかし、これからは違います。この手引きを使って本当に抗生物質（抗菌薬）が必要な状況と不必要な状況をしっかりと区別し、抗生物質（抗菌薬）が必要な患者さんにだけ抗生物質（抗菌薬）を投与する方針をとりたいと考えています。そのようにしないと、薬剤耐性（AMR）問題は悪化する一方で、抗菌薬が効いてほしいときに効いてくれない薬になってしまう可能性があり、既にある程度、そのようになってしまっていることがわかっています。



私たち医師はいつでもすべての患者さんの速やかな回復を願って診療しています。抗生物質（抗菌薬）の良く効く細菌による感染症の場合にはもちろん抗生物質（抗菌薬）を飲んでもらいます。そのような感染症を見逃さないように慎重に診察を行います。その上で抗生物質（抗菌薬）が必要ないことを確かめた場合には私たちは抗生物質（抗菌薬）を処方しません。抗生物質（抗菌薬）がいざという時（本当に細菌による感染症だった時）に皆さんに良く効く薬であるためですのでご理解ください。

## (2) 抗菌薬の延期処方とは

近年、急性気道感染症における抗菌薬使用削減のための戦略として、抗菌薬の延期処方（Delayed Antibiotics Prescription：DAP）に関する科学的知見が集まってきている<sup>91-93, 135</sup>。DAPは、初診時に抗菌薬投与の明らかな適応がない患者に対して、その場で抗菌薬を投与するのではなく、その後の経過が思わしくない場合にのみに抗菌薬を投与する手法であり、不必要な処方を減らすためにも有効であることから、英国では急性気道感染症に関する国の指針においてDAPが推奨されている<sup>136, 137</sup>。日本においてDAPを行う場合は、初診時は抗菌薬を処方せず、症状が悪化した場合や遷延する場合に再度受診をしてもらい、改めて抗菌薬処方の必要性を再評価するという方法が考えられる。

海外の事例を一例として挙げると、スペインで行われた多施設無作為化比較試験では、18歳以上の急性気道感染症（急性咽頭炎、急性鼻副鼻腔炎、急性気管支炎、軽症から中等症の慢性閉塞性肺疾患急性増悪）で、抗菌薬の明らかな適応がないと医師が判断した患者について、初診時に抗菌薬を処方し内服を開始する群（すぐに内服群）と、経過が思わしくない場合に抗菌薬の内服を開始する群（DAP群）<sup>注16</sup>、抗菌薬を処方しない群（処方なし群）に割り付け、その後の状況について比較した研究結果が示されている<sup>93</sup>。

この研究では、実際に抗菌薬を使用した割合はすぐに内服群で91.1%、DAP群で23.0%～32.6%、処方なし群で12.1%である一方で、症状が中等度又は重度の期間はすぐに内服群で短いものの、中等度の期間又は重度の期間の差はそれぞれ平均0.5～1.3日、0.4～1.5日と臨床的に意味のある差とは言いがたく、一方で、合併症、副作用、予期しない受診、30日後の全身健康状態、患者の満足度については差が見られなかったことが報告されている<sup>93</sup>。

以上のようなことを踏まえ、DAPを行うことで、合併症や副作用、予期しない受診などの好ましくない転帰を増やすことなく抗菌薬処方を減らすことができると考えられている<sup>91-93</sup>。

ここで大事な点は、患者を経時的に診るという視点である。患者の医療機関へのアクセスが比較的良い日本では、症状が悪化した場合や数日しても症状が改善しない場合に同じ医療機関を受診するように説明しておき、再診時に抗菌薬の適応を再検討するほうが現実的かつ望ましいと考えられる。普段の忙しい診療のなかでの「一点」のみでは急性気道感染症等に対する適切な診断が難しい場合があることを認識し、急性気道感染症等の通常の経過はどのようなものか、また、今後どのような症状に注意してもらい、どのような時に再診をしてもらうべきか、どのようなようになった場合に抗菌薬の適応となりうるか、という「線」の時間軸で診療を行い、その内容に沿った患者への説明を行うことが重要である。外来診療では、この「線」の時間軸による考えが適切な感染症診療にも役立ち、抗菌薬の適正使用にもつながる、と再認識してもらえれば幸いである。

<sup>注16</sup>日本では、保険医療機関及び保険医療療養規則（昭和32年厚生省令第15号）第20条に基づき、保険医療機関（病院や診療所）で交付される処方箋の使用期間を、交付の日を含めて原則4日以内（休日や祝日を含む）としており、必ずしも海外の事例をそのままの方法では適応できないことに注意が必要である。

(3) 急性気道感染症及び急性下痢症の診療に係るチェックシート

**急性気道感染症 チェックシート**

(対象:学童期以上の小児~成人)

記入日: 年 月 日

患者氏名:	(男・女)	身長	cm
生年月日:明・大・昭・平・西暦	年 月 日 ( 歳)	体重	kg

検査・問診による 確認事項	<input type="checkbox"/> バイタルサインの確認		
	<input type="checkbox"/> 体温	(      °C)	受診前の最高体温 (      °C)
	<input type="checkbox"/> 意識レベル	<input type="checkbox"/> 清明 <input type="checkbox"/> 異常あり	(JCS                      )または(GCS:                      )
	<input type="checkbox"/> 心拍数(脈拍数)	(      /分)	
	<input type="checkbox"/> 血圧	(      /      mmHg)	
	<input type="checkbox"/> 呼吸数 <input type="checkbox"/> SpO2	(      回/分)(      %)	
	<input type="checkbox"/> 職業		
	<input type="checkbox"/> 周囲の同症状者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	(誰が・いつから)
	<input type="checkbox"/> 海外渡航歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	国:                      時期:                      ~
	<input type="checkbox"/> 基礎疾患	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	病名:                      薬剤名:                      症状・程度:
<input type="checkbox"/> 抗生薬のアレルギー歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→		

症状	<input type="checkbox"/> 鼻症状	<input type="checkbox"/> 軽 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 強	(いつから)
	<input type="checkbox"/> 喉症状	<input type="checkbox"/> 軽 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 強	(いつから)
	<input type="checkbox"/> 咳症状	<input type="checkbox"/> 軽 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 強	(いつから)
	<input type="checkbox"/> その他の症状		(いつから・どの程度)

診断(暫定を含む)	<input type="checkbox"/> 感冒		
	<input type="checkbox"/> 急性副鼻腔炎	重症度	<input type="checkbox"/> 軽症 <input type="checkbox"/> 中等症 <input type="checkbox"/> 重症
	<input type="checkbox"/> 急性咽頭炎	Red flag <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 人生最悪の痛み、唾も飲み込めない、開口障害、呼吸困
		A群溶連菌検査	<input type="checkbox"/> 突然発症、嘔吐、乏しい咽頭所見
	<input type="checkbox"/> 急性気管支炎	Red flag <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 検査不要 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 検査中
	<input type="checkbox"/> その他	百日咳菌検査	<input type="checkbox"/> バイタルサインの異常、胸部聴診所見
		<input type="checkbox"/> 検査不要 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 検査中	
	病名		

抗生薬不使用時の患者との面談・説明	<input type="checkbox"/> 患者の心配事や期待
	<input type="checkbox"/> 抗生薬についての考え
	<input type="checkbox"/> 今後の経過の見通し
	<input type="checkbox"/> 十分な栄養、水分、休養が大切であること
	<input type="checkbox"/> 情報の理解の確認
	<input type="checkbox"/> 注意すべき症状とその際の対処

医師氏名	
------	--

### 急性下痢症 チェックシート

(対象:学童期以上の小児~成人)

記入日: 年 月 日

患者氏名:	(男・女)	身長	cm
生年月日: 明・大・昭・平・西暦	年 月 日 ( 歳)	体重	kg

検査・問診による 確認事項	<input type="checkbox"/> バイタルサインの確認		
	<input type="checkbox"/> 体温	(      °C)	受診前の最高体温 (      °C)
	<input type="checkbox"/> 意識レベル	<input type="checkbox"/> 清明 <input type="checkbox"/> 異常あり→	(JCS      )または(GCS:      )
	<input type="checkbox"/> 心拍数(脈拍数)	(      /分)	
	<input type="checkbox"/> 血圧	(      /      mmHg)	
	<input type="checkbox"/> 呼吸数 <input type="checkbox"/> SpO2	(      回/分)(      %)	
	<input type="checkbox"/> 職業		
	<input type="checkbox"/> 周囲の同症状者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	(誰が・いつから)
	<input type="checkbox"/> 海外渡航歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	国:      時期:      ~
	<input type="checkbox"/> 抗菌薬の投与歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	(薬剤名・いつから)
<input type="checkbox"/> 基礎疾患	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	病名:	
<input type="checkbox"/> 抗菌薬のアレルギー歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	薬剤名:      症状・程度:	

症状	<input type="checkbox"/> 下痢の重症度	<input type="checkbox"/> 軽症(日常生活には支障なし)	
		<input type="checkbox"/> 中等症(動けるが、活動が制限される(いつから))	
		<input type="checkbox"/> 重症(日常生活に大きな支障あり)	
	<input type="checkbox"/> 血便・粘血便	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽 <input type="checkbox"/> 強	(いつから)
	<input type="checkbox"/> 嘔気・嘔吐	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽 <input type="checkbox"/> 強	(いつから)
	<input type="checkbox"/> 腹痛	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽 <input type="checkbox"/> 強	(いつから)
	<input type="checkbox"/> テネスス(しぶり腹)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽 <input type="checkbox"/> 強	(いつから)
<input type="checkbox"/> その他の症状	(いつから・どの程度)		

全身的な重症性 (Red flag)	<input type="checkbox"/> 血圧低下、悪寒戦慄など菌血症を疑う状態
	<input type="checkbox"/> 脱水やショックで入院加療が必要
	<input type="checkbox"/> 細胞性免疫不全、ステロイド、低CD4数のHIV感染症
	<input type="checkbox"/> 50歳以上、人工血管・人工弁・人工関節などの留置
	<input type="checkbox"/> 上記に該当なし

便検査・抗菌薬治療の必要性	<input type="checkbox"/> 下痢が中等症・重症
	<input type="checkbox"/> 血性下痢
	<input type="checkbox"/> 発熱(≥38℃)あり
	<input type="checkbox"/> 海外渡航歴あり
	<input type="checkbox"/> 全身的な重症性(Red flag)あり
	<input type="checkbox"/> 上記に該当なし → 抗菌薬投与せずに対症療法

抗菌薬不使用時の患者との面談・説明	<input type="checkbox"/> 患者の心配事や期待
	<input type="checkbox"/> 抗菌薬についての考え
	<input type="checkbox"/> 今後の経過の見通し
	<input type="checkbox"/> 十分な栄養、水分、休養が大切であること
	<input type="checkbox"/> 情報の理解の確認
	<input type="checkbox"/> 注意すべき症状とその際の対処

医師氏名	
------	--

## 7. 引用文献

1. 加地正郎. インフルエンザとかぜ症候群. 東京: 南山堂; 2003.
2. 日本呼吸器学会. 成人気道感染症診療の基本的考え方: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」. 東京: 日本呼吸器学会; 2003.
3. 松村榮久他. 風邪症候群急性呼吸器感染症 用語の統一と抗菌薬の適正使用のために 定義に関するアンケート結果(1). 内科専門医会誌. 2003;15:217-221.
4. 加地正郎. 日常診療のなかのかぜ. 臨床と研究. 1994;71:1-3.
5. 厚生労働省大臣官房統計情報部. 令和2年(2020). <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/20/dl/kanjya.pdf>. 最終閲覧日 2023年9月25日.
6. Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. JAMA. 1974;227(2):164-169.
7. Chen Y, Williams E, Kirk M. Risk factors for acute respiratory infection in the Australian community. PloS One. 2014;9(7):e101440.
8. Yokobayashi K, Matsushima M, Watanabe T, Fujinuma Y, Tazuma S. Prospective cohort study of fever incidence and risk in elderly persons living at home. BMJ Open. 2014;4(7):e004998.
9. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. BMJ. 1997;315(7115):1060-1064.
10. Graat JM, Schouten EG, Heijnen M-LA, et al. A prospective, community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. J Clin Epidemiol. 2003;56(12):1218-1223.
11. Falsey AR, Walsh EE, Hayden FG. Rhinovirus and coronavirus infection-associated hospitalizations among older adults. J Infect Dis. 2002;185(9):1338-1341.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management | Clinical guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>. 最終閲覧日 2023年3月24日.
13. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. Lancet. 2003;361(9351):51-59.
14. Kliegman R, Stanton B, Geme J, Schor N. Nelson Textbook of Pediatrics. 20 edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015.
15. Keith T, Saxena S, Murray J, Sharland M. Risk-benefit analysis of restricting antimicrobial prescribing in children: what do we really know? Curr Opin Infect Dis. 2010;23(3):242-248.
16. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.; 2015.
17. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012;55(10):1279-1282.
18. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology - drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med. 2003;349(12):1157-1167.
19. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. Ann Intern Med. 2001;134(6):479-486.

20. 日本内科学会専門医部会. コモンディジーズブック：日常外来での鑑別と患者への説明のために. 東京: 日本内科学会; 2013.
21. Qaseem A, Jennifer S. Lin, et al., Diagnosis and Management of Acute Left-Sided Colonic Diverticulitis: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2022.
22. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3243-3247.
23. Gwaltney JM, Hendley JO, Simon G, Jordan WS. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA.* 1967;202(6):494-500.
24. Ebell MH, Afonso AM, Gonzales R, Stein J, Genton B, Senn N. Development and validation of a clinical decision rule for the diagnosis of influenza. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(1):55-62.
25. Chartrand C, Leeflang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(7):500-511.
26. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(6 Suppl):155-212.
27. Berg O, Carenfelt C, Rystedt G, Anggård A. Occurrence of asymptomatic sinusitis in common cold and other acute ENT-infections. *Rhinology.* 1986;24(3):223-225.
28. Dingle J, Badger G, Jordan WJ. Illness in the Home: A Study of 25,000 Illnesses in a Group of Cleveland Families. OH: Western Reserve Univ Pr; 1964.
29. Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D, et al. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2002;122(2):192-196.
30. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72-e112.
31. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med.* 2001;344(3):205-211.
32. 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場駿吉. 第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. *日耳鼻感染症研究会誌.* 2008;26:15-26.
33. Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, et al. Nationwide surveillance of 6 otorhinolaryngological infectious diseases and antimicrobial susceptibility pattern in the isolated pathogens in Japan. *J Infect Chemother.* 2015;21(7):483-491.
34. 武内一, 深澤満, 吉田均, 西村龍夫, 草刈章, 岡崎実. 扁桃咽頭炎における検出ウイルスと細菌の原因病原体としての意義. *日本小児科学会雑誌.* 2009;113(4):694-700.
35. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):113-125.
36. Tanz RR, Shulman ST. Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(2):175-176.
37. Aliyu SH, Marriott RK, Curran MD, Parmar S, Bentley N, Brown NM, Brazier JS, Ludlam H. Real-time PCR investigation into the importance of *Fusobacterium necrophorum* as a cause of acute pharyngitis in general practice. *J Med Microbiol.* 2004;53(Pt 10):1029-1035.
38. Batty A, Wren MW. Prevalence of *Fusobacterium necrophorum* and other upper respiratory tract pathogens isolated from throat swabs. *Br J Biomed Sci.* 2005;62(2):66-70.
39. Amess JA, O'Neill W, Giollariabhaigh CN, Dytrych JK. A six-month audit of the isolation of

- Fusobacterium necrophorum from patients with sore throat in a district general hospital. *Br J Biomed Sci.* 2007;64(2):63-65.
40. Centor RM, Geiger P, Waites KB. Fusobacterium necrophorum bacteremic tonsillitis: 2 Cases and a review of the literature. *Anaerobe* 2010;16(6):626-628.
  41. Shah M, Centor RM, Jennings M. Severe acute pharyngitis caused by group C streptococcus. *J Gen Intern Med.* 2007;22(2):272-274.
  42. Centor RM. Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults. *Ann Intern Med.* 2009;151(11):812-815.
  43. Jensen A, Hansen TM, Bank S, Kristensen LH, Prag J. Fusobacterium necrophorum tonsillitis: an important cause of tonsillitis in adolescents and young adults. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):266.e1-266.e3.
  44. Hedin K, Bieber L, Lindh M, Sundqvist M. The aetiology of pharyngotonsillitis in adolescents and adults - Fusobacterium necrophorum is commonly found. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):263.e1-263.e7.
  45. Centor RM, Atkinson TP, Ratliff AE, Xiao L, Crabb DM, Estrada CA, Faircloth MB, Oestreich L, Hatchett J, Khalife W, Waites KB. The Clinical Presentation of Fusobacterium-Positive and Streptococcal-Positive Pharyngitis in a University Health Clinic: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):241-247.
  46. Mclsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA.* 2004;291(13):1587-1595.
  47. Mclsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *Can Med Assoc J.* 2000;163(7):811-815.
  48. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 1:1-28.
  49. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. 東京: ライフサイエンス出版; 2014.
  50. McGinn TG, Deluca J, Ahlawat SK, Mobo BH, Wisnivesky JP. Validation and modification of streptococcal pharyngitis clinical prediction rules. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(3):289-293.
  51. Humair J-P, Revaz SA, Bovier P, Stalder H. Management of acute pharyngitis in adults: reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):640-644.
  52. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and Mclsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med.* 2012;172(11):847-852.
  53. Llor C, Hernández M, Hernández S, Martínez T, Gómez FF. Validity of a point-of-care based on heterophile antibody detection for the diagnosis of infectious mononucleosis in primary care. *Eur J Gen Pract.* 2012;18(1):15-21.
  54. Ebell MH, Call M, Shinholser J, Gardner J. Does This Patient Have Infectious Mononucleosis?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA.* 2016;315(14):1502-1509.
  55. Wolf DM, Friedrichs I, Toma AG. Lymphocyte-white blood cell count ratio: a quickly available screening tool to differentiate acute purulent tonsillitis from glandular fever. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(1):61-64.
  56. 岸田直樹. 誰も教えてくれなかった「風邪」の診かた 重篤な疾患を見極める! 東京: 医学書院; 2012.
  57. 山本舜悟. かぜ診療マニュアル. 第2版. 東京: 日本医事新報社; 2017.
  58. Ebell MH, Lundgren J, Youngpairaj S. How long does a cough last? Comparing patients'

- expectations with data from a systematic review of the literature. *Ann Fam Med*. 2013;11(1):5-13.
59. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 呼吸器感染症ワーキンググループ. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 呼吸器感染症. *日本化学療法学会雑誌*. 2014;62:1-109.
  60. Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, Newman TB, Gonzales R. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *JAMA*. 2010;304(8):890-896.
  61. de Melker HE, Versteegh FG, Conyn-Van Spaendonck MA, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol*. 2000;38(2):800-806.
  62. Yih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989-1998. *J Infect Dis*. 2000;182(5):1409-1416.
  63. Torkaman MRA, Kamachi K, Nikbin VS, Lotfi MN, Shahcheraghi F. Comparison of loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR for detecting *Bordetella pertussis*. *J Med Microbiol*. 2015;64(Pt 4):463-465.
  64. Brotons P, de Paz HD, Esteve C, Latorre I, Muñoz-Almagro C. Validation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid diagnosis of pertussis infection in nasopharyngeal samples. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(1):125-130.
  65. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022.
  66. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD000247.
  67. 日本鼻科学会. 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン. *日本鼻科学会会誌*. 2010;49(2):143-198.
  68. Yamanaka N, Iino Y, Uno Y, et al. Practical guideline for management of acute rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(1):1-7.
  69. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132(1):e262-e280.
  70. Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi U-M, Borisenko OV, Liira H, Williams JW, Mäkelä M. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD000243.
  71. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol--Head Neck Surg*. 2015;152(2 Suppl):S1-S39.
  72. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaïou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(2):161-171.
  73. Suzuki K, Nishimaki K, Okuyama K, et al. Trends in antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in the Tohoku district of Japan: a longitudinal analysis from 1998 to 2007. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(1):47-57.
  74. 池辺忠義. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症. *感染症発生動向調査週報*. 2002;4(46):12-14.
  75. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD004406.
  76. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD004872.
  77. 清水博之, 齋藤美和子, 厚見恵, 久保田千鳥, 森雅亮. A群β溶連菌に対するペニシリン系とセフェム



- 系抗菌薬の除菌率及び再発率. 日本小児科学会雑誌. 2013;117(10):1569-1573.
78. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD000245.
  79. Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7 edition. PA: Saunders; 2013.
  80. Esposito S, Bosis S, Faelli N, et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5):438-444.
  81. Velissariou IM, Papadopoulos NG, Giannaki M, Tsolia M, Saxoni-Papageorgiou P, Kafetzis DA. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* chronic cough in children: efficacy of clarithromycin. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(2):179-180.
  82. Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-14):1-16.
  83. Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD004404.
  84. 厚生労働省保険局医療課長通知, 保医発 0926 第 1 号, 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて, 令和 4 年 9 月 26 日
  85. Cals JWL, Hopstaken RM, Butler CC, Hood K, Severens JL, Dinant G-J. Improving management of patients with acute cough by C-reactive protein point of care testing and communication training (IMPAC3T): study protocol of a cluster randomised controlled trial. *BMC Fam Pract.* 2007;8:15.
  86. Cals JWL, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant G-J. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ.* 2009;338:b1374.
  87. Little P, Stuart B, Francis N, et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9899):1175-1182.
  88. Mangione-Smith R, Elliott MN, Stivers T, McDonald LL, Heritage J. Ruling out the need for antibiotics: are we sending the right message? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(9):945-952.
  89. Cabral C, Ingram J, Hay AD, Horwood J, TARGET team. "They just say everything's a virus"--parent's judgment of the credibility of clinician communication in primary care consultations for respiratory tract infections in children: a qualitative study. *Patient Educ Couns.* 2014;95(2):248-253.
  90. Mangione-Smith R, Zhou C, Robinson JD, Taylor JA, Elliott MN, Heritage J. Communication practices and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children. *Ann Fam Med.* 2015;13(3):221-227.
  91. Spurling GKP, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD004417.
  92. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ.* 2014;348:g1606.
  93. de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bakedano M, et al. Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):21-29.
  94. 河添仁, 上野昌紀, 済川聡美, 田中守, 田中亮裕, 荒木博陽. S-1 における院外処方せんを利用した双方向

- 性の情報共有の取り組みとその評価. 医療薬学. 2014;40(8):441-448.
95. 阪口勝彦, 藤原大一朗, 山口有香子, 奥村麻佐子. 臨床検査値を表示した院外処方せんによる薬剤師業務への影響と課題. 日本病院薬剤師会雑誌. 2016;52(9):1131-1135.
  96. World Health Organization. The treatment of diarrhoea: A manual for physicians and other senior health workers, 4<sup>th</sup> rev. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43209>. 最終閲覧日 2023 年 3 月 24 日.
  97. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):602-622.
  98. Kasper AF Stephen Hauser, Dan Longo, J Jameson, Joseph Loscalzo Dennis. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19<sup>th</sup> edition*. New York: McGraw-Hill Professional; 2015.
  99. 国立感染症研究所. 感染性胃腸炎. 感染症発生動向調査週報. 2017;19(1):7-8.
  100. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 腸管感染症ワーキンググループ. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 -腸管感染症-. 感染症学雑誌. 2016;90(1):31-65.
  101. 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課. ロタウイルス胃腸炎の発生動向とワクチン導入後の報告数の推移. 病原微生物検出情報. 2015;36(7):145-146.
  102. 国立感染症研究所ホームページより, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2270-idwr/nenpou/11638-syulist2021.html>. 最終閲覧日 2023 年 9 月 25 日.
  103. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-455.
  104. Beeching N, Gill G. *Lecture Notes: Tropical Medicine*. 7 edition. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2014.
  105. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1532-1540.
  106. Scorza K, Williams A, Phillips JD, Shaw J. Evaluation of nausea and vomiting. *Am Fam Physician*. 2007;76(1):76-84.
  107. Fontanarosa PB, Kaeberlein FJ, Gerson LW, Thomson RB. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. *Ann Emerg Med*. 1992;21(7):842-848.
  108. Felton JM, Harries AD, Beeching NJ, Rogerson SJ, Nye FJ. Acute gastroenteritis: the need to remember alternative diagnoses. *Postgrad Med J*. 1990;66(782):1037-1039.
  109. Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Wiedermann U. Traveler's Diarrhea. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(3):691-706.
  110. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA, Lesko SM, Plaut AG, Acheson DWK. Diarrhea in American infants and young children in the community setting: incidence, clinical presentation and microbiology. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1):2-7.
  111. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C, Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-16):1-16.
  112. Talan D, Moran GJ, Newdow M, et al. Etiology of bloody diarrhea among patients presenting to United States emergency departments: prevalence of Escherichia coli O157:H7 and other enteropathogens. *Clin Infect Dis*. 2001;32(4):573-580.
  113. Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers

- for Disease Control and Prevention. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(RR-3):1-18.
114. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1776-1785.
115. Rockx B, De Wit M, Vennema H, et al. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2002;35(3):246-253.
116. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Sarangi J, Brown DWG. Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):318-324.
117. 田中智之. ノロウイルス抗原迅速診断薬クイックナビ TM-ノロ2 の評価. *医学と薬学*. 2012;68(6):1033-1039.
118. 山崎勉, 由井郁子, 森島直哉, 黒木春郎. 金コロイドを用いた新規イムノクロマト法による便中ノロウイルス検出試薬の有用性. *感染症学雑誌*. 2013;87(1):27-32.
119. 渡部雅勝, 武蔵由紀, 鈴木千代子, 渡部あい子, 板橋志穂, 小野弘美. イムノクロマトグラフィーを用いたノロウイルス迅速診断キットの臨床評価. *医学と薬学*. 2014;71(10):1917-1926.
120. 山崎勉, 由井郁子, 森島直哉, 黒木春郎. イムノクロマト法による便中ノロウイルス検出キットの評価-検体種による差の検討-. *感染症学雑誌*. 2016;90(1):92-95.
121. Kelly P. Infectious diarrhoea. *Medicine (Baltimore)*. 2011;39(4):201-206.
122. 内閣府食品安全委員会. ファクトシート (科学的知見に基づく概要書) .  
<https://www.fsc.go.jp/factsheets/>. 最終閲覧日 2023 年 3 月 24 日.
123. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management | Guidance and guidelines.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg84?unlid=6082725412017216194549>. 最終閲覧日 2023 年 3 月 24 日.
124. Caeiro JP, DuPont HL, Albrecht H, Ericsson CD. Oral rehydration therapy plus loperamide versus loperamide alone in the treatment of traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1999;28(6):1286-1289.
125. Simel D, Rennie D. *The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis*. 1 edition. New York: McGraw-Hill Education / Medical; 2008.
126. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):12-20.
127. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD001167.
128. DuPont HL. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1560-1569.
129. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):696-700.
130. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, et al. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1251-1258.
131. Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, Nakanishi N, Tatara K. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol*. 1999;52(6):357-362.
132. Tajiri H, Nishi J, Ushijima K, et al. A role for fosfomycin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Int*

- J Antimicrob Agents. 2015;46(5):586-589.
133. Shota M, Mayumi S, et al. Interventions for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* gastroenteritis and risk of hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study, *ProS One*, 2022;17(2):e0263349.
134. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *Pediatrics*. 1997;100(1):E12.
135. Geoffrey Kp, Chris B, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections, *Cochrane Database Syst. Rev*, 2017;9(9):CD004417.
136. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics | Clinical guideline. 2008.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg69?unlid=345604181201722763>. 最終閲覧日 2023年3月24日.
137. Ryves R, Eyles C, Moore M, McDermott L, Little P, Leydon GM. Understanding the delayed prescribing of antibiotics for respiratory tract infection in primary care: a qualitative analysis. *BMJ Open*. 2016;6(11):e011882

## 一般外来における乳幼児編

### 8. 小児における急性気道感染症の特徴と注意点

- ・ 小児における急性気道感染症の多くを占める、感冒・鼻副鼻腔炎、咽頭炎、クループ（喉頭炎）、気管支炎、細気管支炎を本手引きでは取り上げる。基礎疾患のない小児（生後3か月以降～小学校入学前）を対象とし、重症例の管理は対象外とする。
  - これらの疾患と抗菌薬が必要となるA群溶連菌による咽頭炎、細菌性副鼻腔炎、百日咳、非定型肺炎を鑑別する。
  - 二次性の細菌感染症により経過が遷延し増悪する可能性があり、適宜再受診が必要である。ただし、予防的な投与はすべきでない。
- ・ 小児では年齢ごとのリスクを加味する必要がある。
  - 生後3か月未満の新生児・早期乳児における気道感染症の鑑別には重篤な疾患が含まれるため、小児の診療に慣れた医師による診察が必要である。
  - 生後3か月以上の乳幼児における気道感染症では、感冒・鼻副鼻腔炎・咽頭炎の明確な区別は難しい。乳幼児に特徴的な症候群としてクループ症候群や細気管支炎がある。また中耳炎の合併に注意が必要である。重症細菌感染症の鑑別（深頸部膿瘍、細菌性喉頭蓋炎、細菌性気管炎、細菌性肺炎）を診察時には考慮し、熱源が明らかでない場合は、尿路感染症や潜在性菌血症の鑑別が必要である。強い咳嗽や流行を認めた場合、百日咳の可能性を検討する。
  - 学童期（小学生）以降は、感冒、急性鼻副鼻腔炎、咽頭炎、気管支炎を分けて定義し、診療する。（成人学童期編を参照）
- ・ 急性気道感染症の治療に用いられる治療薬には、小児に特有の副作用が知られているものがある。

#### (1) 小児の急性気道感染症の特徴と分類

急性気道感染症の原因の多くは、自然軽快するウイルス性疾患である<sup>1</sup>。その中で、抗菌薬による治療が必要となる状態を見逃さず診療することが求められる。成人では、主だった症状から急性気道感染症を感冒・鼻副鼻腔炎・咽頭炎・気管支炎に分類することで治療適応を判別したが、小児でも、学童期以降であれば合併症の危険性は低く、また症状を訴えることができるようになることから、同様の診療を行う事が可能であると考えられる。小児の感染症を扱う海外のガイドラインも5歳をカットオフとしている<sup>2</sup>。

一方で、低年齢の小児の場合は呼吸器ウイルスの感染による気道の炎症は上気道から下

気道に及び鼻汁や咳嗽はしばしば混在し、咽頭痛の訴えも不確かであることから、成人と同様に急性気道感染症を分類することは容易ではない。厳密な病名は炎症の主座や原因微生物によって規定されるが、臨床的には年齢、症状と身体所見をあわせ、感冒・鼻副鼻腔炎、咽頭炎、クループ症候群、気管支炎、細気管支炎と診断される（図1）。COVID-19は、咳嗽および発熱がよく見られる症状であるが、無症状の場合もある。COVID-19 流行地域では COVID-19 を考慮する。教科書や文献上は様々な表記や分類が存在するが、本手引きでは抗菌薬適正使用の観点から、抗菌薬が不要であるウイルス感染症を臨床的に定義した。小児では、これらのウイルス性疾患と細菌感染症やその他の病態との鑑別が診療の上で重要となる。

図1. 小児気道感染症の分類

	好発年齢						臨床的特徴
	0	1	2	3	4	5	
感冒・鼻副鼻腔炎							鼻汁、咳嗽を同程度に認める
咽頭炎							咽頭に限局した所見、症状
クループ症候群							犬吠様咳嗽、吸気性喘鳴
気管支炎							咳嗽を主体とした症状
細気管支炎							鼻汁、咳嗽から呼気性喘鳴

(2) 小児における年齢と感染症の関係

小児では、年齢ごとに考慮すべき病態や合併症の頻度が異なり、年齢を加味した診療が必要である。

生後3か月未満の乳児	本手引きでは、生後3か月未満の乳児は対象としない。原則として、小児診療に慣れた医師による診察が必要である。
生後3か月以降の乳幼児	生後3か月以降の乳幼児において、鼻汁、軽い咳などの上気道症状をきたす疾患については感冒・鼻副鼻腔炎と広く定義する。成人においては、感冒は急性気道感染症のうち鼻症状・咽頭症状・下気道症状が同時に同程度存在する状態としているが、乳幼児においては症状の明確な区別が困難である。小児に特有な疾患として犬吠様咳嗽を特徴とするクループ症候群また、喉頭炎、下気道症状をきたす疾患として喘鳴を主徴とする細気管支炎がある。これらの疾患は、原則としてウイルス性疾患であり、抗菌薬投与は不要であるが <sup>3,4</sup> 、鑑別となる重症細菌感染症を除外する必要があり、ウイルス性疾患の有無にかかわらず中耳炎、潜在性菌血症や尿路感染症について考慮する必要がある。同時に、抗菌薬の適応病態として、幼児であってもA群β溶連菌感染症、百日咳やマイコプラズマ肺炎に注意が必要である。
学童期以降の小児	学童期以降の小児においては、症状や身体所見から成人と同様の疾患定

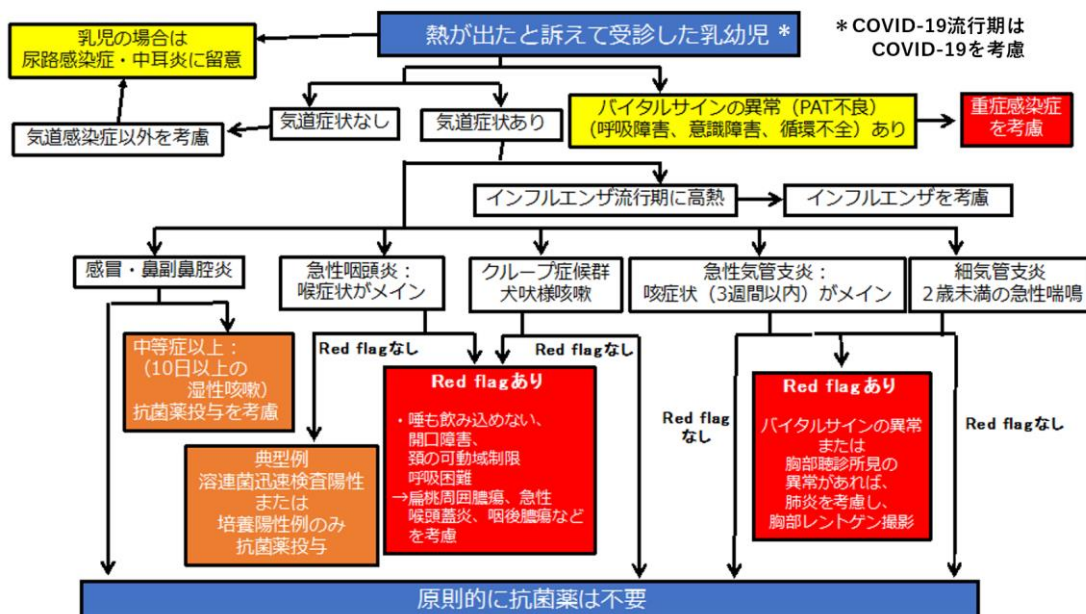
	義に基づいて感冒、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭炎、急性気管支炎を診断することが可能である（手引き成人学童期編参照）。同時に、抗菌薬の適応病態として、A群β溶連菌感染症、百日咳やマイコプラズマ肺炎に注意が必要である。
--	---

### (3) 小児の急性気道感染症の鑑別

本手引きの対象となる感冒・鼻副鼻腔炎、咽頭炎、クループ症候群、気管支炎、細気管支炎は急性気道感染症の大多数を占め、原則自然軽快する。日常診療において、抗菌薬の適応となる主な細菌感染症は、3歳以降におけるA群β溶血性連鎖球菌による咽頭炎、感冒・鼻副鼻腔炎が遷延して起こる細菌性副鼻腔炎、中耳炎や肺炎が挙げられる。これらについては、臨床診断に基づき診断し抗菌薬投与の適応を決定する。

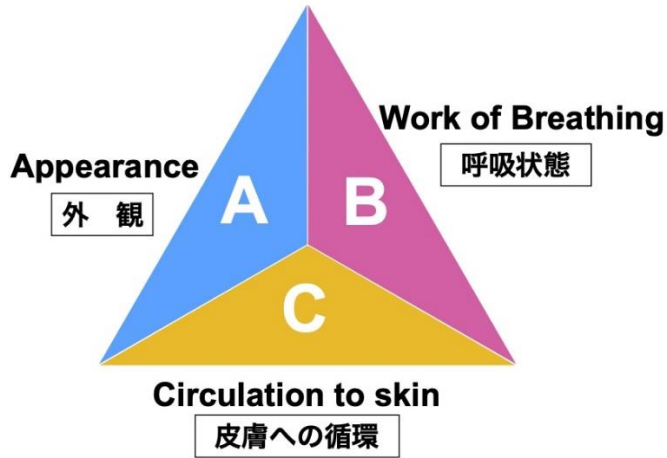
その一方で、小児においては重症な疾患あるいは重症化し得る病態を除外する事も必要である（図2）。まずは、全身状態の悪い患者の除外が前提となる。小児の診療ではしばしば、「なんとなく具合が悪い」状態から重症感染症を拾い上げることが求められる。重症患者を見逃さないための客観的な指標として外観・皮膚の循環・呼吸状態を評価するPediatric Assessment Triangle (PAT)(図3)が用いられ、看護師や救急救命士などによるスクリーニングが可能となっている<sup>5</sup>。

図2. 小児気道感染症の診療フロー



### 図3. Pediatric Assessment Triangle (PAT)

西山和孝 PAT を用いたトリアージの有用性 医学書院第 2865 号 2010 年を参考に作成



また、急性気道感染症を診断した場合でも、その合併症や鑑別を身体所見から除外する必要性は高い。具体的には、細菌性副鼻腔炎や中耳炎の合併症としての眼窩蜂窩織炎や乳突洞炎、咽頭炎の鑑別としての深頸部膿瘍、クループ症候群の鑑別として急性喉頭蓋炎や細菌性気管炎、下気道感染症における細菌性肺炎の合併などが挙げられる。通常、自然経過を知り、改善が乏しい場合あるいは二峰性の経過をたどる場合は精査を検討する。適切な検査や診断に基づいて抗菌薬治療の適応を判断する必要があり、安易に発熱のみだけでは、抗菌薬治療の適応にならない。

更に、急性気道感染症を診断した場合でも、乳幼児においては異なる病態が混在していることがある。乳幼児において頻度が高いのは、急性中耳炎、尿路感染症、潜在性菌血症が挙げられる。急性中耳炎は小児の診察の一環として鼓膜の所見をとることで除外する。臨床経過や所見が他の有熱性疾患に矛盾しない場合には、尿路感染症の除外検査は必要ないが、高熱を呈し他の所見に乏しい場合は尿検査等を考慮する。発熱を呈している一見元気な生後3か月から36か月の乳幼児では、明らかな所見がなくとも一定の割合で、肺炎球菌や *H. influenzae* による菌血症をきたし、約7%は細菌性髄膜炎などの重症感染症になることが過去に報告されてきた<sup>6</sup>。このような状態を潜在性菌血症(occult bacteremia)とよび、39.5°C以上の高熱、高白血球血症(15,000/ $\mu$ L)のある患者については、5~10%のリスクがあるとされ、血液培養を採取して抗菌薬投与を推奨する診療もかつては行われていた。しかし肺炎球菌ワクチンやヒブワクチン導入後は、リスクが大幅に減少したため、これらのワクチン歴のある患者については必ずしも行う必要はない。

丁寧な問診と診察に基づいて細菌感染症の鑑別を行い、保護者に病状と疾患の自然経過を説明し、再受診の目安について情報提供を行う事が重要である。なお、本手引きは、外来での小児診療において、抗菌薬が必要な病態と不必要な病態を明らかにすることに主眼を置いているため、抗菌薬の適応となる細菌感染症の治療法を網羅した内容とはならない。その点については、学会による指針等を参照頂きたい。



## (4) 小児において気をつけるべき薬剤について

急性気道感染症に関連する薬剤のうち、小児特有の副作用が懸念される薬剤がある。また多くの対症療法薬にはエビデンスが存在せず、副作用も報告されている。使用に当たっては添付文書の記載等に注意が必要である。

表 1. 小児特有の副作用が懸念される薬剤

薬剤	懸念事項
ST 合剤	低出生体重児、新生児（生後 28 日未満）は核黄疸のリスクがあり禁忌である <sup>7</sup> 。（一般的に生後 2 か月以内は投与を避ける）
セフトリアキソン	高ビリルビン血症のある早産児・新生児は核黄疸のリスクがあり禁忌、カルシウムを含有する輸液製剤との併用で結晶化するため注意が必要である <sup>8</sup> 。
マクロライド系抗菌薬	新生児期における内服で肥厚性幽門狭窄症のリスクが上がる <sup>9</sup> 。（特にエリスロマイシンだが、アジスロマイシンでも報告あり）
テトラサイクリン系抗菌薬	8 歳未満の小児では歯牙着色のリスクがあるため 8 歳未満では他に代替薬が無い場合を除き使用しない <sup>10</sup> （テトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン）。
ピボキシル基を有する抗菌薬	低カルニチン血症に伴って低血糖症、痙攣、脳症等を起こし、後遺症に至る症例も報告されている。 ＜セフカペン、セフジトレン、セフテラム、テビペネム＞
フルオロキノロン系抗菌薬	幼若動物への投与により関節障害が報告され、小児には投与禁忌となっている薬剤がある。（シプロフロキサシン、レボフロキサシン、ガレノキサシン等）
アセチルサリチル酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウムなどの解熱鎮痛剤、あるいは総合感冒薬	小児のインフルエンザや水痘罹患時に急性脳症発症に関連する。厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル「小児の急性脳症」（平成 23 年 3 月）を参照。
抗ヒスタミン薬	熱性けいれんを誘発するリスク、急性脳症発症に関連するが報告されている。厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル「小児の急性脳症」（平成 23 年 3 月）を参照
ジヒドロコデイン	呼吸抑制作用の強いジヒドロモルヒネに代謝されるため、米国では 12 歳未満の小児へは禁忌となっている。（日本小児科学会誌雑誌 2018;122:1186-1190）
テオフィリン製剤	急性脳症発症に関連する厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル「小児の急性脳症」（平成 23 年 3 月）を参照。急性脳症との因果関係に関して、結論は出ていないものの議論がなされている。
ロペラミド	ロペラミドは乳児で腸閉塞の発症が報告され、6 か月未満は禁忌である。6 か月以上 2 歳未満の乳幼児は治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しない。

## 9. 小児の急性気道感染症各論

- ウイルスによる急性の上気道感染症で、鼻汁、鼻閉が主体である。発熱、筋肉痛、頭痛、咳、咽頭痛、嘔声、不機嫌、睡眠障害、食欲不振、嘔吐、下痢などをきたすこともある<sup>11</sup>。
- 感冒では、鼻炎の症状が主体であるが、自然治癒する副鼻腔炎を合併することも多く、急性鼻副鼻腔炎を含む<sup>11,12</sup>。
- 食欲不振、飲水不良などによる脱水症状に気をつけ、経口補液を勧める（急性下痢症の項目を参照）

### 【抗菌薬に関する推奨】

- 感冒・急性副鼻腔炎に対して、抗菌薬投与を投与しないことを推奨する。また、抗菌薬の予防的投与を行わないことを推奨する。
- 初期診断が感冒・急性副鼻腔炎であっても、呼吸状態などが増悪する例、湿性咳嗽が10日以上続く例、軽快後に再増悪する例については、抗菌薬の適応となるような化膿性副鼻腔炎、細菌性肺炎、化膿性中耳炎などを鑑別する。気道系や中耳炎であれば、初期治療はアモキシシリン投与を考慮する。非定型肺炎が考えられる場合は、必要があればマクロライド系抗菌薬を投与する。

### (1) 感冒・急性鼻副鼻腔炎

#### (i) 感冒とは

小児における感冒では、咳、咽頭痛といった気道症状に加え、発熱、嘔声、頭痛、筋肉痛、不機嫌、睡眠障害、食欲不振、嘔吐、下痢など多様な症状をきたすこともある<sup>11</sup>。また、乳幼児では急性鼻副鼻腔炎も合併していることも多いため、感冒と急性鼻副鼻腔炎との明確な区別は難しく、臨床的にはこれらを区別する意義は少なく、細菌による二次感染の有無を鑑別することが求められる。

#### (ii) 感冒の疫学

乳幼児を中心に小児は年平均6～8回感冒に罹患し、小児の10～15%は年に最低12回罹患するが年齢とともに罹患は減少する<sup>1,11</sup>。感冒については、年間を通して罹患するが、主に冬の前後の時期に多い。集団保育児では、自宅でみている乳幼児より罹患しやすい。感染経路は、接触および飛沫感染であり<sup>13</sup>、感染してから1～3日の潜伏期間で症状が出る場合が多い<sup>13</sup>。

## (iii) 診断と鑑別

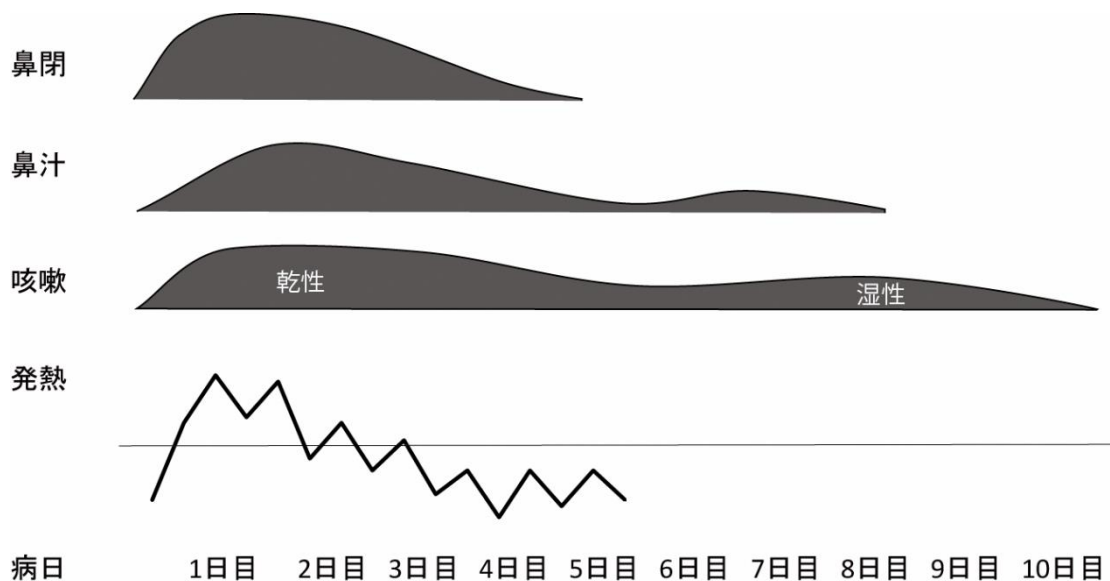
鼻汁、軽度の咳などの急性の上気道中心の症状で疑い、症状および身体所見による臨床診断が主体である。感冒症状のある者との接触歴も重要である<sup>4</sup>。

一般的には2～3日をピークに症状は自然軽快する。10日以内に消失することが多いが軽い症状は2～3週続くことも稀ではない<sup>1</sup>。軽快傾向が認められた後に再増悪する場合や発熱が3日以上続く場合は細菌性の二次感染症を考慮する。また、抗菌薬が適応の化膿性鼻副鼻腔炎は、10日以上、症状が遷延することが多い<sup>13,14</sup>。

治療すべき鑑別疾患の除外も重要である<sup>11</sup>。鑑別診断は、アレルギー性鼻炎、下気道炎、気道異物、A群β溶血性連鎖球菌感染症、百日咳などである<sup>11</sup>。感冒では聴診で喉頭の狭窄音 (stridor)、肺呼吸音で喘鳴(wheeze)やラ音(crackles)などは伴わないことが鑑別の際の一助になる。

小児は脱水に陥りやすく、水分摂取の状況を聴取し、排尿の有無を確認し、脱水の身体所見がないかの評価も大事である<sup>15</sup>。

## 図 4. 感冒の自然経過



## (iv) 治療方法

発熱、咽頭痛などに対しては、適宜、アセトアミノフェンなどの解熱鎮痛剤による対症療法を行う<sup>12,16</sup>。また、脱水にならないように経口補液を指導する。

## (v) 抗菌薬治療

感冒や急性鼻副鼻腔炎に対して抗菌薬は必要ないことが指摘されている<sup>14,17-23</sup>。ウイルス感染症の経過中の細菌感染症の合併を予防するために抗菌薬を投与することについては、軽症の感冒・鼻副鼻腔炎・咽頭炎・気管支炎患者に対して、抗菌薬投与の有無による症状

の改善の有無を比較した複数の無作為化比較試験では差は認められていない<sup>17</sup>。0歳から12歳の小児を対象とした12個の無作為化比較試験をまとめた系統的レビューにおいても、上気道炎に対する抗菌薬投与は症状緩和や合併症減少に寄与しなかったと報告されている<sup>24</sup>。なお、乳突洞炎、扁桃周囲膿瘍、肺炎患者を対象とした後方視的検討では、理論上は1名の重篤な細菌感染症を予防するためには2,500人以上の非特異的な上気道感染症患者に抗菌薬を投与する必要があると試算される<sup>25</sup>。このようなことから、予防目的での抗菌薬は原則として投与しないことを推奨する。

膿性鼻汁を認める小児に抗菌薬投与が行われることがあるが、急性上気道炎患者あるいは膿性鼻汁のある患者に対する抗菌薬と偽薬群（プラセボ薬）との比較で有効性を検討した無作為化比較試験をまとめた系統的レビュー<sup>17</sup>によると、小児と成人を対象とした6つの検討、あるいは小児を対象とした2つの無作為化比較試験では、第7病日における症状改善率に差を認めなかった。また、成人を対象とした4つの無作為化比較試験における有害事象の頻度は、抗菌薬投与群で相対危険度が2.62（95%信頼区間 1.32-5.18）と高かった<sup>17</sup>が、小児を対象とした2つの無作為化比較試験では相対危険度は0.91（95% CI 0.51-1.63）と差が認められなかった<sup>17</sup>。また、4つの無作為化比較試験では膿性鼻汁の発生についても相対危険度1.46（95% 信頼区間 1.10-1.94）と有意な差は認められなかった<sup>17</sup>。直近で2～11歳の小児を対象に行われたランダム化比較試験においても、黄色または緑色の鼻汁の有無で抗菌薬の有用性に差を認めなかったと報告されている。

\*したがって、膿性鼻汁を認めるだけでは、原則、抗菌薬は不要である<sup>26,27</sup>。

#### <抗菌薬投与が不適切と考えられる基準>

以下をすべて満たす患者にはその時点で抗菌薬は必要ない

- ・鼻汁
- ・鼻閉±発熱±軽い咳
- ・呼吸障害がない
- ・全身状態がよい
- ・熱の持続期間が3日以内
- ・鼻汁の持続期間が10日以内
- ・湿性咳嗽の持続期間が10日（2週間）以内

感冒・鼻副鼻腔炎が遷延し、化膿性合併症をきたす可能性はあり、その見極めは重要である。化膿性副鼻腔炎は、通常、副鼻腔の発達した学童以降に多く、頬部の発赤、疼痛、鼻閉などを伴うことが指摘されている<sup>28</sup>。また、湿性咳嗽を10日以上呈する症例、すなわち化膿性副鼻腔炎あるいは遷延する気管支炎に該当する小児症例を含んだ検討では、抗菌薬投与による症状改善が認められている<sup>29</sup>。140名の患者を含む2つの研究では、抗菌薬未投与群に比して抗菌薬投与群における臨床的な治療失敗例のオッズ比は0.13（95%信頼区間 0.06～0.31）であった。

< 抗菌薬投与を考慮すべき状態 >

以下のいずれかに当てはまる場合、遷延性又は重症と判定する。

1. 10 日間以上続く鼻汁・後鼻漏や日中の咳を認めるもの。
2. 39°C以上の発熱と膿性鼻汁が少なくとも 3 日以上続き重症感のあるもの。
3. 感冒に引き続き、1 週間後に再度の発熱や日中の鼻汁・咳の増悪が見られるもの。

日本鼻科学会の指針では、化膿性副鼻腔炎に対する処方例として、アモキシシリン 40mg/kg/日（分3）7～10 日間と示されている。

4. その他の抗菌薬が適応となるような合併症（化膿性中耳炎、細菌性肺炎、尿路感染症、菌血症など）を認める。原則、アモキシシリンが第一選択になることが多いが、非定型肺炎ではマクロライド系抗菌薬を必要があれば考慮する。

(vi) 患者および保護者への説明

海外の文献では、感冒で受診した患者や保護者の満足度は、抗菌薬処方の有無よりも、病状説明による安心感が得られた事により強く依存していることが示されている<sup>30</sup>。説明における要点は、具体的な指導を行うことである。多くの場合は自然に治癒すること、自宅で実施可能な対症療法、再受診を促す目安となる多呼吸、起坐呼吸、努力呼吸、意識状態の低下、水分摂取不可で排尿が半日以上なくてぐったりしているなどあれば、医療機関の受診を勧める。

## 【医師から患者への説明例：感冒の場合】

- ウイルスによる「かぜ」です。「かぜ」の症状は自然に良くなりますが、完全に消えるまでは1～2週間続くことがあります。比較的、元気で水分もとれていて、おしっこもよく出ているときは、熱がさがって症状が良くなるまで自宅で安静にしましょう。
- ウイルスには抗菌薬は効きません。必要もないのに服用することで、耐性菌という薬が効かない菌を作って将来、問題になったり、薬の副作用で下痢をしたりでかえって具合が悪くなることもあります。
- 発熱がある場合は安静にして、熱がこもらないように薄着にしましょう。ただし手足が冷たい時や、寒気のする時は逆に保温して構いません。高熱があつてだるそうにしている場合は、アセトアミノフェンなどの解熱剤を用いても良いです。熱を下げることで食欲が出たり、水分がとれたりすることがあります。水分は、塩分を含んでいるものをあげましょう。鼻が詰まっている場合は、鼻をかむか、出来ない場合はぬぐってあげて、枕を使って上体を上げてあげるのも良いでしょう。
- 時々、中耳炎、副鼻腔炎や肺炎を起こす事があります。3日以上発熱が続いて具合が悪い場合や、症状が悪くなる場合は再度受診してください。
- 特に苦しそうな呼吸をしていたり（肩で呼吸をしている、呼吸が苦しくて横になれない）、意識がおかしい場合、水分がとれなくて半日以上、おしっこが出てなくてぐったりしているときは、すぐに医療機関を受診してください。

## 文献検索方法

小児の感冒、急性鼻副鼻腔炎に関して、Nelson Textbook of Pediatrics(20<sup>th</sup> ed)、Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases(7<sup>th</sup> ed)、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases(8<sup>th</sup> ed)、日本小児感染症学会（JSPID）、日本感染症学会・日本化学療法学会(JAID/JSC)、米国感染症学会(IDSA)、欧州臨床微生物・感染症学会(ESCMID)などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビデンスを反映させるために第2版以降の文献検索を行った。

## MEDLINE での検索式

("common cold"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "cold"[All Fields])) OR "common cold"[All Fields] AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2018/09/04"[PDat] : "2023/01/31"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child, preschool"[MeSH Terms]))

結果 42 件がヒットした。(2018 年 9 月 4 日～2023 年 1 月 31 日)

rhinosinusitis[All Fields] AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR

Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2018/09/04"[PDat] : "2023/01/31"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child, preschool"[MeSH Terms]))  
結果 20 件がヒットした。(2018 年 9 月 4 日～2023 年 1 月 31 日)

日本語論文（医中誌）での検索方法

感冒、2008-2018、症例報告除く、原著論文、会議録除く、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験。比較試験、小児

結果 10 件がヒットした。(2018 年 9 月 4 日～2023 年 1 月 31 日)

急性鼻副鼻腔炎、2008-2018、症例報告除く、原著論文、会議録除く、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験。比較試験、小児 結果 3 件がヒットした。(2018 年 9 月 4 日～2023 年 1 月 31 日)

## (2)急性咽頭炎

- 急性咽頭炎は、感染性、非感染性要因による咽頭の急性炎症である。
- 急性咽頭炎では、その原因がA群β溶血性連鎖球菌（group A β hemolytic *Streptococcus*: GAS）による感染症か否かを、臨床所見と検査結果を合わせて診断することが重要である。
- 迅速抗原検査又は培養検査で GAS が検出されていない急性咽頭炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。
- 迅速抗原検査又は培養検査で GAS が検出された急性咽頭炎に対して、抗菌薬投与する場合には、以下の抗菌薬投与を推奨する。

### 【抗菌薬に関する推奨】

- アモキシシリン 10 日間経口投与

### (i) 急性咽頭炎とは

急性咽頭炎とは、咽頭の発赤、腫脹、滲出物、潰瘍、水疱を伴う急性炎症である。咽頭の炎症の要因として、非感染性要因と感染性要因がある。非感染性の要因には、環境要因（たばこ、環境汚染物質、アレルゲンなど）、食事要因（熱い食べ物や刺激物など）があり、また咽頭は Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis（PFAPA）症候群や炎症性腸疾患などの自己炎症疾患による炎症の場ともなる。感染性要因と非感染性要因を鑑別するのは、病歴聴取や身体診察である。感染性要因の中で最も多いものは、成人と同様にウイルスである<sup>31, 32</sup>。また、細菌性ではA群β溶血性連鎖球菌（group A β hemolytic *Streptococcus*: GAS）によるものが重要である。

急性咽頭炎診療で重要なことは、急性喉頭蓋炎、頸部膿瘍、扁桃周囲膿瘍などの急性上気道閉塞性疾患を見逃さないことと、自然治癒するウイルス性咽頭炎と治療可能な疾患（GAS 咽頭炎）を鑑別し、適切にフォローアップすることである。

### (ii) 急性咽頭炎の疫学

急性咽頭炎と診断された小児患者のうち、GAS 陽性例は日本における報告では 16.3%<sup>32</sup>、海外における報告では 27%とされている<sup>31</sup>。一方で咽頭培養から検出される GAS のすべてが急性咽頭炎の起因微生物ではなく、無症状の児の 10～30%に GAS 保菌が認められる<sup>33</sup>。GAS による急性咽頭炎は、5歳から12歳で頻度が高く、3歳未満児においては稀である。

### (iii) 診断と鑑別

急性咽頭炎の診断の目的は、GAS が起因微生物かどうかを判断することである。咽頭痛や嚥下痛を小児が正確に訴えることは困難で、頭痛や嘔吐を伴う発熱などの非特異的症狀



で咽頭炎を疑うことが重要である。小児（3～18歳）を対象とした GAS 咽頭炎の症状の尤度比を評価した臨床研究によると、猩紅熱様皮疹や軟口蓋の点状出血斑の陽性尤度比が比較的高い<sup>32</sup>。ウイルス性咽頭炎と GAS 咽頭炎の鑑別点を以下の表に記す。

**表 2. A 群β 溶血性連鎖球菌咽頭炎とウイルス性咽頭炎**

<b>GAS 咽頭炎</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 突然発症</li> <li>・ 発熱</li> <li>・ 頭痛</li> <li>・ 嘔気・嘔吐</li> <li>・ 腹痛</li> <li>・ 圧痛を伴う前頸部リンパ節腫脹</li> <li>・ 猩紅熱様皮疹</li> </ul>
<b>ウイルス性咽頭炎</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 結膜炎</li> <li>・ 咳嗽</li> <li>・ 嘔声</li> <li>・ 鼻汁</li> <li>・ 筋肉痛</li> <li>・ 下痢</li> </ul>

小児においても Centor の基準が用いられるが、最も高いスコア（4点）の最高得点での陽性率は 68%である<sup>35</sup>。スコア値のみで急性咽頭炎の原因が GAS であると判断することは、過剰診断と治療に繋がる。そのことから、より正確な診断のために、検査診断が有用となる。

**表 3. Centor の基準**

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発熱 38°C以上・・・1点</li> <li>・ 咳がない・・・1点</li> <li>・ 圧痛を伴う前頸部リンパ節腫脹・・・1点</li> <li>・ 白苔を伴う扁桃炎・・・1点</li> </ul>
---

避けるべきことは、検査過剰による GAS 保菌者や臨床像が類似するウイルスが原因である非 GAS 咽頭炎に対する抗菌薬治療である。そのためには、総合的に診断すること、すなわち患者を診察し、GAS 咽頭炎の事前確率が高いと判断した症例に限り、適切に検査を行うことが重要である。また3歳未満では、GAS 咽頭炎がそもそも少ないこと、続発する急性リウマチ熱(Acute rheumatic fever: ARF)の合併が少ないために、GAS 咽頭炎患者と濃厚接触がある時を除いて、原則的には検査しないことが推奨されている<sup>36</sup>。

GAS 検査の基本原則は、適応外の児に行くと保菌者を拾い上げ、過剰な抗菌薬使用に繋がるため、①検査適応（表）を吟味すること、②適応のある児に対して検査を行い、③迅速検査が陽性であれば培養は不要、の3点である。また臨床的にウイルス感染症の可能性が高い場合（すなわち GAS 咽頭炎の事前確率の低い咳や鼻汁を認める場合など）は、検査

しないことを推奨する。

**表 4. GAS 迅速抗原検査の適応**

以下の 1)、2)、3) を満たすもの

- 1) 急性咽頭炎の症状と症候があり、急性 GAS 咽頭炎が疑われる
- 2) 急性 GAS 咽頭炎の身体所見を有する
- 3) 原則、3 歳以上（周囲で流行している場合はその限りではない）

GAS 迅速抗原検査の検査特性は、感度は 70～90%、特異度 95%である<sup>37</sup>。感度は研究毎に幅あり、特異度はほぼ一定である。特異度は優れているため、検査陽性であれば、追加の培養検査は不要と言える。その一方で、検査陰性の場合、二度繰り返しても陽性率は向上しないので、検査を繰り返す意味は少ない<sup>38</sup>。

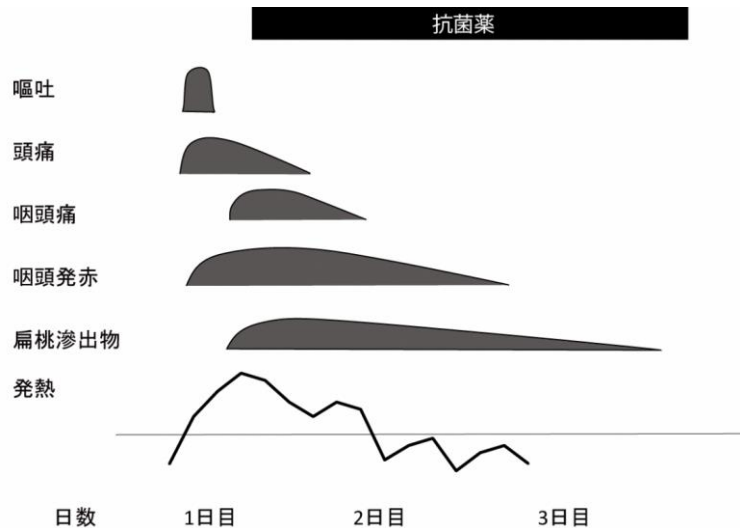
培養検査は、GAS 咽頭炎の診断において標準的な検査法である<sup>37</sup>。しかしながら、流行期においては GAS の保菌者は 20%ほど見られ、その状況が 6 か月以上持続するため、GAS 保菌者のウイルス性咽頭炎では、鑑別が困難になる。このようなことから、培養検査の実施については、実際に臨床的に GAS の可能性が高いが迅速抗原検査陰性の場合の追加に留めるべきである。

#### **重要な鑑別疾患（レッドフラッグ）**

- ・急性喉頭蓋炎、頸部膿瘍、扁桃周囲膿瘍などの急性上気道閉塞性疾患

急激に全身状態が悪化し、喘鳴、姿勢の異常（sniffing position や tripod position）や流涎が目立つ。これらの疾患においては、短時間で窒息にいたる可能性があり、口腔内の診察はもとより採血やレントゲン検査などの、患児にストレスを与えることは避けて、児の楽な姿勢のまま、安全に気道確保できる施設への転院を速やかに決断することが重要である。

**図 5. 急性溶連菌性咽頭炎の自然経過**



#### (iv) 抗菌薬治療

上述のように、急性咽頭炎の多くはウイルス性で抗菌薬の適応ではない。一方で、抗菌薬処方を迅速検査または培養検査で GAS が検出された場合のみに限ると、不要な抗菌薬使用を減らすことができるという報告が存在する<sup>39</sup>。

このことから、本手引きでは、GAS 咽頭炎が強く疑われ、かつ、迅速抗原検査もしくは培養検査において陽性であった場合にのみ、抗菌薬投与を検討することを推奨する。

以下、GAS 咽頭炎の治療法を主体に述べる。

##### ① GAS 咽頭炎の治療目的

GAS による急性咽頭炎に対する抗菌薬使用の目的は 3 つある。

第一目的は、GAS 除菌による急性リウマチ熱(Acute rheumatic fever: ARF) 予防である。GAS 咽頭炎発病から 9 日以内の抗菌薬開始で ARF 予防効果が証明されている<sup>40</sup>。

第二の目的は、速やかな症状緩和である。一般的に GAS 咽頭炎による諸症状は 3～4 日で軽快するが、抗菌薬はその有症状期間を半日から 1 日短くする<sup>41</sup>。

第三の目的は、周囲への感染伝播防止である。早期の抗菌薬開始で、周囲への伝播を減らすことができる<sup>42</sup>。その結果、保護者が早期に職場復帰できることより、社会的損失を回避することが可能となる。

##### ② GAS 咽頭炎に対する第一選択抗菌薬

GAS はすべてのペニシリン系抗菌薬に対して感性である。米国感染症学会 (IDSA) のガイドラインではペニシリン系抗菌薬が推奨されている<sup>43</sup>。また日本の小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022 では、GAS 咽頭炎にはアモキシシリン、またはベンジルペニシリンベンザチンが第一選択抗菌薬として推奨されている<sup>44</sup>。

##### ③ GAS 咽頭炎に対する抗菌薬投与量と投与間隔

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022 ではアモキシシリンの小児投与量は 30～50mg/kg/日・分 2～3、またはベンジルペニシリンベンザチン 5 万単位/kg/日・分 3～4 とある<sup>44,45</sup>。

小児外来抗菌薬治療において服用遵守は重要である。米国では 50mg/kg (最大 1g) の 1 日 1 回投与・10 日間も推奨される。ニュージーランドでの 5～12 歳の小児 353 名を対象にした単施設 RCT 研究によると、アモキシシリン 1 日 1 回がペニシリン V 1 日 2 回の治療に対し非劣性であることを示された<sup>46</sup>。またアモキシシリン 1 日 2 回と 1 日 1 回投与で比較した非劣性研究でも分 1 の非劣性は証明されている<sup>47</sup>。アモキシシリン 1 日 1 回投与はアドヒアランス面では一見有利であるが、本邦ではアモキシシリン製剤は 10% または 20% しか存在しないため、現実的にアモキシシリン 1,000mg を 1 日 1 回で投与する場合は、10% 製剤 10g (20% 製剤なら 5g) となり、大量に服用することになる。よって、実際上困難であるため、本手引きでは、上記の投与方法を推奨する。

#### ④ GAS 咽頭炎に対する抗菌薬治療期間

GAS 咽頭炎に対するペニシリン系抗菌薬での治療期間は 10 日間を推奨する。2012 年のコクランレビューによると、小児の GAS 咽頭炎に対する抗菌薬として、ペニシリン系抗菌薬 10 日間と、ペニシリン系抗菌薬以外の抗菌薬 4～6 日の治療を比較した検討によると、短期治療群で症状消失は有意に早いものの再燃率は高かった。また副作用はペニシリン系抗菌薬群のほうが少なく、リウマチ熱・腎炎の合併率は有意差なかった<sup>48</sup>。アモキシシリン 10 日間もしくはセファロスポリン系抗菌薬 5 日間による GAS 咽頭炎後の除菌率、再発率を比較した後方視的コホート研究によると、除菌率は有意にアモキシシリン治療群で高く (91.7%、セファロスポリン系抗菌薬治療群で 82.0%、 $p=0.01$ )、再発率に差はなかった<sup>49</sup>。

#### ⑤ GAS 咽頭炎に対する抗菌薬の代替薬

重症ペニシリンアレルギー (アナフィラキシーショックなど) がある場合はクリンダマイシンが推奨される<sup>43</sup>。しかし、わが国では GAS のクリンダマイシン耐性は 24% と高く (マクロライド系抗菌薬への耐性率も 61% と高い)<sup>50</sup>、使用する際は感受性検査結果などを参考に注意して使用する。他の代替薬の検討が行われているが、有効性においてペニシリン系抗菌薬を明らかに上回ることはない<sup>51</sup>。

上記をまとめると、急性咽頭炎に対する抗菌薬治療は以下の通りである。

- GAS を除く急性咽頭炎に対しては抗菌薬を投与しない
- GAS による急性咽頭炎と診断した場合、

##### 【第一選択】

アモキシシリン 30～50mg/kg/日 (最大 1,000mg/日)

分 2 もしくは分 3 10 日間経口投与

ベンジルペニシリンベンザチン 5万単位/kg/日（最大 160万単位/日）

分3もしくは分4 10日間経口投与

**【重度のペニシリンアレルギーがある場合】**

クリンダマイシン 15mg/kg/日、

重症感染症には 20mg/kg/日（最大 900mg/日）分3 10日間経口投与

クラリスロマイシン 15mg/kg/日（最大 400mg/日）

分2 10日間経口投与

## (v) 患者および保護者への説明

## 【医師から患者への説明例：急性咽頭炎の場合】

急性咽頭炎と診断され、溶連菌検査が陽性になったら、重篤な合併症であるリウマチ熱を予防するため、10日間抗菌薬を医師の指示通り飲みきる必要があります。解熱したからといって自己判断で内服を中止しないでください。

溶連菌による急性咽頭炎では、抗菌薬を開始後24時間経過し、全身の状態がよければ登校・登園できます。

急性咽頭炎の原因が溶連菌ではない、と診断された場合。原因の大半がウイルス性ですので、以下の重症化サインに注意し、解熱鎮痛剤など症状を緩和するお薬を使って、ゆっくり休養することが大切です。通常2、3日から10日間くらいで改善します。

のどを強く痛がる、涎を垂らすなどの症状があれば、気道（空気の通り道）が狭くなっている可能性がありますので、緊急受診してください。

## 文献検索方法

小児の急性咽頭炎に関して、日本小児感染症学会（JSPID）、日本感染症学会・日本化学療法学会（JAID/JSC）、米国感染症学会（IDSA）、欧州臨床微生物・感染症学会（ESCMID）などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビデンスを反映させるためにメタ分析、系統的レビュー、ランダム化比較試験について文献検索を行った。

## MEDLINEでの検索式

"Pharyngitis"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2018/08/14"[PDat] : "2023/01/31"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

結果 334 件がヒットした。

これを CHILDREN (birth-18 years) でフィルターすると 132 件になった。(2018年8月14日～2023年1月31日)

## 日本語論文（医中誌）での検索方法

咽頭炎、2007-2018、症例報告除く、会議録除く、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験。比較試験、小児と結果 38 件がヒットした。

(2018年8月14日～2023年1月31日)

## (3) クループ症候群

- 主にウイルス感染による喉頭の狭窄に伴う吸気性喘鳴 (stridor)、甲高い咳 (犬吠様咳嗽)、嘔声などを生じる疾患<sup>52</sup>。
- 先行する鼻炎、咽頭炎などを伴い、夜間に急に増悪することが多く、数日から1週間程度で自然治癒する<sup>52</sup>。
- 切迫した気道閉塞をきたす急性喉頭蓋炎、細菌性気管炎、喉頭異物、アレルギー性喉頭浮腫などの除外診断が重要である<sup>4</sup>。
- 安静時に吸気性喘鳴がある児に対し、アドレナリン吸入、デキサメサゾン投与の適応がある。

## 【抗菌薬に関する推奨】

- クループ症候群に対しては抗菌薬を投与しないことを推奨する。

## (i) クループ症候群とは

急性のウイルス感染症による喉頭の炎症によっておこる疾患で、急性の喉頭狭窄により特徴的な犬吠様咳嗽や吸気性喘鳴などの症状や所見を呈する。

## (ii) クループ症候群の疫学

歴史的には、ジフテリア菌がクループ症候群の原因であったが予防接種の普及によってみられなくなった<sup>53</sup>。現在はその主な原因となる病原体はパラインフルエンザを主体としたウイルスであり、3か月から5才くらいに多く、ウイルスが流行する秋から冬にかけて多い<sup>52, 54</sup>。SARS-CoV-2が要因となる場合もある。

\*毎年、乳幼児の2～6%に生じ、うち5%で繰り返し罹患する<sup>54</sup>。感染経路は、接触および飛沫感染である。なお、重要な鑑別診断である急性喉頭蓋炎は、その主な原因が *H. influenzae* b型であり、ヒブワクチンの普及で激減した<sup>4</sup>。

## (iii) 診断と鑑別

クループ症候群の診断は症状および身体所見による臨床診断である。先行する鼻汁、咳、発熱などの症状が12～48時間前にあることが多い<sup>54</sup>。咳が特徴的で甲高い咳 (犬吠様咳嗽: barking cough) を伴う。嘔声も多く、進行すると安静時にも吸気性喘鳴を聴取する<sup>4</sup>。

**重要な鑑別疾患 (レッドフラッグ)**

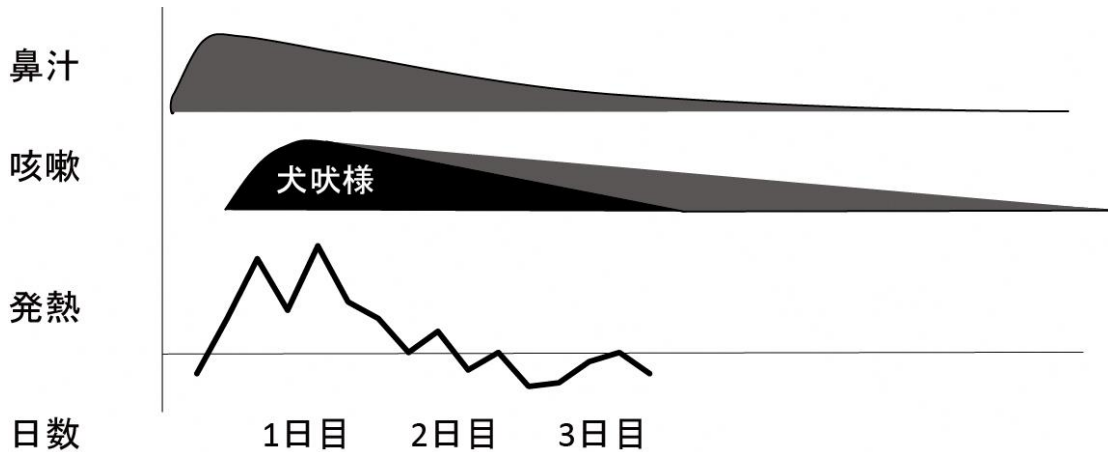
急性喉頭蓋炎の他、細菌性気管炎、喉頭異物、アレルギー性喉頭浮腫など切迫する上気道閉塞をきたす疾患の除外が重要である。

閉塞が強いと、多呼吸、起坐呼吸、陥没呼吸、酸素飽和度の低下を伴うことがあり、sniffing position や tripod position など気道閉塞を回避するための姿勢をとることがある

(咽頭炎の項参照)。診察で児を啼泣させたり、舌圧子で喉頭を刺激したりすると、気道の閉塞症状が増悪することがあるため極力避けるようにする。原則、臨床診断であり、頸部正面レントゲン検査でのペンシルサインの確認や側面レントゲン撮影は必須ではないとされている<sup>2</sup>。

鑑別診断のためには、異物誤飲のエピソードを聴取する。急性喉頭蓋炎の鑑別では、側面レントゲン像が有用なことがあるが、検査より気道確保を優先する<sup>52</sup>。

図 6. クループ症候群の自然経過



(iv) 治療方法

軽症では治療は必要ない。安静時に吸気性喘鳴が聴取される場合、喉頭の浮腫改善目的でアドレナリン吸入やデキサメタゾン経口投与 (0.15~0.6mg/kg/回) を行う<sup>23, 55-57</sup>。発熱、咽頭痛などに対してアセトアミノフェンなどの解熱鎮痛剤を適宜使用する。加湿空気の吸入は効果がない<sup>58, 59</sup>。クループ症候群で気道の閉塞による呼吸不全は稀であるが、切迫する気道閉塞症状がある場合は、気道確保を速やかに行う。

(v) 抗菌薬治療

クループ症候群のほとんどがウイルス性感染症であり、抗菌薬の適用はない<sup>23, 52, 58</sup>。一般的には3日以内に自然軽快する。ただし、急性喉頭蓋炎が疑われたときには、入院して静注抗菌薬が必要であり、詳細は成書や学会ガイドラインを参照いただきたい<sup>23, 28</sup>。

(vi) 患者および保護者への説明

脱水にならないように経口補液を指導し、また、努力呼吸、起坐呼吸などが出現した場合は直ちに医療機関の受診を指示する。

【医師から患者への説明例：クループ症候群の場合】



クループ症候群は、ウイルスによる感染が原因でのどの空気の通り道が狭くなっていることで起こります。原因がウイルスなので抗生物質（抗菌薬）は効果がありません。泣いたり、騒いだりすると悪化することがあるので、できるだけ安静にしましょう。

ほとんどの場合、自然に治りますが、空気の通り道の狭くなる程度が強い場合は、入院が必要になることもあります。クループ症候群は一般的に夜間に悪くなることが多いので、おうちでは本人の様子をよく観察していただき、今よりも呼吸が苦しそうな時はすぐに病院に連れてきて下さい。

#### 文献検索方法

小児のクループに関して、Nelson Textbook of Pediatrics(20<sup>th</sup> ed)、Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases(7<sup>th</sup> ed)、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases(8<sup>th</sup> ed)、日本小児感染症学会 (JSPID)、日本感染症学会・日本化学療法学会 (JAID/JSC)、米国感染症学会(IDSA)、欧州臨床微生物・感染症学会(ESCMID)などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビデンスを反映させるために文献検索を行った。

#### MEDLINE での検索式

"Laryngitis"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Systematic Reviews[sb]) AND "2018/08/20"[PDat] : "2023/01/31"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

結果 30 件がヒットした。これを CHILDREN (birth-18 years) でフィルターすると 27 件になった。(2018年8月19日～2023年1月31日)

#### 日本語論文（医中誌）での検索方法

クループ、2006-2018、症例報告除く、会議録除く、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験。比較試験、小児

結果 2 件がヒットした。(2018年8月19日～2023年1月31日)

#### (4) 急性気管支炎

- 急性気管支炎とは咳を主症状とする下気道の炎症で、その多くはウイルス性で自然軽快する
- 診断のための検査は基本的には不要だが、流行状況や所見から臨床的に肺炎や百日咳が疑われる場合は除外診断のための検査を施行する。

##### 【抗菌薬に関する推奨】

- 急性気管支炎に対して抗菌薬を投与しないことを推奨する。

##### (i) 急性気管支炎とは

急性気管支炎とは咳を主症状とする下気道の炎症であり、発熱や痰の有無は問わない。上気道炎や急性鼻副鼻腔炎との明確な区別は困難なことが多いが、本手引きでは急性気道感染症のうち咳を主症状とするものを急性気管支炎として扱う。なお、小児においては、喘鳴を伴う乳幼児の急性細気管支炎を考慮する必要があるが、これについては次項に記載する。

##### (ii) 急性気管支炎の疫学

原因微生物のほとんどはウイルス性であるとされている<sup>60</sup>が、他にもマイコプラズマやクラミジア、百日咳菌に注意が必要である。また、乳幼児で3週間以上にわたって咳を呈する場合には、肺炎球菌や *H. influenzae* などの細菌感染が関与する遷延性細菌性気管支炎という疾患概念が提唱されている<sup>44, 61, 62</sup>。その一方で、同様の症状を呈することがある小児の鼻副鼻腔炎との区別は困難なことが多い。

##### (iii) 診断と鑑別

急性気管支炎の明確な診断基準はなく、急性気道感染症のうち咳嗽を中心とした下気道の症状や聴診上のラ音などの所見があり、呼吸状態や画像所見から肺炎が除外されたものをいうことが多い<sup>23</sup>。小児呼吸器学会・小児感染症学会における指針では、聴診上、下気道副雑音があるが、胸部X線上明らかな異常陰影を認めない状態と定義されている<sup>23</sup>。

臨床診断が主なため一般的に急性気管支炎を診断する目的での検査は不要であることから、検査は他の鑑別診断を除外する目的で行われる<sup>63</sup>。

10日以上咳が遷延する症例については、湿性咳嗽を伴う場合は、鼻副鼻腔炎、遷延性細菌性気管支炎、非定型肺炎が考慮される。稀ではあるが結核にも留意が必要である。その他、気管支喘息、気道異物、胃食道逆流など鑑別は広い。

なお、百日咳診断基準 2017（厚生労働省研究班）では1歳未満の小児における咳の鑑別として、特徴的な「吸気性笛声」「発作性の連続性の咳こみ」「咳こみ後の嘔吐」「チアノ

「一ゼの有無は問わない無呼吸発作」のうち1つ以上を臨床的百日咳と定義している。1歳以上の小児においては上記の基準に加えて、1週間以上の咳がある事が求められる。確定診断には百日咳菌の分離培養あるいは核酸増幅法（PCR法やLAMP法）による検査陽性例、あるいは百日咳菌IgM/IgA抗体およびIgG抗体による血清学的な証明が必要とされている<sup>23</sup>。

### 重要な鑑別疾患（レッドフラッグ）

肺炎、膿胸、気道異物があげられる。発熱の持続する例、呼吸障害のある症例において、肺炎や膿胸などの除外診断の為にバイタルサインや胸部診察所見に応じて検査が考慮される。気管支喘息などの呼吸器疾患や気道異物などの非感染性疾患についての鑑別も必要である。

#### (iv) 治療方法

対症療法が中心となる。急性気管支炎に対する気管支拡張薬の有効性の検討をまとめた系統的レビューでは、閉塞性気道疾患のない小児における急性咳嗽に対して気管支拡張薬は無効としている<sup>64</sup>。

#### (v) 抗菌薬治療

急性気管支炎に対して抗菌薬は原則として不要である<sup>65</sup>。近年行われた多施設ランダム化比較試験においても小児の下気道感染症に対する抗菌薬の有効性は認められなかった<sup>66</sup>。小児の呼吸器疾患を扱った国内外の指針でも、3週間未満の咳を主症状とする急性気管支炎について抗菌薬は不要と定められている<sup>19, 44, 67-70</sup>。百日咳が疑われる、もしくは診断した場合はマクロライド系抗菌薬を投与することが推奨されている。一方で、マイコプラズマ、クラミジアが原因微生物と診断された場合はマクロライド系抗菌薬の投与が考慮されるが、気管支炎における有用性は確立していない<sup>71</sup>。

百日咳を対象として治療する場合には、

エリスロマイシン 25～50mg/kg/日 分4 14日間経口投与

クラリスロマイシン 10～15 mg/kg/日 分2 7日間経口投与

アジスロマイシン 10mg/kg/日 分1 5日間経口投与\*（添付文書上の適応菌種で

はないが保険審査は認められる）<sup>72</sup>

のいずれかの投与を検討する。

また、湿性咳嗽が10日以上続き、軽快が認められず、遷延性細菌性気管支炎や副鼻腔炎が疑われるときは、アモキシシリンの投与を考慮する<sup>62, 73</sup>。

## (vi) 患者および保護者への説明

## 【医師から患者への説明例：急性気管支炎の場合】

急性気管支炎は、ウイルスが原因で、自然に直る病気なので、あまり心配はいりませんが、1～2週間は咳がつづくことがあります。このままゆっくり良くなっている場合は心配いらないことが多いです。

ほとんどの場合、抗生物質（抗菌薬）は効果がありませんが、時々、百日咳菌や、マイコプラズマといった細菌による感染症であることや、2 次的な細菌感染により肺炎になることがあるので、数日経っても良ならない場合、高熱がでる場合や、息苦しさなどがある場合は、再度医療機関を受診してください。

## 文献検索方法

小児の気管支炎に関して、Nelson Textbook of Pediatrics(20<sup>th</sup> ed)、Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases(7<sup>th</sup> ed)、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases(8<sup>th</sup> ed)、日本小児感染症学会 (JSPID)、日本感染症学会・日本化学療法学会 (JAID/JSC)、米国感染症学会 (IDSA)、欧州臨床微生物・感染症学会 (ESCMID) などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビデンスを反映させるために文献検索を行った。

## MEDLINE での検索式

("bronchitis"[MeSH Terms] OR "bronchitis"[All Fields]) NOT ("bronchiolitis"[MeSH Terms] OR "bronchiolitis"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2018/08/19"[PDAT] : "2023/01/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

結果 20 件がヒットした (2018 年 08 月 19 日～2023 年 1 月 31 日)

## 日本語論文 (医中誌) での検索方法

#1 ((気管支炎/TH or 気管支炎/AL) and (DT=2019:2023 PT=原著論文,会議録除く RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン (CK=ヒト) AND (CK=新生児,乳児(1～23 か月),幼児(2～5),小児(6～12),青年期(13～18)))

#2 (細気管支炎/TH or 細気管支炎/AL)

#1 not #2

上記の結果 17 件がヒットした。RCT で抗菌薬の必要性を検討した論文はなかった。

(2018 年 8 月 20 日～2023 年 1 月 31 日)

## (5) 急性細気管支炎

- 急性細気管支炎は、2歳未満の小児において鼻汁、鼻閉などに引き続き、咳、呼気性喘鳴や努力呼吸を呈するウイルス感染症である。
- 診断は臨床診断であり、急性細気管支炎の診断をつける目的での検査は一般的に必要ない。
- 状態を評価するためにバイタルサインや酸素飽和度の測定を行い、呼吸状態を評価する。また、合併症の有無を見わけることが重要である。
- 呼吸・全身状態に応じた全身管理が重要である。水分バランスに注意し、適宜補液を行う。上気道の分泌過多がある場合は生理食塩水を用いた鼻腔吸引を行う。
- 経過中に病状が進行する可能性や中耳炎や細菌性副鼻腔炎などの合併症をきたす可能性があり、状態の見極めが重要である。

## 【抗菌薬に関する推奨】

- 急性細気管支炎に対して抗菌薬を投与しないことを推奨する。

## (i) 急性細気管支炎とは

乳幼児における急性細気管支炎はウイルスによる下気道感染症で、細気管支上皮の炎症と浮腫や粘液産生による閉塞性病変を特徴とし、呼吸障害をきたす疾患である。一般的に、2歳未満の小児において鼻汁、鼻閉などの上気道炎症状に続いて、下気道感染を伴い咳、呼気性喘鳴や努力呼吸を呈する状態を指す。発熱の有無は問わない。

## (ii) 急性細気管支炎の疫学

原因微生物としてRSウイルスが最も重要である。2歳までに9割以上の小児がRSウイルスに感染するとされ、初回感染者の4割は下気道感染症をきたすとされる。そのほかヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザ3型、ボカウイルスなどもある。

細気管支炎は乳児における入院の原因として最も多く、乳児期早期あるいは基礎疾患のある患者が罹患した場合は呼吸障害をきたすリスクは高い。

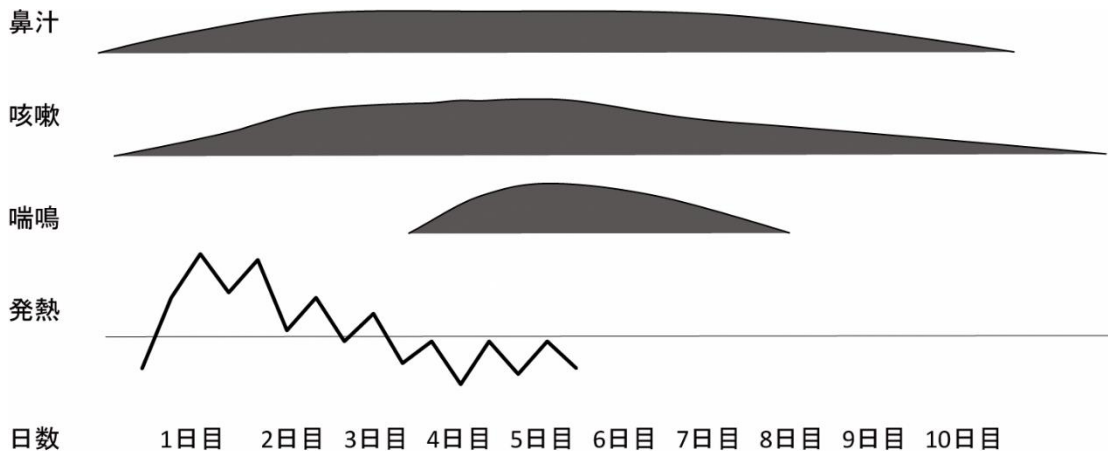
## (iii) 診断と鑑別

診断は臨床診断であり、血液検査、胸部X線画像、迅速抗原検査は一般的に必要ない<sup>70</sup>。状態を評価するためにバイタルサインや酸素飽和度の測定を行い、呼吸状態を評価し合併症の有無を見わけることが重要である<sup>74</sup>。

**重要な鑑別疾患（レッドフラッグ）**

鑑別診断として肺炎、気管支喘息、気道異物の他に、乳幼児において呼吸障害をきたす多種多様な疾患が該当する。本手引きの対象外の年齢ではあるが、新生児期（生後28日以内）のRSウイルス感染症では、臨床的に上気道炎のみであっても経過中に無呼吸を呈することがあり、入院の上で観察・加療を考慮すべきである。乳幼児では鼻汁、咳を初発症状として、感染後3～6日頃に喘鳴を特徴とする症状の悪化を認めることが多い。特に乳児期早期、未熟児、先天性心疾患、慢性肺疾患、免疫不全症では呼吸障害が強く入院を要することも少なくないため、多呼吸、努力呼吸、低酸素血症など重症化のサインに注意し必要があれば二次医療機関への紹介を検討する。

図7. 急性細気管支炎の自然経過



(iv) 治療方法

有効な治療薬はなく、呼吸・全身状態に応じた全身管理が重要である<sup>75</sup>。脱水に注意し、適宜補液を行うことが重要である。上気道の分泌過多がある場合は鼻腔吸引を行うことも推奨されている<sup>76</sup>。経過中に病状が進行する可能性や合併症をきたす可能性があり、リスクアセスメントや状態の見極めが重要である。

(v) 抗菌薬治療

急性細気管支炎に対して抗菌薬は不要である。多数の論文に基づいた系統的レビューより抗菌薬の有効性は否定されており<sup>77</sup>、国内外の診療ガイドラインのコンセンサスでもある<sup>44, 63, 74</sup>。ただし、細菌性肺炎や中耳炎の合併を来すことがあるので、熱が遷延する場合や、軽快傾向にあった患者が再増悪した場合には注意を要する<sup>78</sup>。中耳炎の合併率は30～60%と報告されている<sup>79, 80</sup>。

英国のNational Institute for Health and Care Excellence (NICE)の指針では、鼻腔吸引について、全例での実施は推奨せず、上気道の分泌物過多で呼吸状態が悪いか、経口摂取不良となっている症例に推奨している<sup>63</sup>。気管支拡張薬やステロイドを用いた薬物療法の有効性、理学療法の有用性についてはいずれも系統的レビュー<sup>81-83</sup>の結果否定されており、

各種ガイドラインでも推奨されていない<sup>74</sup>。救急外来における吸入アドレナリン療法の検討や高張食塩水の吸入療法<sup>84</sup>については一部有効性が報告されているが<sup>85</sup>、十分な監視下で行われるべき治療であり、一般小児科外来では推奨されない。

(vi) 患者および保護者への説明

【医師から患者への説明例：急性気管支炎の場合】

急性細気管支炎はウイルスによる感染症です。細い気管支が狭くなり、咳が出たり、ゼイゼイすることがあります。

急性気管支炎の多くは、自然に治る病気ですが、呼吸が苦しくなることがあります。注意が必要です。抗生物質などは効きませんが、熱が続くような場合は、中耳炎や副鼻腔炎を合併することがあります。また脱水にならないように、十分な水分の補給が必要です。呼吸が苦しそうなとき、熱が続くとき、ミルク等水分補給ができないときは受診が必要です。

文献検索方法

Bronchiolitis を対象とした国内外のガイドライン（日本小児感染症学会ガイドライン<sup>44</sup>、英国 NICE ガイドライン<sup>63</sup>、米国小児科学会ガイドライン<sup>74</sup>）や系統的レビュー<sup>77</sup>が存在し主にこれらを参考とした。過去5年の文献については検討し、外来診療にかかわるものを参考とした。

MEDLINE での検索式

```
"Bronchiolitis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2018/08/21"[PDat] : "2023/01/31"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))
```

93 hits (2018年8月20日～2023年1月31日)

## 10. 急性下痢症

- 急性下痢症は、便性と便量の異常のことである。嘔吐腹痛などの腹部症状や発熱を伴うことがある。
- 小児急性下痢症の原因となる微生物は、本邦ではウイルスが大半である
- 小児急性下痢症では、原因診断より重症度の判断が重要である。迅速に緊急度判断を行い、脱水と判断したならば、早期に経口補水療法を開始する。

### 【抗菌薬に関する推奨】

- 急性下痢症の原因がウイルス性の場合、抗菌薬は不要である。
- 健常者における軽症の細菌性腸炎疑い症例には、抗菌薬を投与しないことを推奨する。
- 生後3か月未満の細菌性腸炎、免疫不全者、重症で敗血症合併が懸念される場合は、抗菌薬投与を検討される。

### (1)急性下痢症とは

急性下痢症は、軟便もしくは水様便といった便性の異常が、24時間以内に3回以上の回数<sup>86</sup>や、通常の倍以上の回数<sup>87</sup>、通常の倍以上の量（乳児では10mL/kg/日以上、乳児以降では200g/24時間以上）<sup>88</sup>認められるものと定義される。多くは嘔吐が下痢に先行するが、下痢のみの場合や、特に年少児では嘔吐のみの場合もある。腹痛、発熱の合併を認めることがある。年少児の方が症状の進行は早い、症状の程度には個人差がある。感染性の要因としてウイルス性と細菌性があるが、日本を始め先進国では、圧倒的にウイルス性が多い。

### (2)急性下痢症の疫学

日本では、冬季に流行し、その大半はノロウイルス等のウイルス感染が原因と推測される<sup>89</sup>。ノロウイルスは、小児の感染性胃腸炎原因の1位（ないし2位）を占める（12%）<sup>90</sup>。ワクチンの導入前では、ロタウイルスは先進国、発展途上国関係なく3歳までに90%が罹患する疾患で、ロタウイルスワクチンは先進国では約90%のロタウイルスによる重症下痢症の予防効果がある。日本では、2011年1月よりロタワクチンの任意接種が始まり、2020年より定期接種化された。2013年10月より基幹定点からのロタウイルス胃腸炎の患者届出が始まった。ロタウイルス胃腸炎患者サーベイランスでは、2010/11～2012/13シーズンと比較して、2013/14、2014/15シーズンのロタウイルス胃腸炎患者数は減少傾向と報告されている<sup>91</sup>。2020年の定期接種化以降は、さらに激減して稀な疾患となった<sup>92</sup>。



### (3)診断と鑑別

小児の急性下痢症では、原因がウイルス性かどうかを判断することが必要である。嘔吐で始まり、臍周囲の軽度から中等度の腹痛や圧痛がある、血便がなく水様性下痢である、発熱がない（ないし微熱）、激しい腹痛がない、家族・周囲集団に同様の症状がある、といった症状、徴候はウイルス性胃腸炎らしい症候と言える<sup>93</sup>。一方、発熱、浚り腹や血便の存在は細菌性腸炎を考える。血便の存在は、腸管出血性大腸菌感染症などの細菌性腸炎の他、腸重積、メッケル憩室、上部消化管潰瘍など鑑別疾患が多様である<sup>93</sup>。特に年少児における血便を呈する疾患の多くは重症で急変の可能性がある、原則的には入院して精査加療が必要になる<sup>94</sup>。

迅速抗原検査（ロタウイルス、ノロウイルス、腸管アデノウイルス）は、いずれが陽性であっても治療、対処法に違いはなく、小児外来診療において、一般的に検査する意義はない。例外的に入院や集団保育において、感染管理意識させるためや、まれに高熱を呈するロタウイルス、ノロウイルス性胃腸炎もあるために、確実に診断する必要がある場合に適応となる<sup>95</sup>。

便培養検査を急ぐケースは少なく、検査の適応となるのは、細菌性腸炎が疑われる症例で、激しい腹痛や血便を呈する児、腸管出血性大腸菌感染症から溶血性尿毒症症候群（Hemolytic Uremic Syndrome；HUS）が疑われる児、免疫不全児である。

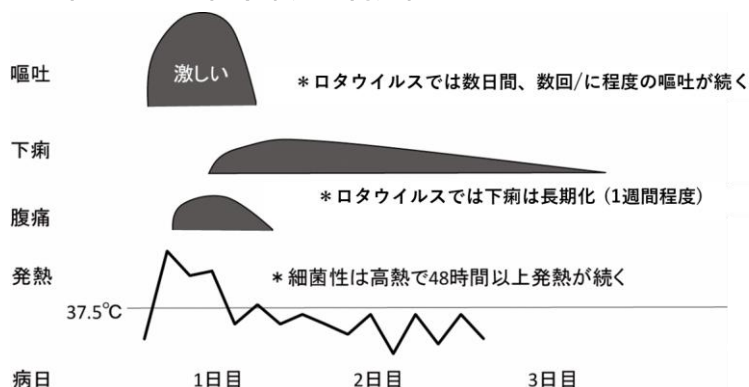
#### 重要な鑑別疾患（レッドフラッグ）

嘔吐の鑑別として重要な疾患は以下である。

所見	疾患
急性腹症を示唆する症状・徴候を認める	腸重積、虫垂炎、精巣捻転、絞扼性イレウスなど
頭蓋内圧上昇症を示唆する症状・徴候を認める	髄膜炎、頭蓋内出血
その他	敗血症（トキシックショック症候群含む）、糖尿病性ケトアシドーシス、尿路感染症

これらはすべて時間単位で悪化する疾患であるため、早急に高次医療機関への転送を検討する。

図 8. 急性ウイルス性下痢症の自然経過



#### (4) 治療方法

急性下痢症への治療は、1) 脱水への対応、すなわち経口補水療法（Oral Rehydration Therapy：ORT）や経静脈的輸液が重要であり、2) プロバイオティクスについて検討し、3) 抗菌薬を安易に使用しない事が求められる<sup>93,94</sup>。

##### (i) 脱水への対応

急性下痢症と判断した場合、まず重症度の判断が重要であり、重症度に最も影響するものが、脱水の有無である。

小児は、体重あたりの水分必要量が多いことと、水分や食事の摂取が自立していないため、その供給を他者（特に保護者）に依存していることから、脱水へのケアが重要であり<sup>93,95</sup>、速やかに評価し対応する必要がある。

輸液療法を要することが多い体重の5%以上の脱水（体重減少）、またそれ以上の重症脱水を見逃さないことが重要である<sup>96</sup>。①毛細血管再充満時間（Capillary Refill Time：CRT 指の爪床を5秒間圧迫した後に圧迫を解除。圧迫解除後、爪床の色が元の色に戻るまでの時間）が2秒以上、②粘膜の乾燥、③流涙なし、④全身状態の変化の4項目のうち2項目陽性であれば、5%以上の脱水を示唆するとされている（LR+6.1；95%信頼区間；3.8～9.7）<sup>96</sup>。

経静脈的輸液が必要になる危険性が高い者は、生後6か月以下、低出生体重児、慢性疾患、生後3か月未満の発熱（38°C以上）、生後3か月～3歳で高熱（39°C以上）、血便、持続する嘔吐、尿量の減少、眼窩の陥凹、そして意識レベルの低下である<sup>93</sup>。

経口補水液（oral rehydration solution；ORS）は、急性下痢症に対する世界標準治療である<sup>95</sup>。その有効性だけでなく、血管確保が不要で児への負担も少ないという利点も大きい<sup>95</sup>。脱水のない状況における脱水予防と、軽度から中等症の脱水に対する治療として推奨されている<sup>95</sup>。

具体的には、できるだけ早期に（脱水症状出現から3～4時間以内）、少量（ティースプーン1杯程度）から徐々に増量しつつ、脱水量と同量（軽症から中等症脱水ならば50～100mL/kg）を3～4時間で補正することが重要である。

##### (ii) プロバイオティクス

英国診療ガイドライン<sup>94</sup>、欧州小児栄養消化器肝臓学会の2014年ガイドライン<sup>95</sup>では、急性下痢症に対して小児では下痢の期間と頻度を減らすとして使用推奨がなされた。一方その後、複数の検討では有用性が示されなかったことをうけて、欧州小児栄養消化器肝臓学会は2020年には推奨レベルを下げている。しかし、使用する製剤の国家間での相違もあり、直ちに使用を否定するほどの強いエビデンスがあるわけではない。以上より、本手引きでは現時点でのエビデンスに基づき、一律使用に関する推奨はしないこととする<sup>96-100</sup>。

## (5) 抗菌薬治療

ウイルス性腸炎と診断した場合、抗菌薬は無効であるばかりか、腸内細菌叢を乱し、菌交代現象を引き起こすためとされ、有害であるため使用しない<sup>86</sup>。

細菌性腸炎と判断した場合は、時宜を得た適正な抗菌薬療法は下痢の重症度を改善し罹病期間を短縮することができる。一方で抗菌薬は保菌状態を長引かせ、また下痢症に対して広範に抗菌薬を使用すると薬剤耐性を引き起こす。

細菌性腸炎による下痢症であっても、多くは自然軽快する。よって、健常児で軽症の場合は、便培養を採取の上、まずは対症療法を行い、経過と便培養結果で抗菌薬治療を考慮する。細菌性腸炎による症状（強い腹痛、しぶり腹、血便、高熱）がある場合は、便培養を採取の上、抗菌薬療法を考慮する。一方、全身状態が不良な症例、生後3か月未満、免疫不全者などのハイリスク症例は原則入院で全身管理と抗菌薬治療を行うことが実際的である。

### (i) 初期治療

- ・細菌性腸炎による強い症状があり抗菌薬治療を考慮する場合
- ・病歴、便のグラム染色よりカンピロバクター腸炎を疑う場合
  - クラリスロマイシン 15mg/kg/日分2 3～5日間経口投与
  - アジスロマイシン 10mg/kg/日分1 3日間経口投与

・カンピロバクター以外の細菌による感染性腸炎が強く示唆され、菌血症など重症化のリスクの高い場合は、国内で保険適用のある薬剤で、有効性に関する明確なエビデンスのあるものはなく、日本感染症学会・日本化学療法学会のガイドライン（JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2019 - 腸管感染症 - ）などを参照

### (ii) 確定治療

- ・カンピロバクター腸炎
  - 自然治癒が望めるため抗菌薬は必須ではない。
  - 高熱、強い腹痛、血便など重症例に抗菌薬投与を考慮する。
  - クラリスロマイシン 15mg/kg/日分2 3～5日間経口投与
  - アジスロマイシン 10mg/kg/日分1 3日間経口投与

#### ・非チフス性サルモネラ腸炎

抗菌薬により排菌期間が長くなるため、無症状キャリア、軽症患者には投与しない。ハイリスク症例（年少児；特に生後3か月以下、免疫抑制状態、炎症性腸疾患）は治療対象になる。重症であるもの、合併症が出現しているものは入院加療が必要である。この際菌血症を合併することが多いので、血液培養を採取する。

非チフス性サルモネラ腸炎による感染性腸炎が強く示唆され、菌血症など重症化のリスクの高い場合は、国内で保険適用のある薬剤で、有効性に関する明確なエビデンスのあるものはなく、学会のガイドライン（JAID/JAS ガイドライン 2019 - 腸管感染症 -）などを参照する。

・下痢原性大腸菌感染症

腸管出血性大腸菌（EHEC）を除いたその他の下痢原性大腸菌による腸炎は自然治癒する傾向がある。EHEC の関与が疑われる腸炎では、本邦においては未だ抗菌薬投与に関する統一した見解は出ていない。欧米のガイドラインでは抗菌薬（多くは ST 合剤、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬）は溶血性尿毒症症候群（Hemolytic Uremic Syndrome : HUS）発症のリスクが増すことから、否定的な見解が多い。一方、抗菌薬の投与が HUS のリスクには影響を与えないというメタ解析もある<sup>101</sup>。さらに国内の限られた症例数ではあるが、ホスホマイシンを中心として抗菌薬を使用し有効であったとの報告もある<sup>102-104</sup>。

日本感染症学会・日本化学療法学会の指針では、「現時点で抗菌薬治療に対する推奨は統一されていない」とされている。よって本手引きにおいても上記指針を踏襲し、抗菌薬投与は推奨せず、支持療法を推奨し、EHEC 感染者の 3～10%に HUS が発症することを十分説明し、頻回に経過フォローを行い、早期発見に最大限努めることを推奨する。

(6) その他の薬物療法に関する考え方

嘔吐に対する制吐剤、下痢に対する止痢剤はエビデンスに乏しく推奨されていない<sup>94</sup>。ロペラミドは乳児でイレウスの発症が報告され、6か月未満は禁忌、6か月以上2歳未満の乳幼児は治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しない<sup>94</sup>。

(7) 患者および保護者への説明

【医師から患者への説明例：急性胃腸炎の場合】

「お腹の風邪」と表現されるものです。多くはウイルスが原因で、特別な治療薬（＝特効薬）はありません。自分の免疫の力で自然と治癒します。

年少児で発熱を伴う場合や、重症例、免疫不全を除き、細菌検査やウイルス検査する意義はありません。

治療の基本は、脱水の予防です。体液に近い成分の水分を口からこまめに摂ることが重要です。最初は少量を（最初はティースプーン一杯程度）10～15分毎に与えてください。急にたくさん与えてしまうと嘔吐を誘発することになり、さらに脱水が悪化しますので、根気よく、少量ずつ与えてください。1時間くらい続けて、症状の悪化がないことが確認できたら、

少しずつ1回量を増やしましょう。どれくらいの量をあたえるべきかに関しては、かかりつけの医師に相談してください。

このような水分摂取をしても水分がとれない、それ以上に吐く・下痢をするということがありましたら、さらに脱水が進む可能性あり、点滴（輸液療法）が必要となることもあります。また尿が出ない、不機嫌、意識状態の悪化（ぐったり感が強い、ウトウトして眠りがち）、激しい腹痛や、保護者の方がみて「いつもと違う」と感じられたら、再度、医療機関を受診してください。

#### 文献検索方法

小児の急性下痢症に関して、日本小児救急医学会（JSEP）、日本感染症学会・日本化学療法学会（JAID/JSC）、世界保健機関（WHO）、英国の診療ガイドライン（NICE）、欧州小児栄養消化器肝臓学会（ESPGHAN）などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビデンスを反映させるためにメタ分析、系統的レビュー、ランダム化比較試験について文献検索を行った。

#### MEDLINE での検索式

((("Diarrhea"[Mesh] AND "Acute Disease"[Mesh]) OR "infectious diarrhea"[All Fields]) OR ("dysentery"[MeSH Terms] OR "dysentery"[All Fields])) OR "acute gastroenteritis"[All Fields] AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2018/8/14"[PDat] : "2023/1/31"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

結果 261 件がヒットした。これを CHILDREN（birth-18 years）でフィルターすると 179 件になった。（2018 年 8 月 14 日～2023 年 1 月 31 日）

#### 日本語論文（医中誌）での検索方法

急性下痢症、2019-2023、症例報告除く、会議録除く、と結果 7 件がヒットした。

（2018 年 8 月 14 日）

上記文献のうち内容吟味し、薬剤耐性（AMR）対策アクションプランにふさわしい内容と考えられたもの（参考文献）7 件

上記に加えて、本邦の小児急性胃腸炎診療ガイドライン 2017 年度版（日本小児救急医学会診療ガイドライン作成委員会編）を参照した。

## 11. 急性中耳炎

- 小児の急性中耳炎を診断するためには、耳痛や耳漏の訴えだけに頼らず、発熱、不機嫌、風邪症状などを訴える患者の鼓膜所見をとることが重要である。
- 鼓膜発赤のみで膨隆がない場合は、原則として急性中耳炎と診断しない。
- 中耳由来の耳漏を認める急性中耳炎には、抗菌薬の投与が推奨される。
- 発熱、不機嫌、耳痛などがあり、発赤と膨隆を伴う鼓膜所見がある場合は、抗菌薬投与を考慮する。
- 鼓膜所見を認める場合でも、急性中耳炎は自然軽快する可能性が有り、年齢、基礎疾患などの患者リスク、中耳の局所炎症所見、全身状態などの程度を考慮し、軽症で重症化のリスクが低いものは抗菌薬を投与せず2 - 3日の経過観察を検討する。

### 【抗菌薬に関する推奨】

- 急性中耳炎の第一選択薬はアモキシシリンである。
- 耳鼻咽喉科医との連携が重要な疾患である。

※ 本稿は中耳炎の疑われる小児に対して、一般診療医が抗菌薬投与の必要性を判断するための基準と初期選択薬を記した。難治例や耐性菌による感染症など複雑な症例については学会のガイドライン等を参照されたい。

### (1) 急性中耳炎とは

耳痛、発熱、耳漏を伴うことがある急性に発症した中耳の感染症と定義される<sup>105</sup>。急性中耳炎は、耳管経由で中耳腔にまで炎症、感染が波及して生じる。主たる原因菌は肺炎球菌と *Haemophilus influenzae* であり、次いで *Moraxella catarrhalis* が原因となる。

なお、滲出性中耳炎とは、急性炎症症状（耳痛や発熱）を伴わず、鼓膜穿孔もなく、中耳腔に液体貯留液を認める難聴の原因になるものと定義<sup>106</sup>され、急性中耳炎とは異なる。また、滲出性中耳炎自体に対する抗菌薬投与の適応はない。

### (2) 急性中耳炎の疫学

急性中耳炎は1歳までに75%が罹患、7歳までに40%が4回以上罹患する頻度の高い感染症である<sup>107, 108</sup>。

乳幼児に多い理由として、解剖学的要因と免疫学的要因が挙げられる。解剖学的要因として、成人の耳管は約45度と傾斜が高く細長いのに対し、小児の耳管は約10度と傾斜が低く、太く短いため、上咽頭（鼻腔）から炎症が波及しやすく、急性中耳炎を発症しやすい事があげられる。免疫学的要因としては、特に生後6カ月から2歳までは肺炎球菌や *H.*

*influenzae*に対する特異的抗体が低いため、易感染性となる事が報告されている<sup>108-111</sup>。また、乳幼児は自分で鼻をかむことができず、ドレナージ不良が起きやすいことも一因とされる。その他に周囲の喫煙や非母乳栄養などが発症のリスクを上げるとされる。

### (3) 診断

急性中耳炎の診断は、耳鏡を用いた鼓膜診察で局所所見を正確に取ることによる。国内の中耳炎ガイドラインは局所所見を重要視し、詳細な所見に基づき診断を推奨している<sup>105</sup>。米小児科学会ガイドライン<sup>112</sup>でも、急性中耳炎の診断は鼓膜所見に基づいた以下3点の基準が掲げられている。①中等度～高度の鼓膜膨隆、あるいは急性外耳道炎によらない耳漏が認められる場合は急性中耳炎と診断する。②鼓膜の軽度膨隆と強い鼓膜発赤とともに急性（48時間以内）に発症した耳痛（耳を触る、引っ張る、擦る）がある場合は急性中耳炎と診断する。③中耳腔液体貯留がない鼓膜発赤は急性中耳炎と診断すべきでない。総合すると、中耳炎の最も重要な所見は、鼓膜の膨隆である。鼓膜発赤は、発熱や啼泣のみでも認めることがある。

乳幼児は耳痛を正確に表現できないため、発熱と不機嫌だけが訴えとなる可能性や、発熱のない中耳炎が40%あることが挙げられ<sup>113-116</sup>、鼓膜所見が重要視される。一方で、耳痛や発熱不機嫌の鑑別として、他の局所感染や全身性の重症細菌感染症を見極める必要性がある。口腔内病変などでも耳痛の原因となることがある。耳垢があり除去できず鼓膜の評価が困難な場合は、耳鼻咽喉科医への紹介などを検討する。

表 5. 耳痛の鑑別

耳痛で鑑別すべき疾患	
1) 中耳炎	8) 髄膜炎
2) 鼓膜炎	9) 化膿性唾液腺炎
3) 外耳道炎	10) 帯状疱疹
4) 外耳道異物	11) 乳様突起炎
5) 流行性耳下腺炎（ムンプス）	12) 外傷
6) 耳介前、耳介後部リンパ節炎	13) 蜂窩織炎
7) う歯、歯肉炎	

表 6. 耳痛・中耳炎の診療中に注意すべき所見（レッドフラッグ）と検討すべき事項

所見	検討事項および鑑別すべき疾患
抗菌薬を投与せず経過観察して2～3日で局所・全身所見ともに改善しない	中耳炎として抗菌薬の投与を検討する 他の感染巣の有無を見極め、診断を再検討する
抗菌薬治療を開始して2～3日で局所・全身所見ともに改善しない	他の感染巣の有無を見極め、診断を再検討する 外科的ドレナージ（鼓膜切開）の適応を見極める

	耐性菌を意識した抗菌薬の変更を検討する
耳介後部の発赤・腫脹と圧痛、耳介聳立	乳様突起炎
項部硬直、意識障害、けいれん、 "not doing well"	髄膜炎
下顎角周囲の腫脹、疼痛、唾液腺開口部の発赤	化膿性唾液腺炎、流行性耳下腺炎

#### (4) 抗菌薬治療

##### (i) 抗菌薬による中耳炎の治療目的と治療適応の考え方

抗菌薬治療の目的は急性中耳炎に伴う症状（発熱、耳痛など）の早期改善と急性中耳炎に続発する合併症を減らすことである。2015年に発表されたコクランレビューでは、抗菌薬治療は、ティンパノメトリーの異常（鼓膜の可動不良）、鼓膜穿孔、反対側の急性中耳炎の発症を防ぐことに対して、一定の効果があるとされる<sup>117</sup>。一方で急性中耳炎は、抗菌薬処方なくとも、4分の3以上が1週間で自然治癒し、2歳以上は3日で70%改善し、2歳未満の場合は10日で約半数が治癒する事も知られ、全例に抗菌薬が必要な疾患ではない<sup>118-122</sup>。また抗菌薬治療は、下痢などの副作用や細菌の薬剤耐性化の原因となりうるため、必要の可否と必要な場合の適切な抗菌薬選択が重要である。

米国小児科学会ガイドラインでは、抗菌薬投与を①耳漏がある場合、②重症（toxic、48時間以上持続する耳痛、39°C以上の発熱）の場合、③6カ月～2歳で両側の場合に抗菌薬投与を行うと推奨している<sup>112</sup>。本邦のガイドラインでも、年齢とリスク因子を考慮し、臨床症状と鼓膜所見の評価の上で、自然寛解を期待して2～3日間の抗菌薬を投与しない期間を設けることが妥当とされている<sup>105</sup>。

##### (ii) 抗菌薬投与基準

上記をふまえて中耳炎に対する抗菌薬投与基準を以下のように定める。

- 中耳由来の耳漏がある場合には抗菌薬投与を考慮する。吸引等で鼓膜を可視化し穿孔部位から拍動性の耳漏が確認出来れば最も診断精度が高い。
- 発熱、不機嫌、耳痛などがあり、発赤と膨隆を伴う鼓膜所見がある場合は、抗菌薬投与を考慮する。
- 全身状態が良く、中耳由来の耳漏がない場合は、自然に改善することが多いこと、抗菌薬の使用は副作用や耐性菌を作るデメリットがあること、フォローで改善しない場合には抗菌薬治療を考慮することの説明を行い、同意を得たうえで（下記説明文参照）、2～3日間の抗菌薬を投与せずに、解熱鎮痛剤などを中心とした対症療法を行う。
- 抗菌薬投与の適応は、中耳炎が重症化する以下のリスクファクターを考慮する。  
（2歳未満の低年齢、免疫不全などの基礎疾患の存在、肺炎球菌ワクチン未接種、



中耳炎の既往歴、医療アクセス不良。)

(iii) 第一選択薬

アモキシシリンを第一選択薬として推奨する。治療ターゲットとする細菌は肺炎球菌と Non-typable *H. influenzae* (NTHi) である。肺炎球菌ワクチン (PCV) 導入後はワクチンに含有される 13 価以外の血清型による感染症の増加もあり、現在肺炎球菌と NTHi は同じくらいの頻度か *H. influenzae* が多くなってきている<sup>96</sup>。本邦では、肺炎球菌は PRSP (Penicillin resistant *S. pneumoniae*)、NTHi は BLNAR ( $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant) が問題となる。肺炎球菌の場合は非侵襲性感染症であれば、多くの場合は高用量のアモキシシリンで対応できるため、アモキシシリンを第一選択とすることが可能である<sup>122</sup>。

一方で BLNAR による中耳炎の場合は、耐性度が高い株が少なくなく、治療に難渋する場合はこれを考慮し、ガイドライン等を参考に治療選択を行う<sup>105</sup>。 $\beta$ -ラクタマーゼを産生する *M. catarrhalis* や BLPAR ( $\beta$ -lactamase positive ampicillin resistant) *H. influenzae* では、アモキシシリンは選択しにくく、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤との合剤であるクラバン酸/アモキシシリンが選択される。しかし、*M. catarrhalis* 単独での病原性はほぼなく、BLPAR *H. influenzae* も本邦では出現頻度は低い<sup>123</sup>。よって、アモキシシリンによる十分量治療に反応が悪いケースにのみ、クラバン酸/アモキシシリンや他剤の使用が考慮される。なお、国内の小児を対象としたランダム化比較試験では、中耳炎に対してアモキシシリン単独よりクラリスロマイシン併用の方が治療失敗は少なかったと報告している<sup>124</sup>。

(iv) 投与量と投与間隔

アモキシシリン：60～90 mg/kg/日分 3 経口投与 (90mg(力価)/kg/日を越えない)

(v) 治療期間

米国小児科学会ガイドラインでは、年齢別に 2 歳未満では 10 日間、2～5 歳は 7～10 日間、6 歳以上は 5～7 日間とされている<sup>112</sup>。本邦ガイドラインでは 5 日間で治療開始後、3、4 日目に病態の推移を観察することが推奨されている<sup>123</sup>。2 歳未満に限定した非劣勢 RCT では、5 日間投与は 10 日間投与に比べて失敗率が高いと報告されている<sup>125</sup>。

本手引きでは、2 歳未満は 10 日間で推奨し、それ以降の年齢では、5 日間で基本的な推奨とする。一方、全身状態が不変、悪化傾向の場合には 2～3 日間で、再評価し、推奨の治療期間前に治癒した場合、個々の症例に合わせて治療期間の短縮や延長を決定することを推奨する。

(vi) 代替薬

$\beta$ -ラクタム系抗菌薬にアレルギーがある場合などでペニシリン系抗菌薬が使用できない場合は学会のガイドラインを参考に選択薬を考慮する<sup>105</sup>。国内の原因菌感受性結果からはマクロライド系抗菌薬は推奨されない。

#### (vii) 治療後の経過

治療開始 24 時間以内は所見が悪化する可能性があるが、多くは 24 時間以内に改善しはじめ、72 時間以内には改善する<sup>121</sup>。

#### (viii) 点耳薬（抗菌薬）

点耳薬（抗菌薬）が中耳腔内に入れば、理論的には高濃度の抗菌薬が中耳に届くことが期待される。鼓膜穿孔がない場合は無効であり、推奨されない。また鼓膜切開後の点耳薬は十分に検討された報告はない。鼓膜換気チューブ留置患者においては、いくつかの RCT にて治療までの期間が短縮されるなどの有効性が証明されており、症例を選択して投与することが検討される<sup>105</sup>。

#### (ix) 鼓膜切開の適応

鼓膜切開が急性中耳炎の治療を促進させるか否かは十分に証明されていないが、激しい耳痛、発熱、難聴の早期改善効果が認められる。激しい耳痛、発熱、不機嫌などの強い全身症状があり、かつ、鼓膜の局所所見、全体的な膨隆がある場合には、適応を考慮する。

#### (x) 鎮痛薬

アセトアミノフェン 頓用 10~15mg/kg/回 経口投与(4~6 時間以上の間隔を開けて使用)

### (5) 患者および保護者への説明

#### 【医師から患者への説明例：急性中耳炎の場合】

中耳は耳管という管で鼻の一番奥とつながっています。こどもの耳管は大人に比べて、太くて短く、角度も水平に近いので、感冒などのウイルス感染症、アレルギーなどが原因で、耳管を経由して炎症が中耳に広がりやすくなっています。中耳の炎症の結果、耳を痛がって機嫌が悪くなったり、熱が出たり、鼓膜が腫れたり、赤くなったりします。この時期には、抗菌薬は特に必要なく、熱や痛みに対して解熱鎮痛剤で治療するだけで治ることが多いです。抗菌薬は良い薬ですが、必要のないときに使用すると悪いことがあり、下痢などの副作用、耐性菌を作ってしまう将来、非常に治療が難しくなることがあります。

小さいお子さんは風邪をひきやすく、鼻を自分でかんだりもできないので、中耳炎の原因になる細菌に対して抵抗力が弱いので、中耳（鼓膜の奥）のなかでの細菌の量が増え過ぎてしま

うことがあります。機嫌が悪く、鼓膜がひどく腫れている状態が続いたりするようになると、抗菌薬の助けが必要となります。まれに鼓膜切開をして膿を出すこともあります。待つ時期と抗菌薬が必要な時期を見極めるためにも、外来で経過をみる必要があります。

#### 科学的根拠の採用方針（検索式など）

小児の急性中耳炎に関して、日本小児感染症学会（JSPID）、日本感染症学会・日本化学療法学会（JAID/JSC）、米国感染症学会（IDSA）、欧州臨床微生物・感染症学会（ESCMID）などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビデンスを反映させるためにメタ分析、系統的レビュー、ランダム化比較試験について文献検索を行った。

#### MEDLINE での検索式

"otitis media"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2019/5/17"[PDat] : "2023/1/31"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) 結果 220 件がヒットした。

これを CHILD (birth-18 years) でフィルターするとせ 154 件になった。

(2019 年 5 月 16 日)

#### 日本語論文（医中誌）での検索方法

急性中耳炎、2019-2023、症例報告除く、会議録除く、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験。比較試験 結果 2 件がヒットした。

(2019 年 5 月 17 日)

## 12. 引用文献

1. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51-59.
2. National Institute for Health and Care Excellence(NICE). Fever in under 5s: assessment and Initial management.
3. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:Cd005189.
4. Cherry JD. Croup (Laryngitis, Laryngotracheitis, Spasmodic Croup, Laryngotracheobronchitis, Bacterial Tracheitis, and Laryngotracheobronchopneumonitis) and Epiglottitis (Supraglottitis). In: Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2014:241-260.
5. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatric emergency care* 2010;26:312-5.
6. McGowan JE, Jr., Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a "walk-in" pediatric clinic. *The New England journal of medicine*. Jun 21 1973;288(25):1309-1312.
7. Andersen DH, Blanc WA, Crozier DN, Silverman WA. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics*. Oct 1956;18(4):614-625.
8. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics*. Apr 2009;123(4):e609-613.
9. Honein MA, Paulozzi LJ, Himelright IM, et al. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin: a case review and cohort study. *Lancet*. Dec 18-25 1999;354(9196):2101-2105.
10. Forti G, Benincori C. Doxycycline and the teeth. *Lancet*. Apr 12 1969;1(7598):782.
11. Miller EK, Williams JV. The Common Cold. In: Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015:2011-2014.
12. Cherry JD. The Common Cold. In: Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2014:132-139.
13. Turner RB. The Common Cold. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015:748-752.
14. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Apr 2012;54(8):e72-e112.
15. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;291:2746-54.
16. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*. Sep 21 2015(9):CD006362.
17. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jun 04 2013(6):CD000247.

18. Arroll B. Common cold. *BMJ Clin Evid*. Mar 16 2011;2011.
19. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. Apr 2008;63 Suppl 3:iii1-iii15.
20. National Institute for Health and Care Excellence(NICE). Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53632/>. 最終閲覧日 2023年3月24日.
21. Cronin MJ, Khan S, Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Archives of disease in childhood*. Apr 2013;98(4):299-303.
22. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. Feb 2016;6 Suppl 1:S22-209.
23. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 上気道炎. In: 尾内一信, 岡田賢司, 黒崎知道, eds. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017. 東京: 協和企画; 2016.
24. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Archives of disease in childhood*. Sep 1998;79(3):225-230.
25. Keith T, Saxena S, Murray J, Sharland M. Risk-benefit analysis of restricting antimicrobial prescribing in children: what do we really know? *Current opinion in infectious diseases*. Jun 2010;23(3):242-248.
26. Shaikh N, Hoberman A, Shope TR, Jeong JH, Kurs-Lasky M, Martin JM, Bhatnagar S, Muniz GB, Block SL, Andrasko M, Lee MC, Rajakumar K, Wald ER. Identifying Children Likely to Benefit From Antibiotics for Acute Sinusitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jul 25;330(4):349-358.
27. Caballero TM, Altillo BSA, Milstone AM. Acute Bacterial Sinusitis: Limitations of Test-Based Treatment. *JAMA*. 2023 Jul 25;330(4):326-327.
28. Cherry JD, Rhinosinusitis, Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 2014. Saunders: Philadelphia. p193-202.
29. Marchant JM, Morris P, Gaffney JT, Chang AB. Antibiotics for prolonged moist cough in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 19 2005(4):Cd004822.
30. Welschen I, Kuyvenhoven M, Hoes A, Verheij T. Antibiotics for acute respiratory tract symptoms: patients' expectations, GPs' management and patient satisfaction. *Fam Pract*. Jun 2004;21(3):234-237.
31. Bisno AL. Acute pharyngitis. *The New England journal of medicine*. Jan 18 2001;344(3):205-211.
32. 武内一, 深澤満, 吉田均, 西村龍夫, 草刈章, 岡崎実. 扁桃咽頭炎における検出ウイルスと細菌の原因病原体としての意義. *日本小児科学会雑誌*. 2009;113(4):694-700.
33. Tanz RR, Shulman ST. Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *The Pediatric infectious disease journal*. Feb 2007;26(2):175-176.
34. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *The Journal of pediatrics* 2012;160:487-93.e3.
35. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 1981;1(3):239-246.

36. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Nov 15 2012;55(10):1279-1282.
37. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17:571-80.
38. Ezike EN, Rongkavilit C, Fairfax MR, Thomas RL, Asmar BI. Effect of using 2 throat swabs vs 1 throat swab on detection of group A streptococcus by a rapid antigen detection test. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. May 2005;159(5):486-490.
39. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *Jama*. Apr 07 2004;291(13):1587-1595.
40. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, et al. The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *The American journal of medicine*. Dec 1954;17(6):749-756.
41. Brink WR, Rammelkamp CH, Jr., Denny FW, Wannamaker LW. Effect in penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *The American journal of medicine*. Mar 1951;10(3):300-308.
42. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *The Pediatric infectious disease journal*. Nov 1989;8(11):820-824.
43. Bisno AL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Jul 15 2002;35(2):113-125.
44. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017. 協和企画; 2016.
45. Iijima H, Kubota M, Ogimi C. Clinical characteristics of pediatric patients with COVID-19 between Omicron era vs. pre-Omicron era. *J Infect Chemother*. 2022 Nov;28(11):1501-1505.
46. Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Archives of disease in childhood*. Jun 2008;93(6):474-478.
47. Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *The Pediatric infectious disease journal*. Sep 2006;25(9):761-767.
48. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. Aug 15 2012(8):Cd004872.
49. 清水博, 齋藤美和子, 厚見恵, 久保田千鳥, 森雅亮. A群  $\beta$  溶連菌に対するペニシリン系とセフェム系抗菌薬の除菌率及び再発率. *日本小児科学会雑誌*. 2013; 117(10):1569-1573.
50. 奥野ルミ, 久保田寛顕, 内谷友美, et al. 2011~2014 年に分離された A 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) の薬剤感受性について. *IASR*. 2015; 36:152.
51. van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 17;3(3):CD004406.
52. Roosevelt GE. Acute Inflammatory Upper Airway Obstruction (Croup, Epiglottitis, Laryngitis,

- and Bacterial Tracheitis). In: Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015:2031-2036.
53. 厚生労働省. ジフテリア.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/diphtheria/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/diphtheria/index.html). 最終閲覧日 2023 年 3 月 24 日.
  54. Bower J, McBride JT. Croup in Children (Acute Laryngotracheobronchitis). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015:762-766.
  55. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, Klassen TP, Johnson DW. Nebulized epinephrine for croup in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 10 2013(10):CD006619.
  56. Eghbali A, Sabbagh A, Bagheri B, Taherahmadi H, Kahbazi M. Efficacy of nebulized L-epinephrine for treatment of croup: a randomized, double-blind study. *Fundam Clin Pharmacol*. Feb 2016;30(1):70-75.
  57. Aregbesola A. et al. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD001955.
  58. Lenney W, Boner AL, Bont L, et al. Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *The European respiratory journal*. Sep 2009;34(3):531-551.
  59. Moore M, Little P. Humidified air inhalation for treating croup: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. Sep 2007;24(4):295-301.
  60. Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF, Behrman RE. Wheezing, Bronchiolitis, and Bronchitis. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011:1456-1463.
  61. Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, et al. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest*. Oct 2012;142(4):943-950.
  62. Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax*. Aug 2012;67(8):689-693.
  63. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Bronchiolitis in children: diagnosis and management*. 2015.
  64. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Sep 03 2015(9):Cd001726.
  65. Gonzales R, Anderer T, McCulloch CE, et al. A cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis. *JAMA internal medicine*. Feb 25 2013;173(4):267-273.
  66. Little P, et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 Oct 16;398(10309):1417-1426.
  67. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics*. Dec 2013;132(6):1146-1154.
  68. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidance on prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract*

- infections in adults and children in primary care. 2008.
69. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *The Medical journal of Australia*. Mar 01 2010;192(5):265-271.
  70. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. Jan 2006;129(1 Suppl):95s-103s.
  71. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jan 08 2015;1:Cd004875.
  72. Recommended Antimicrobial Agents for the Treatment and Postexposure Prophylaxis of Pertussis: 2005 CDC Guidelines
  73. Ruffles TJC, et al. Duration of amoxicillin-clavulanate for protracted bacterial bronchitis in children (DACS): a multi-centre, double blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):1121-1129.
  74. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. Nov 2014; 134(5):e1474-1502.
  75. Haskell L, Tavender EJ, Wilson CL, O'Brien S, Babl FE, Borland ML, Cotterell E, Schembri R, Orsini F, Sheridan N, Johnson DW, Oakley E, Dalziel SR; PREDICT Network. Effectiveness of Targeted Interventions on Treatment of Infants With Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):797-806.
  76. Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta paediatrica* 2016;105:292-6.
  77. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 09 2014(10):Cd005189.
  78. Librizzi J, McCulloh R, Koehn K, Alverson B. Appropriateness of testing for serious bacterial infection in children hospitalized with bronchiolitis. *Hospital pediatrics* 2014; 4:33-8.
  79. Tomochika K, Ichiyama T, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H, Furukawa S. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection-associated acute otitis media. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. Aug 2009; 51(4):484-487.
  80. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics*. Apr 1998; 101(4 Pt 1):617-619.
  81. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jun 04 2013(6):Cd004878.
  82. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jun 15 2011(6):Cd003123.
  83. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jun 17 2014(6):Cd001266.
  84. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics*. Oct 2015;136(4):687-701.
  85. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:Cd006458.



86. WHO. The Treatment of Diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 2005.
87. Sharland M, Butler K, Cant A. Manual of Childhood Infection: The Blue Book (Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics) 4th Edition. 2016.
88. Kliegman R, Stanton B, Geme J, Schor N. Nelson Textbook of Pediatrics. 20 edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015. p1761.
89. 国立感染症研究所. <注目すべき感染症> 感染性腸炎. 2012.
90. Patel MM, et al. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. *Emerging infectious diseases* 2008;14:1224-31.
91. 国立感染症研究所. <速報> ロタウイルス胃腸炎の発生動向とワクチン導入後の報告数の推移. *IASR*. 2015;36:145-146.
92. 国立感染症研究所. 病原体微生物検出情報 ロタウイルス 2018/19~2022/23 シーズン. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/1532-iasrgv.html>. 最終閲覧日 2023年3月24日.
93. Bhutta Z. Acute Gastroenteritis in Children. Nelson Textbook of Pediatrics: Elsevier; 2016:p1870.
94. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diarrhoea and vomiting diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years caused by gastroenteritis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63844/>. 最終閲覧日 2023年3月24日.
95. Alfredo Guarino et al. European “Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul;59(1):132-52.
96. Freedman BS, et al. A randomized trial evaluating virus-specific effects of a combination probiotic in children with acute gastroenteritis, *Nat Commun*. 2020;11(1):2533.
97. Schnadower D, et al. Association Between Diarrhea Duration and Severity and Probiotic Efficacy in Children With Acute Gastroenteritis, *Am J Gastroenterol*. 2021;116(7):1523-1532.
98. Vassilopoulou L. et al. Effectiveness of probiotics and synbiotics in reducing duration of acute infectious diarrhea in pediatric patients in developed countries: a systematic review and meta-analysis, *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2907-2020.
99. Collinson S, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 8;12(12):CD003048.
100. Szajewska H, et al. Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Aug;71(2):261-269.
101. JaA. The Rational Clinical Examination: Evidence Based Clinical Diagnosis. McGraw-Hill Education, LLC; 2009.
102. Tajiri H, et al. A role for fosfomycin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Nov;46(5):586-9.
103. Myojin S, et al. Interventions for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* gastroenteritis and risk of hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study. *PLoS One*. 2022 Feb

- 4;17(2):e0263349.
104. Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, Nakanishi N, Tatara K. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clinical nephrology* 1999;52:357-62.
  105. 日本耳科学会／日本小児耳鼻咽喉科学会／日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会. 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018 年版. 金原出版; 2018
  106. 日本耳科学会／日本小児耳鼻咽喉科学会. 小児滲出性中耳炎診療ガイドライン 2015 年版. 金原出版; 2015
  107. Faden H, Duffy L, Boeve M. Otitis media: back to basics. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:1105-13
  108. Kerschner JE, Preciado D. Otitis media. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 640 p3085
  109. Todberg T, Koch A, Andersson M, Olsen SF, Lous J, Homoe P (2014) Incidence of Otitis Media in a Contemporary Danish National Birth Cohort. *PLoS ONE* 9(12)
  110. Hotomi M, Yamanaka N, Saito T, Shimada J, Suzumoto M, Suetake M, Faden H. Antibody responses to the outer membrane protein P6 of non-typeable *Haemophilus influenzae* and pneumococcal capsular polysaccharides in otitis-prone children. *Acta Otolaryngol.* 1999;119(6):703-7.
  111. Yamanaka N, Faden H: Antibody response to outer membrane protein of nontypeable *Haemophilus influenzae* in otitis-prone children. *J Pediatr* 1993;122:212-8,
  112. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013 Mar;131(3):e964-99
  113. 佐伯忠彦；愛媛医学 13 卷 1 号 26-33, 1994.
  114. Heikkinen T, Ruuskanen O. Signs and symptoms predicting acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995 Jan;149(1):26-9.
  115. Uhari M, Niemela M, Hietala J. Prediction of acute otitis media with symptoms and signs. *Acta Paediatr* 1995;84(1):90-2.
  116. Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, Verheij TJ, de Melker RA. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ.* 2000 Feb 5;320(7231):350-4.
  117. Venekamp RP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 23;2015(6):CD000219..
  118. Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1)
  119. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope.* 2003 Oct;113(10):1645-57.
  120. Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Feb;20(2):177-83.
  121. Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun
  122. Casey JR, Adlowitz DG, Pichichero ME. New Patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis*

- J. 2010 Apr;29(4):304-9.
123. Shiro H, Sato Y, Toyonaga Y. et al. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000-2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: evaluation of the changes in drug sensitivity of Haemophilus influenzae and patients' background factors. J Infect Chemother 2015; 21:247-56.
124. Kono M, et al. Features predicting treatment failure in pediatric acute otitis media. J Infect Chemother. 2021 Jan;27(1):19-25.
125. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Kearney DH, Bhatnagar S, Shope TR, Martin JM, Kurs-Lasky M, Copelli SJ, Colborn DK, Block SL, Labella JJ, Lynch TG, Cohen NL, Haralam M, Pope MA, Nagg JP, Green MD, Shaikh N. Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children. N Engl J Med. 2016;375:2446-2256.

## 入院患者における抗微生物薬適正使用編

### 13. 入院患者の感染症に対する基本的な考え方

#### (1) 診断・治療のプロセス

##### (i) 入院患者の発熱へのアプローチ

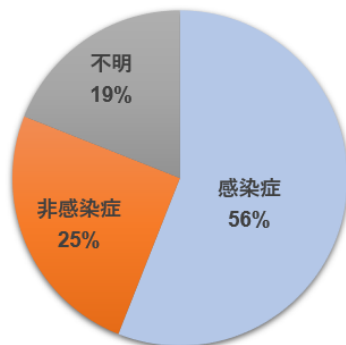
#### 要旨

- 入院患者の発熱ではまずは感染症の可能性からアセスメントする。
- 原因微生物の特定には臓器特異的な臨床所見に対応した培養検査が必須である。
- クロストリディオイデス・ディフィシル感染症 (*Clostridioides difficile* Infection: CDI) を疑う場合は便培養ではなく CD トキシン/ Glutamate dehydrogenase (GDH)検査を提出する (CDI の項参照)。
- 感染臓器が特定できない場合は、血液培養を 2 セット採取する。
- 感染症の検索をしても感染症の証拠が証明できなければ、偽痛風や薬剤熱などの非感染性疾患の可能性について考える。

#### ① 疫学

入院患者の発熱とは、入院して 48 時間以上経過した後に新たに発熱したものを指す。入院患者の発熱の原因では感染症が最も多い (図 1) ため<sup>1</sup>、まずは感染症の可能性から考える。感染症の中では肺炎、手術部位感染症 (Surgical site infection: SSI)、腸管感染症、尿路感染症 (Urinary tract infections: UTI)、血流感染症などが多い<sup>2</sup>。非感染症の中では、薬剤熱、結晶性関節炎、手技に関連する発熱、血腫などが見られる<sup>1</sup>。

図 1. 入院患者の発熱の内訳<sup>3</sup>



## ② 診断のポイント

### 【肺炎】

- 臨床所見：咳・痰、呼吸音の異常、呼吸数増加、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)低下、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)低下
- 臓器診断に必要な検査：胸部 X 線、必要に応じて胸部 CT 検査
- 微生物診断に必要な検査：痰グラム染色、痰培養
- 人工呼吸器関連肺炎（Ventilator-associated pneumonia: VAP）の場合も同様である。

### 【UTI】

- 臨床所見：背部痛や肋骨脊柱角（Costovertebral angle: CVA）、叩打痛があれば急性腎盂腎炎を疑うが、これらの症状が見られない場合も多い。男性の場合、前立腺の圧痛や精巣上体の圧痛、陰嚢の腫大も確認する。
- 臓器診断に必要な検査：尿中白血球定、尿沈渣。
- 微生物診断に必要な検査：尿グラム染色、尿培養。
- カテーテル関連尿路感染症(Catheter-associated urinary tract infections : CAUTI)を疑う場合は、尿道カテーテルを入れ替えてから尿培養を提出することが望ましい。

### 【腸管感染症】

- 入院 72 時間以降に新たに生じた下痢のうち、感染性の下痢が 29.4%（CDI 24.6%、その他 4.8%）、非感染性が 45.3%、原因不明が 25.3%とされる<sup>4</sup>。ここでは主に CDI を例に挙げる。
- 臨床所見：食欲低下、腹痛、下痢（初期には下痢を認めないことがある）
- 臓器診断に必要な検査：特になし。臨床症状で判断する。
- 微生物診断に必要な検査：CDI の項参照。CDI の診断に便培養は原則不要である。

### 【カテーテル関連血流感染症】

- 末梢静脈カテーテル、中心静脈カテーテル、動脈留置カテーテルなどあらゆるカテーテルはカテーテル関連血流感染症（Catheter-related blood stream infection : CRBSI)の原因となる。
- 臨床所見：カテーテル刺入部の発赤があれば感染を疑うが、中心静脈カテーテルや中心静脈ポートの感染ではほとんど見られず、その頻度は末梢静脈カテーテルで約 60 %<sup>5</sup>、中心静脈カテーテルで約 3%程度である<sup>6</sup>。
- 臓器診断に必要な検査：血液培養 2 セット。

※中心静脈カテーテルが挿入されている場合、1 セットはカテーテル逆流血で、もう 1 セットは末梢血で

採取する。2 セットとも同一菌種が検出されれば、中心静脈カテーテル関連血流感染症（Central line-associated bloodstream infection：CLABSI）と診断する。

- カテーテル先端培養と末梢血の血液培養で同一菌種が検出された場合にも CRBSI と診断できる<sup>12</sup>。なお、逆流血の方が末梢血よりも 2 時間以上早く陽性になれば CRBSI 診断の感度 85%、特異度 91%との報告もある<sup>7</sup>。
- 微生物診断に必要な検査：血液培養 2 セット。

#### 【創部感染症】

- 主に褥瘡感染や手術後の SSI がある。SSI は感染部位によって、浅部切開部 SSI、深部切開部 SSI、臓器・体腔 SSI に分けられる<sup>8</sup>。
- 臨床所見：創部からの排膿、創部の発赤、腫脹、熱感、疼痛。  
浅部切開部 SSI：切開部表面からの排膿、創部の発赤、腫脹、熱感、疼痛。  
深部切開部 SSI：切開深部からの排膿、創部の発赤、腫脹、熱感、疼痛。  
臓器・体腔 SSI：臓器・体腔に入っているドレーンからの排膿。
- 臓器診断に必要な検査：浅部 SSI は肉眼所見で臓器診断が可能だが、深部 SSI、臓器・体腔 SSI の場合、エコーや CT 検査などを施行する。
- 微生物診断に必要な検査：創部滲出液や膿汁のグラム染色・培養。臓器・体腔から無菌的に採取された液体または組織のグラム染色・培養。

## (ii) 適切な培養の実施

### 要旨

- 臨床症状のない患者に対して培養検査を行わない。
- 入院 72 時間以上経過した後に発症した下痢症に対して便培養検査を行わない。
- 抗菌薬投与前と、広域抗菌薬に変更前は必ず血液培養検査を提出する。
- 原則として、感染症の治療効果判定として培養検査を再検しない。

### ① 培養検体採取時の注意点

臨床症状のない患者に対して培養検査を行わない（呼吸器症状のない患者の痰培養検査など）。感染症が疑われる患者に抗菌薬を投与する際は、投与前に必ず培養検査を提出する。臨床症状の改善に乏しく、すでに開始されている抗菌薬を変更する場合も、培養検査の提出が望ましい。

痰は唾液成分が少なく、膿性部分が多いものが培養に適している。唾液成分しかない不良検体を培養検査に提出しない。

尿は、中間尿または導尿での採取が推奨される。尿道留置カテーテルが挿入されている患者で UTI を疑った場合には、可能であればカテーテルを入れ替えてから尿検体を採取することが望ましい。尿沈渣でも白血球が見られなければ、尿培養を提出しない。

便は下痢便のみ培養に提出する。耐性菌スクリーニング検査以外で固形便を提出してはいけない。入院 72 時間以上経過した後に発症した下痢症では CDI の頻度が高いため、通常の便培養ではなく、CDI の検査を行う（*C. difficile* の項目参照）<sup>4</sup>。

膿汁は、すでに空気に触れている開放膿と空気に触れていない閉鎖膿に分けられる。閉鎖膿の場合、嫌気性菌の関与も考えられるため、嫌気培養も提出する。糖尿病足壊疽などの創部培養を提出する際は、創部表面ではなく壊死組織をデブリドマンした後のなるべく深部の液体や組織を検体として提出することが推奨されている<sup>9</sup>。創部表面の培養に関しては常在菌を拾い上げてしまうこともあり、解釈が難しい。

### ② 血液培養を採取すべきタイミング

抗菌薬投与開始前と、すでに投与中で広域抗菌薬に変更する前には必ず血液培養を採取する。発熱、悪寒戦慄、原因不明の低体温、原因不明のショック、原因不明の意識障害、原因不明の炎症反応上昇などでも血液培養を採取する。1セットあたり 20mL（好気ボトル 10mL、嫌気ボトル 10mL）の血液を採取し、原則 2 セット以上採取する。成人の入院患者を対象にした研究では血液培養 1 セット、2 セット、3 セット採取時の陽性率はそれぞれ 73.1%、89.7%、98.2%である<sup>10</sup>。

### ③ その他

原則、感染症の治療効果判定として培養検査を再検しない。例外は、感染性心内膜炎などの血管内感染症、または血液から黄色ブドウ球菌あるいはカンジダが検出された場合である。これらの状況では、治療効果判定として治療開始後に必ず血液培養を再検すべきである（「黄色ブドウ球菌」、「カンジダ」の項参照）。

### (iii) 経験的（エンピリック）治療

#### 要旨

- 抗菌薬開始前には、バイタルサインの評価を中心に、直ちにエンピリック治療が必要かどうかについて検討する。
- エンピリック治療が必要な感染症と判断した場合、抗菌薬開始前に原因臓器と原因微生物について検討し、想定された原因微生物に対して効果のある抗菌薬を選択する。
- 抗菌薬開始後には、臨床経過や培養結果を元に患者の状態を再評価する。

抗菌薬は通常、経験的に投与される。つまり、どの細菌が患者に感染しているのか、あるいは患者が実際に細菌感染しているのかさえも正確に把握できないまま投与が開始される<sup>11</sup>。日常診療において、通常は診断が確定してから治療が開始されることが多いが、感染症診療では培養検査の結果を得るのに日数を要するため、診断が確定する前に経験的治療を開始することが多い。よって治療開始前に原因臓器や原因微生物をある程度想定しておくことが重要である。

#### ① 感染症に対して経験的治療が必要な状況であるかどうかを評価する

「細菌感染症=直ちに経験的治療が必要」というわけではなく、結果が待てる状況であれば結果を待つ選択も可能である。敗血症の場合は速やかな抗菌薬投与が必要だが、どのように敗血症を早期に察知するかが重要である。実臨床においては、覚えやすい quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) や集中治療領域では SOFA スコアなどが使用されることもあるが、単一の指標だけでは判断せず、複合的に判断することが重要である。表にバイタルサインやその他の指標の評価のポイントについてまとめた。特に発熱前と比較をすることで、重症度評価や経過の予測に役立つ。

表 1. 感染症評価の際の評価項目とそのポイント

バイタルサイン	ポイント
体温	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体温の高さは必ずしも重症度を反映しない。また、体温の高さで血液培養の陽性率は変わらず<sup>12</sup>、むしろ低体温の方が重篤な場合がある。</li> </ul>
呼吸数	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 頻呼吸は敗血症患者では鋭敏な指標となる。</li> <li>➤ qSOFA では <math>\geq 22</math> 回/分は 1 つの指標とされている<sup>13</sup>。</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 但し、慢性疾患のある高齢者では 16-25 回/分が正常と言われており、要注意は 30 回/分以上である<sup>14</sup>。</li> <li>➤ 血圧や脈拍数は集中治療室では薬剤等で管理されていても呼吸数は早くなる。</li> </ul>
血圧	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 明らかな低血圧でなくとも、普段の血圧より低い場合にはショックの予兆である可能性がある。</li> <li>➤ 特に脈拍と収縮期血圧が逆転するときには注意が必要である。</li> <li>➤ qSOFA では<b>収縮期血圧<math>\leq</math>100mmHg</b>を1つの基準としている<sup>13</sup>。</li> </ul>
脈拍数	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 発熱に伴い脈拍数は増加するが、高齢者や<math>\beta</math>遮断薬などの薬剤を内服中の患者では増加しにくい。</li> </ul>
意識レベル	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ いつもと比較してレベルが悪い、急にせん妄になった、日頃と比べて機嫌が悪いというのは、すべて意識障害と考え、敗血症では初期に出現する症状であると言われている。</li> <li>➤ qSOFA でも<b>意識レベル変化</b>は1つの指標とされている<sup>13</sup>。</li> </ul>
入院患者で有用な指標	ポイント
食事量	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 食事量の低下を伴う発熱は、菌血症の指標になる<sup>15</sup>。</li> </ul>
悪寒、戦慄	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 軽い悪寒(ジャケットを羽織りたくなる状況)、悪寒(ブランケットを羽織りたくなる状況)、戦慄(厚いブランケットをしてもブルブルしている状況)は、それぞれ菌血症のオッズ比が 1.8, 4.1, 12.1 と報告されている<sup>16</sup>。</li> </ul>
血糖値	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 入院中に血糖値が測定されている患者が原因不明の低血糖となった場合も、敗血症の予兆であることがある<sup>17</sup>。</li> </ul>

日常臨床で頻用される白血球数(WBC)、C 反応性蛋白(CRP)は、他の様々な要因で変動するため経験的治療に対する指標として推奨されない<sup>3</sup>。プロカルシトニン<sup>18</sup>は細菌感染症に対して特異的と言われているが、院内の菌血症患者における感度は十分ではないという報告もある<sup>1</sup>。プロカルシトニンが陽性だったとしても、原因臓器や原因微生物の推定には寄与しないため、どの抗菌薬を選択するか、といった判断に何ら影響しない。よって、単一の数値のみで判断をせず、発熱以外のバイタルサイン、悪寒戦慄の有無、食事量の低下や低血糖などの敗血症の前兆を見逃さないことが重要である。上記徴候に加えて、臓器障害があれば重症であり、より初期治療選択が重要になる。臓器障害評価の1つとして SOFA スコアがある<sup>18</sup>。

## ② 院内発熱に対する経験的治療の実際

入院して 48 時間以内の場合は、市中発症として対応し、上記以降は院内でおきた感染症として対応する。ただし、入院後間もない発熱でも施設からの入院や直近 90 日以内の入院歴などは、院内発熱に近い状態を想定することが重要である。

経験的治療の抗菌薬のスペクトラムは、鑑別診断にあがった疾患の起因菌をカバーするために必要な範囲にとどめる必要がある<sup>19</sup>。つまり、重症=広域抗菌薬、耐性菌保有者=耐

性菌カバーというわけではない。耐性菌保有患者におけるその耐性菌による感染症の発生率は、8%～14%と報告されており決して高くはない<sup>20</sup>。

重症患者では、抗菌薬の速やかな投与が重要である<sup>11</sup>。"Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021"では、適切な培養を採取して1時間以内の投与が推奨されている<sup>3</sup>。

一方で発熱はしているが、敗血症としての重症化の懸念が低いと判断される症例においては、必ずしも経験的治療から広域抗菌薬を選択する必要はない。その場合は培養を採取した上で、抗菌薬を投与せずに経過観察するという選択肢や、狭域の抗菌薬で治療を開始して、後日判明する培養結果等を参考に抗菌薬を変更するという戦略も存在する<sup>21</sup>。

「抗菌薬治療を開始する」、つまり「治療開始後に適正化の作業を必ず行う」ことが重要である。経験的治療の選択については、耐性菌の頻度など地域・施設間の差が大きい。このため、病院のASTの推奨する院内ガイドラインなどのある場合はそれを参照する。

院内で問題となる細菌感染症の鑑別は比較的限られており、CRBSI（末梢静脈ライン、中心静脈ライン、動脈血ライン、透析カテーテルなど）、UTI（CAUTIを含む）、肺炎（VAPを含む）、CDI、SSIの頻度が高い。これら以外に胆道系感染症、褥瘡部位などからの皮膚軟部組織感染症がある。それぞれの感染症で問題となる代表的な起因菌を表2にまとめた。

表2. 院内での頻度の高い感染症で問題となる代表的な起因菌

感染症	想定される原因微生物
CRBSI	➤ 表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌、カンジダ
UTI	➤ グラム陰性桿菌、腸球菌。黄色ブドウ球菌が検出された場合、UTIではなく菌血症が先行していると考える
肺炎(VAPを含む)	➤ 口腔内のグラム陽性球菌、黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌
SSI	➤ 表層：黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性黄色ブドウ球菌[Methicillin-Susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> : MSSA]、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> : MRSA]）、表皮ブドウ球菌 ➤ 深部：黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌 ➤ 体腔臓器：グラム陰性桿菌、嫌気性菌、腸球菌、カンジダ

最後に、抗菌薬を開始する時には、抗菌薬の種類だけでなく、適切な量を適切な投与間隔で、適切なタイミングで投与することが重要である。いずれかが不適切だと感染症の治療の問題ばかりではなく、副作用・耐性菌のリスクが上昇するため、これらを遵守することが患者のアウトカム改善の視点でも重要といえる<sup>22</sup>。

腎機能に応じた投与計画をもとに、病棟薬剤師やASTから疑義照会があった場合には、それをオーダーに反映する必要がある。

## (iv) 培養結果の解釈

## 要旨

- 培養結果 = 真の起因菌とは限らない。
- それぞれの臓器ごとに原因微生物の頻度は異なるため、検出された微生物の種類だけでなく、その微生物が検出された培養検体の種類にも注目する。
- 尿培養で黄色ブドウ球菌が検出された場合は、UTI の可能性は低く、血流感染症の可能性を検討すべきである
- コンタミネーション（汚染菌）となりやすい細菌が血液培養 2 セット中 1 セットから検出された場合はコンタミネーションの可能性が高く、2 セット中 2 セットとも検出された場合は真の起因菌と考える。

## ① 培養結果の解釈

培養から検出される菌は、検体によっては定着菌（保菌）の可能性があり、必ずしも培養で検出された菌 = 治療対象とはならない。この原則は、後述する「入院患者の感染症で問題となる微生物」においても当てはまり、たとえ薬剤耐性菌が検出されても定着菌であれば、治療対象とする必要はない。臨床所見などを合わせて、真の起因菌かどうか常に検討すべきである。

病院内での肺炎をきたす微生物は耐性グラム陰性桿菌や黄色ブドウ球菌が多い。呼吸器検体から表皮ブドウ球菌やカンジダ、腸球菌が培養されたとしても通常は起因菌とは考えない。病院内での UTI は耐性グラム陰性桿菌や腸球菌が多い。カンジダや黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌は通常起因菌とは考えない。ただし、尿培養から黄色ブドウ球菌が検出された場合、約 27% で血流感染を合併するため、炎症反応の上昇があれば血液培養も採取すべきである<sup>23</sup>。糖尿病足壊疽で表面を擦過した検体は真の起因菌ではなくコンタミネーションの可能性が高い。

## ② 血液培養検査の結果

血液培養から検出された菌のうち、真の起因菌かコンタミネーションかは菌種によって判断が異なる。

肺炎球菌や A 群  $\beta$  溶血性連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌、カンジダなどは 1 セットでも検出されたら真の起因菌と考える。一方で、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌 (Coagulase negative *Staphylococcus*: CNS)、*Cutibacterium* (旧 *Propionibacterium*) spp. (*Propionibacterium acnes* は *Cutibacterium* 属に再分類された)、*Corynebacterium* spp.、*Bacillus* spp. などが 1 セットのみ検出された場合は汚染菌の可能性を考える (表 3, 表 4)。ただし、これらの菌種でも 2 セット以上で検出されたら真の起因菌として治療することを検討すべきである<sup>24</sup>。特に、CNS は CRBSI の最も頻度の高い起因菌でもあるため、

血管カテーテルが挿入されている患者の血液培養で CNS が 1 セットのみ検出された場合は、コンタミネーションと判断する前に血液培養 2 セットを再検することが望ましい。

CNS に限らず、コンタミネーションかどうかの判断に迷う場合は、血液培養を再検する。患者の臨床症状が改善しない場合は血液培養再検に加え、抗菌薬治療の開始を検討する。

血液培養を 1 セットのみ提出した場合は、コンタミネーションかどうかの判断は困難である。

表 3. 血液培養から検出された微生物について真の起因菌とコンタミネーションの割合<sup>25</sup>

菌名	真の起因菌	コンタミネーション	臨床意義不明
肺炎球菌	100%	0%	0%
<i>Candida glabrata</i>	100%	0%	0%
<i>Candida albicans</i>	98%	0%	2%
$\beta$ 溶連菌	97%	0%	3%
<i>Bacteroides</i> spp.	97%	0%	3%
大腸菌	97%	1%	2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	95%	1%	4%
黄色ブドウ球菌	93%	1%	6%
<i>Clostridium</i> spp.	64%	24%	12%
腸球菌	63%	11%	26%
<i>Viridans Streptococci</i>	30%	55%	15%
CNS	10%	82%	7%
<i>Corynebacterium</i> spp.	8%	88%	3%
<i>Bacillus</i> spp.*	0%	100%	0%

\**Bacillus* spp. に関しては、8.3%で真の起因菌だったとの報告もある<sup>24</sup>

表 4. 血液培養より CNS (*Staphylococcus epidermidis*: 表皮ブドウ球菌) が陽性時の真の起因菌とコンタミネーションの割合<sup>24</sup>

陽性セット数	真の起因菌	コンタミネーション	判定不能
1/1	0	97%	3%
1/2	2%	95%	3%
2/2	60%	3%	37%
1/3	0	100%	0%
2/3	75%	0	25%
3/3	100%	0	0%

## (v) 抗菌薬の選択の適正化

**要旨**

- 治療開始後には、必ず治療効果を評価し、治療開始 72 時間の時点で細菌感染症の証拠がなければ抗菌薬の中止を検討する。
- 培養で検出された細菌のうち、起病菌と考えられる細菌をカバーする狭域スペクトラムの抗菌薬へ変更する（狭域化：narrowing）。
- 治療開始 72 時間以内であっても患者の状態が悪化する場合には、原因臓器、原因微生物、抗菌薬選択について再検討する。

**① 治療効果と培養結果判定のタイミング**

初期治療において適切な抗菌薬を選択することは難しく、不適切な使用や不要な抗菌薬が投与されている場合も少なくない（補遺 P.178 参照）。

よって、治療開始後は適切に治療効果を評価し、培養検査の結果などを参考にして抗菌薬治療を適正化することが必要である。入院患者に対して開始した経験的治療の抗菌薬に対する治療評価と抗菌薬の適正化は、治療開始 72 時間後を推奨する<sup>26-29</sup>。

血液培養は検査が開始され 48 時間以上陰性であれば、99.8%は陰性であることが報告されている<sup>30</sup>。好中球減少性発熱の患者における菌血症も 24 時間以内に血液培養は 90%以上で陽性になることが報告されている<sup>31</sup>。カンジダは一般細菌と比べてより長い発育時間を要するが、院内発熱で問題となる真菌のほとんどは培養開始から 72 時間以内に陽性となる。

また、喀痰培養、尿培養も感受性まで判明していない状況もあるが、起病菌として優位な菌がいるかどうかは判明している。そして、抗菌薬が奏効していれば、グラム染色では、培養結果が出る以前に菌数の減少や菌の消失を確認することができる。UTI については、数時間後には菌減少を確認することができる。そして、肺炎、UTI は、72 時間経過した時点で改善を認めているかどうかを治療効果判定の目安とされている<sup>29,32</sup>。

細菌検査を外部機関に委託している施設では輸送の分だけ評価タイミングが遅れる可能性がある。

日々、患者を評価することは重要であるが、実臨床において 72 時間後というのは、

- A) 培養検査の結果のほとんどが判明し、感染症診断及び原因微生物診断が確立（あるいは疑いが否定）できるタイミング
- B) 抗菌薬治療に対する効果が確認できるタイミング

であるため上記時間を推奨した<sup>33</sup>。なお、それよりも早期に適正化できる情報があればその時点で適正化することはむしろ望ましい状況である。

## ② 適切性の評価

経験的治療で開始した広域抗菌薬が、対象疾患に対して安全かつ有効であったとしても、その疾患が狭域の抗菌薬で治療可能かつ治療に関するエビデンスがある場合、現在使用している広域抗菌薬は不適切と判断される。その理由の一つは、上記状況では広域抗菌薬の過剰使用につながり、患者自身及び集団における耐性菌のリスクを増大させてしまうからである。もう一つの理由として、感染症病名ごとに第 1 選択薬が存在するが、多くは狭域抗菌薬であり、第 1 選択ではない広域抗菌薬を使用し続けることで治療失敗のリスクを高めてしまうからである。(不適切：Inappropriate)

培養結果・画像検査等から合理的に感染症が証明できない場合は、開始した抗菌薬の継続は不必要であると判断される。また、標準治療期間を超過して継続される抗菌薬も不必要と判断される。(不必要：Unnecessary)

投与量や投与間隔がその患者の腎機能から推奨される量ではない場合や推奨される投与方法ではない場合も不適切であると判断される。(最適でない：Suboptimal)

上記のような抗菌薬投与は、耐性菌の増加<sup>34</sup>、副作用の出現<sup>35</sup>、そして CDI の発生につながることを強調されている<sup>36</sup>。内科入院患者に対する抗菌薬による副作用の頻度は、20%程度と言われており、そのうち、不要な抗菌薬で 20%程度の副作用が起きていることが知られている<sup>35</sup>。

## ③ 院内発熱における抗菌薬の選択の適正化の実際

治療開始から 72 時間の時点で(それより早く判断できる場合は待つ必要はない)、

- A) 治療経過、検査結果から治療対象となる細菌感染症が合理的に証明できない場合は開始した抗菌薬を終了する。
- B) 治療経過、検査結果から細菌感染症の病名を決定する。
- C) MRSA など抗 MRSA 薬が必要な菌の検出がなければ、抗 MRSA 薬は終了する。
- D) カルバペネム系抗菌薬で経験的治療を開始した場合は、Extended-spectrum beta-lactamase(ESBL)産生菌による菌血症、カルバペネム系抗菌薬でしか治療できない感染症、血液悪性腫瘍患者における好中球減少性発熱でフォーカスが不明な重症例を除き、より狭域な抗菌薬への変更を行う。
- E) 偏性嫌気性菌を含む複数菌が関与する感染症がない場合は、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合抗菌薬以外の抗菌薬へ変更を行う。
- F) 適切な抗菌薬が投与されており、患者の状態が安定している場合には、あえて途中から広域抗菌薬に変更するメリットはない<sup>37</sup>。
- G) 重症例、または抗菌薬を終了することによる懸念が強い場合には、診断された感染症病名に応じた治療期間を設定する。不必要な抗菌薬の因子として診断名の不確かさが指摘されており、診断をつけることはすなわちそれが抗菌薬適正使用につながる<sup>38</sup>。

#### ④ 特定の状況に関する適正化

- A) フルオロキノロン系抗菌薬は、フルオロキノロン系抗菌薬が第 1 選択となる感染症、またはフルオロキノロン系抗菌薬以外の代替薬がない場合に限り使用する。高齢者では頻度は低いが、重篤な副作用が報告されている<sup>39</sup>。
- B) 重症の市中発症の消化管穿孔や院内発症の腹腔内感染症(臓器/体腔の SSI)で *Candida* spp.が検出された場合は治療対象とする<sup>40</sup>。
- C) 血液培養で黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌が 1 セットでも検出された場合は、原則として治療対象とし、複数菌感染症ではない状況であれば、検出された菌のみをカバーする抗菌薬へ適正化する<sup>41</sup>。
- D) 好中球減少性発熱でもバイタルサインが落ち着いていれば培養結果に基づき抗菌薬を適正化する<sup>42</sup>。血液悪性腫瘍(急性骨髄性白血病など)の患者背景でも同様の対応で臨床的悪化はないという報告がある<sup>43,44</sup>。

一般に、広域抗菌薬からの狭域化は安全に行えることが報告されている<sup>45-49</sup>。また抗真菌薬についても同様である<sup>50,51</sup>。そして、CDIのリスクを下げる事が報告されている<sup>52</sup>。患者のアウトカムを最大化し、耐性菌・副作用・CDI のリスクを最小化することは、抗菌薬適正使用において必要不可欠である。

また、広域抗菌薬の処方後監査とフィードバックなどの AST の推奨を受け入れることで、死亡率や入院期間には影響なく広域抗菌薬の使用量が低下することが示されている<sup>53-56</sup>。感染症の治療選択や適切な治療期間などについては、日々知見がアップデートされている。抗菌薬選択の適正化に際して、主治医だけではなく AST や感染症専門医など病院全体でサポートして行うことが、患者個人の予後改善だけではなく、薬剤耐性の防止に対しても有効である。

## (vi) 感染症の治療期間

## 要旨

- 感染症の治療期間は患者背景や原因臓器、原因微生物のすべてを考慮して決定する。
- 膿瘍などの合併症がなく、臨床経過も良好であれば、短期治療期間を検討できる。
- カテーテルなどの人工物が抜去困難な場合、ドレナージしていない膿瘍がある場合は治療期間の延長を検討する。

## ① 入院中によく遭遇する感染症の一般的な治療期間と近年の動向

感染症に対する抗菌薬の投与期間は、もともと専門家の意見や経験則などに基づく慣習により決定されていた部分が多く、ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) などの良質なエビデンスに乏しいのが実情であった<sup>57</sup>。近年、抗菌薬の投与に伴う影響－薬剤耐性や常在細菌叢の破壊の問題－が大きいことが認識されるようになった<sup>58-60</sup>。結果として抗微生物薬の治療期間を短縮できないか検討され、エビデンスが蓄積し一部はガイドラインにも反映されている<sup>61</sup>。一方、治療期間短縮の大きな懸念点は、治療失敗や再燃、それに伴う死亡率の増加などが挙げられる<sup>62-65</sup>。

表 5. 入院中によく遭遇する感染症の治療期間の例と最近の動向

感染症	標準的な治療期間*	短期治療期間*
VAP を含む院内肺炎	14～15 日間	7～8 日間
女性の非複雑性膀胱炎	3(～7)日間	
女性の非複雑性腎盂腎炎	10～14 日間	5～7 日間
男性の有熱性 UTI	14 日間	
CAUTI	7～14 日間	・非重症例でレボフロキサシン治療なら 5 日間 ・静注 β-ラクタム系抗菌薬もしくはバイオアベイラビリティの優れた経口抗菌薬なら菌血症合併でも 7 日間も考慮
蜂窩織炎	10 日間	5～6 日間
非複雑性 CRBSI	・ CNS : 5～7 日間 ・ 腸球菌、グラム陰性菌 : 7～14 日間 ・ 黄色ブドウ球菌、カンジダ : 血液培養陰性化から最低 14 日間 (詳細については各章を参照)	
急性胆嚢炎	7～14 日間	・ 軽症～中等症 : 胆嚢摘出後 24 時間



		・重症：胆嚢摘出後 4～7 日間
急性化膿性胆管炎	4～7 日間	3～5 日間
消化管穿孔による腹膜炎	10～15 日間	4～8 日間
ドレナージが十分にされた術後腹腔内感染症	10～15 日間	4～8 日間
ドレナージが十分ではない術後腹腔内感染症	症例ごとに検討が必要	はっきりしていない
非複雑性黄色ブドウ球菌菌血症**	血液培養陰性化から 28～42 日間	血液培養陰性化から 14 日間
非複雑性グラム陰性菌菌血症 (腸内細菌目細菌)	10～14 日間	7 日間
非複雑性グラム陰性菌菌血症 (ブドウ糖非発酵菌[例：緑膿菌、アシネトバクターなど])	11～15 日間あるいは 11～21 日間	6～11 日間

\*治療期間の留意点と参考文献は補遺を参照

\*\* 黄色ブドウ球菌の項を参照

## ② 治療期間の考え方と注意点

### A) 治療期間の決定に係る因子

治療期間の決定には臨床病態の推定・把握が欠かせない<sup>66</sup>。そのために把握しておく事項について、表 6 にまとめた。

まず、患者の基礎疾患などの背景因子を把握する。高度の免疫不全が存在する場合には短期治療を適用しづらい場合もある。また、固形臓器腫瘍が背景にある場合、腫瘍による気道や胆道の狭窄・閉塞や、手術・放射線治療による変化など、解剖学的な異常に伴う感染症の難治化が起こりやすい<sup>67,68</sup>。

次に、どの“臓器”に感染が生じているかを可能な限り明確にする。例として、男性において高熱を伴う UTI は腎盂腎炎・前立腺炎が一般的だが<sup>69</sup>、このうち前立腺炎は薬剤移行の悪さなどから 2-4 週間程度の治療期間を推奨する専門家もいる<sup>70</sup>。男性の有熱性 UTI (前立腺炎も含まれる) では 7 日間治療が 14 日間治療に対して劣勢と報告する RCT もある<sup>63</sup>。

原因微生物とその薬剤感受性も重要である。VAP においてはガイドライン上 7 日間の治療が推奨されている<sup>71</sup>。ただし、緑膿菌による VAP に関する RCT では、短期治療 (8 日間) が長期治療 (15 日間) に対する非劣勢を示せなかった報告もある<sup>72</sup>。また、高度薬剤耐性菌に対し、第一選択ではない抗菌薬を使用する場合も、治療期間については慎重に検討すべきである。その他、外科的介入や、治療期間の延長が必要となるため、膿瘍等の局所の感染性合併症や感染性心内膜炎などの血管内感染症を含めた遠隔の感染性合併症の有無についても評価が必要である。また、人工物に感染が及んでいる場合、除去/抜去ができていないかも治療期間を考える上で重要である。

さらに、黄色ブドウ球菌やカンジダの菌血症および血管内感染症の治療にあたっては血

液培養の陰性化を確認する<sup>6,73,74</sup>。

治療への反応は、解熱や血行動態（バイタルサイン）の安定化に加え、食事摂取量などの全身状態の変化や採血所見の変化、感染臓器に特異的な症状所見の変化を参考にして評価する。治療への反応が緩徐な症例においては短期治療の適用を見送る場合もある<sup>75</sup>。

#### 表 6. 治療期間を決めるにあたり把握すべき事項

- ・患者の基礎疾患等の背景因子：特に免疫不全や解剖学的な変化/異常
- ・感染臓器
- ・原因微生物とその感受性
- ・膿瘍、膿胸、化膿性血栓など局所の感染性合併症はないか
- ・遠隔の感染性合併症（関節炎、椎体椎間板炎、感染性心内膜炎など）はないか
- ・カテーテルなどの人工物に感染が及んでいないか、及んでいる場合は除去/抜去できているか
- ・血流感染症例、特にグラム陽性菌・カンジダによる血流感染、CRBSI を含む血管内感染症では、血液培養の陰性化が確認できているか
- ・抗微生物薬治療への反応は良いか（概ね 72 時間程度の時点で評価）

#### B) 短期治療を適用するための条件

多くの場合、短期治療を適用するための前提条件がある。例えば、黄色ブドウ球菌の菌血症の治療期間は血液培養が陰性化してから 4-6 週間が一般的だが<sup>76</sup>、一定の条件を満たす”非複雑性”菌血症の症例については、例外的に短期治療が選択可能かもしれない（黄色ブドウ球菌の項を参照）<sup>77</sup>。

また、グラム陰性菌による菌血症の治療期間は従来 14 日間の治療が一般的であったが、特に腸内細菌目細菌による”非複雑性”菌血症では 7 日間治療が非劣性であるとする RCT があり<sup>78-80</sup>、メタアナリシスでも 7 日治療群と 14 日治療群の予後に有意な差は認めなかった<sup>81</sup>（補遺 P.180 参照）。専門家によるデルファイ法を用いてグラム陰性菌の”非複雑性”菌血症を定義する試みの研究では、表 7 の条件全てを満たす症例を”非複雑性”菌血症と定義されている<sup>82</sup>。短期治療の患者への適応に当たってはこれらの条件に概ね相当するかを十分検討する。

表 7. 専門家によるグラム陰性菌における非複雑性菌血症の定義の例<sup>82</sup>

<p>・菌血症の原因となった感染巣が以下のいずれか                  (1) UTI (2) 腹腔内/胆道感染 (3) CRBSI (4) 肺炎 (器質的肺疾患のある症例、膿胸/膿瘍の合併、                  嚢胞性線維症例を除く) (5) 皮膚軟部組織感染</p>
<p>・ソースコントロールができています                  - 感染した人工物やカテーテル・デバイスの除去、感染性液体貯留のほぼ完全なドレナージ、必要に                  応じ画像検査で残存する感染巣がないことの確認</p>
<p>・固形臓器移植や好中球減少症、ステロイド・免疫抑制剤使用などの免疫不全がない                  - ただし、免疫抑制治療中でも安定していれば症例ごとに判断する</p>
<p>・有効な抗菌薬治療開始後 48-72 時間以内に临床上の改善が見られる、最低でも解熱し血行動態が安                  定化している                  - この条件を満たさなければ短期治療が不可ではなく、この条件を満たしている場合は積極的に短期                  治療の候補となる</p>

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>3</sup>

<p><input type="checkbox"/> 血行動態が安定化している</p> <p>&lt;例&gt;</p> <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 90mmHg 以上 (もしくは[普段の収縮期血圧-40mmHg]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>
<p><input type="checkbox"/> 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)</p> <p>&lt;例&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 好中球減少症 (&lt;約 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 20mg 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>
<p><input type="checkbox"/> ソースコントロールができています</p> <p>&lt;例&gt;</p>

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 c 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 5mg 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、並びに仙骨骨髓炎の診断で入院。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 型の *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。

## (2) マネジメント

### (i) 感染症が改善しない場合の考え方

#### 要旨

- 感染症の治療効果判定の指標の選択とそのタイミングが重要
- 感染症の治療効果が不十分な原因は、抗微生物薬のスペクトラムに起因するもの以外にも多く存在するため、まず考えるべきは抗微生物薬の変更ではなくその原因についてアセスメントすることである
- 患者背景から考えられる原因微生物を想起し、現在投与中の抗微生物薬でどの微生物がカバーできていないか具体的に検討することが重要

#### A) 治療効果判定のタイミングと治療効果判定に用いる指標の重要性

治療効果判定のタイミングについては前項 ((v) 抗菌薬の選択の適正化、①治療効果と培養結果判定のタイミング) を参照のこと。このタイミングが早すぎる場合、有効な抗微生物薬が投与されているにも関わらず、効果が不十分と判定され結果として不要な抗菌薬の追加や変更につながる懸念がある。

また、治療効果判定に用いる指標の選択も重要である。一般に、感染症の治療効果判定に用いる指標は、発熱や食事量、白血球数・CRP 値などの臓器非特異的な指標と、腎盂腎炎における腰痛や肋骨脊柱角 (CVA) の叩打痛、膿尿・細菌尿などのような、感染臓器に比較的特異性の高い指標の 2 種類に大別することができる (表 8)。感染症の治療効果判定にはこれら 2 種類の指標を意識し、治療効果が得られないと感じた場合に、どの指標が改善していないのかを考えることが大切である。

臓器非特異的な指標で注意が必要な点として、異なる臓器の感染症や非感染症による影響を受けやすいことが挙げられる。例えば、肺炎に対する治療において、呼吸数や酸素飽和度、呼吸苦等の自覚症状、あるいは聴診所見といった臓器特異的な指標は改善が得られているにも関わらず発熱のみが続く場合がある。こうした場合、肺炎の悪化以外に、肺膿瘍などの局所合併症、感染性心内膜炎や椎体椎間板炎といった遠隔の合併症、CAUTI や CRBSI といった肺炎以外の感染症による発熱の可能性、または偽痛風や薬剤熱などの非感染性の発熱の可能性について検討する必要がある<sup>83</sup>。

一方、肺炎における胸部画像所見の改善のように、臓器特異的ではあるが、その改善が臨床的改善に遅れる指標もある<sup>84</sup>。このような場合、胸部画像所見のみで肺炎の治療効果判定を行うと、不必要な抗微生物薬の広域化や治療の長期化につながるリスクがある。さらに、特に院内発症の感染症では、当初から発熱や CRP の上昇など臓器非特異的な症状所見以外に臨床上的指標が乏しい場合がある (典型的には CRBSI や CAUTI の一部などが当てはまる)。そのような臓器特異的な所見が乏しい感染症では、血液培養を再検すること

や感染臓器から採取した検体のグラム染色を再検し経時的な所見の比較を行うことが、治療効果判定の一助となる場合がある。

表 9. 感染症の治療効果に用いる指標の分類と代表的な例

指標の種類	特徴	代表例	
<b>臓器非特異的な指標</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・モニタリングが容易</li> <li>・重症度を反映しやすい</li> <li>・実施者による評価のばらつきが少ない</li> <li>・様々な要因で変動するため、感染症の病勢評価が難しくなる場合がある</li> <li>・指標によっては病勢をリアルタイムに反映しない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱、悪寒、悪寒戦慄</li> <li>・全身倦怠感</li> <li>・(特に高齢者) 意識状態</li> <li>・血圧、脈拍数、呼吸数</li> <li>・食事量</li> <li>・血液検査所見 (白血球数、CRP 値、プロカルシトニン値、乳酸値)</li> <li>・動脈血液ガス分析所見</li> </ul>	
<b>感染臓器に比較的特異性の高い指標</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・病勢評価に影響を与える要因が絞られ、治療している感染症の増悪/改善を判断しやすい</li> <li>・身体所見やグラム染色所見などの指標は実施者による評価のばらつきが出やすい</li> <li>・指標によって、あるいは患者集団 (小児、高齢者、免疫不全者など) によっては感度が低い</li> <li>・指標によっては非感染症による影響を受けやすい (例として、肺の指標として挙げた呼吸苦や酸素飽和度、胸部画像所見は肺水腫などでも変動する)</li> <li>・指標によっては感染症の改善よりも改善のスピードが緩徐</li> <li>・感染臓器によっては臓器特異的な指標が乏しい</li> </ul>	<b>感染臓器</b>	<b>代表的な指標</b>
		肺 (肺炎)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・呼吸苦、喀痰の量や性状、 (胸膜に炎症が及べば) 胸痛や背部痛</li> <li>・呼吸数、酸素飽和度</li> <li>・胸部聴診所見</li> <li>・喀痰グラム染色所見</li> <li>・胸部画像所見</li> </ul>
		腎臓 (腎盂腎炎)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腰痛/側腹部痛</li> <li>・CVA 叩打痛、腎臓双手診での圧痛</li> <li>・膿尿・細菌尿</li> <li>・尿グラム染色所見</li> </ul>
		前立腺 (前立腺炎)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・排尿困難感、排尿時痛</li> <li>・直腸指診での前立腺の圧痛</li> </ul>
		血管内 (感染性心内膜炎、CRBSI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液培養の陰性化</li> <li>・画像所見 (感染性心内膜炎や感染性動脈瘤など)</li> </ul>
髄膜・脳 (髄膜炎・脳炎)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・頭痛、嘔気嘔吐</li> <li>・意識状態</li> <li>・項部硬直などの髄膜刺激徴候、神経学的所見</li> <li>・髄液所見</li> <li>・髄液グラム染色所見・髄液・培養の陰性化</li> </ul>		

**B) 感染症が改善しない場合の原因の鑑別**

まず、抗菌薬投与後も全身状態が非常に悪い場合、広域スペクトラムの抗菌薬に変更するのは妥当である。ただし、患者背景 (基礎疾患、医療曝露歴、動物曝露歴や海外渡航歴などを含む) により、想定される原因微生物が異なることに留意が必要である。例えば、

高齢者や免疫不全者の治療不応の肺炎の鑑別では結核や非結核性抗酸菌症を考える必要があり、腹部術後で長期に ICU に入室し広域抗菌薬曝露がある症例では、カンジダを敗血症の原因として検討する必要がある<sup>85</sup>。このように、患者背景から考えられる原因微生物を具体的に想起し、現在投与中の抗微生物薬でどの微生物がカバーできていないのか、具体的に検討することが非常に重要である。

全身状態が悪いわけではないが、感染症が改善しないと感じた場合、表に挙げたような原因の鑑別を検討する<sup>83, 86, 87</sup>。

治療効果が感じられない場合、薬剤耐性菌による感染症を念頭に抗菌薬の変更を検討する人が多いと思われるが、抗微生物薬のスペクトラムが原因でない場合も比較的多い(補遺 P181 参照)。

治療効果が不十分と感じた場合、表の鑑別を検討し、必要に応じ微生物学的検査や画像検査を追加し、その原因を精査することが重要である。同時に、現在投与中の抗微生物薬のスペクトラムに含まれていない原因微生物による感染症の可能性を考え、抗微生物薬の追加や変更についても検討を行う。

表 10. 治療効果が不十分と感じる場合の主な原因

分類	鑑別
効果判定の問題	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 治療効果判定の判断時期が早い (本文参照)</li> <li>➤ 治療効果判定に用いる指標の問題 (本文参照)</li> <li>➤ 治療指標の設定の問題: 定着菌を治療対象と判断するなど</li> </ul>
抗微生物薬のスペクトラムの問題	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 薬剤耐性菌: MRSA や ESBL 産生菌、多剤耐性緑膿菌等</li> <li>➤ 想起されにくい微生物: レジオネラ、真菌、抗酸菌 (特に結核)、寄生虫等</li> </ul>
抗微生物薬の投与方法に関連した問題	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 薬物動態/薬力学(Pharmacokinetics: PK/Pharmacodynamics: PD)を無視した投与方法: 投与間隔が長すぎる、1 回投与量が少なすぎる、腎機能や透析による影響を考慮していない</li> <li>➤ 臓器移行性の問題: 特に、髄膜炎や前立腺炎で問題となる</li> <li>➤ 薬剤相互作用による効果の減弱</li> </ul>
免疫不全の存在	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 好中球減少、免疫抑制剤使用、HIV 感染症等</li> </ul>
局所的な解剖変化を伴う感染	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 膿胸や膿瘍、化膿性血栓の形成</li> <li>➤ 腫瘍や結石等による閉塞</li> </ul>
遠隔部位の感染	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 感染性心内膜炎の合併、関節炎や骨髄炎の合併</li> </ul>
新たな感染の合併	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 治療対象としていない臓器の感染症: 肺炎、CRBSI、CAUTI、褥瘡感染、副鼻腔炎等</li> <li>➤ CDI</li> </ul>
感染症以外の原因	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 薬剤熱・薬疹、静脈炎、深部静脈血栓症、偽痛風など</li> </ul>



## (ii) 抗菌薬の経静脈投与と経口投与

**要旨**

- 抗菌薬の経静脈投与から経口投与への変更には多くの利点があり、可能な症例では積極的に検討する
- 経口抗菌薬への変更にあたっては、一定の条件を満たす必要がある
- バイオアベイラビリティ（bioavailability）に優れた経口抗菌薬を選択することで、経静脈抗菌薬と同等の効果を期待できることが多い

**はじめに**

抗菌薬の投与ルートには経静脈と経口がある。入院患者では重症度や経口摂取困難等の理由から経静脈的な抗菌薬投与が初期治療として選択されることが多い。各感染症の治療期間全てを経静脈投与にて完遂されることもあるが、経静脈投与から経口投与への変更には、薬剤コストや静注抗菌薬の調整に関わる時間の削減・入院期間の短縮・患者の快適性の向上・点滴に関連した感染症や血栓症等の合併症の減少など様々な利点がある<sup>88-90</sup>。このため、抗菌薬適正使用の観点から切り替えが可能な症例では積極的な検討を行うことが望ましい。

**経静脈抗菌薬から経口抗菌薬への切り替え**

経静脈抗菌薬から経口抗菌薬への切り替えを考慮する際は、以下のような基準をすべて満たしていることが推奨されている（表 10）<sup>89-91</sup>。

**表 11. 経静脈抗菌薬から経口抗菌薬への切り替えが可能な推奨基準**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 臨床症状が改善している</li> <li>● 24 時間 38°C未滿の解熱を維持しており、呼吸・循環動態が安定している</li> <li>● 静注抗菌薬による治療継続が必要な感染症（例：髄膜炎、発熱性好中球減少症、感染性心内膜炎など）ではない</li> <li>● 経口もしくは経鼻胃管での投与が可能で、かつ、十分な吸収が見込まれる</li> <li>● 適切な経口抗菌薬の選択肢がある</li> <li>● 患者が経口抗菌薬を自己中断せず継続可能である（外来などの場合）</li> </ul> |
|---|

経静脈抗菌薬から経口抗菌薬への切り替えには、以下のようないくつかのパターンが考えられるが<sup>92</sup>、感染症の症候群や薬剤感受性、患者特性（腎機能やアレルギー歴など）に応じ、可能な経口抗菌薬の中から薬剤選択を行う。

- ① ある薬の経静脈抗菌薬を、同じ化合物の経口抗菌薬に置き換える場合（例：レボフロキサシンの点滴静注から経口への切り替え）
- ② 同じクラスで同じ効果を持つが、化合物が異なる経静脈抗菌薬から、同等の経口抗菌薬に変更する場合（例：セファゾリン点滴静注からセファレキシン経口への変更）
- ③ 経静脈抗菌薬から別のクラスの経口抗菌薬に変更する場合（例：バンコマイシン点滴静注からスルファメトキサゾール・トリメトプリム[ST 合剤] 経口への変更）

### 経口抗菌薬のバイオアベイラビリティ

経口抗菌薬では薬剤ごとにバイオアベイラビリティが異なり、バイオアベイラビリティに優れた経口抗菌薬であれば、経静脈抗菌薬と同等の効果が期待できることが多い。表 11 にバイオアベイラビリティが良好な（60%以上）経口抗菌薬の例を記載した<sup>90, 92, 93</sup>。実際の投与にあたっては感染巣に応じた投与期間の設定や腎機能に応じた用法用量調整が必要になる。また、ポリコナゾールでは治療薬物モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring : TDM）による血中濃度測定や用量調整が推奨されている<sup>21, 94</sup>。

表 12. バイオアベイラビリティが良好な経口抗菌薬の投与例

抗菌薬	
ペニシリン	アモキシシリン
	クラバン酸/アモキシシリン*
セファロスポリン	セファレキシン
フルオロキノロン	シプロフロキサシン
	レボフロキサシン
	モキシフロキサシン
テトラサイクリン	ドキシサイクリン
	ミノサイクリン
リンコマイシン	クリンダマイシン
ニトロイミダゾール	メトロニダゾール
オキサゾリジノン	リネゾリド
ST 合剤	スルファメトキサゾール/トリメトプリム
抗真菌薬	
アゾール	フルコナゾール

## ポリコナゾール

\* クラブラン酸の bioavailability は 60%を切る場合もある<sup>95</sup>

## (iii) 終末期患者に対する抗菌薬治療

## 要旨

## ● 人生の最終段階において“抗菌薬投与を行わない”選択肢も存在する

人生の最終段階にある患者の治療を考える場合、「治療ゴールがどこなのか」を考えることがとても重要である。患者の置かれた状況から、目指すのは症状緩和なのか、延命なのか、まずはその議論を患者やその家族と話し合うこと、見定めることが必要である。抗菌薬投与の必要性や有用性に関してはこの治療ゴールに基づいて判断がなされることになる(図2)<sup>96</sup>。

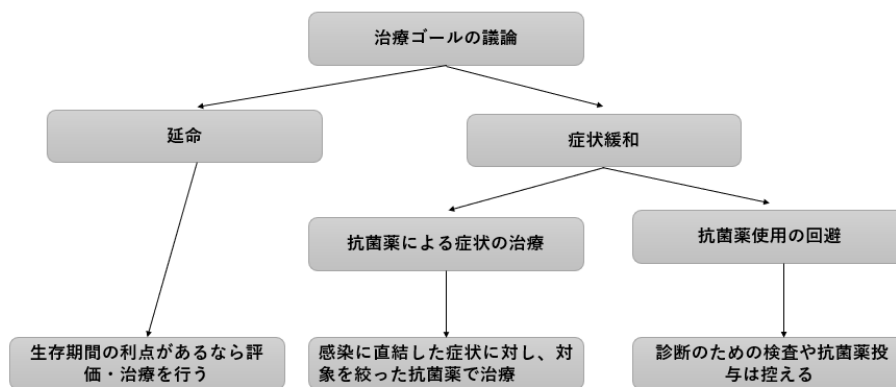
感染症診療においては、抗菌薬投与を行うことが全てではない。適切な抗菌薬投与のためには診断が必要である。また抗菌薬投与以外にも、感染巣のコントロール、宿主免疫の改善といった大切な要因がある。このために侵襲的な検査や治療が必要になる場合もありうる。感染巣のコントロールができないまま漫然と抗菌薬投与を行う場合は、患者の状態によっては、患者の苦痛をむしろ不要に長引かせることにもなりうる。

抗菌薬投与により患者の背景にある、進行した認知症、進行したがんの自然経過を変化させることはできるわけではない。生存を伸ばす可能性はあるかもしれないが、苦痛を伴う期間をむしろ長引かせる可能性もあることを理解しておく必要がある。また、発熱は必ずしも感染によるものではなく、腫瘍熱や薬剤熱、血栓形成など非感染性の発熱も鑑別に上がる。そのような中、点滴ルートの確保、身体拘束、採血、静脈炎、薬疹、下痢、CDI、多剤耐性菌の出現など、複数のデメリットを伴う抗菌薬投与を選択する必要性を熟慮する必要がある。

一方で、症状緩和が治療ゴールの患者においても抗菌薬投与がメリットになる場合はありうる。例えば UTI の治療は排尿時痛を、口腔内カンジダ症の治療は嚥下障害を緩和するなどの可能性がある<sup>97</sup>。

最も大事なことは患者の治療ゴールは何なのかをしっかりと話し合い見定めることである。その上で、抗菌薬投与が患者にとってメリットになるかどうかの判断を行いたい。

図2. 治療ゴールの議論において、抗菌薬使用の議論を始めるためのアルゴリズム<sup>96</sup>



## 14. 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%の確率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、骨髄炎、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>98</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>11</sup>。

また、CLSI (CLSI M100-ED33:2023 3rd edition) では MALDI TOF-MS による菌種同定により *Staphylococcus aureus* complex (*S. aureus*, *Staphylococcus argenteus*, *Staphylococcus schweitzeri*) のうち、*Staphylococcus argenteus* が同定された場合は、「*S. aureus* complex (*S. argenteus*)」として報告し、*S. aureus* の推奨表現型検査法、ブレイクポイント、解釈上のカテゴリーを使用することを推奨している。したがって、*Staphylococcus argenteus* が血液培養から検出された場合も、黄色ブドウ球菌と同様の扱いが必要になる。*Staphylococcus schweitzeri* によるヒト感染はまだ報告されていない。

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>25, 99</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>100</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>100</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>101</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 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>102</sup>。感染のフォーカスと考えられる場所に関しては、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>102</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>12</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>102,103</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 13. 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 102, 104	MSSA	点滴静注 1 回 2g 8 時間毎 <sup>¶</sup>	
バンコマイシン <sup>94</sup>	MRSA	点滴静注 初回投与量 1 回 25-30mg/kg 維持量 1 回 20mg/kg 12 時間毎 TDM により投与量調整 目標 AUC 400-600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$	腎機能障害 バンコマイシン過敏症 DRESS
ダプトマイシン **105, 106	MRSA	点滴静注 1 回 6-10mg/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参照(P181)

\*\* 医療機関によっては使用時に許可制となっている場合あり。

## (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 *Enterococcus 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>107</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>108</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>109</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>110</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>109</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>111</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>107</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.182 参照）<sup>93</sup>。

### 治療方針

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>112</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。*Enterococcus 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>11,109</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>11,74,93</sup>（補遺 P.182 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>93,113</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 14. VRE 血流感染症の単剤治療の例（感染性心内膜炎を除く）<sup>11,93,109</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）
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 2g 4時間～6時間毎 <sup>¶</sup>
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 $\mu$ g/mL：重症度による)に調整 <sup>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 8-12mg/kg 24時間毎 <sup>¶</sup> 30分かけて
		リネゾリド点滴静注 (ダプトマイシンの代替薬) 1回 600mg 12時間毎 30分～2時間かけて

表 15. VRE 血流感染症の薬剤の用法用量、副作用

感受性のパターン	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 例 <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 2g 4時間～6時間毎 <sup>¶</sup>	

2. アンピシリン耐性かつ テイコプラニン感受性 例 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>94</sup>	
3. アンピシリン耐性かつ テイコプラニン耐性 例 VanA 型 <i>E. faecium</i>	ダプトマイシン点滴静注 1回 8-12mg/kg 24 時間毎 <sup>¶</sup> 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 600mg 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.182 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>11</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>114</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>115</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.183 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、各医療機関のアンチバイオグラム (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) や JANIS (Japan Nosocomial Infections Surveillance: 院内感染対策サーベイランス事業) の公開情報などを参考にする。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)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**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、第 1~3 世代セファロスポリン、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>116</sup>。以前は TEM 型・SHV 型 ESBL を産生する *K. 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>117</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ォタキシム耐性の *E. coli* と *K. pneumoniae*、*P. mirabilis* の割合は各々 26.8%、11.7%、19.6% であり、セフォタ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>118</sup>。また、外来検体においても *E. coli* の 17.7% はセフォタキシム耐性であり<sup>119</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>120-122</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*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis* であるが<sup>123</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 (セフォタキシム、セフポドキシム、セフトラジジムなど) に耐性を示した腸内細菌群でカルバペネム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>124</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>125</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>126</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.183 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>127, 128</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 16. ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例<sup>129-132</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 1g 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 1g 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 [80mg/錠] として 160mg) /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 (250mg) 1 錠/回、1 日 3 回経口投与<sup>133</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 500-750mg/回、1 日 1 回経口投与<sup>134</sup></li> <li>ST 合剤 2-4 錠/回(トリメトプリム [80mg/錠] として 4-6mg/kg/回)、1 日 2 回経口投与<sup>135, 136</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 500-750mg、24 時間毎<sup>134</sup> 点滴時間 500mg の場合は 1 時間 FDA の添付文書では 750mg 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 1g、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 1g、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 1g、6-8 時間毎</li> <li>レボフロキサシン点滴静注 1 回 500-750mg、24 時毎<sup>134</sup> 点滴時間 500mg の場合は 1 時間 FDA の添付文書では 750mg 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 500-750mg/回、1 日 1 回 経口投与<sup>134</sup></li> <li>ST 合剤 2-4 錠/回(トリメトプリム [80mg/錠] として 4-6mg/kg/回)、1 日 2 回 経口投与<sup>135, 136</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>131</sup>より少ない。フロモキ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 1g 6 時間毎が推奨される<sup>132</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.183 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>137</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>138</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>139</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.184 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>140</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>141</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(≦2mg/L)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.185 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>142</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>143, 144</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β-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>145</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 17. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例<sup>132</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 1-2g 12-24 時間毎	×	△
セフェピム(MIC が ≦ 2mg/L)	点滴静注 1 回 1-2g 8 時間毎 ¶ <sup>146, 147</sup>	○	○
タゾバクタム/ ピペラシリン	点滴静注 1 回 4.5g 6 時間毎 ¶ <sup>148</sup>	△	△

メロペネム	点滴静注 1回 1g 8時間毎 ¶	○	○
レボフロキサシン	点滴静注 1回 500-750mg 24時間毎 /経口 ¶ <sup>149, 150</sup> 点滴時間 500mg の場合は 1時間 FDA の添付文書では 750mg 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[80mg/錠]として160mg/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[80mg/錠]として4-6mg/kg/回)、1日2回 ¶ <sup>150</sup> <点滴静注> 2-4アンプル(トリメトプリム[80mg/アンプル]として4-6mg/kg/回)を12時間毎 ¶	○	○
アミカシン	<u>膀胱炎</u> ：15mg/kg/回 単回点滴静注 <u>その他の感染症</u> ：初回 20mg/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>132</sup> ¶	○	○

\*留意点を含む詳細は補遺 P.185 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か、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表 3 P.185 参照

表 18. 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.185 参照)

推奨薬 (各薬剤への感受性を確認、セフェピムは MIC ≤ 2mg/L)	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菌種か、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>151</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- $\beta$ -ラクタマーゼ(metallo- $\beta$ -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>152</sup>。CRE 獲得(定着/感染いずれも含む)のリスク因子は補遺 P.188 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>151, 152</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>145, 153</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>154</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>155</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>154</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>156</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 $\geq$ 0.25mg/L が推奨される<sup>157</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>123</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 法を組み合わせる 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。

**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  $\beta$ -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>158</sup>、あるいは ESBL/AmpC 産生腸内細菌目細菌菌血症<sup>159</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.190 参照)<sup>160</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.190 参照)<sup>161</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>145</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>162</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

ESCMID<sup>162</sup> 及び IDSA<sup>163</sup> のいずれも、IMP 型を含む MBL 産生 CRE 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 のいずれも利用できない)。Cefiderocol は、IMP 型や NDM 型を含む MBL 型感染症において、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 型に温存するために、MBL 型以外の 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>164</sup> 産生株と(米国で主流の)KPC 型<sup>165</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β-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>145,166</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>164</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.190 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β-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>162</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>167,168</sup> (及び ceftazidime/avibactam、Cefiderocol<sup>169</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 19. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例<sup>129</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(300mg に相当)を負荷投与後、1 回 450 万単位 150mg に相当) 12 時間毎投与 <sup>170</sup> 30 分以上かけて点滴静注	○	○
チゲサイクリン**	点滴静注 初回 100-200mg 単回投与後、1 回 50-100mg 12 時間毎 <sup>171</sup> 30~60 分かけて <sup>172</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 1g 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 2g 8 時間毎 <sup>173,174</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 1.25g 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.190 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>175,176</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表 4 P.190 参照

図 3. CRE の標的治療フローチャート

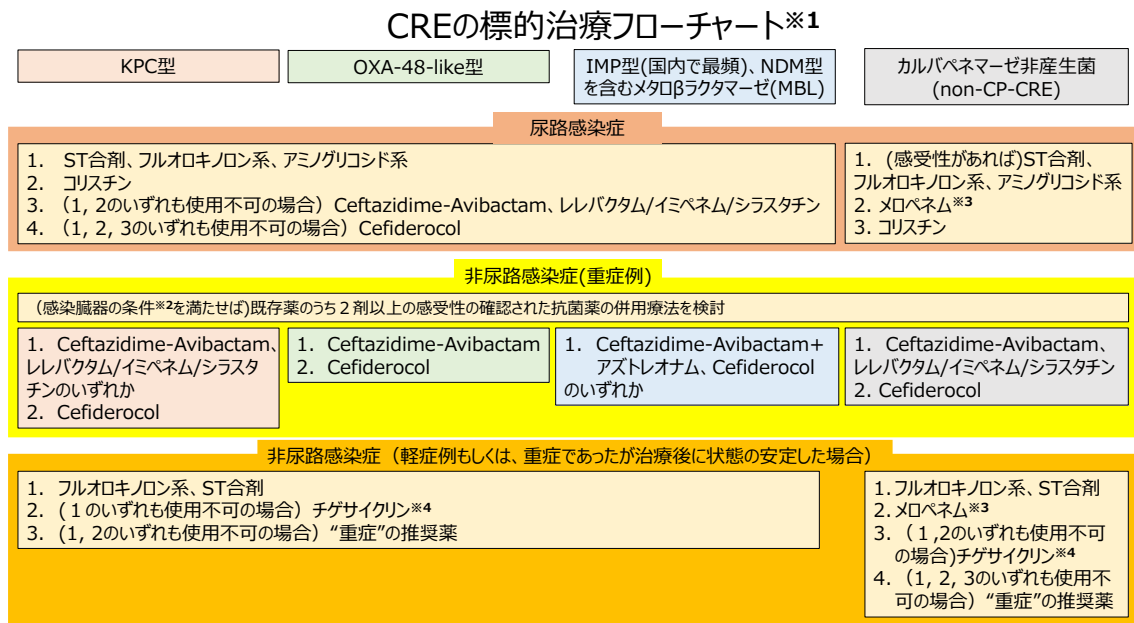


図 4. CRE の診断フローチャート

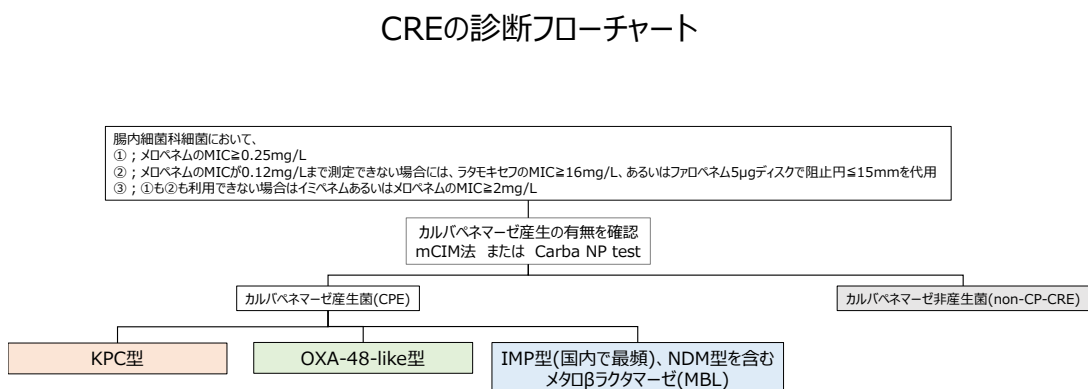


図 5.

※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
フルオキノロン系	○	○	○	○	○
ST合剤	○	○	○	○	○
アミノグリコシド系 <sup>※5</sup>	○	×	△	△	△
チゲサイクリン	△	△	○	△	○
ホスホマイシン(静注)	△	×	×	×	×
コリスチン <sup>※5</sup>	○	×	△	△	△
メロペネム <sup>※6</sup> (MIC $\leq$ 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 $\leq$ 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。

表 20. CRE 治療薬の推奨例 (詳細は上記並びに補遺 P.190 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		レレバクタム/イミペネム/シラスタチン

が無い場合		
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

#### (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>177</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.194 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*: DTRP)という概念が提唱されている<sup>178</sup>。DTRP 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 DTRP 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>168, 169</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>179</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.194 参照)。IMP型に関してはメロペネムに高度耐性を示す<sup>180</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>123</sup>、あるいはCIM tris法<sup>181</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>168</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、DTRP 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>182</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>183</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.195 参照)<sup>184</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、DTRP 症例の約 50-70%<sup>185</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>186</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>176</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>183, 188</sup>、併用療法は推奨されない。将来的には、Ceftazidime-Avibactam<sup>189, 190</sup>、Cefiderocol<sup>191, 192</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 DTRP 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>191</sup>、さらには CRE の項で述べた通り、MBL 型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>193</sup>。

表 21. カルバペネム耐性緑膿菌感染症の治療例<sup>132</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	・ 点滴静注 1 回 2g 8 時間毎 ¶ <sup>194</sup>
	セフェピム	・ 点滴静注 1 回 1-2g 8 時間毎 ¶ <sup>153</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	・ 点滴静注 1 回 4g 6 時間毎 ・ 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>195</sup>
	タゾバクタム/ピペラシリン	・ 点滴静注 1 回 4.5g 6 時間毎 ¶ ・ 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>196, 197</sup>
	アズトレオナム	・ 点滴静注 1 回 2g 8 時間毎 ¶ <sup>198, 199</sup>
フルオロキノロン系	レボフロキサシン	・ AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照
	シプロフロキサシン	・ <u>膀胱炎</u> ：1 回 400mg 12 時間毎 点滴静注 1 時間かけて ¶ あるいは、1 回 500mg 12 時間毎 経口投与 ¶ <sup>200, 201</sup> ・ <u>その他の感染症</u> ：1 回 400mg 8 時間毎 点滴静注 1 時間かけて ¶ あるいは、1 回 500-750mg 12 時間毎 経口投与 ¶ <sup>200, 201</sup>
新規 $\beta$ -ラクタム系	タゾバクタム/セフトロザン	・ <u>膀胱炎</u> ：点滴静注 1 回 1.5g 8 時間毎 ・ <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	・ 点滴静注 1 回 1.25g 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	・ AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照
	トブラマイシン <sup>100</sup>	・ <u>膀胱炎</u> ：5mg/kg/回 単回点滴静注 ・ <u>その他の感染症</u> ：初回 7mg/kg で点滴静注後、ピーク値 15-20 $\mu$ g/mL, トラフ値 <1 $\mu$ g/mL になるよう調整
	ゲンタマイシン <sup>100</sup>	・ <u>膀胱炎</u> ：5mg/kg/回 単回点滴静注 ・ <u>その他の感染症</u> ：初回 7mg/kg で点滴静注後、ピーク値 15-20 $\mu$ g/mL, トラフ値 <1 $\mu$ g/mL になるよう調整
ポリミキシン系	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表 4 P.195 参照

表 22. 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表 5 P.195 参照)

推奨薬 (各薬剤への感受性を確認)	
第一推奨薬	セフトアジジム、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>202</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>202</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>202, 203</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>204</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>205</sup>、日本での報告は限られる<sup>206</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>202</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>207</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 *Acinetobacter* 属 (multidrug-resistant *Acinetobacter* spp: 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>111, 208, 209</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>210</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>211</sup>。発生届上の”薬剤耐性”の定義は、広域  $\beta$ -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>211</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>202, 203</sup>。また、CRBSI やフォーカス不明の菌血症の原因となる<sup>212</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>213</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>11</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>11, 203</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>203, 214</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>215</sup>、感受性である場合、治療の選択肢と考えられる<sup>140, 214, 216</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>18</sup>。IDSA 治療ガイドランスでは、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>140</sup>。ただし、最適な投与量・投与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 18-27g（スルバクタムとして 6-9g）と、日本の添付文書の記載（最大 1 日量 12g）を大きく上回る投与量が推奨されており<sup>140</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・セフピロム）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>217</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>218, 219</sup>、臨床上的懸念点があり、IDSA 治療ガイドランスでは、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>140</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>220-225</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>226</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 23. *Acinetobacter* 属に対する抗菌薬の主な選択肢と注意点<sup>129</sup>

薬剤名	1 回投与量	投与間隔	注意点
メロペネム	1~2g <sup>¶</sup>	点滴静注 8 時間毎	・ 1 回 2g 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

			<ul style="list-style-type: none"> <li>・ パルプロ酸との併用は禁忌</li> </ul>
セフェピム	2g ¶	点滴静注 8~12 時間毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 添付文書上最大 4g/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	3g (スルバクタム：1g) ¶	点滴静注 6 時間毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ IDSA 治療ガイドランスでは 1 日投与量 18~27g と記載されているが、添付文書上最大 12g/日</li> </ul>
ミノサイクリン	100mg ¶	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 200mg 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 200mg 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	CRE の項参照		
コリスチン	CRE の項参照		

表 24. *Acinetobacter* 属に対する抗菌薬の投与量、注意点

薬剤名	通常腎機能での投与量	注意点
メロペネム	点滴静注 1 回 1~2g 8 時間毎 ¶	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ パルプロ酸との併用は禁忌</li> </ul>
セフェピム	点滴静注 1 回 2g 8~12 時間毎 ¶ <sup>153</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <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	点滴静注 1 回 3g (スルバクタム：1g) 6 時間毎 IDSA ガイドラインでは 18~27g/日と記載 点滴静注 1 回 3g 4 時間毎 30 分以上かけて 点滴静注 1 回 9g 8 時間毎 4 時間以上かけて ¶ 227-230	
ミノサイクリン	点滴静注 1 回 100-200mg 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 200mg 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> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <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> </ul>
チゲサイクリン	点滴静注 1回 50-100mg 12時間 毎 <sup>231</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.200 参照

表 25. *Acinetobacter* 属に対する治療薬の推奨例（詳細は本文並びに補遺 P.200 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>232,233</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>232</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>232</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>234,235</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>236,237</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>233</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）・嚢胞性繊維症・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>233</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>123</sup>、一方、EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testin: 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>238</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>239</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>239</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>226,240</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>140,241</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>35,242</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>140</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>242,243</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>218</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>244</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>140</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>245</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>238</sup>。

表 26. *Stenotrophomonas maltophilia* に対する抗菌薬の主な選択肢<sup>129</sup>

薬剤名	投与方法
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 27. *Stenotrophomonas maltophilia* に対する治療薬の推奨例（詳細は本文並びに補遺 P.202 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) *C. 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 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>246</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>247</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>248</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>249</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>250</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>251</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>252</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>253</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、拡散増幅検査(Nucleic Acid Amplification Test: NAAT)または便培養が国内では利用可能である。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>254</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)30%程度が適切な治療でも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>255-258</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):高齡(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>259,260</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(なお、難治例はそれ以外に標準治療期間終了後も下痢が改善しない例)。

表 28. 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 $\geq$ 1.5mg/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 29. 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	200mg	12 時間毎	10 日間
バンコマイシン	125mg	6 時間毎	10 日間
メトロニダゾール	500mg	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.202 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 P.202 参照)		
<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 500mg 6 時間毎経口投与+点滴静注 1 回 500mg 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.202 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>261</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.204 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>262, 263</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>260</sup>。

カンジダの主要 5 菌種は *C. albicans*、*C. glabrata*、*C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*C. 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>263-265</sup>。

国内で 2009 年に初めて耳道検体から検出された *C. 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>266</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>264, 265</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>267</sup>、<sup>268</sup> や血清カンジダマンナン抗原(感度 58%、特異度 59%)<sup>269</sup>、確定診断には血液培養(感度～50%、特異度不明)<sup>264</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は以下のとおりである<sup>270</sup>。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。

表 30. 国内で使用可能な  $\beta$ -D-グルカンの測定キット一覧

検査キット名	製造販売会社	測定原理	カットオフ値
β-グルカン テストワコー	富士フイルム和光純薬株式会社	ワコー法	11pg/mL
β-グルカン シングル M30 テストワコー	富士フイルム和光純薬株式会社	発色合成基質法	11pg/mL
β-グルカンテストマルハ	株式会社マルハニチロ食品	マルハ法	11pg/mL
イムノテスト BDG	積水メディカル株式会社	ELISA 法	20pg/mL
ファンギテック G テスト ES	島津ダイアグノスティクス株式会社	発色合成基質法	20pg/mL
ファンギテック G テスト ES 「ニッスイ」	日水製薬株式会社	発色合成基質法	20pg/mL
ファンギテック G テスト MKII	島津ダイアグノスティクス株式会社	発色合成基質法	20pg/mL
ファンギテック G テスト MKII 「ニッスイ」	日水製薬株式会社	発色合成基質法	20pg/mL

血清カンジダマンナン抗原は *C. tropicalis* や *C. glabrata* など一部の菌種では偽陰性となること<sup>271</sup>、血液培養は陽性化までに 2～3 日間必要で陽性率も低いことに留意する<sup>263, 264, 270</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>263-265</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>266</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>264</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 β-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、殺菌性作用を示すキャンディン系(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>73, 264, 272</sup>、一般的には薬剤の副作用や耐性が比較的少ないキャ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

系やカンディン系を選択する。*C. glabrata* と *C. krusei* に対してはカンディン系抗真菌薬を選択する<sup>264</sup>。侵襲性カンジダ症に対するカンディン系、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、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>271</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>73,272</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、カ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>267,268,271</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>73,272</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科コンサルテーションを考慮する<sup>273</sup>。

表 31. 抗真菌薬の分類

	カンディン	ポリエン	アゾール
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 上記のリポソーム製剤	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 32. 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 100mg 24時間毎 1時間以上かけて	重症例では、1回150mg までの増量を検討
カスポファンギン	初日 1回 70mg 24時間毎 約 1時間かけて点滴静注	点滴静注 1回 50mg 24時間毎 約 1時間かけて	肝障害(Child-Pugh 7~9)では 35mg/日へ減量

アムホテリシン B リポソーム製剤	-	点滴静注 1 回 2.5～ 5mg/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 400mg 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 33. 眼内炎を伴わない侵襲性カンジダ治療薬の推奨例（詳細は上記並びに補遺参照）

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

## 15. 引用文献

1. 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.
2. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370:1198-1208.
3. 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
4. L V McFarland. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *Am J Infect Control*. 1995;23(5):295-305.
5. Guembe M, et al. Nationwide survey on peripheral-venous-catheter-associated-bloodstream infections in internal medicine departments. *J Hosp Infect* 2017;97:260-266.
6. Mermel LA, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45.
7. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005;142(6):451-466.
8. Surgical Site Infection Event. National Healthcare Safety Network January 2023.  
<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>. 最終閲覧日 2023年6月19日.
9. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:e132-73.
10. Andrew Lee, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?, *J Clin Microbiol*, 2007;45(11):3546-3548.
11. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
12. Coburn 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.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
14. J P McFadden, et al, Raised respiratory rate in elderly patients: a valuable physical sign, *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6316):626-627.
15. Komatsu T, Onda T, Murayama G, et al. Predicting bacteremia based on nurse-assessed food consumption at the time of blood culture. *J Hosp Med*. 2012;7(9):702-705.
16. Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH, Kishaba T. The degree of chills for risk of bacteremia in acute febrile illness. *Am J Med*. 2005;118(12):1417.
17. S I Miller et al. Hypoglycemia as a manifestation of sepsis, *Am J Med*. 1980;68(5):649-654.
18. 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.
19. Spellberg B, Srinivasan A, Chambers HF. New Societal Approaches to Empowering Antibiotic Stewardship. *JAMA.* Mar 22-29 2016;315(12):1229-1230.
  20. Willems RPJ, van Dijk K, Vehreschild MJGT, et al. Incidence of infection with multidrug-resistant Gram-negative bacteria and vancomycin-resistant enterococci in carriers: a systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2023.
  21. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス 8 学会合同抗菌薬適正使用推進検討委員会  
感染症学雑誌, 第 91 巻, 第 5 号  
[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/1708\\_ASP\\_guidance.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/1708_ASP_guidance.pdf)
  22. Matthew Dryden et al. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration, *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(11):2441-2443.
  23. Franziska S. Neele F. Frieder S. Prevalence and risk factors for bacteremia in patients with *Staphylococcus aureus* bacteriuria: A retrospective cohort study, *Int J Infect Dis.* 2020;98:467-469.
  24. Weinstein MP. et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults, *Clin Infect Dis.* 1997;24(4):584-602.
  25. Brian C Pien. et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults, *Am J Med* 2010; 123: 819-828
  26. Ellen D Hodnett, et al. Re-conceptualizing the hospital labor room: the PLACE (pregnant and laboring in an ambient clinical environment) pilot trial, *Birth,* 2009;36(2):159-66.
  27. Antoni Torres, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700582.
  28. Piyapong Janmaimool, T. Watanabe, Evaluating determinants of environmental risk perception for risk management in contaminated sites, *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(6):6291-6313.
  29. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* Mar 1 2011;52(5):e103-120.
  30. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Trikha G, Rand KH, Ramphal R. Time to positivity of blood cultures supports antibiotic de-escalation at 48 hours. *The Annals of pharmacotherapy.* 2014;48(1):33-40.
  31. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suarez-Lledo M, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clin Microbiol Infect.* Apr 2019;25(4):447-453.
  32. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in

- adults. *Clin Infect Dis*. Mar 1 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-72.
33. Kerri A Thom, et al. Impact of a Prescriber-driven Antibiotic Time-out on Antibiotic Use in Hospitalized Patients, *Clinical Infectious Diseases*, 2019;68(9):1581–1584.
  34. Yoshida H, Motohashi T, De Bus L, et al. Use of broad-spectrum antimicrobials for more than 72 h and the detection of multidrug-resistant bacteria in Japanese intensive care units: a multicenter retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. Sep 29 2022;11(1):119.
  35. 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.
  36. Raymund Dantes, et al. Association Between Outpatient Antibiotic Prescribing Practices and Community-Associated *Clostridium difficile* Infection, *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(3):ofv113.
  37. Ho C-Y, Lee C-H, Yang C-Y, Hsieh C-C, Ko W-C, Lee C-C. Antimicrobial escalation is not beneficial for Gram-negative bacteremia in adults who remained critically ill after appropriate empirical therapy. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2020;26(9):933-940.
  38. Pierre-Marie Roger, et al. Risk Factors for Unnecessary Antibiotic Therapy: A Major Role for Clinical Management, *Clin Infect Dis*. 2019;69(3):466-472.
  39. Baggio D, Ananda-Rajah MR. Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Aust Prescr*. Oct 2021;44(5):161-164.
  40. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR, et al. Risk Factors for Intra-Abdominal Candidiasis in Intensive Care Units: Results from EUCANDICU Study. *Infect Dis Ther*. Apr 2022;11(2):827-840.
  41. Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection*. 2011;39(4):319-325.
  42. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. Dec 2013;98(12):1826-1835.
  43. Ly WJ, Brown EE, Pedretti Z, Auten J, Wilson WS. Evaluation of early de-escalation of empiric antimicrobial therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia at a large academic medical center. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2023;29(2):305-310.
  44. Petteys MM, Kachur E, Pillinger KE, He J, Copelan EA, Shahid Z. Antimicrobial de-escalation in adult hematopoietic cell transplantation recipients with febrile neutropenia of unknown origin. *J Oncol Pharm Pract*. Apr 2020;26(3):632-640.
  45. Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2016;49:71-79.
  46. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. Jan 2014;40(1):32-40.
  47. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma Ce, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2016;45(5):454-459.

48. Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother.* Dec 1 2020;75(12):3665-3674.
49. Lakbar I, De Waele JJ, Tabah A, Einav S, Martin-Loeches I, Leone M. Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. *Advances in therapy.* 2020;37(7):3083-3096.
50. Lin J, Zhou M, Chen J, Zhang L, Lu M, Liu Z. De-escalation from Echinocandins to Azole Treatment in Critically Ill Patients with Candidemia. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 2022;121:69-74.
51. Bailly S, Leroy O, Montravers P, et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive care medicine.* 2015;41(11):1931-1940.
52. Seddon MM, Bookstaver PB, Justo JA, et al. Role of Early De-escalation of Antimicrobial Therapy on Risk of *Clostridioides difficile* Infection Following Enterobacteriaceae Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis.* Jul 18 2019;69(3):414-420.
53. Lew KY, Ng TM, Tan M, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2015;70(4):1219-1225.
54. Tagashira Y, Horiuchi M, Tokuda Y, Heist BS, Higuchi M, Honda H. Antimicrobial stewardship for carbapenem use at a Japanese tertiary care center: An interrupted time series analysis on the impact of infectious disease consultation, prospective audit, and feedback. *Am J Infect Control.* Jun 1 2016;44(6):708-710.
55. Honda H, Murakami S, Tagashira Y, et al. Efficacy of a Postprescription Review of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents With Feedback: A 4-Year Experience of Antimicrobial Stewardship at a Tertiary Care Center. *Open Forum Infect Dis.* Dec 2018;5(12):ofy314.
56. Akazawa T, Kusama Y, Fukuda H, et al. Eight-Year Experience of Antimicrobial Stewardship Program and the Trend of Carbapenem Use at a Tertiary Acute-Care Hospital in Japan-The Impact of Postprescription Review and Feedback. *Open Forum Infect Dis.* Oct 2019;6(10):ofz389.
57. Morgan DJ, Coffey KC. Shorter Courses of Antibiotics for Urinary Tract Infection in Men, *JAMA,* 2021;326(4):309-310.
58. Antimicrobial Resistance Collaborators, Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis, *Lancet,* 2022;399(10325):629-655.
59. Ramirez J, et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota, *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:572912.
60. Esaiassen E, et al. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis, *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(7):1858-1870,
61. Rachael A Lee, et al. Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice from the American College of Physicians, *Ann Intern Med.* 2021;174(6):822-827.
62. M Abbas et al. Association between treatment duration and mortality or relapse in adult patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective cohort study, *Clin Microbiol Infect,*



- 2020;26(5):626-631.
63. Lafaurie M. et al. Antimicrobial for 7 or 14 days for febrile urinary tract infection in men: a multicenter noninferiority double blind placebo-controlled, randomized clinical trial, *Clin Infect Dis.* 2023;ciad070.
  64. Louis Bernard, et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection, *N Engl J Med.* 2021;384(21):1991-2001.
  65. Inderpaul S Sehgal, et al. Efficacy of 12-months oral itraconazole versus 6-months oral itraconazole to prevent relapses of chronic pulmonary aspergillosis: an open-label, randomised controlled trial in India, *Lancet Infect Dis.* 2022;22(7):1052-1061.
  66. Ralph Corey G, et al. Short-course therapy for bloodstream infections in immunocompetent adults, *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(4):S47-51.
  67. Vento S. et al. Lung infections after cancer chemotherapy, *Lancet Oncol.* 2008;9(10):982-992.
  68. Kenneth V, Rolston I. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review, *Infect Dis Ther.* 2017;6(1):69-83.
  69. Geerlings ES. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections, *Microbiol Spectr.* 2016;4(5): UTI-0002-2012.
  70. Lipsky AB, et al. Treatment of bacterial prostatitis, *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1641-1652.
  71. Kalil CA. et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society, *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-111.
  72. Bouglé A, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial, *Intensive Care Med.* 2022;48(7):841-849.
  73. 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.
  74. 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.
  75. Michael K. Set a short course but follow the patient's course for ventilator-associated pneumonia, 2013;144(6):1745-1747.
  76. Cosgrove ES et al. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):S386-393.
  77. Liu C. 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, *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18-55.
  78. Yahav D et al. Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial, *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):1091-1098.
  79. Dach VE, et al. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial, *JAMA.* 2020;323(21):2160-2169.
  80. Molina J, et al. Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream

- infections by Enterobacterales: a randomized, controlled trial, *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):550-557.
81. Turjeman A, et al. Duration of antibiotic treatment for Gram-negative bacteremia – Systematic review and individual participant data (IPD) meta-analysis, *EclinicalMedicine*, 2022;55:101750.
  82. Heil LE, et al. Optimizing the Management of Uncomplicated Gram-Negative Bloodstream Infections: Consensus Guidance Using a Modified Delphi Process, *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(10):ofab434.
  83. Japanese Respiratory Society, Strategies for non-responders, *Respirology*. 2009;14 Suppl 2:S41-3.
  84. J T Macfarlane, et al. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis, *Thorax*. 1984;39(1):28-33.
  85. Peter G Pappas, et al. Invasive candidiasis, *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18026.
  86. Malina Ioanas, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia, *Crit Care Med*. 2004;32(4):938-945.
  87. Adam B Raff, Daniela Kroshinsky, Cellulitis: A Review, *JAMA*. 2016;316(3):325-337.
  88. Nathwani D, Lawson W, Dryden M, et al, Implementing criteria-based early switch/early discharge programmes: a European perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Sep; 21 Suppl 2: S47-55.
  89. ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP FROM PRINCIPLES TO PRACTICE 2018 British Society for Antimicrobial Chemotherapy
  90. 野本英俊、忽那賢志、早川佳代子、大曲貴夫, 国立国際医療研究センター病院総合感染症科・国際感染症センター, *KANSEN Journal No.73* (2019. 7. 29) 経口抗菌薬へのスイッチを再考する
  91. F Sevinç, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital, *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(4):601-606.
  92. Jissa Maria Cyriac, Emmanuel James, Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview, *J Pharmacol Pharmacother.* 2014; 5(2): 83-87.
  93. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト 第3版
  94. 日本化学療法学会 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022
  95. I Nilsson-Ehle, et al. Pharmacokinetics of clavulanic acid, given in combination with amoxicillin, in volunteers, *J Antimicrob Chemother.* 1985;16(4):491-498.
  96. Adam Baghban, Manisha Juthani-Mehta, Antimicrobial Use at the End of Life. *Infect Dis Clin N Am* 31(2017) 639-647.
  97. Tamar F. Barlam, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America, *Clinical Infectious Diseases*, 2016;62(10): e51–e77
  98. 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
  99. Guy E Thwaites, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Lancet Infect Dis*, 2011;11(3):208-222
  100. Anthony D. Bai, Andrew M. Morris, Management of *Staphylococcus aureus* bacteremia in adults, *CMAJ*, 2019;191(35):E967.

101. Anthony D Bai, et al. Clinical predictors and clinical 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.
102. *Staphylococcus aureus* Bacteraemia Management Clinical Guideline Version 12, Approval date 12 July 2019, Government of South Australia.
103. John C Lam, William Stokes, The Golden Grapes of Wrath – *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Clinical Review, *Am J Med*, 2023;136(1):19-26.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Y Cetinkaya, P Falk, C G Mayhall, Vancomycin-resistant enterococci, *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(4):686-707.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Mobolaji Adeolu, Seema Alnajjar, 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.
115. 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.
116. David L Paterson, Robert A Bonomo, Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update, Clin Microbiol Rev. 2005;18(4):657-686.
117. 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.
118. 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)
119. 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)
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. CLSI. M100-ED33:2023. <http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx>
124. 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)
125. 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.
126. 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.
127. Paul B Eckburg, et al. Oral Tebipenem Pivoxil Hydrobromide in Complicated Urinary Tract Infection, N Engl J Med. 2022;386(14):1327-1338.
128. 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.
129. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0
130. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Jesus Rodriguez-Baño et al. Community Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1897-1902.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. J-IDEO. 2017;3:343-350.
139. 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.
140. 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.
141. Pranita D. Tamma, et al. The Use of Cefepime for Treating AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae, *Clinical Infectious Diseases*, 2013;57(6):781-788.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. K. Oka, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales infections in Japan, *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;29:247-252.
146. 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.
147. Gozun Maan et al. Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review, *Antimicrob Chemother*. 2022 Oct 28;77(11):2908-2921.

148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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>
152. 国立感染症研究所より, *IASR*. 2020;43:215-216.
153. 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.
154. *J-IDEO* 2019;3:346-355.
155. 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.
156. 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.
157. *日本化学療法学会雑誌*. 2017;56:119-128.
158. 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.
159. 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.
160. *J-IDEO* 2020;4:99-105.
161. Federico Perez, et al. Polymyxins: To Combine or Not to Combine?, *Antibiotics*. 2019;8(2):38.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. Renato Pascale et al. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections, *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Oct;17(10):819-827.
174. 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.
175. 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>
176. 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)
177. 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>
178. 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.
179. 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.
180. *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.
181. 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.
182. *J-IDEO*. 2020;4(6):436-447.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. *J-IDEO*. 2019;(4):82-93.
187. James A Karlowsky et al. In Vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam, Imipenem-Relebactam, Ceftazidime-Avibactam, and Comparators against *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Collected in United States Hospitals According to Results from the SMART Surveillance Program, 2018 to 2020, *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(5):e0018922.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.



193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. B E Scully et al. Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multiresistant gram-negative organisms, including *Pseudomonas aeruginosa*, *Am J Med*. 1985 Feb;78(2):251-61.
199. Christopher Ramsey et al. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam, *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2704-12.
200. 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.
201. 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.
202. Anton Y Peleg, Harald Seifert, David L Paterson, *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen, *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538-582.
203. Darren Wong, et al. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges, *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):409-447.
204. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. 2008. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 8:751–762.
205. Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, Kelesidis T. 2007. Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:857–868.
206. 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.
207. Tacconelli E. GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS.
208. 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.
209. 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.
210. 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>
211. 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>
212. 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.
213. 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.
214. Fishbain J, Peleg AY. 2010. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 51:79-84.
215. 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.
216. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. 2019. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e01110-18.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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, Tsioupras S, Kett D, Patel G, Calfee D, Leibovici L, Power L, Munoz -Price Sylvania, Stevenson K, Susick L, Latack K, Daniel J, Chiou C, Divine GW, Ghazyaran V, Pogue JM. 2022. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evidence* 2:EVIDoa2200131.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. Sutep Jaruratanasirikul et al. Pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam, *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):3441-4.
230. 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.
231. 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.
232. Brooke JS. 2012. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev* 25:2–41.
233. 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.
234. Brooke JS. 2021. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol*

- Rev 34:e0003019.
235. Safdar A, Rolston KV. 2007. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 45:1602–1609.
236. 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.
237. 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.
238. EUCAST Clinical Breakpoints v 13.0 ([https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints))
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. H. Kato et al. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection burden in Japan: A multicenter prospective study, *Anaerobe*, 2019;60:102011.
249. Fernanda C. Lessa, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States, *N Engl J*

- Med 2015;372:825-834.
250. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
251. Elisabeth C Keessen et al. Antimicrobial susceptibility profiles of human and piglet *Clostridium difficile* PCR-ribotype 078, *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2:14.
252. 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.
253. 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.
254. Christopher R Polage et al. Overdiagnosis of *Clostridium difficile* Infection in the Molecular Test Era, *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1792-1801.
255. Stuart Johnson, Recurrent *Clostridium difficile* infection: causality and therapeutic approaches, *Int J Antimicrobial Agents*, 2009;33(1)S33-S36.
256. 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,
257. 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,
258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. Probiotics revisited, *Jama*, 2014;312(17):1796.
263. 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.
264. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing invasive candidiasis, *J Clin Microbiol*, 2018;56:e01909-17.
265. Bassetti M, Mikulska M, Viscoli C. *Critical Care* 2010, 14:244.
266. Jefferey-Smith A, Taori SK, Brown CS, et al. *Clinical Microbiology Reviews*, 2018;31:e00029-17.
267. 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.
268. 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
269. Mikulska M, Calandra T, Viscoli C, et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia, *Crit Care*, 2010;14:R222.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.

## 補遺（入院患者における抗微生物薬適正使用編）

(本編参考箇所: p.111)13. 入院患者の感染症に対する基本的な考え方>(1) 診断・治療のプロセス>(v) 抗菌薬の選択の適正化>①治療効果と培養結果判定のタイミング

<経験的治療における不適切投与のエビデンス>

経験的治療では、どの細菌が患者に感染しているのか、あるいは患者が実際に細菌感染しているのかさえも正確に把握できないまま治療が開始されることがある<sup>1</sup>。臨床現場では、抗菌薬が不要な病態に投与されていることや、抗菌薬がその病態に対して不適切なこともある。入院患者に対して20%程度の抗菌薬は不必要であったという報告<sup>2</sup>や30%の抗菌薬が不適切であるという報告<sup>3</sup>、そして、日本からも入院患者に投与された40%近くの抗菌薬が何かしら不適切であったという報告<sup>4</sup>がある。

(本編参考箇所: p. 114)13. 入院患者の感染症に対する基本的な考え方>(1) 診断・治療のプロセス>(vi)感染症の治療期間>①入院中によく遭遇する感染症の一般的な治療期間と近年の動向

表 1. よく遭遇する感染症の治療期間と最近の動向（留意点を含む）

感染症	標準的な治療期間	短期治療期間	留意点	文献
VAPを含む院内肺炎	14～15日間	7～8日間	緑膿菌によるVAPのRCT：8日間治療は15日間治療に対し非劣勢を示せず 重症例や免疫抑制患者、ブドウ球菌や耐性菌が原因などの状況では、短期治療の適応とならない場合もある	5, 6
女性の非複雑性膀胱炎	3(～7日間)	—	ST合剤やフルオロキノロン系抗菌薬であれば3日間、アモキシシリン・クラブラン酸などβ-ラクタム系抗菌薬であれば3～7日間。アミノグリコシド系抗菌薬であれば単回投与	7
女性の非複雑性腎盂腎炎	10～14日間	5～7日間	短期治療のエビデンスはフルオロキノロン系抗菌薬によるものが多い 大腸菌でフルオロキノロン系抗菌薬・ST合剤の感受性率低下 非複雑性グラム陰性菌菌血症と重複があり、β-ラクタム系抗菌	7



			薬による 7 日間治療も有効性を期待できる可能性	
男性の有熱性 UTI	14 日間	—	前立腺炎：3～4 週間治療を推奨する専門家もいる 7 日間の短期治療は RCT で 14 日間に劣勢と報告	8
CAUTI	7～14 日間	非重症例でレボフロキサシン治療なら 5 日間 静注 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬もしくはバイオアベイラビリティの優れた経口抗菌薬なら菌血症合併でも 7 日間も考慮	大腸菌でフルオロキノロン系抗菌薬・ST 合剤の感受性率低下 プロペンシティ・スコア・マッチングを用いた後ろ向き研究において、CA-UTI を含む、菌血症を伴う複雑性 UTI において、静注 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬による治療で完遂する、もしくはバイオアベイラビリティに優れた経口抗菌薬で治療可能であれば、7 日間治療が 14 日間治療と同等な可能性が示唆、それ以外の場合は 10 日間治療が必要と示唆	9, 10
蜂窩織炎	10 日間	5～6 日間	壊死性筋膜炎や皮下膿瘍は一般的に外科的介入が必要 重症例の RCT では 6 日治療群で 12 日治療群と比較し 90 日後の再燃が有意に多かったと報告	11, 12
非複雑性 CRBSI	CNS：5～7 日間 腸球菌、グラム陰性菌：7～14 日間 黄色ブドウ球菌、カンジダ：血液培養陰性化から最低 14 日間		いずれも 72 時間以内の解熱と血液培養の陰性化、カテーテルの抜去および感染性心内膜炎および化膿性血栓性静脈炎がないことが前提 黄色ブドウ球菌については 4 週間の治療が基本だが、上記の前提に加えて糖尿病や免疫不全がないこと、血管内人工物がなく、播種性病変を疑う所見がない、の全てを満たす場合に血液培養陰性化から 14 日間に短縮できる可能性がある	13, 14
急性胆嚢炎	7～14 日間	軽症～中等症：胆嚢摘出後 24 時間 重症：胆嚢摘出後 4～7 日間	ただし、腸球菌や連鎖球菌などグラム陽性菌の菌血症を合併している場合には 14 日間以上の治療が推奨 軽症の場合も術中に胆嚢壊死や気腫性変化があれば 4-7 日間治療を推奨	15
急性化膿性胆管炎	4～7 日間	3～5 日間	観察研究・小規模な RCT で短期治療（3～5 日間）で長期治療に劣らない可能性が示唆され、現在 RCT が進行中	15-17
消化管穿孔による腹膜炎	10～15 日間	4～8 日間	手術等によりソースコントロールが良好にできている場合に短	18, 19

炎			期治療が考慮される ソースコントロールが不十分な場合にはより重症度、治療による血行動態や症状所見の変化、画像評価の結果などから総合治療期間を決定する 免疫不全のある症例や重症例、血液培養陽性の場合に短期治療が適用できるかのデータは不十分	
ドレナージが十分にされた術後腹腔内感染症	10～15 日間	4～8 日間	手術等によりソースコントロールが良好にできている場合 免疫不全のある症例や重症例、血液培養陽性の場合に短期治療が適用できるかのデータは不十分	18, 19
ドレナージが十分ではない術後腹腔内感染症	症例ごとに検討が必要	はっきりしていない	重症度、治療による血行動態や症状所見の変化、画像評価の結果などから総合治療期間を決定する	
非複雑性黄色ブドウ球菌菌血症	血液培養陰性化から 28～42 日間	血液培養陰性化から 14 日間	表 2 の条件を全て満たす場合に短期治療が適応となる可能性がある	20
非複雑性グラム陰性菌菌血症（腸内細菌目細菌）	10～14 日間	7 日間	複数の RCT とメタアナリシスで 7 日間の治療で 14 日間と比較し非劣勢と報告	21-24
非複雑性グラム陰性菌菌血症（ブドウ糖非発酵菌[例：緑膿菌やアシネトバクターなど]）	11～15 日間あるいは 11～21 日間	6～11 日間	緑膿菌による非複雑性菌血症に関する後ろ向き研究では、短期治療が長期治療に劣らない可能性が示唆 緑膿菌菌血症に対しては RCT が進行中	25-27

（本編参考箇所: p. 116）13. 入院患者の感染症に対する基本的な考え方＞(1) 診断・治療のプロセス＞(vi) 感染症の治療期間＞②治療期間の考え方と注意点＞B) 短期治療を適用するための条件

＜グラム陰性菌菌血症における短期治療のエビデンスの補足＞

グラム陰性菌の短期治療（7 日間治療）には、抗菌薬終了の 48 時間前までに解熱し血行動態が安定していることが条件となっている<sup>28</sup>。さらに、グラム陰性菌に対し統一された”非複雑性”菌血症の定義がなく、RCT では重度の免疫不全症例、複数菌による菌血症、膿瘍や感染性

心内膜炎は共通して除外され、試験によっては肺炎の症例も除外されている<sup>22,23,29</sup>。

(本編参考箇所: p. 121) 13. 入院患者の感染症に対する基本的な考え方>(2)マネジメント>(i)感染症が改善しない場合の考え方>B)

#### 感染症が改善しない場合の鑑別

<感染症が改善しない場合の原因に関するエビデンス>

免疫不全のない市中肺炎を対象とした検討では<sup>30</sup>、1383例のうち238例(18%)で抗微生物薬治療開始48~72時間後に解熱が得られなかったが、多くは抗微生物薬の変更をせずに治療可能で、81例(6%)においてのみ、抗微生物薬の変更や胸腔ドレーン挿入等の治療介入が必要であった(早期治療不応例)。この81例の早期治療不応例の内訳は、適切な抗微生物薬治療にも関わらず肺炎や敗血症が進行したのが最多で(54例、67%)、次いで膿胸(18例、22%)であった。さらに、早期治療不応例で原因微生物が判明した52例において、不適切な抗微生物薬治療に起因したものは、16例(31%)で、そのうち薬剤耐性によるものは1例のみで、レジオネラなどの非定型肺炎や結核が12例を占めた。また、ICUにおける肺炎71例の検討では、44例(62%)で治療不応と判定され、治療不応の原因は、不適切な抗微生物薬治療が23%、カンジダ血症やカテーテル感染などの肺炎以外の感染症合併が16%、別の微生物による細菌性肺炎の合併が14%、膿胸合併が14%、非感染性の原因が15%で、36%で原因が同定できなかった<sup>31</sup>。ただし、これらには比較的古い文献的報告も含まれ、現在と薬剤耐性菌の疫学が異なる可能性があることに留意する必要がある。

肺炎以外では、市中発症の女性における非複雑性急性腎盂腎炎843例の検討においては、29%で72時間以内に解熱が得られなかった。これらの症例では腎膿瘍合併例・菌血症合併例が有意に多い一方、不適切な抗微生物薬選択は有意な関連が認められなかった<sup>32</sup>。また、コアグラゼ陰性ブドウ球菌によるCRBSIに関する検討では、16%の症例でカテーテル抜去後48時間に改善が得られず、うち83%が化膿性静脈血栓、7%に膿瘍を合併していた<sup>33</sup>。

(本編参考箇所: p. 131) 14. 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)

表 12. 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

添付文書での上限はセファゾリン 5g/日、ダプトマイシン 6mg/kg となっている。セファゾリンについては、社会保険診療報酬支払基金の診療情報提供事例において、原則として、「セファゾリンナトリウム水和物【注射薬】を「現行の適応症の重症例」に対し「1回 2g を 8 時

間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認める」ことが示されている。

(本編参考箇所: p. 132) 14. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (2) 腸球菌 (VRE[バンコマイシン耐性腸球菌]を含む) > 微生物学的特徴と診断

<耐性型による耐性度や各グリコペプチド系抗菌薬への感受性>

VanA 型, VanB 型, VanD 型, VanM 型では高度耐性となる。VanA 型は通常バンコマイシン、 テイコプラニンに高度耐性を示し、 VanB 型はバンコマイシンに高度耐性を示すがテイコプラニンに感性を示す。VanC 型は、バンコマイシンに低度耐性, テイコプラニンに感性を示す。

(本編参考箇所: p. 132) 15. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (2) 腸球菌 (VRE[バンコマイシン耐性腸球菌]を含む) > 治療方針  
<ダプトマイシンに関するエビデンス>

VRE 菌血症、特に感染性心内膜炎に対しては耐性誘導の懸念などから高用量 (8~12mg/kg) での使用の推奨もあるが、適応外の用量となるため個別の慎重な判断や各医療機関において使用に際し必要な手続きを行う必要がある<sup>34-36</sup>。実臨床でのデータは少ないが、ダプトマイシンを  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬 (アンピシリンなど) やアミノグリコシド系抗菌薬, チゲサイクリンなど他剤と併用することで VRE に対する抗菌活性が増強するといわれている<sup>37</sup>。特にダプトマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) が 3-4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に上昇している場合, 単剤で VRE 菌血症治療を行うと, MIC が低い群と比べて微生物学的治療失敗が多いとの報告があり<sup>1, 38</sup>、特に感染性心内膜炎などではアンピシリンなど他剤との併用が勧められる。

表 13. VRE 血流感染症の単剤治療の例 (感染性心内膜炎を除く)

アンピシリンの添付文書では「アンピシリンとして、通常、成人には 1 日量 1~4g (力価) を 1~2 回に分けて輸液 100~500mL に溶解し 1~2 時間かけて静脈内に点滴注射する。敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」とされており、審査情報提供事例では、『原則として、「アンピシリンナトリウム【注射薬】」を「細菌性髄膜炎」に対して「1 回 2g を 4 時間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載されている。

ダプトマイシンの添付文書では、適応菌種は「ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」となっており、敗血症、

感染性心内膜炎の場合は、「通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。」と記載されている。

(本編参考箇所: p. 133) 14. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (3)腸内細菌目細菌 > (i) 概要

表 2. 腸内細菌目細菌の例<sup>39</sup>

目 (Order)	科 (Family)	属 (Genus)	主な種 (Species) の例
腸内細菌目細菌 (Enterobacterales)	腸内細菌科 (Enterobacteriaceae)	<i>Escherichia</i>	大腸菌 ( <i>E. coli</i> )
		<i>Klebsiella</i>	肺炎桿菌 ( <i>K. pneumoniae</i> )、 <i>K. oxytoca</i> 、 <i>K. aerogenes</i>
		<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae</i>
		<i>Citrobacter</i> 、 <i>Salmonella</i> 、 <i>Shigella</i>	<i>C. freundii</i>
	Morganellaceae	<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis</i> 、 <i>P. vulgaris</i>
		<i>Morganella</i>	<i>M. morganii</i>
		<i>Providencia</i>	<i>P. rettgeri</i> 、 <i>P. stuartii</i>
	Yersiniaceae	<i>Serratia</i>	<i>S. marcescens</i>
		<i>Yersinia</i>	
	Erwiniaceae、 Budviciaceae、 Hafniaceae、 Pectobacteriaceae		

(本編参考箇所: p. 137) 14. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (3)腸内細菌目細菌 > (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

<治療薬に関する既存のエビデンス>

タゾバクタム/ピペラシリンは海外でのランダム化比較試験 (MERINO 試験) の結果、ESBL 産生大腸菌 (n=328、86%) もしくは肺炎桿菌

(n=51、13%)による血流感染症に対し、カルバペネムに対する非劣性が証明されなかった<sup>40</sup>。このため、タゾバクタム/ピペラシリンは ESBL 産生菌の血流感染症患者については一般的に使用は推奨されない<sup>41</sup>。しかし、MERINO 試験に含まれた ESBL 産生菌のうち、ESBL 以外の  $\beta$ -ラクタマーゼ (OXA-1) 産生する株が 7 割近くに上ったことが判明しており、これがタゾバクタム/ピペラシリンへの有効性にマイナスの影響を与えた可能性も考察されている。日本国内の過去の検討では ESBL 産生大腸菌のうち、OXA-1 産生株の頻度は遥かに低いとされている<sup>42</sup>。また、MERINO 試験においても尿路由来の血流感染症のサブグループやタゾバクタム/ピペラシリンの MIC が 16mg/L を超える症例を除いたサブグループ解析ではいずれもメロペネムとの有効性 (30 日致命率) の有意差は認められなかったことから<sup>43</sup>、すでに改善傾向を示している尿路感染症やドレナージのされた肝胆道系疾患の症例などでは必ずしも全例をカルバペネム系抗菌薬に変更する必要はないが、症例ごとに慎重な判断が求められる。

セファマイシン系やオキサセフェム系抗菌薬は ESBL 産生大腸菌に対する血流感染症に対して過去の観察研究ではカルバペネム系抗菌薬に対する非劣性が示されている<sup>44</sup>。しかし、血液悪性腫瘍患者や好中球減少者は解析から除外されていることから、これらへの患者への有効性は不明であり使用を避けるのが望ましい。特に ESBL 産生大腸菌による尿路感染症においては多施設観察研究でも非劣性が確認されている<sup>45</sup>。現在、ESBL 産生大腸菌による血流感染症を対象にしたセフメタゾールとカルバペネム系抗菌薬の RCT が施行中である<sup>46</sup>。なお、大腸菌のセフメタゾールの MIC が 16 mg/L 以上の場合、セフメタゾールが無効な AmpC 産生菌の頻度が増えるという国内報告があり、注意を要する<sup>47</sup>。また、大腸菌以外の ESBL 産生菌に関してはセフメタゾールの臨床的有効性を示すデータはこれまでのところ乏しい。

#### 表 14. ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例

レボフロキサシンの国内添付文書上の上限は、経口投与の場合と点滴静注の場合ともに 500mg/回 1 日 1 回となっている。ST 合剤 (錠剤) の国内添付文書上の一般感染症への治療用量は 1 日 4 錠 (2 錠/回、1 日 2 回) となっている。ST 合剤の点滴静注の場合、適応症はニューモシスチス肺炎のみとなっている。

(本編参考箇所: p. 139) 14. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (3) 腸内細菌目細菌 > (iii) AmpC 産生腸内細菌目細菌 > 微生物学的診断 < プラスミド性 AmpC 産生菌と ESBL の鑑別法に関して >

セフメタゾールの場合には MIC  $\geq$  16mg/L、フロモキシセフでは  $\geq$  4mg/L をプラスミド性 AmpC 産生のスクリーニング基準とすると最も

ESBL との鑑別能が高くなるとする国内からの報告があり<sup>47</sup>、セフメタゾール非感受性( $\geq 32\text{mg/L}$ )を基準とすると、プラスミド性 AmpC 産生株の半数以上を見逃す可能性がある。

<プラスミド性 AmpC の確認試験について>

確認試験には表現型検査と遺伝子検査がある。表現型検査では、セファマイシン系抗菌薬が加水分解されることによって、あるいはボロン酸やクロキサシリンなどの AmpC 阻害剤の存在下で第 3 世代セファロsporin系抗菌薬の感受性が回復することによってプラスミド性 AmpC の存在を推定する。一方で PCR などの遺伝子検査によってプラスミド性 AmpC 遺伝子の存在を確認することも可能である。

<SDD について>

用量依存的感性 (susceptible dose dependent: SDD) とは通常用量・用法の抗微生物薬では臨床効果が得られないが、投与量・頻度を増やした場合に臨床効果が期待される感性カテゴリーを指す<sup>48</sup>。

<セフェピムの MIC が SDD(4-8mg/L)領域にある染色体性 AmpC 産生菌におけるセフェピムの使用の是非について>

台湾で実施された *Enterobacter cloacae* 菌血症の標的治療においてセフェピムとカルバペネム系抗菌薬を比較した観察研究<sup>49</sup>では、セフェピムの MIC が SDD 領域にある場合にセフェピムで治療すると、それが ESBL 産生株であれば全例死亡(10/10 例)したのに対して、非 ESBL 産生株であれば、死亡例を認めなかった(0/6 例)ことが報告されており、IDSA のガイドンスではこれを引用して、SDD 領域の場合にセフェピムの使用を控えることを提案している。一方で、SDD 領域であっても、高用量・長時間投与方法で使用された場合に、カルバペネム系抗菌薬と比較して予後が劣らなかったとする報告もある<sup>50</sup>。また、MIC が SDD 領域にある場合に ESBL 産生株である頻度は地域によって異なっており、ほとんど ESBL 産生株が含まれない地域もある<sup>51</sup>。現時点では、セフェピムの MIC が SDD 領域にある場合、少なくとも確認試験を実施して ESBL 産生の可能性を除外してからセフェピムの使用を検討すべきであり、確認試験が実施できないのであれば、セフェピムの使用は慎重に検討する必要がある。

(本編参考箇所:P.140) 表 15. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例

表 3. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例（留意点を含む） **本編 132**

抗菌薬名	推奨投与量	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)	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 (S. marcescens, M. morgani, P. rettgeri, H. alvei など)	留意点
セフトリアキソン	点滴静注 1 回 1-2g 12-24 時間毎	×	△	
セフェピム (MIC が ≤2mg/L)	点滴静注 1 回 1-2g 8 時間毎 <sup>52, 53</sup>	○	○	MIC が SDD 領域(4-8mg/L)にある場合、表現型検査あるいは遺伝子検査によって、ESBL 産生菌でないことを確認する。ESBL 産生が確認された場合、セフェピムの使用は控える <sup>49</sup> 。MIC が SDD 領域であっても ESBL 非産生であった場合にセフェピムが利用できるかどうかは結論がついていないが、利用する場合は少なくとも最大投与量(2g 8 時間毎)を長時間投与法(1 回あたり 3 時間かけて投与)で用いることが望ましい <sup>50</sup> 。重症例でも長時間投与法を検討。添付文書上最大 4g/日
タゾバクタム/ピペラシリン	点滴静注 1 回 4.5g 6 時間毎 <sup>54</sup>	△	△	長時間投与法に十分な臨床的根拠があるわけではないが、グラム陰性桿菌感染症において、長時間投与法と通常投与法を比較した臨床研究のメタ解析(但し、P. aeruginosa 感染症例が最多)では、長時間投与法によって、臨床予後が改善する可能性が示唆されている <sup>55</sup> 。このため 1 回あたり 4 時間かけて投与する長時間投与法を検討。添付文書では疾患ごとに推奨用量が異なり、1 回 4.5g 6 時間毎の投与は発熱性好中球減少症の場合の用法用量であ



				り、肺炎の場合は症状、病態に応じて1回4.5g 6時間毎の投与に増量できると記載されている。
メロペネム	点滴静注 1回 1g 8時間毎	○	○	過去、第一選択薬と捉えられてきたが、カルバペネム耐性グラム陰性桿菌が臨床を席卷している現在では、カルバペネムを温存する治療戦略の構築が望ましい。従って、他剤で治療可能な場合には極力使用を控える。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
レボフロキサシン	1回 500 (~750)mg 24時間毎 点滴静注 / 経口 <sup>56, 57</sup> 点滴時間 500mg の場合は1時間 FDA の添付文書では750mg の場合 90分以上かけてと記載	○	○	経口吸収率が高いため、状態が安定すれば、経口への切り替えを検討できる <sup>58</sup> 。痙攣の発症や重篤な心疾患のある患者におけるQT延長、高齢者における腱断裂に留意する。国内添付文書上の上限は500mg/回 1日1回
ST合剤	膀胱炎： <経口投与> 2錠/回(トリメトプリム[80mg/錠]として160mg/回)、1日2回  その他の感染症： <経口投与> 2-4錠/回(トリメトプリム[80mg/錠]として4~6mg/kg/回)、1日2回 <sup>57</sup> <点滴静注>	○	○	膀胱炎には2アンプル(トリメトプリム[80mg/アンプル]として160mg/回)を12時間毎も可能。 経口吸収率が高いため、状態が安定すれば、経口スイッチを検討できる <sup>58</sup> 。 皮膚障害、肝障害、血液障害の出現に注意。急性腎障害や電解質異常にも留意。 ニューモシスチス肺炎やS. maltophilia感染症で推奨される12~15アンプル/日ほどの高用量は要さないため、副作用の頻度も低減できる。 ST合剤の点滴静注は1アンプル(トリメトプリム 80mg)あたり5%ブドウ糖液もしくは生理食塩水125mL(輸液量に制限がある場合、75mL)の割合で混合して投与。 ST合剤(経口)国内添付文書上の一般感染症への治療用

	2-4 アンプル (トリメ トプリム[80mg/アン プル]として 4- 6mg/kg/回)を12時間 毎 <sup>¶</sup>			量は1日4錠 (2錠/回、1日2回。点滴静注では適応症は ニューモシスチス肺炎のみ。
アミカシン	膀胱炎：15mg/kg/回 単回点滴静注 その他の感染症：初回 20mg/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) 抗菌薬 TDM 臨床実践 ガイドライン 2022 を 参照	○	○	アミノグリコシド系抗菌薬は非 UTI での臨床実績が乏しく、 予後が悪化し腎障害のリスクも上昇する可能性があるため、 少なくとも単剤治療は避ける <sup>59</sup> 。 アミノグリコシド系抗菌薬のなかで最も感受性が維持され やすいのはアミカシンである <sup>60</sup> ため、ここではアミカシン を取り上げたトブラマイシンやゲンタマイシンも感受性が 確認できれば同様に利用可能である。 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では AMK1 日単 回投与の場合の目標トラフ値<4 μg/mL だが、IDSA 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections <sup>132</sup> に従って、目標 トラフ値<5 μg/mL とした。

(本編参考箇所: p. 142) 14. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (3)腸内細菌目細菌 > (iv) CRE (カルバペネム耐性腸内細菌目細菌)

<CRE 獲得のリスク因子>

CRE 獲得(定着/感染いずれも含む)のリスク因子は、海外渡航歴(特に現地での医療暴露や抗菌薬暴露歴)、広域抗菌薬(特に過去3か月以内のカルバペネム系を含む広域な β-ラクタム系、フルオロキノロン系抗菌薬)の使用歴、濃厚な医療暴露歴(長期入院や施設入所、尿路や血管内カテーテルなど医療デバイスの使用、手術や人工呼吸器管理など侵襲的処置歴)、ADL 低下、並存疾患が多いこと、などが挙がる<sup>61,62</sup>。特に日本では CRE に占めるカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (Carbapenemase-producing Enterobacterales : CPE) の頻度は低く、かつ CPE の 85-90%を IMP 型が占めるため、IMP 型以外の CPE に関しては海外渡航歴が重要なリスク因子となる。

## &lt;CRE 感染症における併用療法のエビデンス&gt;

米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America: IDSA) による多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドランス<sup>63</sup> 及び欧州臨床微生物学会 (European society of clinical microbiology and infectious diseases : ESCMID) による多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドライン<sup>64</sup> のいずれも、2015 年以降に海外で承認されている Ceftazidime-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Cefiderocol 及び 2023 年 7 月 17 日時点で日本でも利用可能なレレバクタム/イミペネム/シラスタチンを含む新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の感受性が確認され、これらの新薬で CRE 感染症を治療する場合、併用療法を支持していない。但し、日本で頻度の高い IMP 型に対してはこれらの新薬のなかで、Cefiderocol を除くいずれの薬剤も単剤では活性が期待できないため、まだ併用療法について議論の余地が残されており、ESCMID のガイドライン<sup>64</sup> では CRE 感染症において、これらの新薬が利用できない重症感染症では、既存薬のなかから 2 剤以上の活性のある抗菌薬での治療を条件付きで推奨している。一方で軽症感染症においては、単剤治療を有益性の高い医療行為 (good practice statement) として推奨している。

観察研究ではメロペネムの MIC が  $\leq 8\text{mg/L}$  の場合にはメロペネムを併用レジメンに含むことによって<sup>65</sup>、特に重症患者<sup>66</sup> では予後が改善する可能性が示唆されている。カルバペネム耐性グラム陰性桿菌菌血症において、コリスチンとメロペネムの併用療法とコリスチン単剤治療を比較した 2 つのランダム化比較試験<sup>67,68</sup> 内の CRE 菌血症のみでのサブ解析では、症例数が少なく統計学的有意差には至らないものの、数字上は併用療法で死亡率が低下することがいずれの研究でも示されている。但し、注意が必要なのは、併用療法と単剤治療を比較した各研究において対象となっている CRE 感染症は KPC 型 CPE 感染症が大半を占めているという点で、残念ながら、日本で最も頻度の高い IMP 型を含む MBL 産生 CPE 感染症において併用療法と単剤治療を比較した研究はない<sup>69</sup>。

また、2014 年以降に海外で承認された新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に関しては、感受性が確認された場合、単剤でも CRE に対して十分な活性が期待できることもあり、ガイドラインでも単剤治療が推奨されているのは前述の通りである。実際、最も使用実績の高い Ceftazidime-Avibactam に関しては、CRE 感染症においてメタ解析で単剤治療と併用療法で予後に差が無いことが示されている<sup>70,71</sup>。但し、ここでも含まれる CRE 感染症の大半が KPC 型 CPE あるいは non-CP-CRE 感染症である点には注意が必要である。残念ながら、IMP 型を含む MBL 産生 CPE 感染症に関しては、新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬のなかで単剤でも活性が期待できるのは Cefiderocol に限られており、MBL 産生菌を含む CRE 感染症において Cefiderocol を単剤で使用すべきなのか、併用療法で使用すべきなのかという命題については、まだデータがない。但し、カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症を対象として既存薬と Cefiderocol を比較した第 3 相試験では、(併用療法が許容されていたが、実際には) Cefiderocol 群の 85% は単剤治療であり<sup>72</sup>、MBL 産生株のみを対象としても 13/16 例 (81%) は Cefiderocol 単剤で治

療が行われていた<sup>73</sup>。

<Non-CP-CRE のカルバペネム耐性機序>

カルバペネマーゼを産生しなくとも、AmpC や ESBL などの広域 β-ラクタマーゼ産生に加えて、β-ラクタム系抗菌薬の外膜透過性を低下させる耐性機序が相加的・相乗的に作用することでカルバペネム系抗菌薬に耐性を示すようになる。日本で検出される CRE の 80%以上がこれらの機序によることは前述の通りである。

(本編参考箇所:P.144) 表 17. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例

表 4. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例 (留意点を含む) 本編 132

抗菌薬名	推奨投与量(肝腎機能正常者)	In vitro での活性		留意点
		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	○	○	感受性が確認されれば、カルバペネム感受性腸内細菌目細菌感染症と同様の効果が期待できる。経口吸収率も高く、状態が安定すれば経口スイッチを検討する <sup>63</sup> 。国内添付文書上の上限は 500mg/回 1 日 1 回
ST 合剤	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○	感受性が確認されれば、カルバペネム感受性腸内細菌目細菌感染症と同様の効果が期待できる。経口吸収率も高く、状態が安定すれば経口スイッチを検討する <sup>63</sup> 。 ST 合剤 (経口) 国内添付文書上の一般感染症への治療用量は 1 日 4 錠 (2 錠/回、1 日 2 回。点滴静注では適応症はニューモシスチス肺炎のみ。

<p>アミカシン</p>	<p>AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照</p>	<p>○</p>	<p>○</p>	<p>アミノグリコシド系抗菌薬は非UTIでの臨床実績が乏しく、予後が悪化し腎障害のリスクも上昇する可能性があるため、少なくとも単剤治療は避ける<sup>65</sup>。 アミノグリコシド系抗菌薬のなかで最も感受性が維持されやすいのはアミカシンである<sup>74</sup>ため、ここではアミカシンを取り上げたが、トブラマイシンやゲンタマイシンも感受性が確認できれば同様に利用可能である。</p>
<p>コリスチン</p>	<p>点滴静注 900 万単位 (300mg に相当) を負荷投与後、1 回 450 万単位 150mg に相当) 12 時間毎<sup>¶</sup> 国内添付文書では 1 回 1.25~2.5mg/kg を 1 日 2 回、30 分以上かけて点滴静注</p>	<p>○</p>	<p>○</p>	<p>腎毒性と神経毒性の 2 大有害事象のために、1980 年代に市場から衰退した薬剤であるが、2000 年代に入り、コリスチンしか活性が期待できない多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が出現したために、最後の砦(last resort)として、2015 年に再承認された背景がある。 同じポリペプチド系である polymyxin B と比較して血中濃度が不安定で、腎毒性のリスクも高い<sup>74</sup>。また、ポリペプチド系は肺移行性が悪く、気道感染症においては、全身投与する場合でも吸入療法の併用が望ましい<sup>75</sup>が、日本では静注投与でしか利用できない。また、添付文書には記載がないが、血中濃度が不安定であることもあり、国際ガイドラインでは、初回投与時は高用量(300mg)のローディングが推奨されている<sup>76</sup>。 より安全性の高い他剤が選択できる場合には選択すべきではない。</p>
<p>ホスホマイシン</p>	<p>海外推奨量 1 回 4g 6 時間毎、もしくは 1 回 6g 8 時間毎 点滴静注<sup>¶</sup></p>	<p>○</p>	<p>○</p>	<p>CRE 感染症におけるデータが相対的に乏しく、また耐性化リスクが高いため、非 UTI では単剤治療は控える<sup>77</sup>。また、日本の添付文書では 2~4g が最大投与量であるが、CRE 感染症の治療に関する臨床研究において、この投与量での検</p>

				<p>討は皆無である。但し、特に高用量で投与する場合にはナトリウム負荷による心不全に注意が必要である<sup>78</sup>。米国ではホスホマイシンの経口製剤が、耐性グラム陰性桿菌による膀胱炎での治療選択肢となるが、経口製剤は日本ではホスホマイシン・カルシウム、米国ではホスホマイシン・トロマモールと国内外で製剤が異なっており、日本の製剤は経口吸収率や尿路移行性が低く、臨床実績も乏しいため、耐性グラム陰性桿菌感染症における治療選択肢とならない。</p>
チゲサイクリン	<p>点滴静注初回 100~200mg 単回投与後、1回 50~100mg 12時間毎<sup>79</sup></p> <p>添付文書上の用量：100mg 単回投与後、1回 50mg を12時間ごと点滴静注 30~60分かけて<sup>80</sup></p>	○	○	<p>投与後すぐに組織に分布するため安定した血中濃度が得にくく、また尿路移行性が乏しいため、血流感染症と UTI では、(少なくとも単剤では)治療選択肢とならない<sup>63</sup>。CRE 感染症(特に肺炎)では、1回 100mg 12時間毎の高用量投与が望ましい<sup>81</sup>。</p>
メロペネム	<p>膀胱炎：点滴静注 1回 1g 8時間毎 点滴静注(1回あたり 30分かけて投与)</p> <p>その他の感染症：点滴静注 1回 2g 8時間毎<sup>82, 83</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)</p> <p>添付文書上は化膿性髄膜炎の場合のみ上記用量の適応あり</p>	△	×	<p>メロペネム感受性であってもイミペネムとセフメタゾールの両剤耐性のために感染症法に基づいて届け出られる CRE の多くが non-CP-CRE であり、メロペネムへの感受性を維持している。イミペネム非感受性でもメロペネム感受性の場合には、メロペネムの長時間投与方法(1回あたり 3時間かけて投与)が治療選択肢となる<sup>63</sup>。CPE 感染症では、メロペネム感受性であっても、少なくとも単剤治療は避ける。</p>
レレバクタム/イミペネム/シラスタチン	<p>点滴静注 1回 1.25g 6時間毎(1回あたり 30分かけて投与)</p>	○	×	<p>non-CP-CRE 感染症では、レレバクタム/イミペネム/シラスタチンの感受性が維持される場合が多い<sup>84, 85</sup>。但し、臨床経験はまだ乏しいため、より臨床実績のある非 <math>\beta</math>-ラクタム系抗菌薬が選択できる場合には選択すべきではない。</p>

				室温での安定性に限界があることから、長時間投与法は確立していない。
アズトレオナム	点滴静注 1回 2g 8時間毎 (1回あたり 3時間かけて投与) <sup>86,87</sup> 添付文書 1日最大 4g まで	×	△	In vitro では、アズトレオナムは IMP 型を含む MBL に対して活性を有する。但し、CPE の多くはカルバペネマーゼと共に ESBL など別の広域 β-ラクタマーゼを共産生するため、それらによってアズトレオナムは加水分解されてしまい、結果的に耐性を示すことが多い。 レレバクタム/イミペネム/シラスタチンをアズトレオナムと併用することで、レレバクタム/イミペネム/シラスタチンによって(CPE が共産性する)ESBL などの広域 β-ラクタマーゼを阻害し、アズトレオナムが加水分解されることを回避し、その活性を MBL に発揮させることが理論上は成立し、また in vitro のデータでは NDM 型 MBL を中心に併用による MBL の阻害効果が報告されている <sup>88,89</sup> が、まだ臨床実績が無い。 アズトレオナムの添付文書上の最大投与量は 2-4g/日であるが、MBL 産生菌感染症において、この投与量での検討は皆無である。
Cefiderocol	点滴静注 1回 2g 8時間毎 (1回あたり 3時間かけて投与)	○	○	MBL に対して唯一単剤で活性を有する抗菌薬であり、その活性を MBL に温存するために、その他の CPE 及び non-CP-CRE 感染症では使用を控える必要がある。
Ceftazidime-Avibactam	点滴静注 1回 2.5g 8時間毎 (1回あたり 3時間かけて投与)	○	×	アズトレオナムと併用することで、Ceftazidime-Avibactam によって(CPE が共産性する)ESBL などの広域 β-ラクタマーゼを阻害し、アズトレオナムが加水分解されることを回避し、その活性を MBL に発揮させることが可能となる。

※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>90,91</sup>。

表 5. 臨床効果と安全性のバランス（非 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬）

薬剤名	バランス
レボフロキサシン	○
ST 合剤	○
アミカシン	△
コリスチン	△
ホスホマイシン	△
チゲサイクリン	△

（本編参考箇所: p. 147）14. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (4) 緑膿菌

< 感染症法の定義する薬剤耐性緑膿菌と世界標準での MDRP との違い >

感染症法の定義する薬剤耐性緑膿菌の耐性と判定される MIC のカットオフ値は、米国臨床検査標準委員会(CLSI)の定める判定基準に照らし合わせると、2011 年まで利用されていた基準が採用されており、現行の基準<sup>92</sup>とは異なっている。

< 緑膿菌の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬への耐性機序と日本での疫学 >

緑膿菌がカルバペネム耐性を示す場合には、①カルバペネマーゼの獲得及び産生、②外膜蛋白 OprD の欠損/変異による透過性低下、③多剤排出ポンプの過剰産生/変異による細胞質から細胞外への汲み出し、のいずれかの機序が関与する。国内で最も頻度の高いカルバペネマーゼは IMP 型であり<sup>93</sup>、その他、近年では VIM 型<sup>94</sup>や GES 型<sup>95</sup>も報告されているが、本文に記載した通り、カルバペネム耐性株のうちカルバペネマーゼ産生株は 10%未満に過ぎない。

< 耐性緑膿菌感染症における新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬のエビデンス >

第 3 相試験までに難治耐性緑膿菌(difficult-to-treat resistance *P. aeruginosa*: DTRP)のような高度耐性緑膿菌が対象症例に含まれることは稀である。これは、対照薬の設定が困難なためである。市販後の耐性緑膿菌感染症を対象としてコリスチンやアミノグリコシド系抗菌薬を



軸とした治療群とタゾバクタム/セフトロザン治療群を比較した観察研究(タゾバクタム/セフトロザン群の症例数は 82-100 例程度)では、いずれの研究においてもタゾバクタム/セフトロザン治療群で臨床的治癒率は上昇し、腎障害の頻度は低下することが示されている<sup>96,97</sup>。一方で、レレバクタム/イミペネム/シラスタチンに関しては、米国ではあくまで KPC 産生菌による感染症の治療薬としての位置づけが大きく、世界的にも耐性緑膿菌感染症における治療経験がまだ少ない<sup>98</sup>。従って、既存薬(特にコリスチンやアミノグリコシド系抗菌薬)と比較した場合の治療成績や、治療中の耐性化率などのデータは揃っていない。

表 6. 薬剤耐性緑膿菌の分類と定義

分類	定義
難治耐性緑膿菌(difficult-to-treat resistance <i>P. aeruginosa</i> : DTRP)	全 $\beta$ -ラクタム系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
世界標準での多剤耐性緑膿菌(multidrug-resistant <i>P. aeruginosa</i> : MDRP) <sup>99</sup>	①抗緑膿菌用ペニシリン系抗菌薬と $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の合剤、②抗緑膿菌用セファロスポリン系、③抗緑膿菌用カルバペネム系、④モノバクタム系(アズトレオナム)、⑤抗緑膿菌用フルオロキノロン系、⑥アミノグリコシド系、⑦ホスホマイシン系(ホスホマイシン)、⑧ポリペプチド系の 8 カテゴリーのうち $\geq 3$ カテゴリーで非感受性の抗菌薬が存在する菌株
超多剤耐性緑膿菌(Extensively drug-resistant <i>P. aeruginosa</i> : XDRP)	上記の 8 カテゴリーのうち、全薬剤に感受性が残っているのが $\leq 2$ カテゴリーの菌株
感染症法で定義される薬剤耐性緑膿菌	イミペネムの MIC $\geq 16$ mg/L、アミカシンの MIC $\geq 32$ mg/L、シプロフロキサシンの MIC $\geq 4$ mg/L の 3 つの基準を全て満たす菌株

(本編参考箇所:P.149) 表 19. カルバペネム耐性緑膿菌感染症の治療例

表 7. カルバペネム耐性緑膿菌感染症の治療例 (留意点を含む) **本編 132**

抗菌薬分類	抗菌薬名	推奨投与量	留意点
既存の $\beta$ -ラクタム系	セフトアジジム	点滴静注 1 回 2g 8 時間毎 $\nabla$ <sup>100</sup> 添付文書 1 日最大 4g まで 社会保険診療報酬支払基金の診療情報提供事例におい	既存の $\beta$ -ラクタム系(即ち、タゾバクタム/ピペラシリン、セフトアジジム、セフェピム、アズトレオナム)やフルオロキノロン系抗菌薬に感受性が確認された場合、カル

		て『原則として、「セフトアジジム水和物【注射薬】」を「発熱性好中球減少症」に対し「1回2gを8時間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載されている。	パベネム系よりも、より狭域なこれらの薬剤を優先的に選択する。 抗菌薬カルバペネム耐性の場合でも、既存のβ-ラクタム系抗菌薬に感受性が確認できれば、これらの薬剤の高用量・長時間投与方法による治療が可能である。但し、重症の場合や、感染巣のコントロールが不良の場合には、新規β-ラクタム系抗菌薬による治療も考慮される。 アズトレオナムの添付文書上の最大投与量は4g/日であるが、緑膿菌感染症の治療に関する臨床研究において、この投与量での検討は皆無である。
	セフェピム	点滴静注1回1~2g 8時間毎 注 ㉙ <sup>53</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方法を検討 添付文書1日最大4gまで	
	ピペラシリン	点滴静注1回4g 6時間毎 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方法を検討 <sup>101</sup> 添付文書 難治性又は重症感染症には1回4g(力価)を1日4回	
	タゾバクタム/ピペラシリン	点滴静注1回4.5g 6時間毎 ㉙ 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方法を検討 <sup>102, 103</sup> 添付文書では疾患ごとに推奨用量が異なり、1回4.5g 6時間毎の投与は発熱性好中球減少症の場合の用法用量であり、肺炎の場合は症状、病態に応じて1回4.5g 6時間毎の投与に増量できると記載されている。	
	アズトレオナム	点滴静注1回2g 8時間毎 ㉙ <sup>104, 105</sup> 添付文書1日最大4gまで	
フルオロキノロン系	レボフロキサシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	
	シプロフロキサシン	膀胱炎：1回400mg 12時間毎 点滴静注 1時間かけて ㉙ あるいは、1回500mg 12時間毎 経口投与 ㉙ <sup>106, 107</sup> その他の感染症：1回400mg 8時間毎 点滴静注 1時	シプロフロキサシンがレボフロキサシンよりも耐性化しにくいこと <sup>97</sup> 、またグラム陽性球菌への活性を考慮するとシプロフロキサシンの方がより狭域であることから、緑膿菌単一による感染症において、レボフロキサシンをシプロフロキサシンに優先して選択すべきではない。 シプロフロキサシンの添付文書上の最大投与量は点滴静

		<p>間かけて¶ あるいは、1回 500-750mg 12 時間毎 経口投与 ¶<sup>106, 107</sup> 国内添付文書 1回 400mg 12 時間毎、1 時間かけて点滴静注。 患者の状態に応じて 8 時間毎に増量可 成人の場合、シプロフロキサシン注射薬の添付文書上の適応症は敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽に限られているが、社会保険診療報酬支払基金の診療情報提供事例において、『シプロフロキサシン【注射薬】』を「膿胸・肺膿瘍・肺化膿症・慢性呼吸器疾患の二次感染」、「好中球減少時の不明熱」、「子宮内感染症」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』としている。1回 100~200mg 8~12 時間毎 経口投与（適宜増減）</p>	<p>注でも経口でも 600~800mg/日であるが、緑膿菌感染症の治療に関する臨床研究において、この投与量での検討は極めて限られている。</p>
新規β-ラクタム系	タゾバクタム/セフトロザン	<p>膀胱炎：点滴静注 1 回 1.5g 8 時間毎 その他の感染症：点滴静注 1 回 1.5-3g 8 時間毎</p>	<p>PK/PD 理論上、特に気道感染症では高用量投与が推奨される<sup>108</sup>。 室温での安定性に限界があることから、長時間投与法は確立していない。</p>
	レレバクタム/イミペネム/シラスタチン	<p>点滴静注 1 回 1.25g 6 時間毎 (1 回あたり 30 分かけて投与)</p>	
アミノグリコシド系	アミカシン	<p>AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照</p>	<p>アミノグリコシド系抗菌薬は非 UTI での臨床実績が乏しく、予後が悪化し腎障害のリスクも上昇する可能性があるため、少なくとも単剤治療は避ける<sup>65</sup>。 アミノグリコシド系抗菌薬のなかで最も感受性が維持されやすいのはアミカシンである<sup>109</sup>。一方で最も抗緑膿菌活性が高いのはトブラマイシンである<sup>110</sup>。従って、感受性が確認できている場合には、トブラマイシンを優先する。</p>
	トブラマイシン	<p>膀胱炎：5mg/kg/回 単回点滴静注  その他の感染症：初回 7mg/kg で点滴静注後、ピーク値 15-20 μg/mL, トラフ値 &lt; 1 μg/mL になるよう調整 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 を参照</p>	
	ゲンタマイシン	<p>膀胱炎：5mg/kg/回 単回点滴静注</p>	

		その他の感染症：初回 7mg/kg で点滴静注後、ピーク値 15-20 μg/mL、トラフ値 < 1 μg/mL になるよう調整 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 を参照	
ポリペプチド系	コリスチン	CRE の項参照	コリスチンの有害事象、投与量に関する注意に関しては、CRE の項参照のこと。

表 8. MDRP、DTRP への各治療薬の有効性

抗菌薬	MDRP	DTRP
セフトジジム	△	×
セフェピム	△	×
タゾバクタム/ピペラシリン	△	×
アズトレオナム	△	×
レボフロキサシン	△	×
シプロフロキサシン	△	×
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	○	○
アミカシン	△	○
トブラマイシン	△	○
ゲンタマイシン	△	○
コリスチン	○	○

(本編参考箇所: p. 151) 14. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (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 *Acinetobacter* species (主に *Acinetobacter baumannii*)**

## &lt;アシネトバクター属における薬剤耐性の問題とその機序&gt;

*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>111</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* (CRAB) を最も緊急性の高い”critical“に分類している<sup>112</sup>。2019年の全世界における薬剤耐性菌関連死亡を推定した報告では、*A. baumannii*は関連死亡の多い上位6菌種に含まれ、関連死亡は約42万人と推定された<sup>113</sup>。

特に、東南アジア・南アジア諸国、南米諸国、ロシアを含む東欧諸国におけるCRABの広がりが問題となっている<sup>113-115</sup>。また、欧州・北米でもCRABが問題で、臨床分離株におけるメロペネム感性率は、1997～2000年に欧州で55.7%、北米で88.8%であったが、2013～2016年にはそれぞれ13.7%、54.9%まで悪化したと報告された<sup>115</sup>。

カルバペネム耐性には主にβ-ラクタマーゼ、特にOxacillinase (OXA) が関わり、OXA-23、40/24、51、58が主要なものと知られる<sup>116-118</sup>。このうち、OXA-51は通常染色体性に保有しプロモーター活性を有す挿入配列を獲得することにより発現する。一方、OXA-23、40/24、<sup>63</sup>はプラスミド性に伝播・獲得する。メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) も関与する<sup>119</sup>。MBLは種を超えて伝播可能で<sup>120</sup>、カルバペネム耐性が広がる機序の一つとなっている。ペニシリン結合蛋白 (PBP) 2の変異、細胞外膜のポーリンの減少や排出ポンプが関与することもある<sup>119</sup>。

一方、日本ではCRABならびに多剤耐性アシネトバクター (MDRA) の頻度は諸外国と比べて低い状態が維持されている<sup>121</sup>。JANISによる2021年データでは、検出された *Acinetobacter* 属のメロペネム非感受性率は1.7%、MDRAの分離された医療機関の割合は0.8%であった<sup>122</sup>。日本のCRABが有すカルバペネマーゼは、獲得型ではOXA-23、IMP、OXA-51の順に多かったと報告されている<sup>123</sup>。

## &lt;微生物検査に関する留意事項&gt;

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)・フルオロキノロン系抗菌薬の3系統の薬剤に対して耐性を示す (イミペネムのMIC値 $\geq 16\mu\text{g/mL}$ 、アミカシンのMIC値 $\geq 32\mu\text{g/mL}$ 、シプロフロキサシンのMIC値 $\geq 4\mu\text{g/mL}$ ) ことである<sup>124</sup>。これらの耐性と判定されるMICのカットオフ値は、米国臨床検査標準委員会 (CLSI) の定める判定基準に照らし合わせると、2011年まで利用されていた基準が採用されており、現行の基準 (CLSI. M100-S32)<sup>92</sup>とは異なっている点には注意を

要する<sup>125</sup>。また、JANIS の MDRA の基準では、イミペネムまたはメロペネムの MIC 値 $\geq 16\mu\text{g}/\text{mL}$ 、アミカシンの MIC 値 $\geq 32\mu\text{g}/\text{mL}$ 、シプロフロキサシンの MIC 値 $\geq 4\mu\text{g}/\text{mL}$  またはレボフロキサシンの MIC 値 $\geq 8\mu\text{g}/\text{mL}$  と規定されている（厚生労働省院内感染対策サーベイランス：薬剤耐性菌判定基準（ver3.2）<sup>126</sup>。

#### <治療薬に関する既存のエビデンス>

##### テトラサイクリン系抗菌薬、コリスチン

テトラサイクリン系抗菌薬の忍容性は比較的高いものの、速やかに組織移行し分布容積が大きいことにより、血中濃度が上がりにくいことが菌血症を伴う重症感染症に用いる場合の懸念点である<sup>127</sup>。チゲサイクリンについて、観察研究で治療効果が劣ると報告されている<sup>128, 129</sup>。また、MDRA による肺炎に対するチゲサイクリンと他の治療を比較したメタアナリシスで、治療成功率や死亡率に差はなかったが、微生物学的効果が有意に劣ったと報告されている<sup>130</sup>。さらに、CLSI および EUCAST は *Acinetobacter* 属のチゲサイクリンに対する感受性判定の Break point を定めていない<sup>131</sup>。そのため、IDSA による治療ガイドランスではミノサイクリンがより好ましいとしている<sup>58</sup>。コリスチンは、腎障害の発現頻度が高く治療域が狭いことが懸念点であり<sup>132-134</sup>、特に高齢者では腎機能の慎重なフォローが求められる<sup>7</sup>。

##### 併用療法

多くのランダム化比較試験（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>67, 135-139</sup>、例えば、コリスチンとメロペネムの併用については2つのRCTで優位性が認められなかった<sup>67</sup>。また、優位性の示されたRCTは非盲検で対象患者が39名と比較的少数であった<sup>140</sup>。さらに、コリスチン（ポリペプチド系抗菌薬）を主軸とした併用療法が用いられることが多いが<sup>141</sup>、先述のように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。

##### 国内未承認薬

国内未承認薬剤では、Cefiderocol<sup>142-144</sup> や Eravacycline<sup>145</sup> などが有望視されているが十分な臨床データがなく、今後のデータの蓄積が待たれる<sup>146, 147</sup>。Cefiderocol については、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対し、他の治療薬と比較した第3層試験において、*Acinetobacter* が原因の症例で28日死亡が多かったと報告されており<sup>71</sup>、ESCMID によるガイドラインでは、データが少ないため条件付きではあるが推奨していない<sup>64</sup>。

(本編参考箇所:P.152)

表 19 : *Acinetobacter* 属に対する抗菌薬の主な選択肢と注意点

メロペネムの 1 回 2g 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となっている。

セフェピムの添付文書上限は最大 4g/日である。

スルバクタム/アンピシリンについては、IDSA 治療ガイドランスでは 1 日投与量 18~27g と記載されているが、添付文書上限は最大 12g/日である<sup>148-151</sup>。社会保険診療報酬支払基金の審査情報事例には、『原則として、「スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム【注射薬】」を「脳膿瘍」に対して「1 回 3g~4.5g を 6 時間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載がある。

ミノサイクリンは、IDSA ガイドラインでは 200mg 12 時間毎を推奨しているが、添付文書上の最大投与量 200mg/日を超える。

チゲサイクリンの添付文書での用法用量は、「通常、成人には、チゲサイクリンとして初回用量 100mg を 30~60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間ごとに 50mg を 30~60 分かけて点滴静脈内投与する。」である<sup>152</sup>。

(本編参考箇所: p. 155) 14. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (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) > (ii) ステノトロフォモナス・マルトフィリア *Stenotrophomonas maltophilia*

<薬剤耐性の機序>

*S. maltophilia* は内因性に L1・L2 と呼ばれる 2 種類の  $\beta$ -ラクタマーゼを保有する<sup>153</sup>。L1 はメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼでカルバペネム系を含む幅広い  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬 (アズトレオナムを除く) を分解することが可能で、一方、L2 は Class A に分類される  $\beta$ -ラクタマーゼで広域スペクトラムのセファロスポリン系抗菌薬およびアズトレオナムを分解可能である。また、アミノグリコシド系抗菌薬についても内因性に保有する薬剤排泄ポンプなど複数の耐性機構を備えている<sup>153</sup>。フルオロキノロン系抗菌薬に対しても、薬剤排泄ポンプの過剰発現や変異、薬剤の作用点である DNA gyrase・トポイソメラーゼ IV を保護する Smqnr の過剰発現など複数の耐性機構をもつ<sup>154, 155</sup> 治療の第一選択とされるスルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤) に対しても、薬剤排泄ポンプの過剰発現やプラスミドを介した class I integron による sul・dfrA の獲得により耐性化することが知られている<sup>156, 157</sup>。

<微生物検査に関する留意事項>

レボフロキサシン・セフトジジムにおいては、ディスク法や E-test、及び頻用されている微生物感受性分析装置において再現性に懸念があることが報告されており<sup>158, 159</sup>、解釈に注意を要す。また、ST 合剤以外の薬剤に関しては薬剤感受性結果と治療アウトカムの関連を支持するデータが乏しいことにも留意する必要がある<sup>58, 160</sup>。

さらに、*S. maltophilia* は近年保険適用となった、多項目遺伝子関連検査、特にマルチプレックス PCR 法やマイクロアレイ法による血液培養陽性培養液に対する細菌核酸・薬剤耐性遺伝子同時検出システムにおいて、検出対象となっていない製品もあるため、注意を要する（「Verigene®血液培養グラム陰性菌・薬剤耐性核酸テスト(BC-GN)」、「FilmArray®血液培養パネル」では検出対象外、「BioFire®血液培養パネル 2」では検出対象に含まれる）。

#### <治療薬に関する既存のエビデンス>

ランダム化比較試験はないものの、上記のように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>58, 161</sup>。ST 合剤に対する耐性の増加も懸念されるが、259 施設が参加し 1997～2016 年まで実施された国際研究では、ST 合剤の感受性耐性率は 2001-2004 年が 97.2%に対して 2013-2016 年が 95.7%と、大きな悪化がなかったことが報告されている<sup>115</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>2, 162</sup>。その他、感受性があればレボフロキサシン等のフルオロキノロン系抗菌薬<sup>162-164</sup>、ミノサイクリンやチゲサイクリンなどのテトラサイクリン系抗菌薬が観察研究で ST 合剤に劣らない治療成績が示されている<sup>165-167</sup>。その他、感受性があればレボフロキサシン等のフルオロキノロン系抗菌薬<sup>162-164</sup>、ミノサイクリンやチゲサイクリンなどのテトラサイクリン系抗菌薬が観察研究で ST 合剤に劣らない治療成績が示されている<sup>165-167</sup>。

日本未承認薬剤では Cefiderocol<sup>142, 168</sup>、Eravacycline<sup>166, 169</sup>、Ceftazidime/Avibactam とアズトレオナムの併用療法<sup>166, 170-172</sup>が治療の選択肢として有望視されているが、臨床データの十分な蓄積がなく、現時点では ST 合剤が第一選択とされている<sup>58</sup>。

(本編参考箇所: p. 158) 14. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (6) *C. difficile*

#### 表 9. CDI の治療例 (補遺を含む) IDSA ガイドライン、ESCMID ガイドライン、日本のガイドライン

非重症・非劇症例 (初回)



初回	投与量	留意点
フィダキソマイシン	経口投与 1回 200mg、12 時間毎、10 日間	欧米のガイドラインでは第 1 選択 治癒率では、バンコマイシンと差がないが、再発率ではバンコマイシンよりも再発率が低い <sup>173</sup> 、日本のガイドラインでは再発リスクが高い症例で推奨されている <sup>174,175</sup> 。 バンコマイシン(910 円/500mg)に比較して薬価は高い(8024 円/日：2023 年 3 月現在)
バンコマイシン	経口投与 1回 125mg、6 時間毎、10 日間	再発リスクが少ない症例では、治癒率はフィダキソマイシンと差がないためコストを考慮すると選択肢となる
メトロニダゾール	経口投与 1回 500mg、8 時間毎、10 日間	再発リスクがない軽症例には考慮されるが、欧米ガイドラインでは、上記 2 剤が手に入らない時のレジメンとされている
非重症・非劇症例（初回再発）		
フィダキソマイシン	経口投与 1回 200mg、12 時間毎、10 日間	
バンコマイシン	経口投与 1回 125mg、6 時間毎、10 日間	
バンコマイシン	パルス・漸減療法	欧米ガイドラインでは記載されている 治療を完遂する困難さがある 治療レジメンの 1つを下記に示す（経口投与） 1回 125 mg、1日 4回、10～14 日間 → 1回 125 mg、1日 2回、1 週間 → 1回 125 mg、1日 1回、1 週間 → 1回 125 mg、2～3 日に 1回、2～8 週間
非重症・非劇症例（再々発、難治例）		
フィダキソマイシン	経口投与 1回 200mg、12 時間毎、10 日間	
バンコマイシン	パルス・漸減療法	
重症例		
バンコマイシン	経口投与 1回 125mg、6 時間毎	
フィダキソマイシン	経口投与 1回 200mg、12 時間毎、10 日間	

劇症例		
バンコマイシン +メトロニダゾール	経口投与 1 回 500mg、6 時間毎 +点滴静注 1 回 500mg、8 時間毎 (20 分以上 かけて点滴静注)、10~14 日間	米国のガイドラインではイレウス時は経直腸的にバンコマイシンの投与も記載されているが、ESCMID のガイドラインでは静注のメトロニダゾールを追加することをむしろ推奨されていないので選択肢としては議論があるレジメンである。
フィダキソマイシン	経口投与 1 回 200mg、12 時間毎、10 日間	ヨーロッパ感染症学会ガイドラインに記載

< 抗菌薬の終了が困難な時の CDI の治療について >

データが少ないが、以下の様な例が提唱されている<sup>176</sup>。

CDI 治療薬ではない抗菌薬の数や期間について確認し、リスクの低い抗菌薬に変更する。

可能であれば PPI を中止する。

メトロニダゾールで治療しない(治療失敗や 30 日死亡率の増加が報告されている)

CDI のリスクの高い薬剤としてはフルオロキノロン系抗菌薬、クリンダマイシン、広域スペクトルペニシリン系抗菌薬および第 2 世代以上のセファロスポリン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬などが報告されている<sup>177,178</sup>。

## 引用文献

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9. ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
2. 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.
3. Gurtler N, Erba A, Giehl C, Tschudin-Sutter S, Bassetti S, Osthoff M. Appropriateness of antimicrobial prescribing in a Swiss tertiary care hospital: a repeated point prevalence survey. *Swiss Med Wkly.* Oct 7 2019;149:w20135.
4. Komagamine J, Yabuki T, Kobayashi M, Okabe T. Prevalence of antimicrobial use and active healthcare-associated infections in acute care hospitals: a multicentre prevalence survey in Japan. *BMJ Open.* Jun 28 2019;9(6):e027604.
5. Andre C Kalil, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society, *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111.
6. Adrien Bouglé, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial, *Intensive Care Med.* 2022;48(7):841-849.
7. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* Mar 1 2011;52(5):e103-120.
8. Matthieu Lafaurie, et al. Antimicrobial for 7 or 14 Days for Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Multicenter Noninferiority Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial, *Clin Infect Dis.* 2023;76(12):2154-2162.
9. Thomas M Hooton, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625-663.
10. John McAteer, et al. Defining the Optimal Duration of Therapy for Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infections and Associated Bacteremia, *Clin Infect Dis.* 2023;76(9):1604-1612.
11. Dennis L Stevens, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52.
12. D R Cranendonk, et al. Antibiotic treatment for 6 days versus 12 days in patients with severe cellulitis: a multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial, *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(5):606-612.
13. Leonard A Mermel, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45.
14. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019
15. H. Gomi, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis, *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):3-16.
16. Benedek Tinusz, et al. Short-Course Antibiotic Treatment Is Not Inferior to a Long-Course One in Acute Cholangitis: A Systematic Review, *Dig Dis Sci.* 2019;64(2):307-315.
17. Sylke Haal et al. Antibiotic Therapy of 3 Days May Be Sufficient After Biliary Drainage for Acute

- Cholangitis: A Systematic Review, *Dig Dis Sci.* 2021;66(12):4128-4139.
18. Joseph S Solomkin, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-164.
  19. Robert G Sawyer et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection, *N Engl J Med.* 2015;372(21):1996-2005.
  20. 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, *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18-55.
  21. Dafna Yahav, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial, *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):1091-1098.
  22. Elodie von Dach, et al. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial, *JAMA.* 2020;323(21):2160-2169.
  23. José Molina, et al. Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales: a randomized, controlled trial, *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):550-557.
  24. José Molina, et al. Study protocol for a randomized clinical trial to assess 7 versus 14-days of treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections (SHORTEN-2 trial), *PLoS One.* 2022;17(12):e0277333.
  25. Moonsuk Bae, et al. Short versus prolonged courses of antimicrobial therapy for patients with uncomplicated *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a retrospective study, *J Antimicrob Chemother.* 2021;77(1):223-228.
  26. Tanya Babich, et al. Duration of Treatment for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: a Retrospective Study, *Infect Dis Ther.* 2022;11(4):1505-1519.
  27. Valeria Fabre, Joe Amoah, Sara E Cosgrove, Pranita D Tamma, Antibiotic Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: How Long Is Long Enough?, *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):2011-2014.
  28. Turjeman A, et al. Duration of antibiotic treatment for Gram-negative bacteremia – Systematic review and individual participant data (IPD) meta-analysis, *EclinicalMedicine.* 2022;55:101750.
  29. Yahav D et al. Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial, *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):1091-1098.
  30. Beatriz Rosón, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia, *rch Intern Med.* 2004;164(5):502-508.
  31. O Zetterström, K Osterman, L Machado, S G Johansson, Another smoking hazard: raised serum IgE concentration and increased risk of occupational allergy, *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;283(6301):1215-1217.
  32. Young-Rock Jang, Joong Sik Eom, Wookyung Chung, Yong Kyun Cho, Prolonged fever is not a reason to change antibiotics among patients with uncomplicated community-acquired acute pyelonephritis, *Medicine (Baltimore).* 2019;98(43):e17720.
  33. Ursula Patricia Hebeisen, Andrew Atkinson, Jonas Marschall, Niccolò Buetti, Catheter-related bloodstream infections with coagulase-negative staphylococci: are antibiotics necessary if the catheter is removed?, *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:21.
  34. Y Cetinkaya, P Falk, C G Mayhall, Vancomycin-resistant enterococci, *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):686-707.
  35. Larry M Baddour, 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.
36. 抗菌薬生涯教育テキスト 第3版 環状リポペプチド系抗菌薬
  37. Juwon Yim, Jordan R Smith, Michael J Rybak, Role of Combination Antimicrobial Therapy for Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infections: Review of the Current Evidence, *Pharmacotherapy*. 2017;37(5):579-592.
  38. Bhavarth S Shukla, et al. Influence of Minimum Inhibitory Concentration in Clinical Outcomes of *Enterococcus faecium* Bacteremia Treated With Daptomycin: Is it Time to Change the Breakpoint?, *Clin Infect Dis*. 2016;62(12):1514-1520.
  39. LPSN-List of Prokaryotic names with Standing Nomenclature, <https://lpsn.dsmz.de/>, 最終閲覧日 2023年7月8日.
  40. Patrick N A Harris, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial, *JAMA*. 2018;320(10):984-994.
  41. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0
  42. Y. Matsumura et al. Emergence and spread of B2-ST131-O25b, B2-ST131-O16 and D-ST405 clonal groups among extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan, *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(11):2612-2620.
  43. A Henderson, et al. Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study, *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3842-e3850.
  44. Y. Matsumura, et al. Multicenter retrospective study of cefmetazole and flomoxef for treatment of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia, *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5107-5113.
  45. Hayakawa K, et al. 658. Evaluation of Effectiveness of Cefmetazole vs Meropenem for Invasive Urinary Tract Infections Caused by ESBL-Producing *Escherichia coli*: A Prospective Multicenter Observational Study, *Open Forum Infectious Diseases*, 2022;9(2): ofac492.710.
  46. UMIN-CTR ホームページより  
[https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000055809](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000055809). 最終閲覧日 2023年7月8日.
  47. Y. Matsumura et al. In vitro activities and detection performances of cefmetazole and flomoxef for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(4):322-327.
  48. アンチバイオグラム作成ガイドライン, 感染症教育コンソーシアム, 2019,  
[https://amr.ncgm.go.jp/pdf/201904\\_antibiogram\\_guideline.pdf](https://amr.ncgm.go.jp/pdf/201904_antibiogram_guideline.pdf), 最終閲覧日 2023年7月8日.
  49. Nan-Yao Lee, et al. Cefepime Therapy for Monomicrobial *Enterobacter cloacae* Bacteremia: Unfavorable Outcomes in Patients Infected by Cefepime-Susceptible Dose-Dependent Isolates, *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7558-7563.
  50. Ashlan J Kunz Coyne, et al. High-dose Cefepime vs Carbapenems for Bacteremia Caused by *Enterobacteriales* With Moderate to High Risk of Clinically Significant AmpC  $\beta$ -lactamase Production, *Open Forum Infectious Diseases*, 2023;10(3): ofad034.
  51. Dariusz Hareza, et al. The Frequency of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Genes Harbored by *Enterobacteriales* Isolates at High Risk for Clinically Significant Chromosomal ampC Expression, *Open Forum Infectious Diseases*, 2023;10(4):ofad175.
  52. 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;10(3):ofad034.
53. Gozun Maan et al. Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review, *Antimicrob Chemother.* 2022 Oct 28;77(11):2908-2921.
54. 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.
55. Matthew E Falagas et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis, *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):272-82.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Liat Vidal, et al. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):247-257.
60. Mariana Castanheira, Helio S Sader, Rodrigo E Mendes, Ronald N Jones, Activity of Plazomicin Tested against Enterobacterales Isolates Collected from U.S. Hospitals in 2016-2017: Effect of Different Breakpoint Criteria on Susceptibility Rates among Aminoglycosides, *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5):e02418-19.
61. 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.
62. 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.
63. 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), *Clinical Infectious Diseases*, 2022;75(2): 187-212.
64. 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.
65. Liat Vidal, et al. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):247-57.
66. Belén Gutiérrez-Gutiérrez, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study, *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):726-734.
67. 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;18(4):391-400.
68. Keith S. Kaye, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms, *NEJM. Evid.* 2023;2(1).
69. Federico Perez, Nadim G. El Chakhtoura, Mohamad Yasmin, Robert A. Bonomo, Polymyxins: To Combine or Not to Combine?, *Antibiotics* 2019;8(2):38.
70. Marco Fiore, et al. Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Antibiotics* 2020;9(7):388.
71. L. Onorato, GD. Caprio, S. Signoreillo, N. Coppola, Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis, *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(6):735-740.
72. 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;21(2):226-240.
73. Jean Francois Timsit, et al. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-B-lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies, *Clin Infect Dis.* 2022;75(6):1081-1084.
74. Mariana Castanheira, et al. In Vitro Activity of Plazomicin against Gram-Negative and Gram-Positive Isolates Collected from U.S. Hospitals and Comparative Activities of Aminoglycosides against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Isolates Carrying Carbapenemase Genes, *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(8):e00313-18.
75. Konstantinos Z Vardakas, Matthew E Falagas, Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis, *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(2):233-238.
76. 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;39(1):10-39.
77. Matthew E Falagas, Evridiki K Vouloumanou, George Samonis, Konstantinos Z Vardakas, Fosfomycin, *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):321-347.
78. Jesús Sojo-Dorado et al. Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections, *JAMA Netw Open.* 2022;5(1):e2137277.
79. 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.
80. 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.
81. Wentao Ni, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3126.
82. Renato Pascale et al. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections, *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Oct;17(10):819-827.
83. 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.
84. 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.
85. 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 (Basel).* 2023;12(1):102.
86. Brad Moriyama et al. High-dose continuous infusion beta-lactam antibiotics for the treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients, *Ann Pharmacother.* 2010 May;44(5).
87. Alexander A Vinks et al. Pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects and patients with cystic fibrosis and evaluation of dose-exposure relationships using monte carlo simulation, *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Sep;51(9):3049-55.
88. Kobayashi E, et al. Concomitant emphysema might increase the false-negative rate of urinary antigen tests in patients with pneumococcal pneumonia: results from a retrospective study, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(4):871-877.
89. Mark Biagi, et al. Aztreonam in combination with imipenem-relebactam against clinical and isogenic strains of serine and metallo- $\beta$ -lactamase-producing enterobacterales. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2022;103(2):115674
90. チゲサイクリン適正使用のための手引き 2014, 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>
91. コリスチンの適正使用に関する指針一改訂版一, 日本化学療法学会 [https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin\\_guideline\\_update.pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin_guideline_update.pdf), 最終閲覧日 2023年7月8日.
92. CLSI. M100-S32. <http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx>, 最終閲覧日 2023年7月8日.
93. 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 Microbiology* 2015;15:41.
94. Hishinuma T, Uchida H, Tohya M, Shimojima M, Tada T, Kirikae T. Emergence and spread of VIM-type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;23:265–268.
95. T. Hishinuma, et al. Spread of GES-5 carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan due to clonal expansion of ST235, *PLoS One.* 2018;13:e0207134.
96. 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.
97. Almangour TA, Aljabri A, Al Musawa M, et al. Ceftolozane-tazobactam vs. colistin for the treatment of infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a multicentre cohort study. *J Glob Antimicrob Resist* 2022;28:288-294.
98. Nicholas Rebold, et al. Early Multicenter Experience With Imipenem-Cilastatin-Relebactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections, *Open Forum Infectious Diseases*, 2021;8(12),ofab554.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. B E Scully et al. Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multiresistant gram-negative organisms, including *Pseudomonas aeruginosa*, *Am J Med*. 1985 Feb;78(2):251-61.
104. Christopher Ramsey et al. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam, *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2704-12.
105. 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.
106. 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.
107. AP Magioralos, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance, *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
108. Alan J Xiao, Benjamin W Miller, Jennifer A Huntington, David P Nicolau, Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia, *J Clin Pharmacol*. 2016;56(1):56-66.
109. J Mensa, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy, *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31(1):78-100.
110. R M Kluge, et al. Comparative activity of tobramycin, amikacin, and gentamicin alone and with carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother*, 1974;6(4):442-446.
111. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. 2008. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 21:538-582.
112. WHO, 2017. GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS.  
<https://www.aidshub.org/sites/default/files/resource/who-global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria.pdf>, 最終閲覧日 2023 年 7 月 8 日.
113. Antimicrobial Resistance Collaborators, Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* (London, England), 2022;399(10325):629-655.
114. Hsu L-Y, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwantararat N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clin*

- Microbiol Rev 2017;30:1–22.
115. 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.
116. Evans BA, Amyes SGB. OXA  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev*, 2014;27:241–263.
117. Iovleva A, Mustapha MM, Griffith MP, Komarow L, Luterbach C, Evans DR, Cober E, Richter SS, Rydell K, Arias CA, Jacob JT, Salata RA, Satlin MJ, Wong D, Bonomo RA, van Duin D, Cooper VS, Van Tyne D, Doi Y. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in U.S. Hospitals: Diversification of Circulating Lineages and Antimicrobial Resistance. *mBio*. 2022 Apr 26;13(2):e0275921.
118. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Feb;65(2):233-8.
119. Lee C-R, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, Cha C-J, Jeong BC, Lee SH. 2017. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol* 7:55.
120. Yamamoto M, Nagao M, Matsumura Y, Matsushima A, Ito Y, Takakura S, Ichiyama S. 2011. Interspecies dissemination of a novel class 1 integron carrying blaIMP-19 among *Acinetobacter* species in Japan. *J Antimicrob Chemother* 66:2480–2483.
121. Akeda Y. 2021. Current situation of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* in Japan and Southeast Asia. *Microbiology and immunology* 65.
122. Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS). 2022. Annual Open Report 2021. [https://janis.mhlw.go.jp/english/report/open\\_report/2021/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_Eng\\_202100\\_clsi2012.pdf](https://janis.mhlw.go.jp/english/report/open_report/2021/3/1/ken_Open_Report_Eng_202100_clsi2012.pdf). Retrieved 3 August 2022. 最終閲覧日 2023年7月8日.
123. Matsui M, Suzuki M, Suzuki M, Yatsuyanagi J, Watahiki M, Hiraki Y, Kawano F, Tsutsui A, Shibayama K, Suzuki S. 2018. Distribution and Molecular Characterization of *Acinetobacter baumannii* International Clone II Lineage in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e02190-17.
124. 厚生労働省, 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>, 最終閲覧日 2023年7月8日.
125. 国立感染症研究所, 感染症法に基づく薬剤耐性アシネトバクター感染症の届出状況,  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/mdra-m/mdra-idwrs/10322-mdra-210423.html>, 最終閲覧日 2023年7月8日.
126. [https://janis.mhlw.go.jp/section/standard/drugresistancestandard\\_ver3.2\\_20190109.pdf](https://janis.mhlw.go.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver3.2_20190109.pdf), 最終閲覧日 2023年7月8日.
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. Liang C-A, Lin Y-C, Lu P-L, Chen H-C, Chang H-L, Sheu C-C. 2018. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 24:908.e1-908.e7.
129. Chuang Y-C, Cheng C-Y, Sheng W-H, Sun H-Y, Wang J-T, Chen Y-C, Chang S-C. 2014. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis* 14:102.
130. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections:

- a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1;73(1):22-32.
131. CLSI M100-ED32, EUCAST Clinical Breakpoints v 13.0
132. Kwon KH, Oh JY, Yoon YS, Jeong YJ, Kim KS, Shin SJ, Chung JW, Huh HJ, Chae SL, Park SY. Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Jun;45(6):605-9.
133. Sadyrbaeva-Dolgova S, García-Fumero R, Exposito-Ruiz M, Pasquau-Liaño J, Jiménez-Morales A, Hidalgo-Tenorio C. 2022. Incidence of nephrotoxicity associated with intravenous colistimethate sodium administration for the treatment of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Sci Rep* 12:15261.
134. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, Wang G. 2021. 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* 24:136–147.
135. 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, Tsiodras S, Kett D, Patel G, Calfee D, Leibovici L, Power L, Munoz -Price Sylvia, Stevenson K, Susick L, Latack K, Daniel J, Chiou C, Divine GW, Ghazyaran V, Pogue JM. 2022. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evidence* 2:EVIDoa2200131.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzarlis K, Apostolopoulou O, Sfyras D, Zakynthinos E. 2018. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study. *Indian J Crit Care Med* 22:67–77.
141. 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.
142. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. 2021. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother* 65:e0217120.
143. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, Della Sala L, Vecchione A, Barnini S, Farcomeni A, Menichetti F. 2022. Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 66:e0214221.

144. Falcone M, Tiseo G, Nicastrò M, Leonildi A, Vecchione A, Casella C, Forfori F, Malacarne P, Guarracino F, Barnini S, Menichetti F. 2021. Cefiderocol as Rescue Therapy for *Acinetobacter baumannii* and Other Carbapenem-resistant Gram-negative Infections in Intensive Care Unit Patients. *Clin Infect Dis* 72:2021–2024.
145. Alosaimy S, Morrisette T, Lagnf AM, Rojas LM, King MA, Pullinger BM, Hobbs ALV, Perkins NB, Veve MP, Bouchard J, Gore T, Jones B, Truong J, Andrade J, Huang G, Cosimi R, Kang-Birken SL, Molina KC, Biagi M, Pierce M, Scipione MR, Zhao JJ, Davis SL, Rybak MJ. 2022. Clinical Outcomes of Eravacycline in Patients Treated Predominately for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbiol Spectr* 10:e0047922.
146. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. 2019. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e01110-18.
147. Doi Y. 2019. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 69:S565–S575.
148. Brooke JS. 2021. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 34:e0003019.
149. García-León G, Salgado F, Oliveros JC, Sánchez MB, Martínez JL. 2014. Interplay between intrinsic and acquired resistance to quinolones in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Environ Microbiol* 16:1282–1296.
150. García-León G, Ruiz de Alegría Puig C, García de la Fuente C, Martínez-Martínez L, Martínez JL, Sánchez MB. 2015. High-level quinolone resistance is associated with the overexpression of *smeVWX* in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 21:464–467.
151. Toleman MA, Bennett PM, Bennett DMC, Jones RN, Walsh TR. 2007. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of *sul* genes. *Emerg Infect Dis* 13:559–565.
152. Hu LF, Chang X, Ye Y, Wang ZX, Shao YB, Shi W, Li X, Li JB. *Stenotrophomonas maltophilia* resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole mediated by acquisition of *sul* and *dfrA* genes in a plasmid-mediated class 1 integron. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Mar;37(3):230-4.
153. Khan A, Pettaway C, Dien Bard J, Arias CA, Bhatti MM, Humphries RM. Evaluation of the Performance of Manual Antimicrobial Susceptibility Testing Methods and Disk Breakpoints for *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 May 1;95(5):e02631-20.
154. Khan A, Arias CA, Abbott A, Dien Bard J, Bhatti MM, Humphries RM. Evaluation of the Vitek 2, Phoenix, and MicroScan for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Clin Microbiol*. 2021 Aug 18;59(9):e0065421.
155. EUCAST Guidance Document *Stenotrophomonas maltophilia*, [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/General\\_documents/S\\_maltophilia\\_EUCAST\\_guidance\\_note\\_20120201.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/S_maltophilia_EUCAST_guidance_note_20120201.pdf). 最終閲覧日 2023 年 7 月 8 日.
156. 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.
157. 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.
158. Sarzynski SH, Warner S, Sun J, Matsouaka R, Dekker JP, Babiker A, Li W, Lai YL, Danner RL, Fowler VG Jr, Kadri SS. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Levofloxacin for *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Retrospective Comparative Effectiveness Study of Electronic Health Records from 154 US Hospitals. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jan

- 17;9(2):ofab644.
- 159.Ko J-H, Kang C-I, Cornejo-Juárez P, Yeh K-M, Wang C-H, Cho SY, Gözel MG, Kim S-H, Hsueh P-R, Sekiya N, Matsumura Y, Lee D-G, Cho S-Y, Shiratori S, Kim Y-J, Chung DR, Peck KR. 2019. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 25:546–554.
- 160.Hand E, Davis H, Kim T, Duhon B. Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Apr;71(4):1071-5.
- 161.Biagi M, Tan X, Wu T, Jurkovic M, Vialichka A, Meyer K, Mendes RE, Wenzler E. 2020. Activity of Potential Alternative Treatment Agents for *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Nonsusceptible to Levofloxacin and/or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *J Clin Microbiol* 58:e01603-19.
- 162.Flamm RK, Shortridge D, Castanheira M, Sader HS, Pfaller MA. 2019. In Vitro Activity of Minocycline against U.S. Isolates of *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* Species Complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia* Complex: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2014 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e01154-19.
- 163.Biagi M, Vialichka A, Jurkovic M, Wu T, Shajee A, Lee M, Patel S, Mendes RE, Wenzler E. 2020. Activity of Cefiderocol Alone and in Combination with Levofloxacin, Minocycline, Polymyxin B, or Trimethoprim-Sulfamethoxazole against Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 64:e00559-20.
- 164.Morrissey I, Olesky M, Hawser S, Lob SH, Karlowsky JA, Corey GR, Bassetti M, Fyfe C. 2020. In Vitro Activity of Eravacycline against Gram-Negative Bacilli Isolated in Clinical Laboratories Worldwide from 2013 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother* 64:e01699-19.
- 165.Mojica MF, Papp-Wallace KM, Taracila MA, Barnes MD, Rutter JD, Jacobs MR, LiPuma JJ, Walsh TJ, Vila AJ, Bonomo RA. 2017. Avibactam Restores the Susceptibility of Clinical Isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* to Aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e00777-17.
- 166.Mojica MF, Rutter JD, Taracila M, Abriata LA, Fouts DE, Papp-Wallace KM, Walsh TJ, LiPuma JJ, Vila AJ, Bonomo RA. 2019. Population Structure, Molecular Epidemiology, and  $\beta$ -Lactamase Diversity among *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates in the United States. *mBio* 10:e00405-19.
- 167.Sader HS, Duncan LR, Arends SJR, Carvalhaes CG, Castanheira M. 2020. Antimicrobial Activity of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents When Tested against a Large Collection of Contemporary *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Medical Centers Worldwide. *Antimicrob Agents Chemother* 64:e01433-20.
- 168.H. Okumura, et al. 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.
- 169.Thomas J Louie, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection, *N Engl J Med*. 2011;364(5):422-431.
- 170.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.
- 171.Fidelma Fitzpatrick, Nasia Safdar, Joffrey van Prehn, Sarah Tschudin-Sutter, How can patients with *Clostridioides difficile* infection on concomitant antibiotic treatment be best managed?, *The Lancet*, 2022;22(11):E336-340.

172. Claudia Slimings, Thomas V Riley, Antibiotics and healthcare facility-associated *Clostridioides difficile* infection: systematic review and meta-analysis 2020 update, *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(7):1676-1688.
173. IDSA Practice Guidelines,  
[https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/#/+/0/date\\_na\\_dt/desc/](https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/#/+/0/date_na_dt/desc/). 最終閲覧日 2023 年 7 月 8 日.

## 「抗微生物薬適正使用の手引き第三版」作成の経緯

本手引きは、平成29年6月1日に公表された「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」を改訂し、乳幼児編の項目を新たに加筆して令和元年12月5日に公表された「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」をさらに改訂し、入院患者編の項目を新たに加筆したものである。第5回(令和5年9月28日)の抗微生物薬適正使用(AMS)等に関する作業部会(座長 大曲貴夫)において、第三版のたたき台についての検討が行われ、第〇回薬剤耐性(AMR)に関する小委員会(委員長 渡邊治雄、令和〇年〇月〇日)での議論を踏まえ、第〇回厚生科学審議会感染症部会(部会長 脇田隆宇、令和〇年〇月〇日)での審議を経て、令和〇年〇月〇日に公表された。

微生物薬適正使用(AMS)等に関する作業部会委員

- 大曲 貴夫 国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター長
  - 金子 心学 医療法人社団美心会 黒沢病院 ISO事務局
  - 北原 隆志 (一社)日本病院薬剤師会 理事
  - 具 芳明 東京医科歯科大学 感染症内科 教授
  - 菅野 みゆき 東京慈恵会医科大学柏病院 感染対策室 副室長
  - 徳田 安春 群星沖縄臨床研修センター長
  - 早川 佳代子 国立国際医療研究センター総合感染症科 医長
  - 林 淑朗 亀田総合病院集中治療科 部長
  - 本田 仁 藤田医科大学病院 感染症科 教授
  - 宮入 烈 浜松医科大学小児科学講座 教授
  - 山本 舜悟 大阪大学大学院医学研究科 変革的感染制御システム開発学寄付講座 准教授
- (敬称略・五十音順 ○:座長)

参考人(第4回微生物薬適正使用(AMS)等に関する作業部会)

- 笠井 正志 兵庫県立こども病院小児感染症内科 部長

執筆協力者(乳幼児編)

- 永田 理希 医療法人社団 希慳会 ながたクリニック
- 堀越 裕歩 東京都立小児総合医療センター 感染症科、免疫科

執筆協力者(入院患者編)

- 早川 佳代子 国立国際医療研究センター総合感染症科 医長
- 田頭 保彰 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合臨床感染症学分野 講師
- 狩野 恵彦 厚生連高岡病院 総合診療科・感染症内科 診療部長
- 谷崎 隆太郎 市立伊勢総合病院 内科・総合診療科 副部長
- 篠原 浩 京都大学医学部附属病院 検査部・感染制御部 診療助教
- 西村 翔 兵庫県立はりま姫路総合医療センター 感染症内科 診療科長
- 牧野 淳 東京都立墨東病院 集中治療科 部長
- 鈴木 早苗 国立国際医療研究センター病院 AMR臨床リファレンスセンター 特任研究員

事務局（厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課）

荒木 裕人 感染症対策課長

杉原 淳 課長補佐

松浦 祐史 課長補佐

城 有美 医療専門職

松永 展明 国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター 臨床疫学室長

鈴木 早苗 国立国際医療研究センター病院 AMR臨床リファレンスセンター 特任研究員



抗微生物薬適正使用の手引き 第三版 令和〇年〇月〇日発行

発行 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課  
〒100-8916 東京都千代田区霞が関1丁目2-2

厚生労働省健康局結核感染症課編. 抗微生物薬適正使用の手引き 第二版. 東京:  
厚生労働省 健康局結核感染症課; 2019.

Manual of Antimicrobial Stewardship. The 3<sup>rd</sup> Edition  
Division of Infectious Disease Prevention and Control Department of Infectious Disease Prevention  
and Control Public Health Bureau  
ed. Manual of Antimicrobial Stewardship. The 2<sup>nd</sup> Edition. Tokyo: Infectious Diseases Control Division,  
Health Service Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare; 2019

