

抗微生物薬適正使用の手引き

第四版 別冊（案）

入院患者の感染症で問題となる微生物について

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

1.	入院患者の感染症で問題となる微生物	3
(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）	3
(2)	腸球菌（VRE [バンコマイシン耐性腸球菌] を含む）	6
(3)	腸内細菌目細菌	8
(i)	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）産生腸内細菌目細菌	8
(ii)	AmpC β -ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌	11
(iii)	CRE（カルバペネム耐性腸内細菌目細菌）	15
(4)	緑膿菌	22
(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）	27
(i)	アシネトバクター属菌	27
(ii)	ステノトロフォモナス・マルトフィリア（ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ）	32
(6)	クロストリジオイデス・ディフィシル（ <i>Clostridioides difficile</i> ）	35
(7)	カンジダ属菌	40
2.	引用文献	44

1. 入院患者の感染症で問題となる微生物

(1) 黄色ブドウ球菌（MRSA [メチシリン耐性黄色ブドウ球菌] を含む）

疫学の概要と臨床的特徴

ブドウ球菌属は皮膚や粘膜に常在する菌の一種であり、健康人の鼻腔に約 30%の割合で存在していると言われている。この菌は、毛のう炎等のシンプルな皮膚感染症から、骨髓炎、肺炎、感染性心内膜炎等、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等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¹。

なお、黄色ブドウ球菌と異なり、病原性が比較的弱いコアグラエゼ陰性ブドウ球菌（Coagulase-negative Staphylococci：CNS）が血液培養から検出された場合、真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²。

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原因菌として考える。

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の可能性は1-1.5%程度と言われている^{3,4}。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⁵。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。

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、抗菌薬の選択及び投与期間等）を改善するだけでなく、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⁵。

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)の条件すべ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

すべての患者において、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⁶。

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、人工関節等がないか確認する。

c) 2-4 日以内に繰り返して行った血液培養が陰性である

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

d) 適切な抗菌薬治療開始後 72 時間以内に解熱している

e) 転移病巣（血行性に移行した二次感染巣）がない

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

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、非複雑性菌血症の場合は「最低でも 2 週間」、複雑性菌血症の場合は「最低でも 4 週間」点滴治療を行う必要がある⁸。菌血症診断時に、静脈カテーテル等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（バンコマイシン等）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^{7,9}。どちらのアプローチが良いかという点に関しては現時点では結論は出ていない。

表 1. 黄色ブドウ球菌菌血症の治療に用いられる抗菌薬

薬剤名	対象	通常腎機能での投与量	特徴的な副作用
セファゾリン ^{7,10}	MSSA	点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎¶	—
バンコマイシン ¹¹	MRSA	点滴静注 初回投与量 1 回 25-30 mg/kg 維持量 1 回 20 mg/kg 12 時間毎 TDM により投与量調整 目標 AUC 400-600 µg·h/mL 1 g では 1 時間以上かけて点滴時間※ 1 g 以上では 500 mg あたり 30 分以上を目安に投与時間を延長※	腎機能障害 バンコマイシン過敏症 DRESS バンコマイシン注入反応※
ダプトマイシン ^{12,13}	MRSA	点滴静注 1 回 6-10 mg/kg を 24 時間毎 ¶30 分かけて***	横紋筋融解症（定期的に CK 値をモニターする） 好酸球性肺炎

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

MSSA に関しては中枢神経移行性等の観点からセフトリアキソンが用いられる場合もある。また、MRSA に関してはテイコプラニン・リネゾリドが使用される場合もある。いずれも詳細については成書参照。

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

*** 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。

¶ 表内は海外用量を含むため、国内添付文書用量と診療報酬支払基金の診療情報提供事例については補遺 p.6 参照

1 (2) 腸球菌（VRE [バンコマイシン耐性腸球菌] を含む）

2 ヒトの感染症に関連する腸球菌として臨床的に分離頻度が高く重要なのは
3 *Enterococcus faecalis*、次いで *Enterococcus faecium*、*Enterococcus gallinarum*、
4 *Enterococcus casseliflavus* 等である。腸球菌は、消化管の常在菌であり、特に重症
5 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。

6 入院患者は院内環境・医療従事者・デバイス等を介してバンコマイシン耐性腸球
7 菌（vancomycin-resistant Enterococci：VRE）を獲得後消化管内等に保菌し、その
8 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・在院日数・重症
9 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
10 された環境への曝露等が知られている¹⁶。海外で医療曝露歴のある患者でも検出例
11 が散見される¹⁸。

12 VRE 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¹⁴。VRE
13 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、2020-2023
14 年までは年間 120 件以上が検出されている^{エラー! 参照元が見つかりません。}。VRE の大半は
15 *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
16 原因菌であり、また、CRBSI・感染性心内膜炎・腹腔内感染症・皮膚軟部組織感染
17 症・SSI 等の原因となる¹⁶。VRE 菌血症の致命率はバンコマイシン感性腸球菌に比
18 べ 1.8 倍であったとする報告もある¹⁷。

19 微生物学的特徴と診断

20 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
21 親和性が低下することで耐性化する。*E. gallinarum* や *E. casseliflavus* はバンコマイ
22 シンに自然耐性を示す¹⁹。感染症法の届出基準では、分離腸球菌株に対するバンコ
23 マイシンの MIC が 16 µg/mL 以上のものが VRE と定義されている¹⁴。耐性型に関し
24 ては、VanA 型や VanB 型などの一部は遺伝子検査機器で判定が可能である（もしくは
25 は感染症法に基づく届出に際して、地方衛生研究所などに依頼を検討）。耐性型によ
26 り耐性度や各グリコペプチド系抗菌薬への感性が異なる¹⁹。VanA 型、VanB 型、
27 VanD 型、VanF 型、VanM 型では高度バンコマイシン耐性となる²⁰。

28 治療方針

29 VRE 感染症の治療に際しては感染症専門医への相談が推奨される。治療に先立っ
30 て重要な点は、感染菌の特定と主要な抗菌薬（アンピシリン・テイコプラニン）へ
31 の感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
32 併用療法も含めた対応が必要となる。膿瘍を伴う感染症や CRBSI 等抗菌薬のみでの
33 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
34
35

シリン感性 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²¹。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 による血流感染症（感染性心内膜炎症例を除く）への単剤治療の例を表 2 にまとめた。*E. faecalis* や VanC 型 VRE はアンピシリン感性のことが多い。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^{2,16}。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^{2,19,22}（補遺 p.6 参照）。リネゾリドは添付文書上、*E. faecium* 感染症に適応があるが、静菌的な活性、重篤かつ頻度の高い副反応、耐性誘導、他剤に比した治療失敗率の高さ等の観点から第一選択になり難い^{19,23}。菌血症や感染性心内膜炎に対しては、他剤が無効もしくは薬剤耐性や副反応等で使用できない場合にのみ使用を検討する。

表 2. VRE による血流感染症の単剤治療の例（感染性心内膜炎症例を除く）^{2,16,19,22,16,19}

感性のパターン	例	薬剤と正常腎機能の場合の用法用量 (例)	重要な副作用
1. アンピシリン感性	<i>E. faecalis</i> 、VanC 型 (<i>E. gallinarum</i> 、 <i>E. casseliflavus</i>)	アンピシリン点滴静注 1 回 2 g 4-6 時間毎 [¶]	—
2. アンピシリン耐性かつ テイコプラニン感性	VanB 型 <i>E. faecium</i>	テイコプラニン点滴静注 [¶] 体重毎の用量設定かつローディング 投与必要。	腎機能障害、テイコプラニン過敏症、第 8 脳神経障害、血球減少等
3. アンピシリン耐性かつ テイコプラニン耐性	VanA 型 <i>E. faecium</i>	ダプトマイシン点滴静注 1 回 8-12 mg/kg 24 時間毎 [¶] 30 分かけて	筋毒性が認められることがあるので、CK 値を定期的にモニターする。好酸球性肺臓炎を生じることがあるので、呼吸器症状、低酸素血症や胸部異常影出現に留意する。
		リネゾリド点滴静注 (ダプトマイシンの代替薬) 1 回 600 mg 12 時間毎 30 分-2 時間かけて	血球減少・神経障害（視神経障害を含む）・乳酸アシドーシス等を生じることがある。

[¶] 表内は海外用量を含むため、国内添付文書での適応症や用量に関しては補遺 p.6-7 参照

(3) 腸内細菌目細菌

(i) 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌目細菌

疫学と臨床的特徴

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (Extended-spectrum β -lactamase : ESBL) は、通常、ペニシリン系、第 1-3 世代セファロスポリン系、モノバクタム系抗菌薬は分解できるものの、セファマイシン系やカルバペネム系抗菌薬は分解できず、クラブラン酸等の β -ラクタマーゼ阻害薬によって阻害される特徴を持つ酵素である²⁶。以前は TEM 型・SHV 型 ESBL を産生する肺炎桿菌が主であったが、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²⁷。JANIS の 2023 年のデータでは、全国の医療機関の入院患者におけるセフトキシム耐性の大腸菌と肺炎桿菌の割合は各々 27%、13.7% であり、セフトキシム耐性菌の多くが 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^{エラー! 参照元が見つかりません。}。また、外来検体においても大腸菌の 17.6% はセフトキシム耐性であり^{エラー! 参照元が見つかりません。}、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、さらに肺炎や皮膚軟部組織感染症の原因菌ともなりえる。感染リスク因子には過去 1 年以内の抗菌薬使用歴、長期療養型等の施設滞在歴、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) 等があるが³⁰⁻³²、市中での感染リスク等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、大腸菌及び肺炎桿菌、*Klebsiella oxytoca*、*P. mirabilis* であるが^{エラー! 参照元が見つかりません。}、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やアズトレオナムのスクリーニング基準を満たした株において ESBL の阻害剤を用いた確認試験が推奨される³⁴。CTX-M 型など一部の ESBL 遺伝子は遺伝子検査機器でも同定可能である。

治療方針

ESBL 産生菌が喀痰・ドレーン先端等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³⁵。ESBL 産生菌による感染症の場合、特に重症例・免疫不全者等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³⁶、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.8 参照）。経口抗菌薬に関しては、特に大腸菌では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、薬剤感受性検査の結果、感性が確認された場合のみ使用する。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^{37,38}、ESBL 産生菌に対する有効性のエビデンスとしては十分とは言えず、現状では積極的な使用は推奨されない。また、タゾバクタム/セフトロザン、レバクタム/イミペネム/シラスタチン、アビバクタム/セフトジジム、セフィデロコルはいずれも ESBL への活性は有するものの、ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症に関しては既存薬で十分有効性の見込まれる薬剤があり、適正使用の観点からはこれらの薬剤を ESBL 産生腸内細菌目細菌のみの感染症に優先的に用いることは推奨されない⁴²。

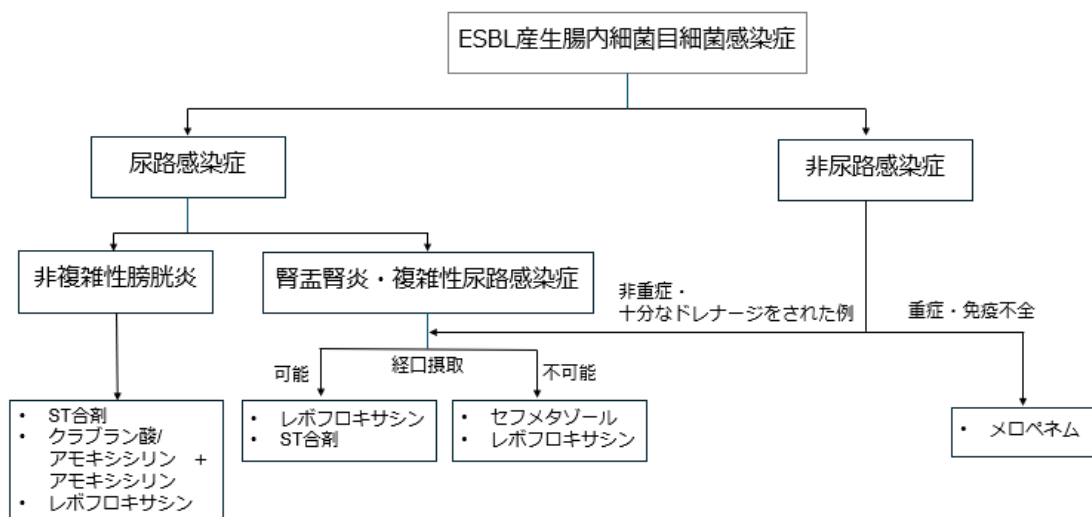


図 1. ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症治療のフローチャート

1 表 3. ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症治療例薬の用法用量例³⁹⁻⁴²

点滴静注	
メロペナム点滴静注 1 回 1 g 8 時間毎 セフメタゾール点滴静注 1 回 1 g 8 時間毎 レボフロキサシン点滴静注 1 回 500-750 mg、24 時間毎 ^{¶50} 点滴時間 500 mg の場合は 1 時間 FDA の添付文書では 750 mg の場合 90 分以上かけてと記載	
内服	
非複雑性膀胱炎	スルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤) 2 錠 (トリメトプリム [80 mg/錠] と して 160 mg) /回、1 日 2 回経口投与 クラバン酸/アモキシシリン (250 mg) 1 錠/回 + アモキシシリン (250 mg) 1 錠/回、 1 日 3 回経口投与 ⁴⁹ レボフロキサシン 500-750 mg/回、1 日 1 回経口投与 ^{¶50}
腎盂腎炎・ 複雑性 UTI・ その他の感染症 (肺炎・腹腔内 感染症等)	レボフロキサシン 500-750 mg/回、1 日 1 回経口投与 ^{¶50} ST 合剤 2-4 錠/回 (トリメトプリム [80 mg/錠] として 4-6 mg/kg/回)、1 日 2 回経口投与 ^{¶51}

- 2 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。
- 3 B. アミノグリコシド系抗菌薬は腎機能正常であれば、非複雑性膀胱炎 (単回投与)、や腎盂腎炎・複雑性 UTI に
- 4 対し選択肢になりうる (AmpC 産生腸内細菌目細菌の項参照)。
- 5 C. レボフロキサシン、ST 合剤、クラバン酸/アモキシシリンは耐性である可能性あり、必ず感性を確認してから
- 6 使用する。ST 合剤に関しては点滴静注での投与も可能 (AmpC 産生腸内細菌目細菌の項参照)。
- 7 D. クラバン酸/アモキシシリンに関しては、MIC が 8 µg/mL 以下であった場合に ESBL 産生大腸菌による膀胱
- 8 炎への高い有効性 (93%) を示すデータがある (表 3 の用量で 5-7 日間投与)⁴⁹。一方で、IDSA のガイダンス
- 9 ⁴²では、大腸菌による膀胱炎に対する RCT⁴³ (アモキシシリン/クラバン酸 500 mg/125 mg、1 日 2 回を 3 日
- 10 間)での有効性 (58%) が十分でなく、シプロフロキサシンより低かったことや ESBL 産生腸内細菌目細菌に
- 11 おける非複雑性膀胱炎への有効性の確固たるデータがないことから、積極的に推奨しないスタンスとなってい
- 12 る。このため使用時には慎重な経過観察を行う。
- 13 D. セフメタゾールはシミュレーションデータでは 1 g 6 時間ごとの投与で 1 g 8 時間ごとの投与より PK/PD ブレ
- 14 イクポイント (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)が高くなるた
- 15 め、セフメタゾールの MIC が 8 µg/mL 以上の ESBL 産生腸内細菌目細菌の感染例で非 UTI の症例などでは臨
- 16 床的状況も鑑み使用を検討してもよい³⁹。なお、大腸菌のセフメタゾールの MIC が 16 µg/mL 以上の場合、セ
- 17 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るため、注意を要する⁴⁴。
- 18 E. セフメタゾールに代わり、フロモキシセフも使用可能だがヒトでの ESBL 産生菌治療に関する用法用量に関する
- 19 データがセフメタゾール⁴⁰より少ない。フロモキシセフ使用時はシミュレーションデータに基づき点滴静注 1 回
- 20 1g 6 時間毎が推奨される³⁹。
- 21 F. 治療期間は原疾患とその経過に応じて決定する。

22 ¶ 表内は海外用量を含むため、国内添付文書での適応症や用量に関しては補遺 p.8 参照

(ii) AmpC β-ラクタマーゼ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* 等がある。

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性があったとしても、同剤で治療中に AmpC を過剰産生することで耐性化し、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⁵²であり、また耐性化する（つまり、微生物学的な治療失敗）ことが即ち、臨床的に治療に失敗するということの意味するわけではない⁵³。第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に曝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⁵⁴で、それ以外の菌種では、相対的にリスクが低いか、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肺炎桿菌、*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（殆どない大腸菌等の菌種でも、プラスミドなどを介して、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性を示す。

微生物学的診断

プラスミド性 AmpC 産生大腸菌及び肺炎桿菌、*K. oxytoca*、*P. mirabilis* 等の菌種では、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に非感性を示した場合、ESBL との鑑別が必要になる。ESBL 産生の場合、セファマイシン系やオキサセフェム系抗菌薬に高感性を示す一方で、プラスミド性 AmpC では多くの場合、低感性～非感性を示す。スクリーニング陽性株に対しては、表現型等による確認検査を行う（補遺 p.9 参照）。

治療方針

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おり⁵⁵、現時点での第一選択薬となる。但し、染色体性 AmpC 産生菌において、セフェピムの MIC が感性域（ $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ ）にない場合には、ESBL 産生菌の可能性があり、確認検査で ESBL 産生菌と判定された場合には、セフェピムは選択肢とならない（補遺 p.9-10 参照）。

第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に関しては、染色体性 AmpC 産生菌感染症において、セフェピムやカルバペネム系抗菌薬による治療と比較して死亡率が上昇することを示した研究はない⁴⁵⁻⁴⁸。一方で、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬では、研究ごとに様々に定義される“臨床的治療失敗”が増加する可能性が、特に過剰産生のリスクが高い *E. cloacae*, *K. aerogenes*, *C. freundii* が原因菌の症例を中心に指摘されている^{45,48}。従って、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬は、症例を限定して使用すべきであり、特に AmpC 過剰産生のリスクが高い *E. cloacae*, *K. aerogenes*, *C. freundii* が原因菌の場合、膀胱炎等軽症の尿路感染症を除いて、治療に用いることは推奨されない。それ以外の *S. marcescens*, *M. morganii*, *P. rettgeri*, *H. alvei* 等が原因菌の場合、原則的に感性が確認できれば治療の選択肢として検討できるが、菌量が多いことが予測される場合や、ドレナージやカテーテルの抜去などによる感染巣のコントロールが困難な場合には、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。

タゾバクタム/ピペラシリンは、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬よりも治療中の耐性化率に関するデータ^{57,58}も他剤と比較した臨床研究も限られている。AmpC 産生菌菌血症においてメロペネムと比較した RCT⁵⁶では、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。タゾバクタム/ピペラシリンで死亡率が上昇することを示した観察研究はない^{59,60}が、染色体性 AmpC 産生菌菌血症において、セフェピムや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“臨床的治療失敗”のリスクが上昇する可能性が指摘されているため^{59,45}、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。

セフトロザン/タゾバクタム、レレバクタム/イミペネム/シラスタチン、セフトラジジム/アビバクタム、セフィデロコルはいずれも AmpC への活性は有するものの、AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症に関しては既存薬で十分有効性が見込まれる薬剤があり、適正使用の観点からはこれらの薬剤を AmpC 産生腸内細菌目細菌のみの感染症に優先的に用いることは推奨されない⁴²。

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⁶¹。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。

1

表 4. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例⁴²

抗菌薬名	推奨投与量	菌種 A ^{***}	菌種 B ^{***}
セフトリアキソン	点滴静注 1 回 1-2 g 12-24 時間毎	×	△
セフェピム (MIC≤2 µg/mL あるいは、 MIC 4-8 µg/mL=SDD でかつ ESBL の可能性が否定されている場合)	点滴静注 1 回 1-2 g 8 時間毎 ¶ ^{62,63}	○	○
タゾバクタム/ ピペラシリン	点滴静注 1 回 4.5 g 6 時間毎 ¶ ⁵⁶	△	△
メロペネム	点滴静注 1 回 1 g 8 時間毎	○	○
レボフロキサシン	点滴静注/経口投与 1 回 500-750 mg 24 時間毎 ¶ ^{51,64} 点滴時間 500 mg の場合は 1 時間 FDA の添付文書では 750 mg の場合 90 分以上かけてと記載	○	○
ST 合剤	<u>膀胱炎（経口投与）</u> ： 2 錠/回（トリメトプリム [80 mg/錠] として 160 mg/回）、 1 日 2 回 <u>その他の感染症</u> ： ＜経口投与＞ 2-4 錠/回（トリメトプリム [80 mg/錠] として 4-6 mg/kg/回）、1 日 2 回 ¶ ⁵¹ ＜点滴静注＞ 2-4 アンプル（トリメトプリム [80 mg/アンプル] として 4-6 mg/kg/回）を 12 時間毎 ¶	○	○
アミカシン	<u>膀胱炎</u> ： 15 mg/kg/回 単回点滴静注 <u>その他の感染症</u> ： 初回 20 mg/kg で点滴静注後、 TDM（peak/ MIC 8-10、トラフ値<5 µg/mL） ⁴²	○	○

2 * 留意点を含む詳細は補遺 p.10-13 参照

3 *** 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* 等）、菌種 B：
4 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*,
5 *M. morganii*, *P. rettgeri*, *H. alvei* 等）

6 ¶ 表内は海外用量を含むため、国内添付文書での適応症や用量に関しては補遺 p.10-13 参照

7

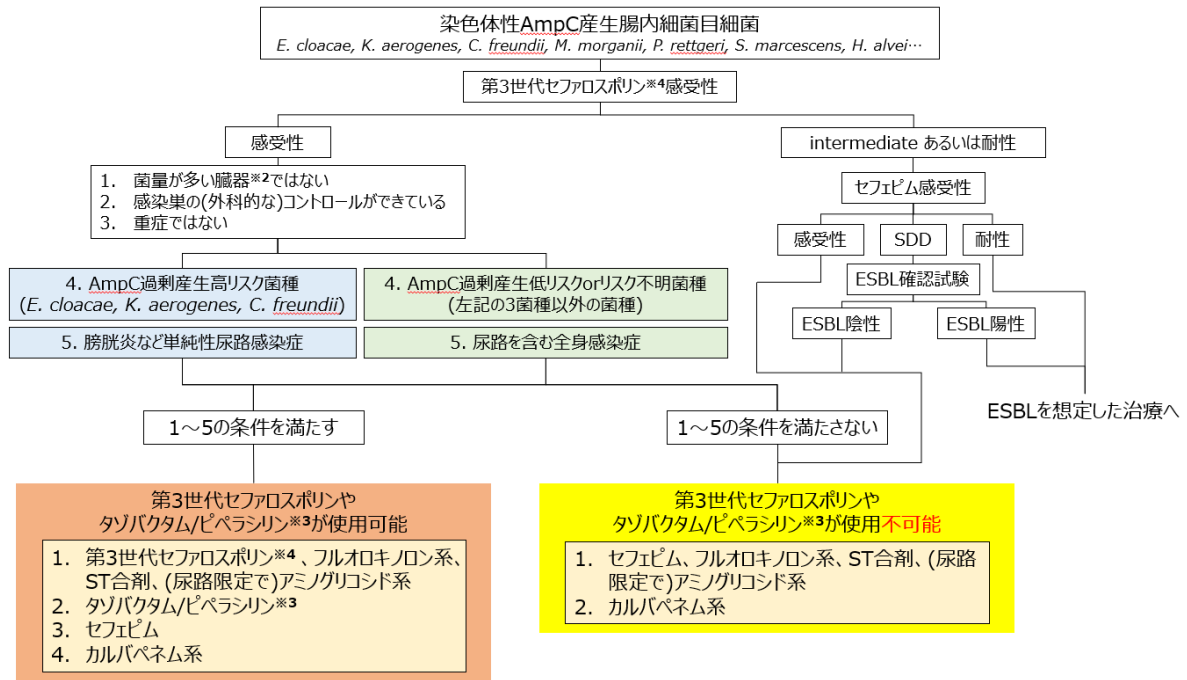


図 2. 染色体性 AmpC 産生菌の標的治療フローチャート※1

※1: この図は原則的に薬剤感受性が判明し、表中に記載されている薬剤への感受性が確認されていることを前提としている。

※2: 心内膜炎や髄膜炎、ドレナージ不可の膿瘍/胆道感染など

※3: 第3世代セファロスポリンと比較すると、タゾバクタム/ピペラシリンの治療中耐性化リスクはやや低い。特に複数菌による感染(例: 腹腔内)で感染巣のコントロールができていない場合、あるいは他剤で有害事象(例: セフェピム脳症)を認める場合に治療選択肢となる。

※4: 第3世代セファロスポリンとはセフトリアキソン、セフォタキシム、セフトラジムのいずれかを指す。治療に利用する場合、感受性が確認されている限り適正使用の観点からセフトラジムよりその他の2剤(セフトリアキソン、セフォタキシム)が優先される。

1 (iii) CRE (カルバペネム耐性腸内細菌目細菌)

2 疫学の概要と臨床的特徴

3 カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*: CRE)
4 感染症は 5 類全数届出疾患である⁶⁵。日本では、2025 年 4 月 7 日以降、感染症法の
5 届出基準からイミペネム及びセフトラゾール耐性が削除されて、メロペネム非感性
6 あるいは CPE であることが確認された株へと変更された⁶⁶ (詳細は補遺 p.16 参照)。
7 なお、2025 年 4 月 6 日までの (イミペネム及びセフトラゾール耐性を含む) 旧基準
8 に基づいて届け出られる CRE のうちの約 15-18%がカルバペネマーゼ産生腸内細菌
9 目細菌 (carbapenemase-producing *Enterobacterales*: CPE) であり、残りの 80%以
10 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-
11 carbapenemase-producing *Enterobacterales*: non-CP-CRE) である。カルバペネマ
12 ーゼにはいくつかの酵素型があり、国内で分離頻度が高いのは、IMP 型 (CPE 全体
13 の 80-90%)、次いで NDM 型 (CPE 全体の 5-15%) であり⁶⁷、これらはいずれもメ
14 タロ-β-ラクタマーゼ (metallo-β-lactamase: MBL) に分類される。つまり、国内で
15 分離される CPE の $\geq 95\%$ が MBL 産生菌ということになる。一方、海外で分離頻度
16 が高い酵素型としては VIM 型 (MBL の一酵素型)、KPC 型、OXA-48-like 型等があり
17 ⁶⁷、国内ではこれらの酵素型は年間数例分離されるにすぎない。一方で CPE が全て
18 CRE とは限らず、日本で分離される CPE の 11.5%が現行の届出基準を満たさないこ
19 とが報告されている⁶⁸。CRE 獲得 (定着/感染いずれも含む) のリスク因子は補遺
20 p.14 参照。

21 CRE 感染症において、最も頻度が高い感染臓器は UTI であり、菌血症、呼吸器感
22 染症と次ぐ⁶⁹。国内の CPE を含む CRE 感染症での死亡率は～
23 15%程度^{69,86,90}と、他国と比較して死亡率が低い傾向がある^{70,88}。

25 微生物学的診断

26 CRE 感染症において、カルバペネマーゼ産生とカルバペネム耐性のどちら (ある
27 いはいずれも) が予後と相関するのか、CPE と non-CP-CRE で予後が異なるのかど
28 うかという議論に関してはまだ結論がついていない⁷¹。さらに、日本で分離される
29 IMP 型の中で最も頻度が高い IMP-1 型の約 13.3%がメロペネムに、次いで頻度が高
30 い IMP-6 型はほぼ全例がイミペネムに感性を示すことが報告されているが⁶⁸、これ
31 らのカルバペネム感性 CPE 感染症をカルバペネム系抗菌薬で治療した場合にどのよ
32 うな予後が得られるのかはまだ分かっておらず⁷¹、治療中に耐性化して治療に失敗
33 する可能性が懸念される⁷²。したがって、カルバペネム感性株であったとしても可
34 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
35 ニング基準としてはメロペネムの MIC ≥ 0.25 µg/mL が推奨される⁷³。スクリーニング

基準を満たした株に対しては mCIM、あるいは Carba NP 法で確認検査を行う^{エラール参照}。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 と eCIM を組み合わせて 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（PCR、マイクロアレイ法）を用いて具体的な酵素型を判定する（図 1）。

治療方針

① 総論

CRE 感染症で治療に難渋する最大の理由は、カルバペネムを含めた既存の β -ラクタム系抗菌薬に広範な耐性を示すために、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等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 β -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ためである。そのために、米国では 2015 年以降、アビバクタム/セフトジジムやバボバクタム/メロペネム（国内未承認薬）、レレバクタム/イミペネム/シラスタチン、セフィデロコル等、いずれも米国で最も頻度の高いカルバペネマーゼである KPC 型に対して活性を有する複数の新規 β -ラクタム系抗菌薬が開発されて市場に導入され、重症例を中心に利用されてきた背景がある。実際、新規 β -ラクタム系抗菌薬の一部（特にアビバクタム/セフトジジム）では、CPE を含む CRE による重症感染症において、これらの既存薬による最善の治療（best available therapy : BAT）よりも予後が改善することが示されている（詳細は補遺 p.15-16 参照）⁷⁴⁻⁷⁶。

一方で、フルオロキノロン系や ST 合剤等の非 β -ラクタム系抗菌薬への感性が確認された場合、特に軽症あるいは尿路感染症例では、カルバペネム感性腸内細菌目細菌による感染症と同様、治療に利用可能である。既に、腸内細菌目細菌菌血症⁶⁴、あるいは ESBL/AmpC 産生腸内細菌目細菌菌血症⁶¹では、特に非重症例において、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。

CRE による重症感染症において、新規 β -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.14-15 参照）⁷⁷。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ない⁷⁸。なお、日本の CPE を含む CRE 感染症は大半が単剤で治療されており^{69,79}、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。一方で、新規 β -ラクタム系抗

菌薬（特にアビバクタム/セフトジジム）を利用する場合には、併用療法の有用性は示されておらず⁸⁰、現時点では単剤治療が支持されている⁴²。

まとめると、CRE 感染症では、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 合剤等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、非尿路感染症の特に重症例で新規 β-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⁸¹。但し、一旦状態が安定した後は、有害事象のリスクを考慮して単剤治療への変更を検討する。

② 日本における CPE 感染症での治療戦略（図 3）

欧州臨床微生物・感染症学会（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（以下、「ESCMID ガイドライン」）⁸¹ 及び米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America: IDSA）による多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイダンス（以下、IDSA ガイダンス）⁴² のいずれも、IMP 型を含む MBL 型 CPE 感染症では、アビバクタム/セフトジジムとアズトレオナムの併用療法、あるいはセフィデロコル単剤治療を推奨している。実際、日本で分離される IMP 型の 99.2% はセフィデロコル感性である⁸²。また、アビバクタム/セフトジジムとアズトレオナムの併用療法は、IMP 型と同じ MBL 型に属する NDM 型あるいは VIM 型 CPE 感染症において、ポリミキシン系を軸とした治療と比して予後を改善することが示されている⁸³。一方でセフィデロコルに関しては、MBL 型 CPE 感染症における既存薬との比較データは殆どない⁸⁵。MBL 型 CPE 感染症においてアビバクタム/セフトジジムとアズトレオナムの併用療法とセフィデロコルを直接比較した研究はまだない⁸⁴ ため、どちらを優先すべきかに関しては結論が出ていない（詳細は補遺 p.15-16 参照）。

なお、セフィデロコルは、MBL 型 CPE 感染症において、現存する唯一の単剤で治療可能な β-ラクタム系抗菌薬であり、その活性を MBL 型 CPE に対して温存するために、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⁶⁸ と（米国で主流の）KPC 型や NDM 型^{88,89} を、抗菌薬感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る^{69,90}。実際の治療経験でも最も頻度の高い選択肢となっており^{86,87}、前述のようにこれらの抗菌薬による治療の結果として、死亡率は～15%程度に収まっている^{69,86,90}。

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.16 参照のこと。non-CP-CRE 感染症でも CPE 感染症と同様、感性が確認できているかぎりフルオロキノロン系や ST 合剤、(尿路感染症に限れば) アミノグリコシド系といった非 β-ラクタム系抗菌薬を治療に利用することができる。実際、日本で分離される non-CP-CRE の約 90%でこれらの非 β-ラクタム系抗菌薬いずれかへの感性が保たれている⁹¹。加えて、CPE 感染症との相違点として、現在の届出基準を満たす CRE のなかで最も頻度が高い感性パターンである、イミペネムにのみ非感性でメロペネムには感性を示す non-CP-CRE 株による感染症では、(特に軽症例や尿路感染症において) 高用量・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⁴²。

なお、日本で分離される non-CP-CRE に対する新規 β-ラクタム系抗菌薬の感性は、アビバクタム/セフトジジムやセフィデロコル (≧95%)、次いでレレバクタム/イミペネム/シラスタチン (=約 70%) の順で高く⁸²、重症例や他の抗菌薬が利用できない(例: イミペネムにもメロペネムにも非感性) 症例では、これらの新規 β-ラクタム系抗菌薬が治療選択肢となる。

1

表 5. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例⁴²

抗菌薬名	推奨投与量（肝腎機能正常者）	In vitro での活性	
		Non-CP-CRE	CPE（IMP 型を想定）
レボフロキサシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
ST 合剤	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
アミカシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
コリスチン ^{※※※}	点滴静注 初回 900 万単位（300 mg に相当）を負荷投与後、1 回 450 万単位（150 mg に相当）12 時間毎投与 ⁹³ 30 分以上かけて点滴静注 [¶]	○	○
チゲサイクリン ^{※※}	点滴静注 初回 100-200 mg 単回投与後、1 回 50-100 mg 12 時間毎 ^{¶94} 30-60 分かけて ⁹⁵	○	○
メロペネム（イミペネム/シラスタチン非感性でもメロペネムに感性の場合）	<u>膀胱炎</u> ： 点滴静注 1 回 1 g 8 時間毎（1 回あたり 30 分かけて投与） <u>その他の感染症</u> ： 点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 ^{¶96,97} （1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討）	△	×
レレバクタム/イミペネム/シラスタチン	点滴静注 1 回 1.25 g 6 時間毎（1 回あたり 30 分かけて投与）	○	×
アズトレオナム	点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎（1 回あたり 3 時間かけて投与） ^{¶98}	×	△
セフィデロコル	点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎（1 回あたり 3 時間かけて投与） CCr $\geq$ 120 mL/min の患者では 1 回 2 g 6 時間毎（1 回あたり 3 時間かけて投与）に増量	○	○
アビバクタム/セフトアジジム	点滴静注 1 回 2.5 g 8 時間毎（1 回あたり 3 時間かけて投与） ^{PMID : 33618353}	○	×
アビバクタム/セフトアジジムとアズトレオナムの併用療法	アビバクタム/セフトアジジム 1 回 2.5 g 8 時間毎（1 回あたり 3 時間かけて投与）とアズトレオナム 1 回 2 g 8 時間毎（1 回あたり 3 時間かけて投与）を（Y 字管や複数ルート、中心静脈の複数ルーメンなどを用いて）同時投与	○	○

2

※ 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.16-19 参照

3

※※ チゲサイクリン及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^{99,100}

4

5

※※※コリスチンの投与により低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。（添付文書参照）

6

7

¶ 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.16-19 参照

8

9

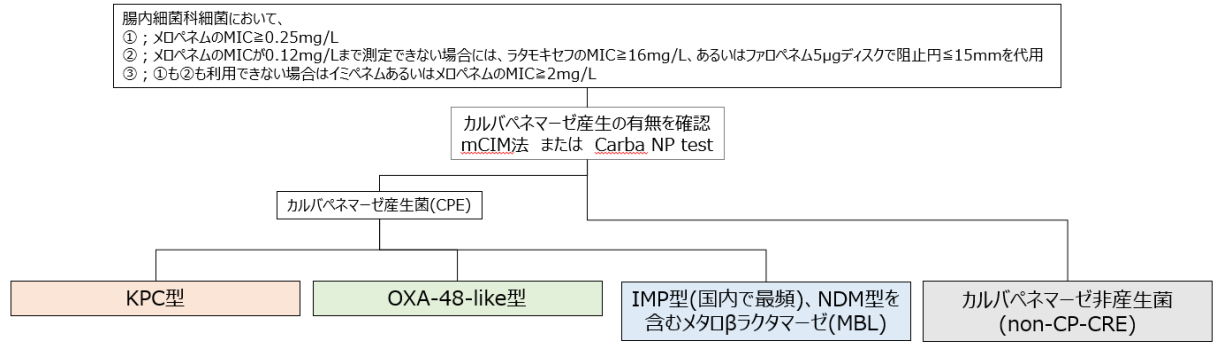
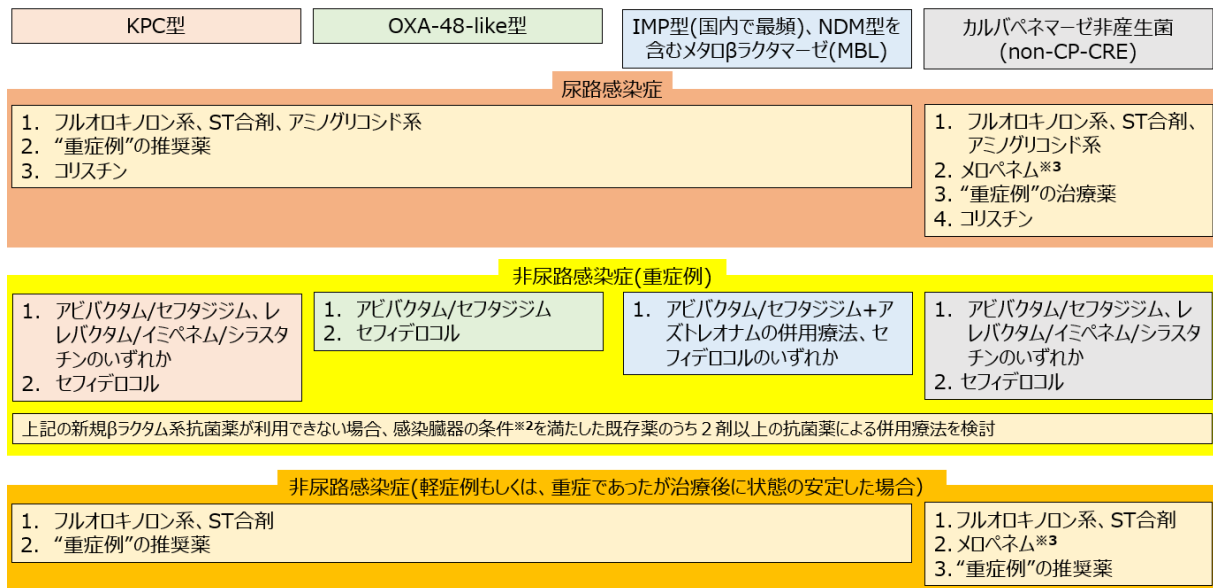


図 3. CRE の診断フローチャート



※1：この表は原則的に感受性検査が判明し表の薬剤への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

	尿路	肺	腹腔内	血流	皮膚軟部組織
フルオロキノロン系	○	○	○	○	○
ST 合剤	○	○	○	○	○
アミノグリコシド系※ ⁵	○	×	△	△	△
チゲサイクリン※ ⁴	△	△	○	△	○
ホスホマイシン(静注)	△	×	×	×	×
コリスチン※ ⁵	○	×～△	△	△	△
メロペネム※ ⁶ (MIC $\leq$ 8 μ g/mL)	△	△	△	△	△

×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は単剤治療を避けることが望ましい。

※3：イミペネム非感性/メロペネム感性の場合には、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：特に肺炎や血流感染で用いる場合には倍量(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：メロペネム非感性であってもメロペネムのMICが $\leq$ 8 μ g/mLの場合には、高用量、長時間投与法でのメロペネムを併用療法の1剤として検討可能。

図 4. CRE の標的治療フローチャート※¹

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 6. 非尿路感染症の重症例と非重症例の判断の目安 ¹⁰¹⁻¹⁰⁵

○ 血行動態が安定化している
<例> □ 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 □ 頻脈（130 回/分以上）や頻呼吸（25 回/分以上）がない □ SpO₂ 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 FiO₂ 40%相当以上の酸素投与が必要ではない □ 収縮期血圧が 90 mmHg 以上（もしくは[普段の収縮期血圧-40 mmHg]以上） □ 18 時間以上の無尿状態ではない、もしくは 0.5 mL/kg/時 以上の尿量がある □ 皮膚・口唇・舌のチアノーゼ皮膚の蒼白、斑状皮疹がない □ 「圧迫にて退色しない皮疹」がない
○ 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）
<例> □ 好中球減少症（<500 /μL） □ AIDS 確定例（CD4<200 mm³もしくは AIDS 指標疾患あり） □ ステロイド使用（プレドニゾン 20 mg と同等量/日以上を 2 週間以上） □ 6 か月以内の抗がん剤治療 □ 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、メトトレキサート等） □ 1 年以内の造血幹細胞移植 □ 固形臓器移植 □ 先天性免疫不全
○ ソースコントロールができている
<例> □ 感染した人工物やカテーテル・デバイスの除去、感染性液体貯留のドレナージ、感染した尿路・胆道の閉塞の解除等

(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¹⁰⁶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.20-21 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：β-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 resistant *P. aeruginosa*: DTR-PA）という概念が提唱されている¹⁰⁷。DTR-PA は、（新薬を除く）全 β-ラクタム系抗菌薬とフルオロキノロン系抗菌薬に非感性を示す緑膿菌株、と定義される。つまり、DTR-PA 感染症では、既存薬の中ではアミノグリコシド系、ポリミキシン系抗菌薬しか活性のある抗菌薬がない、ということになる。この臨床に即した DTR-PA の概念は、海外の耐性菌治療のガイダンスやガイドラインでも広く採用されている^{42,81}。

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）耐性緑膿菌の中で、カルバペネマーゼ産生株は 5%未満にすぎず¹⁰⁸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.20-21 参照）。IMP 型に関してはメロペネムに高度耐性を示す¹⁰⁹ため、CPE のようにカルバペネム感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 や Carba NP 法^{エラー! 参照元が見つかりません。}、あるいは CIMTris 法¹¹⁰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、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、断りのない限り、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 β-ラクタム系抗菌薬のいずれかに感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）感性の確認された β-ラクタム系抗菌薬を選択できる⁴²。但し、MDRP 感染症でも、感染巣

1 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 β -ラクタ
2 ム系抗菌薬も治療選択肢となる。

3 より治療選択肢に困るのは、DTR-PA 感染症である。この場合、既存薬では、UTI
4 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
5 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、米国で承
6 認された新規 β -ラクタム系抗菌薬の中で、特にタゾバクタム/セフトロザンは耐性緑
7 膿菌感染症における臨床実績が豊富であり、MDRP 感染症において、アミノグリコ
8 シド系抗菌薬やコリスチンを中心とした BAT と比較して、臨床転帰が改善し腎障害
9 の頻度は低下することが複数の観察研究で示されている^{111,112}。一方でそれ以外の新
10 規 β -ラクタム系抗菌薬の耐性緑膿菌感染症での臨床実績はまだ限られている（詳細
11 は補遺 p.20-21 参照）。

12 また、MDRP や DTR-PA 感染症を対象として新規 β -ラクタム系抗菌薬同士を比較
13 した臨床研究に関しては、タゾバクタム/セフトロザンとアビバクタム/セフトラジジム
14 を比較した観察研究がいくつかある¹¹⁷⁻¹²¹が、いずれにおいても死亡率に差はない。
15 その他の臨床転帰に関しては、過去最大規模の観察研究においてタゾバクタム/セフ
16 トロザンで臨床的治癒率が高かったことが報告されている¹¹⁷。微生物学的転帰、特
17 に耐性出現率に関しては研究ごとに結果が割れており、タゾバクタム/セフトロザン
18 で低い¹²⁰とするものもあれば、逆にアビバクタム/セフトラジジムで低い¹¹⁸とするも
19 のもある。

20 現時点では、新規 β -ラクタム系抗菌薬間での比較試験が不足していること、BAT
21 との比較試験で死亡率の低下が示されており、かつ臨床経験が最も豊富であること、
22 市販の検査機器で薬剤感受性が測定可能なことを理由として、DTR-PA 感染症におい
23 てはタゾバクタム/セフトロザンが第一選択薬となる。但し、タゾバクタム/セフトロ
24 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
25 る¹¹³。タゾバクタム/セフトロザン使用後の耐性化が確認されている DTR-PA 症例で
26 は極力、その他の新規 β -ラクタム系抗菌薬の感性を確認することが望ましいが、残
27 念ながら現時点で感受性検査の利用可能性が限定的である。タゾバクタム/セフトロ
28 ザンに耐性化した場合、アビバクタム/セフトラジジムは交叉耐性のリスクが高い¹¹⁴た
29 め、タゾバクタム/セフトロザン曝露後に耐性化し、その他の新規 β -ラクタム系抗菌
30 薬の薬剤感受性検査ができない場合には、レレバクタム/イミペネム/シラスタチンか
31 セフィデロコルを選択するのが賢明である。但し、セフィデロコルはその他の新規
32 β -ラクタム系抗菌薬と異なり、重症カルバペネム耐性グラム陰性桿菌を対象として
33 BAT と比較した第 3 相試験内のサブ解析で、カルバペネム耐性緑膿菌感染症におい
34 て BAT 群と比較して死亡率の低下を認めず¹¹⁶、さらには MBL 産生菌感染症におい

1 て現存する唯一の単剤で治療可能な β -ラクタム系抗菌薬であるため、他剤が利用で
2 きる場合にはセフィデロコルの使用は極力控えるべきである。

3 なお、これらの新規 β -ラクタム系抗菌薬を利用する場合には、単剤治療よりも併
4 用療法が優れているというエビデンスはなく^{112,115}、併用療法は推奨されない。

5 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
6 くが IMP 型の MBL 産生株である¹⁰⁸ため、非 β -ラクタム系抗菌薬であるフルオロキ
7 ノロン系やアミノグリコシド系抗菌薬と共にセフィデロコルが治療選択肢となる¹²²。
8 MBL 型 CPE で治療選択肢となった、アビバクタム/セフトジジムとアズトレオナム
9 の併用療法は、MBL 産生緑膿菌では治療選択肢とはならない点に注意する（詳細は
10 補遺 p.20-21 参照）。

11

1

表 7. カルバペネム耐性緑膿菌感染症の治療例 ⁴²

抗菌薬分類	抗薬名	推奨投与量
既存のβ-ラクタム系	セフトジジム	点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 ^{¶123} 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 ¹²⁴
	セフェピム	点滴静注 1 回 1-2 g 8 時間毎 ^{¶125} 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 ¹²⁵
	ピペラシリン	点滴静注 1 回 4 g 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 ¹²⁶
	タゾバクタム/ ピペラシリン	点滴静注 1 回 4.5 g 6 時間毎 [¶] 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 ^{126,127}
	アズトレオナム	点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 ^{128¶} 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 ^{129,130}
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 400 mg 12 時間毎 点滴静注 1 時間かけて投与 あるいは、1 回 500 mg 12 時間毎 経口投与 ^{¶51,52} その他の感染症： 1 回 400 mg 8 時間毎 点滴静注 1 時間かけて投与 あるいは、1 回 500-750 mg 12 時間毎 経口投与 ^{¶51,52}
新規β-ラクタム系	タゾバクタム/ セフトロザン	膀胱炎： 点滴静注 1 回 1.5 g 8 時間毎 その他の感染症：点滴静注 1 回 1.5-3 g 8 時間毎 (1 回あたり 1 時間かけて投与) 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 ¹³¹
	レレバクタム/ イミペネム/ シラスタチン	点滴静注 1 回 1.25 g 6 時間毎 (1 回あたり 30 分かけて投与)
	アビバクタム/セフ タジジム	点滴静注 1 回 2.5 g 8 時間毎 (1 回あたり 3 時間かけて投与)
	セフィデロコル	点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 (1 回あたり 3 時間かけて投与) CCr ≥ 120 mL/min の患者では 1 回 2 g 6 時間毎 (1 回あたり 3 時間か けて投与) に増量
アミノグリコシド系	アミカシン	AmpC β-ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌の項を参照
	トブラマイシン ^{11,42}	膀胱炎： 5 mg/kg/回 単回点滴静注 その他の感染症：初回 7 mg/kg で点滴静注後、peak/MIC 8-10、 トラフ値 < 1 μg/mL になるよう調整
	ゲンタマイシン ^{11,42}	膀胱炎： 5 mg/kg/回 単回点滴静注 その他の感染症：初回 7 mg/kg で点滴静注後、peak/MIC 8-10、 トラフ値 < 1 μg/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

2

[¶]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.22-24 表 6 参照

3

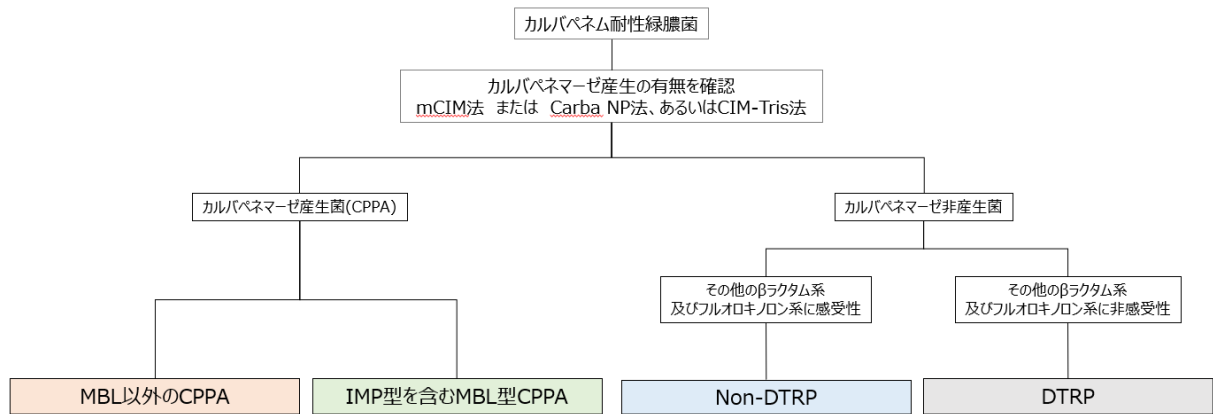


図 5. カルバペネム耐性緑膿菌の診断フローチャート

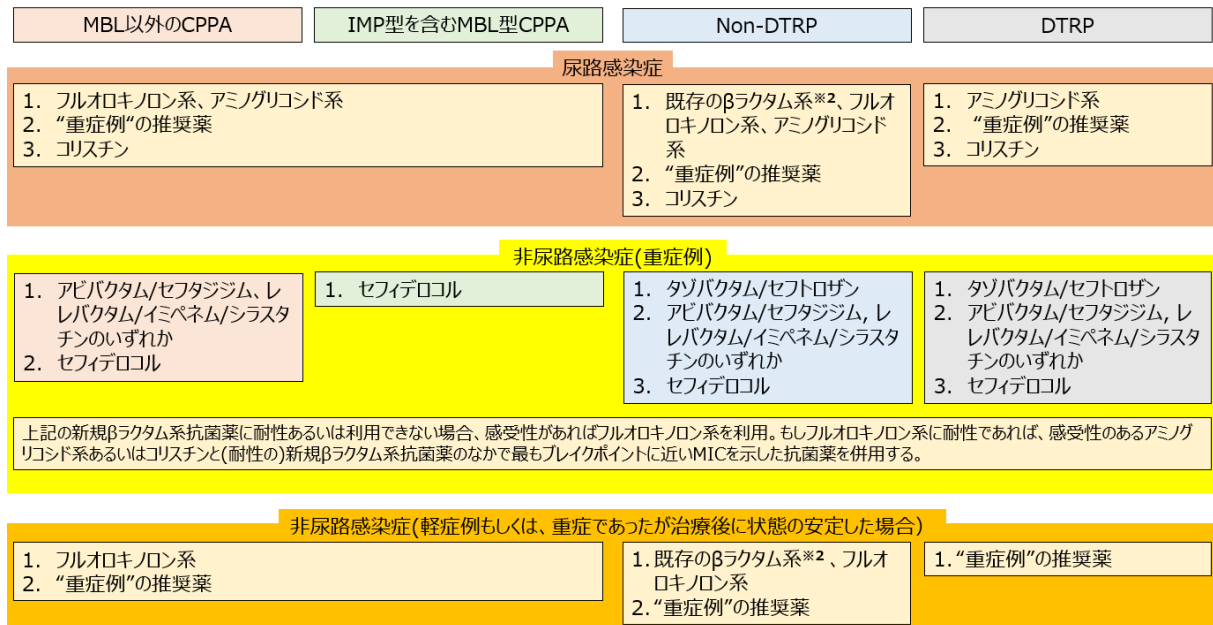


図 6. CRPA の標的治療フローチャート※1

※1: この表は原則的に薬剤感受性が判明し、表に記載されている薬剤への感性が確認されていることを前提としている。

※2: 既存のβ-ラクタム系とは、セフトラジウム、セフェピム、ピペラシリン、タゾバクタム/ピペラシリン、アズトレオナム、あるいは(感性の温存されている)カルバペネム系を指す。

略語;

CRPA: Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

CPPA: Carbapenemase-producing *P. aeruginosa*

MDRP: Multidrug-resistant *P. aeruginosa*

DTR-PA: Difficult-to-treat resistant *P. aeruginosa*

(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菌

疫学の概要と臨床的特徴

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が¹⁴¹、感染症法での耐性と判定される MIC のカットオフ基準と、世界的によく参照される米国臨床検査標準委員会（Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI）の定める基準が異なる点には注意を要する（詳細は補遺）。

アシネトバクター属菌は小型で通常ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌であり、土壌や河川水等の環境に広く存在する¹³²。病院環境でも長期に生存可能で、長期間にわたる院内伝播の原因となる。アシネトバクター属菌の中でもヒトの感染症の原因となるのは主に *Acinetobacter baumannii* complex（以降 *A. baumannii*）である¹³²。*A. baumannii* は院内肺炎、血流感染症や創傷感染症等の原因となり、臨床的に特に問題となるのは院内肺炎、中でも VAP である^{132,133}。アシネトバクター属菌による感染症のリスク因子として、高齢、重篤な基礎疾患の存在、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、長期入院、抗菌薬曝露等もリスクとなる¹³⁴。オーストラリアやオセアニア、中国や台湾、タイ等の温暖・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¹³⁵、日本での報告は限られる¹³⁶。

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（詳細は補遺 p.25 参照）、世界的に薬剤耐性化が問題となっている¹³²。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なかで、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（<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1> に差し替え）。ただし、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¹³⁷。JANIS（Japan Nosocomial Infections Surveillance：院内感染対策サーベイランス事業）による 2023 年データでは、検出されたアシネトバクター属菌のメロペネム非感性率は 1.6%、MDRA の分離された医療機関の割合は 0.5%であった（https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2023/3/1/ken_Open_Report_202300.pdf に差し替え）。近年では海外で医療曝露があった症例を介して多剤耐性アシネトバクター属菌（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、一部の医療機関でのアウトブレイクにつながっている^{18,138,139}。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¹⁴⁰。

微生物学的診断

頻用される生化学的な同定法では菌種レベルの分類は困難で、報告された菌種名が必ずしもその菌種とは限らない。近年普及してきた質量分析法（マトリックス支援レーザー脱離イオン化法-飛行時間型質量分析法：MALDI-TOF MS）による菌種同定は高精度で同定が可能であると報告されている（PMID: 26198329, PMID: 33837878）。

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（詳細は補遺 p.30-31 参照）（PMID: 19996144, PMID: 24696435, PMID: 35311529）。カルバペネマーゼの検出においては、腸内細菌目細菌で頻用されるmCIMの感度が低く使用が勧められず、CIMTrisなどのアシネトバクター属に適した変法が考案されている（PMID: 28954898, PMID: 37671882）。

治療方針

アシネトバクター属菌は院内肺炎、中でも人工呼吸器関連肺炎が主な侵襲性感染症である^{132,133}。また、CRBSIやフォーカス不明の菌血症の原因となる¹⁴²。血液や髄液などの無菌検体から検出された場合は治療の適応であるが、呼吸器検体や創部検体など無菌検体以外では定着である可能性が高いため¹⁴³、これらの検体から分離された場合には、感染症の原因となっているかを評価する²（PMID: 39555919を追加）。感染か定着かの判断は、症状・バイタルサイン・身体所見の変化、支持療法の需要増大（人工呼吸器設定や昇圧剤など）、CRPやプロカルシトニンなどのバイオマーカーの推移、画像評価の変化などを総合して行う（PMID: 39555919）。人工物感染における人工物抜去やCRBSIにおけるカテーテル抜去等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、β-ラクタム系抗菌薬が治療の第一選択である^{2,133}。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^{133,144}。セフェピムなど第4世代セファロスポリン系、セフトジジムやタゾバクタム/ピペラシリンも感性であれば使用が可能である¹⁴⁷。さらに、β-ラクタマーゼ阻害薬として知られるスルバクタムが活性を有し¹⁴⁵、感性である場合、治療の選択肢と考えられている^{144,146}（PMID: 39108079, PMID: 39555919を追加）。アレルギーなどの要因でβ-ラクタム系抗菌薬が使用できない場合、薬剤感受性があれば、フルオロキノロン系抗菌薬（シプロフロキサシンもしくはレボフロキサシン）やテトラサイクリン系抗菌薬（ミノサイクリンもしくはチゲ

サイクリン) が治療の選択肢となる。さらに、尿路感染症の場合、アミノグリコシド系も選択肢となる。

IDSA ガイダンスでは、スルバクタム/デュロバクタム (国内未承認薬) とカルバペネム系抗菌薬の併用が第一選択として挙げられているが、執筆時点で日本では未承認である (PMID: 39108079)。日本で使用可能な薬剤としては、スルバクタム/アンピシリンと、ミノサイクリン・セフィデロコル・ポリミキシン B いずれか一剤との併用療法が CRAB の代替抗菌薬として挙げられている (PMID: 39108079)。ただし、日本ではポリミキシン B が局所投与もしくは経口投与のみの適応となっており (https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00071080)、静注製剤として使用できない。ESCMID ガイドラインでも重症例ではスルバクタムを含む抗菌薬とアミノグリコシド・ポリミキシン (コリスチン)・チゲサイクリンの併用が推奨されている (文献 81: ESCMID ガイドライン)。ただし、IDSA の推奨ではスルバクタム/アンピシリンの 1 日量で 27g (スルバクタムとして 9g) と、国内添付文書の記載 (最大 1 日量 12 g) を大幅に上回る投与量 (高用量) が推奨されている (PMID: 39108079)。一方、スルバクタム感性株 ($MIC \leq 4 \mu g/mL$) であれば、スルバクタム/アンピシリンの標準的な用法用量である 3g 6 時間毎で十分な血中濃度が維持できると示唆され (PMID: 39031073)、非重症の尿路感染症などでは通常量での使用を提案する総説もある (PMID: 30914347)。ただ、薬剤感受性検査の不確実性が指摘されており (詳細は補遺を参照) (PMID: 29244131)、IDSA ガイダンスではスルバクタム/アンピシリンを高用量で使用することを推奨している (PMID: 39108079)。

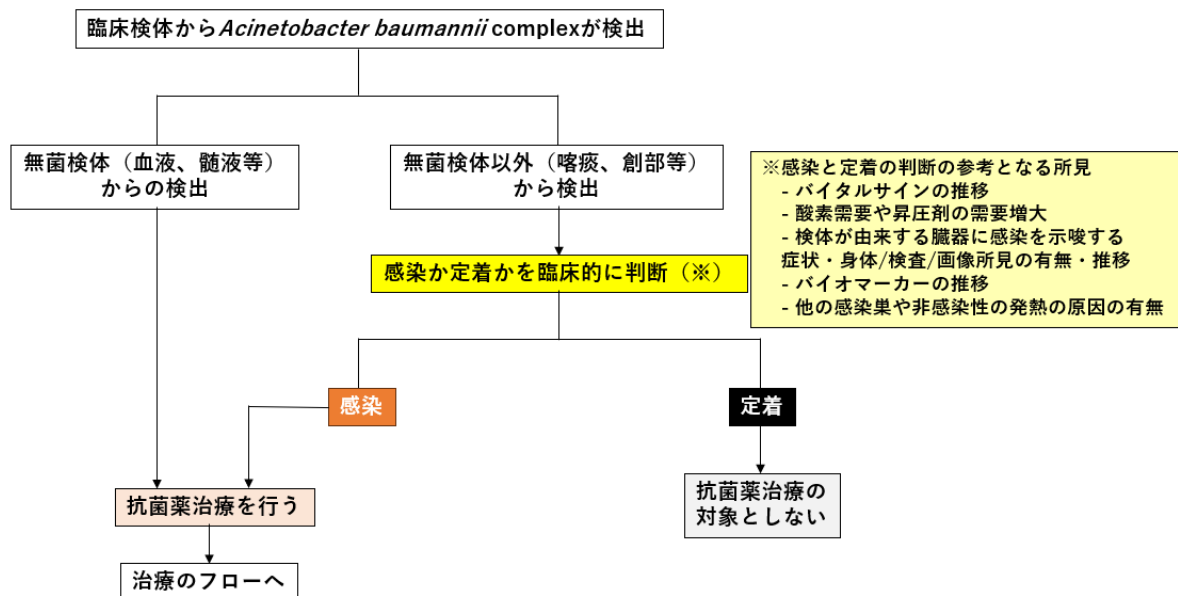
CRAB に感性を示しうる薬剤として、先述のスルバクタム以外に、テトラサイクリン (グリシルサイクリン) 系抗菌薬であるミノサイクリン・チゲサイクリンやコリスチン、セフィデロコルが挙げられるが^{148,149} (PMID: 39555919 を追加)、臨床効果に懸念があり、単剤での治療は最新の IDSA ガイダンスでは推奨されておらず、前述のスルバクタムを含むレジメンの併用薬として位置付けられている (PMID: 39108079)。また、ESCMID ガイドラインにおいてセフィデロコルは、その臨床データの乏しさから条件付きで使用を推奨しないとされている (文献 81: ESCMID ガイドライン)。こうした状況から、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。治療薬に関する既存のエビデンスの詳細は補遺 p.26 参照。

1 表 8. アシネトバクテリウム属菌に対する抗菌薬の主な選択肢と注意点⁴²

薬剤名	1 回投与量	投与間隔	注意点
メロペネム	1-2 g [¶]	点滴静注 8 時間毎	□ 1 回 2 g を 1 日 3 回/日での投与は添付文書では化膿性髄膜炎の場合にのみ適応 □ バルプロ酸との併用は禁忌
セフェピム	2 g ^{¶62}	点滴静注 8-12 時間毎	□ 添付文書上最大 4 g/日 □ 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
スルバクタム/ アンピシリン	3-9 g (スルバクタム：1-3 g) ^{¶156-159}	点滴静注 6 時間毎	□ IDSA ガイダンスでは 1 日投与量 27 g (9g 8 時間毎 1 回 4 時間かけて、もしくは 24 時間持続投与) と記載されている一方、1 日投与量 12 g でもスルバクタム感性株であれば十分な血中濃度を維持できるとする報告もある (詳細は本文を参照) ・添付文書上最大 12 g/日
ミノサイクリン	200 mg [¶]	点滴静注 12 時間毎	□ 特に中等症・重症・治療反応性の悪い例等では併用療法としての使用が推奨を考慮する □ 日本では初回のみ 200 mg に増量して投与可能 □ 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 □ 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。 □ IDSA ガイダンスでは 200 mg 12 時間毎を推奨しているが、添付文書上の最大投与量を超える。
チゲサイクリン	CRE の項参照	—	□ 併用療法としての使用が推奨 □ IDSA はミノサイクリンを優先することを推奨
コリスチン	CRE の項参照	—	(ア) 併用療法としての使用が推奨

2 [¶]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.26-27 参照

3 ※添付文書の適応菌種にアシネトバクテリウム属菌が含まれているのは、セフェピム、ミノサイクリン注、チゲサイクリン、コリスチンである。

4
5
67
8
9図 7. *Acinetobacter baumannii* complex 検出時の評価

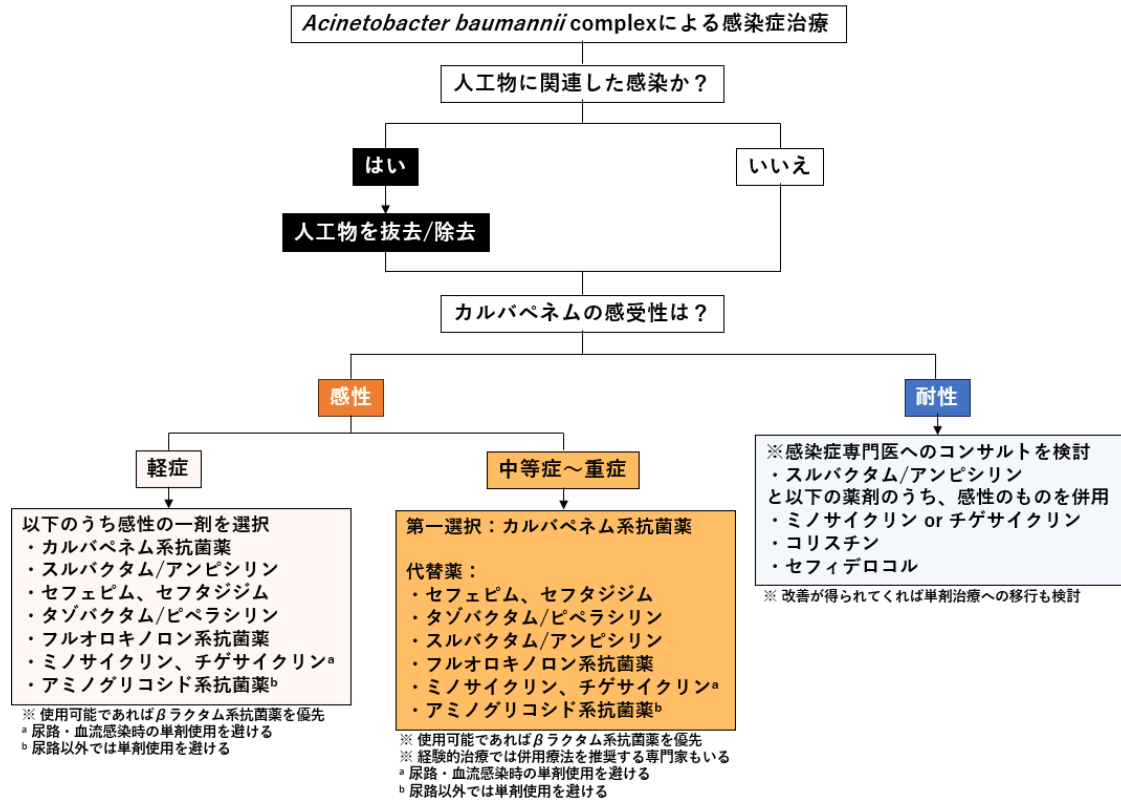


図 8. *Acinetobacter baumannii* complex に対する治療

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

2 疫学の概要と臨床的特徴

3 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
4 のグラム陰性桿菌である^{160,161}。病院内外の栄養に乏しい水生環境で生存可能で、プ
5 ラスチックにも付着しバイオフィルムを形成する¹⁶⁰。そのため、静脈カニューレを
6 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、シンク等の院内環
7 境から検出される¹⁶⁰。

8 *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
9 ^{161,162}。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
10 病態として知られている^{163,164}。その他、眼内炎、心内膜炎、髄膜炎、皮膚軟部組織
11 感染症、インプラント関連感染症等幅広い感染症の原因として報告がある¹⁶⁰。

12 *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
13 も造血幹細胞移植レシピエント)・嚢胞性線維症・HIV 感染症といった基礎疾患、静
14 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
15 テルの使用、ICU 入室、人工呼吸器使用、免疫抑制治療等の要因が挙げられる¹⁶⁰。

16 日本で利用可能な薬剤感受性検査について米国臨床検査標準協会 (Clinical and
17 Laboratory Standards Institute : CLSI) では、ST 合剤・レボフロキサシン・ミノサ
18 イクリン・セフィデロコルにおける MIC の判定基準を定めており<sup>エラー! 参照元が見つかりませ
19 ん。</sup>、一方、ヨーロッパ抗菌薬感受性試験法検討委員会 (European Committee on
20 Antimicrobial Susceptibility Testing : EUCAST) では ST 合剤のみ MIC の判定基準を
21 定めている (詳細は補遺 p.27-28 参照)¹⁶⁵。また、CLSI 及び EUCAST はコリスチン
22 とチゲサイクリンに対するブレイクポイント¹⁷² (薬剤感受性検査結果から、抗菌薬
23 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¹⁶⁵。また、ミノサイ
24 クリンの感性のブレイクポイントは MIC ≤ 1 µg/mL であり、腸内細菌目細菌のブレイ
25 クポイントとは異なることに注意が必要である (CLSI M100 Ed35)³³。

27 治療方針

28 *S. maltophilia* は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
29 ¹⁶²。特に呼吸器には定着しやすく、特に ICU 入室が長い患者や抗菌薬曝露 (特にカ
30 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、
31 無菌検体以外の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
32 どうかを評価する¹⁶²。CRBSI におけるカテーテルの抜去等の感染巣のソースコント
33 ロールを行う^{155,166}。

34 *S. maltophilia* は様々な系統の抗菌薬に対して内因性の耐性機構を備えており (詳
35 細は補遺 p.27-28 参照)、抗菌薬の選択肢が限られる。また、抗菌薬治療について、

レジメン間の有効性を比較した RCT はない。使用経験の豊富さと感性が保たれていることから ST 合剤が第一選択とされ、広く使用されてきた^{42,167}。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であり^{168,169}、さらに近年、ST 合剤の PK/PD データにも懸念があることが複数報告された (PMID: 26999818, PMID: 15629227, PMID: 35007135, PMID: 36101486)。ST 合剤以外の治療薬の選択肢として、ミノサイクリン、レボフロキサシンなどのフルオロキノロン系抗菌薬、セフィデロコル、およびアビバクタム/セフトジジムとアズトレオナムの併用療法が挙げられる (それぞれの薬剤におけるエビデンスは補遺を参照) (PMID: 37846568)。しかし、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^{169,170}、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¹⁴⁹、という懸念がそれぞれある。また、近年承認されたセフィデロコルは in vitro で非常に高い感性率を誇るが (PMID: 28630181, PMID: 39392554)、有効性の根拠となる臨床データは非常に乏しい。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¹⁷¹、2024 年度版の IDSA ガイダンスでは、ST 合剤、ミノサイクリン、レボフロキサシン、セフィデロコルのうち感性を示す 2 剤の併用療法を初期治療として推奨している (PMID: 39108079)。また、代替レジメンとして、アビバクタム/セフトジジムとアズトレオナムの併用を推奨しているが、こちらも根拠となる臨床データは乏しい (PMID: 39108079)。なお、セフトジジムは、内因性に複数の β -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⁴²。

表 9. *Stenotrophomonas maltophilia* に対する抗菌薬の主な選択肢⁴²

薬剤名	投与法
ST 合剤 (点滴)	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項参照¶
レボフロキサシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項参照¶
ミノサイクリン	<i>Acinetobacter</i> 属の項参照¶
チゲサイクリン	CRE の項参照¶
セフィデロコル	CRE の項参照
アズトレオナム	カルバペネム耐性緑膿菌の項参照¶
アビバクタム/セフトジジム	CRE の項参照¶

※添付文書上の適応菌種に *S. maltophilia* が含まれているのは、ミノサイクリン注とセフィデロコルのみ

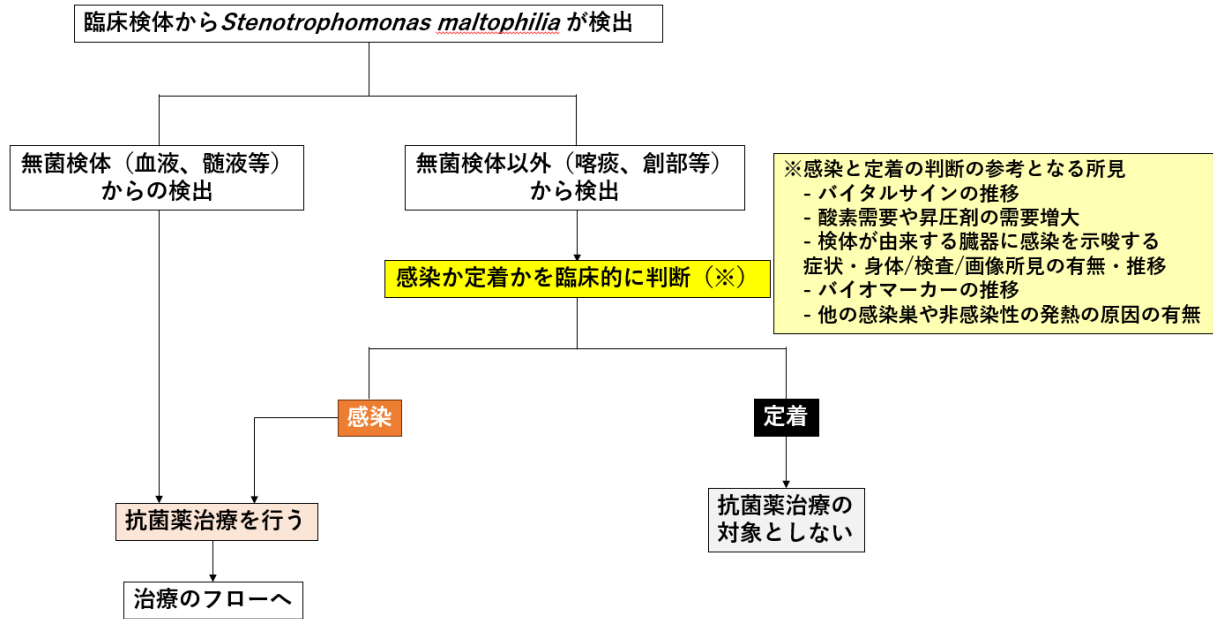


図 9. *Stenotrophomonas maltophilia* 検出時の評価

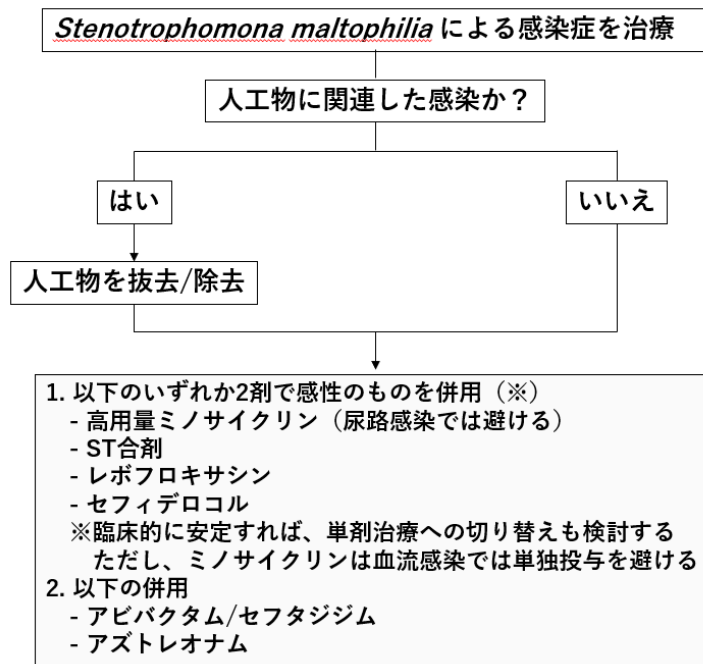


図 10. *Stenotrophomonas maltophilia* に対する治療

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

2 疫学の概要と臨床的特徴

3 *Clostridioides difficile* (以下 *C. difficile*) は、偏性嫌気性のグラム陽性桿菌である。
4 芽胞を形成することで熱や放射線、乾燥、高圧処理、薬剤等に抵抗性を示し、院内
5 環境で長期間生存可能で、院内感染対策上重要である (PMID: 25875259)。
6 *C. difficile* による感染症 (*C. difficile* infection : CDI) は、代表的な医療関連感染症で
7 あり、米国で 2015 年に行われた横断的調査では、主要な医療関連感染症の中で CDI
8 が最も多かったと報告されている (PMID: 30380384)。2020 年に報告されたシステ
9 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
10 数であると報告されている¹⁷⁴。日本で行われた多施設の前向き研究では、7.4 件
11 /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¹⁷⁵。

12 腸管細菌叢の破綻が生じることで *C. difficile* は増殖・定着する。さらに、腸管内で
13 の毒素産生が病態に大きく関与しており、トキシン A・トキシン B がその中心であ
14 る (PMID: 34837014)。トキシン A/B はほぼ共通した機序で病原性を発揮し、腸管
15 上皮細胞の細胞骨格やタイトジャンクションを破壊、炎症性サイトカインおよびア
16 ポトーシスを誘導、結果として腸管上皮バリアの更なる破綻をもたらす (PMID:
17 34837014)。近年、binary toxin と呼ばれる第 3 の毒素も病態に関与していることが
18 わかってきた。毒素非産生株は CDI の原因とならず、トキシン A/B を持たず binary
19 toxin のみで CDI を起こす症例もあるが、頻度はまれである (PMID: 25755885)。一
20 方、毒素産生株が検出されても無症候性保菌であることも多く、特に乳児では無症
21 候性保菌の頻度が高い (PMID: 29540433)。主に北米では特定の菌のクローンが重
22 症感染の原因となっており、特にリボタイプ 027 に分類される 027/BI/NAP1 株が高
23 い死亡率と関連していると報告されている (PMID: 16182895, PMID: 38524230)。
24 日本ではリボタイプ 027 の分離頻度はまれである (PMID: 20449624)。CDI は主に
25 入院患者に生じる下痢症として発症する。便性状は典型的には水様便で、特徴的な
26 臭気を呈し、血便となることはまれである (PMID: 38421181)。1 日数回の下痢のみ
27 を呈する症例が多いが、20-30%の症例では随伴症状として発熱や腹痛を伴い
28 (PMID: 37327874, PMID: 38421181)。重症例ではイレウス、中毒性巨大結腸症、腸
29 管穿孔や敗血症など致死的な合併症を生じうる。また、菌血症や腹腔内感染など腸
30 管外の感染症の原因となることもあるが、頻度は 0.17%とまれである (PMID:
31 23771984)。

32
33 CDIの多くは抗菌薬投与中もしくは投与終了後まもなく発症するが、過去3か月以
34 内の抗菌薬曝露がリスクになることが報告されており¹⁷⁹、外来での下痢症でも過去
35 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

こりうることが知られている¹⁸⁰。諸外国では市中感染の CDI が問題となっているが (PMID: 32242357)、国内における市中感染 CDI の疫学は不明である (文献 178)。

抗菌薬曝露以外の発症リスクとして、年齢、入院歴と長い入院期間、抗がん剤治療歴、消化管手術歴、経腸栄養使用 (特に幽門後方栄養)、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、炎症性腸疾患、固形臓器移植などが報告されており、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 (PMID: 37042243 追加)¹⁸¹。

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^{178,182,184}。適切な治療後でも 30% 程度が再発することが報告されており、初感染後の再発は 10-20%、再発例の再発 (再々発) は 40-65% に及ぶ¹⁸⁵⁻¹⁸⁸。国内ガイドラインでは、再発のリスク因子には以下のようなものが挙げられている¹⁷⁸：高齢 (65 歳以上)、抗菌薬の使用、重篤な基礎疾患の存在、CDI の既往、PPI の使用、医療関連 CDI (発症前 3 か月以内の入院歴)。

微生物学的診断

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¹⁷⁷。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等では回数に固執する必要はないと推奨している¹⁷⁸。院内で新規の下痢を見た時には、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。

トキシンと GDH 抗原を同時に検出するキット、核酸増幅検査 (Nucleic Acid Amplification Test: NAAT) 又は便培養が国内では利用可能である。GDH (グルタミン酸脱水素酵素) 抗原陽性は *C. difficile* の存在を示唆する。施設によって利用可能なものが異なるが、トキシンと GDH を同時検出できるキットをベースにトキシン陰性・GDH 陽性の時には NAAT 又は便培養を行うアルゴリズムが提唱されている (CDI 診断のフローを参照)^{178,182}。GDH 抗原が陽性で NAAT が陰性の場合、CDI の可能性は低く、別の原因を検索する。一方、NAAT が陽性であるがトキシンが陰性である場合、(1) CDI だがトキシン産生が少ない、(2) トキシン検査の偽陰性、(3) 毒素産生 CD 株の保菌、の 3 パターンが考えられる。無症候でも NAAT が陽性となる場合が多くみられ、過剰な治療につながっていることも指摘されている¹⁸³。そのため、下痢、イレウスや中毒性巨大結腸症などの CDI を疑う症候を伴わない患者には

検査を行わないことを推奨するが、検査を実施して NAAT 陽性・トキシン陰性となった場合も原則治療の対象としない。一方、下痢症状など CDI に合致する症候がある場合、他の原因も検索した上で、CDI が原因と考えやすい場合には治療を考慮する。

また、陰性であった場合の再検査（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）、治療終了後の検査は推奨されない。転院時等に治療後の患者に検査を求めないことを推奨する。

治療方針

まず、使用中の抗菌薬があれば、終了可能なものは終了する。

抗菌薬の中止のみで改善する症例もあるが、多くは *C. difficile* に対する治療が行われる。まず、諸外国のデータでは 2000 年以降に実施された RCT を含めたメタアナリシスでメトロニダゾールは治癒率・再燃率でバンコマイシンより劣ると報告された（文献 184）。また、フィダキソマイシンとバンコマイシンの比較では、治癒率の差はないが、再発率でみるとフィダキソマイシンの方が低い¹⁸⁹。そのため、米国（IDSA/SHEA）および欧州（ESCMID）のガイドラインではフィダキソマイシンが第一選択として推奨されている（文献 182、184）。一方、国内のガイドラインでは 2018 年に実施した 5 つの RCT に対するメタアナリシスの結果から（PMID: 30170735）、非重症例ではメトロニダゾールを推奨し、重症例ではバンコマイシンを推奨している（文献 178）。これら薬剤間では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^{189,190}。なお、国内ガイドラインでは 2 回以上の再発例を難治例と定義している（標準治療期間終了後も下痢が改善しない例も難治例と定義される）¹⁷⁸。CDI の治療は通常経口で投与されるが、中毒性巨大結腸症やイレウスのある場合、内服不能の患者で何らかの原因で胃管を含めた経口投与経路の確保できない場合は、メトロニダゾール静注製剤やバンコマイシン散の経肛門投与を検討する（文献 182、184）。

表 10. CDI の重症度の評価例^{178,182,184}

ガイドライン	重症	劇症
IDSA/米国病院疫学学会	WBC>15,000 cells/mL、又は、血清 Cre≥1.5 mg/dL	血圧低下、ショック、イレウス又は中毒性巨大結腸症
ヨーロッパ感染症学会	WBC>15,000 cells/mL 又は血清 Cre がベースラインより>50%、又は、体温>38.5℃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	

1

表 11. CDI の治療例 178,182,184

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
非重症・非劇症例（初回）			
メトロニダゾール	500 mg	8 時間毎	10 日間
バンコマイシン	125 mg	6 時間毎	10 日間
フィダキソマイシン	200 mg	12 時間毎	10 日間
非重症・非劇症例（初回再発）			
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.29-30 参照）		
非重症・非劇症例（再々発、難治例）			
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.29-30 参照）		
重症例			
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		
劇症例			
バンコマイシン+ メトロニダゾール	バンコマイシン経口投与 1 回 500 mg 6 時間毎+メトロニダゾール点滴静注 1 回 500 mg 8 時間毎（20 分以上かけて点滴静注） 10-14 日間		
フィダキソマイシン	初回と同じ		

2 ※ 留意点を含む詳細は補遺 p.29-30 参照

3

4 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）
5 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
6 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
7 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
8 慮する場合には、感染症専門医へ相談することが望ましい。プロバイオティクスに
9 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
10 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
11 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
12 ある¹⁹¹。抗菌薬の終了が困難な時の CDI の治療については補遺 p.29-30 参照に記し
13 た。

14

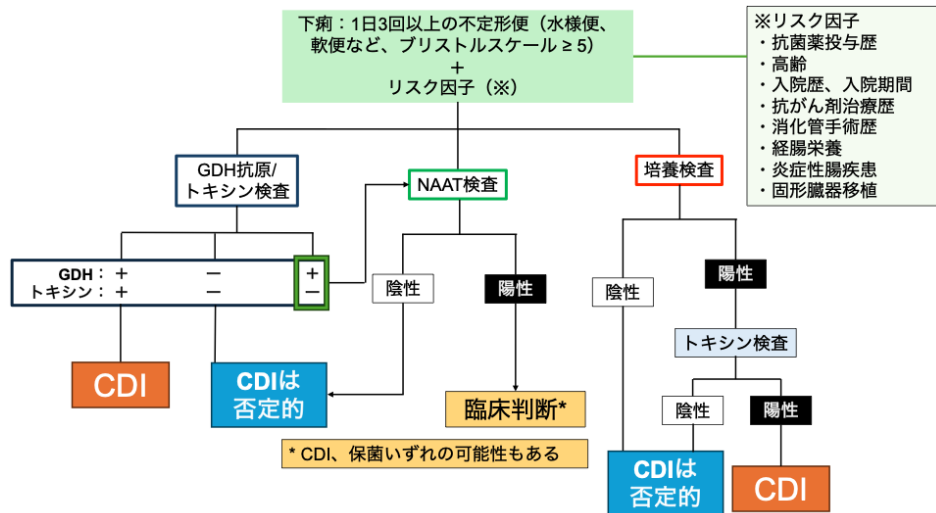


図 11. CDI の診断のフローの例

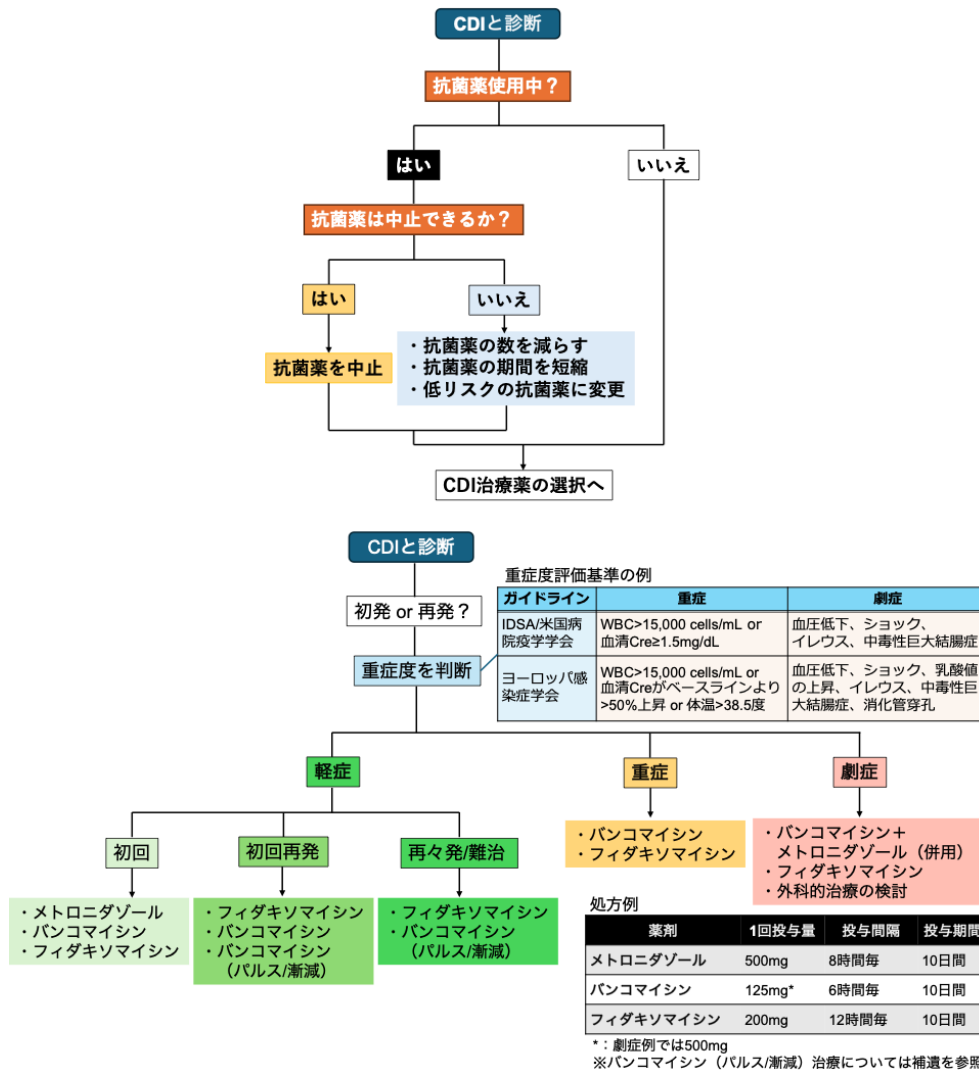


図 12. CDI 治療のフローの例

1 (7) カンジダ属菌

2 疫学の概要と臨床的特徴

3 世界では年間約 650 万人が侵襲性真菌感染症を罹患し、このうち 380 万人（約
4 60%）が亡くなっている¹。このうち、侵襲性カンジダ症は 156 万人を占め、侵襲性
5 アスペルギルス症の 211 万人に次いで多い。カンジダ血症や深在性カンジダ症ある
6 いはいずれも認める侵襲性カンジダ症の死亡率は、63.6%と不良である²⁰⁵。侵襲性
7 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²⁰⁶。

8 カンジダの主要 5 菌種は *Candida albicans*、*Candida glabrata*、*Candida tropicalis*、
9 *Candida parapsilosis*、*Candida krusei* で、*C. glabrata* と *C. krusei* のアゾール耐性、
10 *C. parapsilosis* のカンディン自然耐性やバイオフィーム形成による CRBSI が問題
11 となっている²⁰⁶⁻²⁰⁸。また、*C. glabrata* については FKS 遺伝子変異によるカンディ
12 ン耐性の増加が世界各地で報告されており²⁰⁹⁻²¹¹、国内からの報告²¹²でも 32.6%で
13 カスポファンギン、4.7%でミカファンギンに耐性、4.7%に多剤耐性を示した。国内
14 で 2009 年に初めて耳道検体から検出された *Candida auris* は、その後世界各地で検
15 出されるようになり、生化学性状を基にした同定検査機器では同定困難であること、
16 アゾール耐性（87～100%）だけでなく、ポリエンに対しても耐性（8～35%）であ
17 ること、死亡率が 29～62%と予後不良であることが問題となっている^{209-211,213-215}。

18 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
19 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、
20 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
21 重等である^{207,208}。

23 微生物学的診断

24 侵襲性カンジダ症の臨床診断に参考とできる血清診断法スクリーニング検査とし
25 ては血中 β -D-グルカン（感度 65-85%、特異度 75-85%）^{212,213,216,217} やカンジダ抗原
26 （感度 79～87%、特異度 82～90%）²⁰⁸、確定診断には血液培養（感度～50%、特異
27 度不明）²⁰⁶ や FilmArray[®]血液培養パネル（bioMérieux 社）²¹⁸ がある。現在国内で使
28 用可能な β -D-グルカンの測定キットには複数のものがあるが、それぞれにカットオ
29 フ値が異なる点に留意する。陰性的中率は高い一方、抗菌薬やアルブミン投与下で
30 偽陽性になることに留意する^{219,220}。カンジダ抗原は、血液培養陰性の肝・脾・中枢
31 神経カンジダ症の検出に有用である。血液培養は陽性化までに 2-3 日間必要であるこ
32 とに加え、陽性率も低いことに留意する²⁰⁶⁻²⁰⁸。FilmArray[®]血液培養パネルは 2017
33 年 10 月に保険収載された遺伝子検査で、血液培養陽性ボトルから直接、約 1 時間程
34 度でグラム陽性菌・グラム陰性菌・酵母様真菌の菌種 24 種類を同定可能である。し

かし、先述した主要 5 菌種以外の同定はできないこと、過去の報告では十分な陽性検体数が評価されていないことに留意すべきである^{221,222}。

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（1点）、④重要敗血症（2点）の4項目（計5点）中のうち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% [実際の研究では点数を整数化せずに、カットオフ2.5点で計算]²²³。

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²⁰⁷。

- a) 予防投与的治療：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
- b) 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
- c) 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
- d) 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

抗真菌薬は、その作用機序により細胞壁合成を阻害（エキノキャンディン系）あるいは細胞膜を破壊（ポリエン系）する殺菌性抗真菌薬と細胞膜合成阻害（アゾール系）する静菌性抗真菌薬へと分類される^{207,226}。抗真菌薬の分類（表12）と投与量（表13）を以下に示す。

好中球減少のない侵襲性カンジダ症に対する殺菌性抗真菌薬と静菌性抗真菌薬の有効性を8つの無作為化比較試験1335症例で比較したメタアナリシスでは²²⁴、治療成功率（OR1.61, 95%CI 1.27-2.03, $P<0.0001$ ）、持続感染や再発（OR1.82, 95%CI 1.35-2.51, $P<0.0005$ ）はそれぞれ殺菌性抗真菌薬で有意に有効だったが、長期生存率は両群間に有意差を認めなかった（OR 0.97, 95%CI 0.77-1.21, $P=0.77$ ）。また、侵襲性カンジダ症に対するエキノキャンディン系、ポリエン系、アゾール系抗真菌薬の効果を13の無作為化比較試験3528症例で比較したメタアナリシスでは、エキノキャ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²²⁵。以上の結果を踏まえ、侵襲性カンジダ症に対しては、殺菌性作用を示すエキノキャンディン系（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^{207,226,227}、一

一般的には薬剤の副作用や耐性が比較的少ないエキノカンディン系抗真菌薬を選択することが多い。C. parapsilosis に対しては薬剤感受性結果に基づき、アゾール系やエキノカンディン系を選択する。C. glabrata と C. krusei に対してはエキノカンディン系抗真菌薬を選択する²²⁷。C. auris に対しては、エキノカンディン系を第一選択として臓器移行性の悪い神経・眼・尿路感染にはアムホテリシン B+フルシトシンを選択する^{209,210}。

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^{226,227}。

治療開始から 5-7 日間経過しカンジダ菌血症消失を確認し、全身状態が安定しており薬剤感受性が良好であれば、エキノ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^{226,227}。

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^{226,227}。

感染症科へのコンサルテーションはカンジダ血症の 30 日予後で独立した改善因子であり、可能な施設では積極的に感染症専門医へのコンサルテーションを考慮する²²⁸。

表 12. 抗真菌薬の分類

	エキノカンディン系	ポリエン系	アゾール系
主な薬剤	ミカファンギン カスポファンギン	アムホテリシン B 上記のリポソーム製剤	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

1

表 13. 各抗真菌薬の投与量

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

2

3

4

表 14. 眼内炎を伴わない侵襲性カンジダ治療薬の推奨例²²⁷

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

5

6

7

2. 引用文献

1. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022. 400(10369):2221-2248.
2. Bennett JE, et al. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier 2019.
3. Pien BC, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med*. 2010. 123(9):819-828.
4. Thwaites GE, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2011. 11(3):208-222.
5. Bai AD, et al. Management of *Staphylococcus aureus* bacteremia in adults. *CMAJ*. 2019. 191(135):E967.
6. Bai AD, et al. Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017. 23(12):900-906.
7. Government of South Australia. *Staphylococcus aureus Bacteraemia Management Clinical Guideline*. Version 2.0. 2023.
8. Coburn B, et al. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA* 2012. 308:502-511.
9. Lam JC, et al. The Golden Grapes of Wrath - *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Clinical Review. *Am J Med*. 2023. 136(1):19-26.
10. Li J, et al. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. 58(9):5117-5124.
11. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本 TDM 学会. 2022. at <https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/tdm2022.pdf>.)
12. 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.
13. Figueroa DA, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis*. 2009. 49(2):177-180.
14. 厚生労働省 バンコマイシン耐性腸球菌感染症. at <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-14-01.html>.)
15. 国立感染症研究所 感染症発生動向調査 2024 年第 52 週 (第 52 号) . at <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2024/idwr2024-52.pdf>
16. Cetinkaya Y, et al. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 2000. 13:686-707.
17. Prematunge C, 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. 37:26-35.
18. Hayakawa K, 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.

- 1 19. 日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト 第3版 2020.
- 2
- 3 20. <https://www.jscm.org/journal/full/02403/024030180.pdf>
- 4 21. Wurpts G, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to β -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 (OGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergol Select*. 2020. 4:11-43.
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10 22. 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.
- 11
- 12
- 13 23. Britt NS, et al. 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.
- 14
- 15
- 16 24. Adeolu M, et al. 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.
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21 25. 原田壮平. 薬剤耐性腸内細菌目細菌の基礎と疫学 Update. *日本臨床微生物学会雑誌*. 2021. 31(4):229-238.
- 22
- 23 26. Paterson DL, et al. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005. 18(4):657-686.
- 24
- 25 27. Castanheira M, et al. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist*. 2021. 3(3):dlab092.
- 26
- 27 28. JANIS 公開情報 院内感染対策サーベイランス 検査部門 入院検体. 2023. at https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2023/3/1/ken_Open_Report_202300.pdf
- 28
- 29 29. JANIS 公開情報 院内感染対策サーベイランス 検査部門 外来検体. 2023. at https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2023/3/1/ken_Open_Report_202300_Outpatient.pdf
- 30
- 31
- 32 30. Arcilla MS, et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017. 17(1):78-85.
- 33
- 34
- 35 31. Rodriguez-Bano J, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2010. 50(1):40-48.
- 36
- 37
- 38 32. Goodman KE, et al. A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organism. *Clin Infect Dis*. 2016. 63(7):896-903.
- 39
- 40
- 41 33. CLSI M100 Ed35 at <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
- 42
- 43 34. 一般社団法人日本臨床微生物学会 多剤耐性菌検査の手引き. 2021. at https://www.jscm.org/modules/guideline/index.php?content_id=15.
- 44
- 45 35. Nicolle LE, 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):e83-e110.
- 46

36. Armand-Lefevre L, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. 57(3):1488-1495.
37. Ishikawa K, et al. In Vitro Activity and Clinical Efficacy of Faropenem against Third-Generation Cephalosporin-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022. 66(6):e0012522.
38. Eckburg PB, et al. Oral Tebipenem Pivoxil Hydrobromide in Complicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med*. 2022. 386(14):1327-1338.
39. Hamada Y, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Dose Optimization of Cefmetazole and Flomoxef against Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales in Patients with Invasive Urinary Tract Infection Considering Renal Function. *Antibiotics (Basel)*. 2022. 11(4):456.
40. Hayakawa K, et al. Effectiveness of cefmetazole versus meropenem for invasive urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023. 67(10):e0051023.
41. 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 2023.
42. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. *Clin Infect Dis*. 2024 Aug 7:ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae403. PMID: 39108079
43. PMID: 15728165
44. Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Tanaka M, Takakura S, Ichiyama S. 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 Apr;84(4):322-327.
45. 41-1. PMID : 38527853. Maillard A, et al. Mutation Rate of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales and Treatment in Clinical Practice: A Word of Caution. *Clin Infect Dis*. 2024. 79(1):52-55.
46. 41-2. PMID : 32423104. Derrick C, et al. Multicenter, Observational Cohort Study Evaluating Third-Generation Cephalosporin Therapy for Bloodstream Infections Secondary to Enterobacter, Serratia, and Citrobacter Species. 2020. 9(5):254.
47. 41-3. PMID : 36394673. Mounier R, et al. Clinical outcome of wild-type AmpC-producing Enterobacterales infection in critically ill patients treated with β -lactams: a prospective multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2022. 12(1):107.
48. 41-4. PMID : 38317262. Petit M, et al. Antibiotic definitive treatment in ventilator associated pneumonia caused by AmpC-producing Enterobacterales in critically ill patients: a prospective multicenter observational study. *Crit Care*. 2024. 28(1):40.
49. Rodriguez-Bano J, et al. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008. 168(17):1897-1902.
50. Lo CL, et al. Fluoroquinolone therapy for bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017. 50(3):355-61.
51. Punjabi C, et al. Oral Fluoroquinolone or Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. β -lactams as Step-Down Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia: Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2019. 6(10):ofz364.
52. Tamma PD, et al. Antibacterial Resistance Leadership G. A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis*. 2019. 69(8):1446-1455.

53. 西村翔. よくわかっているようでよくわかっていない AmpC のハナシ(1). J-IDEO. 2017. 1(3):343-350.
54. Kohlmann R, et al. Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase. J Antimicrob Chemother. 2018. 73(6):1530-1536.
55. Tamma PD, et al. The use of cefepime for treating AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2013. 57(6):781-788.
56. Stewart AG, et al. Meropenem Versus Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Caused by AmpC β -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. 8(8):ofab387.
57. 49-1. PMID : 18086837. Choi SH, et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC beta-lactamase: implications for antibiotic use. Antimicrob Agents Chemother. 2008. 52(3):995-1000.
58. 49-2. PMID : 31765910. Carrié C, et al. Piperacillin-tazobactam should be preferred to third-generation cephalosporins to treat wild-type inducible AmpC-producing Enterobacterales in critically ill patients with hospital or ventilator-acquired pneumonia. J Crit Care. 2020. 56:6-11.
59. PMID : 36879495.に置き換え Lu B, et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime or carbapenems for cefoxitin-non-susceptible Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes, Citrobacter freundii, Serratia marcescens and Morganella morganii bacteraemia in immunocompromised patients. J Antimicrob Chemother. 2023. 78(4):1009-1014.
60. Cheng L, et al. Piperacillin-Tazobactam versus Other Antibacterial Agents for Treatment of Bloodstream Infections Due to AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2017. 61(6):e00276-17.
61. Meije Y, et al. Non-intravenous carbapenem-sparing antibiotics for definitive treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) or AmpC β -lactamase: A propensity score study. Int J Antimicrob Agents. 2019. 54(2):189-196.
62. Maan G, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review. J Antimicrob Chemother 2022. 77(11):2908-2921.
63. Kunz Coyne AJ, et al. High-dose Cefepime vs Carbapenems for Bacteremia Caused by Enterobacterales With Moderate to High Risk of Clinically Significant AmpC β -lactamase Production. Open Forum Infect Dis. 2023. 10(3):ofad034.
64. Tamma PD, 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.
65. 厚生労働省 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症. at <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html>.)
66. 56-1. 厚生労働省. 健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課. 5 類感染症に指定されている薬剤耐性菌感染症の検討. 第 92 回厚生科学審査会感染症部会 資料 2. 2024 年 12 月 13 日. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001352580.pdf>
67. 国立感染症研究所 カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE) 病原体サーベイランス, 2022 年 IASR Vol. 45 p129-130: 2024 年 7 月号. 2024. at <https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-iasrd/12784-533d02.html>)

- 1 68. 57-1. 追加、PMID : 38052776. Kayama S, et al. National genomic surveillance integrating
2 standardized quantitative susceptibility testing clarifies antimicrobial resistance in
3 Enterobacterales. Nat Commun. 2023. 14(1):8046.
- 4 69. Oka K, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant
5 Enterobacterales infections in Japan. J Glob Antimicrob Resist. 2022. 29:247-252.
- 6 70. PMID : 38267096 に置き換え Paniagua-García M, et al. Attributable mortality of infections
7 caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: results from a prospective, multinational
8 case-control-control matched cohorts study (EURECA). Clin Microbiol Infect. 2024.
9 30(2):223-230.
- 10 71. 西村翔. 混同しがちな CRE と CPE のハナシ(2). J-IDEO. 2019. 3(3):346-55.
- 11 72. Yano H, et al. High frequency of IMP-6 among clinical isolates of metallo- β -lactamase-
12 producing Escherichia coli in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2012. 56(8):4554-4555.
- 13 73. EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of
14 clinical and/or epidemiological importance, v2. 2017. at
15 [https://www.eucast.org/resistance_mechanisms.](https://www.eucast.org/resistance_mechanisms))
- 16 74. 63-1. PMID : 35377233. Chen Y, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the
17 Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bloodstream Infection: a Systematic
18 Review and Meta-Analysis. Microbiol Spectr. 2022. 10(2):e0260321.
- 19 75. 63-2. PMID : 32427286. Falcone M, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam
20 in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing
21 Enterobacterales. Clin Infect Dis. 2021. 72(11):1871-1878.
- 22 76. 63-3. PMID : 35939239. Lima O, et al. Ceftazidime-avibactam treatment in bacteremia
23 caused by OXA-48 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae. Eur J Clin Microbiol
24 Infect Dis. 2022. 41(9):1173-1182.
- 25 77. 西村翔. CRE の治療(4). J-IDEO. 2020. 4(4):99-105.
- 26 78. Perez F, et al. Polymyxins: To Combine or Not to Combine? Antibiotics (Basel). 2019.
27 8(2):38.
- 28 79. 65-1. PMID : 38517188. Suzuki D, et al. Clinical and genomic characteristics of IMP-
29 producing Enterobacter cloacae complex and Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents
30 Chemother. 68(5):e0167223.
- 31 80. 65-2. PMID : 38739208. Hsu W, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy versus
32 monotherapy for treating carbapenem-resistant gram-negative infection: a systemic review
33 and meta-analysis. Infection. 2024. 52(5):2029-2042.
- 34 81. Paul M, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)
35 guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli
36 (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect. 2022.
37 28(4):521-547.
- 38 82. 66-1. PMID : 38789082. Kayama S, et al. In vitro activity of cefiderocol against
39 carbapenemase-producing and meropenem-non-susceptible Gram-negative bacteria
40 collected in the Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance. J Glob Antimicrob
41 Resist. 2024. 38:12-20.
- 42 83. 66-2. PMID : 38258529. Gupta N, et al. Ceftazidime-avibactam and aztreonam combination
43 for Carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infections with presumed Metallo- β -
44 lactamase production: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther.
45 2024. 22(4):203-209.

- 1 84. 66-3. PMID : 38036465. Falcone M, et al. Clinical Features and Outcomes of Infections
2 Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales: A 3-Year Prospective Study
3 From an Endemic Area. Clin Infect Dis. 2024. 78(5):1111-1119.
- 4 85. 66-4. PMID : 35148378. Timsit JF, et al. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to
5 Metallo-B-lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3
6 Randomized Studies. Clin Infect Dis. 75(6):1081-1084.
- 7 86. Hayakawa K, et al. Comparison between IMP carbapenemase-producing
8 *Enterobacteriaceae* and non-carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a multicentre
9 prospective study of the clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant
10 *Enterobacteriaceae*. J Antimicrob Chemother. 2020. 75(3):697-708.
- 11 87. 67-1. PMID : 38517188. Suzuki D, et al. Clinical and genomic characteristics of IMP-
12 producing Enterobacter cloacae complex and Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents
13 Chemother. 2024. 68(5):e0167223.
- 14 88. van Duin D, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant
15 Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. Lancet Infect Dis.
16 2020. 20(6):731-741.
- 17 89. 68-1. PMID : 32540972. Lutgring JD, et al. Antibiotic Susceptibility of NDM-Producing
18 Enterobacterales Collected in the United States in 2017 and 2018. Antimicrob Agents
19 Chemother. 2020. 64(9):e00499-20.
- 20 90. Saito S, et al. A Matched Case-Case-Control Study of the Impact of Clinical Outcomes and
21 Risk Factors of Patients with IMP-Type Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant
22 Enterobacteriaceae in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2021. 65(3):e01483-20.
- 23 91. 69-1. PMID : 38360618. Ikenoue C, et al. The importance of meropenem resistance, rather
24 than imipenem resistance, in defining carbapenem-resistant Enterobacterales for public
25 health surveillance: an analysis of national population-based surveillance. BMC Infect Dis.
26 2024. 24(1):209.
- 27 92. PMID : に入れ替え Senchyna F, et al. Diversity of resistance mechanisms in carbapenem-
28 resistant Enterobacteriaceae at a health care system in Northern California, from 2013 to
29 2016. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019. 93(3):250-257.
- 30 93. Tsuji BT, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins:
31 Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of
32 Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of
33 America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of
34 Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP).
35 Pharmacotherapy. 2019. 39:10-39.
- 36 94. Zha L, et al. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe
37 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Ther. 2020. 37(3):1049-1064.
- 38 95. De Pascale G, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with
39 severe infections. Ann Intensive Care. 2020. 10(1):94.
- 40 96. Paul M, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe
41 infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label,
42 randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2018. 18(4):391-400.
- 43 97. Pascale R, et al. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
44 infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019. 17(10):819-827.
- 45 98. 77-1. PMID : 17576827. Vinks AA, et al. Pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects
46 and patients with cystic fibrosis and evaluation of dose-exposure relationships using monte
47 carlo simulation. Antimicrob Agents Chemother. 2007. 51(9):3049-55.

99. コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—. 日本化学療法学会雑誌. 2015. 63(3):290-329. at https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin_guideline_update.pdf.)
100. チゲサイクリン適正使用のための手引き. 日本化学療法学会雑誌. 2014. 62(3):311-366.
101. Tamma PD, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. Clin Infect Dis. 2015. 60(9):1319-1325.
102. NICE Guideline. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. 2017. at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/sepsis-recognition-diagnosis-and-early-management-pdf-1837508256709>.)
103. Heil EL, 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.
104. Poutsiaka DD, 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.
105. Evans L, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021 Nov;47(11):1181-1247.
106. 厚生労働省 薬剤耐性緑膿菌感染症. at <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42-01.html>.)
107. Kadri SS, 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.
108. PMID : 38564665. に置き換え Yano H, et al. Nationwide genome surveillance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2024. 68(5):e0166923.
109. Nakayama R, et al. Classification of the metallo β -lactamase subtype produced by the carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Japan. J Infect Chemother. 2022. 28(2):170-175.
110. Uechi K, et al. A Modified Carbapenem Inactivation Method, CIMTris, for Carbapenemase Production in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* Species. J Clin Microbiol. 2017. 55(12):3405-3410.
111. PMID : 35121161 に置き換え. Almangour TA, 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.
112. Pogue JM, 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.
113. 西村翔. 誰も教えてくれないザバクサの使いどころ. J-IDEO. 2019. 3(4):82-
114. PMID : 37795425. に置き換え Shields RK, et al. In vitro activity of cefiderocol against *Pseudomonas aeruginosa* demonstrating evolved resistance to novel β -lactam/ β -lactamase inhibitors. JAC Antimicrob Resist. 2023. 5(5):dlad107.
115. Hart DE, et al. C/T Alliance to deliver Real-world Evidence (CARE). A Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam Treatment Outcomes in Immunocompromised Patients With Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. Open Forum Infect Dis. 2021. 8(3):ofab089.

- 1 116. Bassetti M, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment
2 of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-
3 CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial.
4 Lancet Infect Dis. 2021. 21(2):226-240.
- 5 117.99-1. PMID : 39701120. Almangour TA, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus
6 ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the
7 USA (CACTUS): a multicentre, retrospective, observational study. Lancet Infect Dis. 2025.
8 25(5):574-584.
- 9 118.99-2. PMID : 39230311. Haręza DA, et al. Clinical outcomes and emergence of resistance of
10 *Pseudomonas aeruginosa* infections treated with ceftolozane-tazobactam versus
11 ceftazidime-avibactam. Antimicrob Agents Chemother. 2024. 68(10):e0090724.
- 12 119.99-3. PMID : 37404159. Almangour TA, et al. Ceftolozane-Tazobactam Versus Ceftazidime-
13 Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas*
14 *aeruginosa*: a Multicenter Cohort Study. Antimicrob Agents Chemother. 2023.
15 67(8):e0040523.
- 16 120.99-4. PMID : 38902935. Shah S, et al. Rates of Resistance to Ceftazidime-Avibactam and
17 Ceftolozane-Tazobactam Among Patients Treated for Multidrug-Resistant *Pseudomonas*
18 *aeruginosa* Bacteremia or Pneumonia. Clin Infect Dis. 2025. 80(1):24-28.
- 19 121.99-5. PMID : 39258877. Lodise TP, et al. Comparative evaluation of early treatment with
20 ceftolozane/tazobactam versus ceftazidime/avibactam for non-COVID-19 patients with
21 pneumonia due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother.
22 2024. 79(11):2954-2964.
- 23 122. Timsit JF, et al. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-B-lactamase-
24 Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies.
25 Clin Infect Dis. 2022. 75(6):1081-1084.
- 26 123. Gill CM, et al. Elevated MICs of Susceptible Antipseudomonal Cephalosporins in Non-
27 Carbapenemase-Producing, Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Implications
28 for Dose Optimization. Antimicrob Agents Chemother. 2021. 65(11):e0120421.
- 29 124.102-1. PMID : 19528265. Hubert D, et al. Continuous versus intermittent infusions of
30 ceftazidime for treating exacerbation of cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother. 2009.
31 53(9):3650-6.
- 32 125. Bauer KA, et al. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas*
33 *aeruginosa* infections. Antimicrob Agents Chemother. 2013. 57(7):2907-2912.
- 34 126. Lodise TP, Jr., et al. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical
35 implications of an extended-infusion dosing strategy. Clin Infect Dis. 2007. 44(3):357-363.
- 36 127. Hong LT, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion
37 β -lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society
38 for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical
39 Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of
40 Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy.
41 2023. 43(8):740-777.
- 42 128. Ramsey C, et al. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. J
43 Antimicrob Chemother. 2016. 71(10):2704-2712.
- 44 129. Moriyama B, et al. High-dose continuous infusion β -lactam antibiotics for the treatment of
45 resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients. Ann
46 Pharmacother. 2010. 44(5):929-935.
- 47 130. Vinks AA, et al. Pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects and patients with cystic
48 fibrosis and evaluation of dose-exposure relationships using monte carlo simulation.
49 Antimicrob Agents Chemother. 2007. 51(9):3049-3055.

- 1 131.108-1. PMID : 32881997. Tamma PD, et al. Modifiable Risk Factors for the Emergence of
2 Ceftolozane-tazobactam Resistance. Clin Infect Dis. 2021. 73(11):e4599-e4606.
- 3 132.Peleg AY, et al. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clin
4 Microbiol Rev. 2008. 21(3):538-582.
- 5 133.Wong D, et al. Clinical and Pathophysiological Overview of Acinetobacter Infections: a
6 Century of Challenges. Clin Microbiol Rev. 2017. 30(1):409-447.
- 7 134.Karageorgopoulos DE, et al. Current control and treatment of multidrug-resistant
8 Acinetobacter baumannii infections. Lancet Infect Dis. 2008. 8(12):751-762.
- 9 135.Falagas ME, et al. Community-acquired Acinetobacter infections. Eur J Clin Microbiol Infect
10 Dis. 2007. 26(12):857-868.
- 11 136.Asai N, et al. Clinical manifestations and risk factors of community-onset Acinetobacter
12 species pneumonia in Japan; case control study in a single institute in Japan. J Infect
13 Chemother. 2019. 25(8):639-642.
- 14 137.WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics. 2017. at
15 [https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-](https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed.)
16 [antibiotics-are-urgently-needed.\)](https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed.)
- 17 138.韓国からの持ち込み例を端緒とした多剤耐性 Acinetobacter baumannii によるアウトブレイ
18 ク事例. IASR. 2010. 31(7):197-198. at [http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/365/dj3654.html.\)](http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/365/dj3654.html.)
- 19 139.Tojo M, et al. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolated from a traveler returned
20 from Brunei. J Infect Chemother. 2015. 21(3):212-214.
- 21 140. 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. DCC.
22 2019. at [https://dcc.ncgm.go.jp/prevention/resource/resource05.pdf.\)](https://dcc.ncgm.go.jp/prevention/resource/resource05.pdf.)
- 23 141.厚生労働省 薬剤耐性アシネトバクター感染症. at
24 [https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html.\)](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html.)
- 25 142.Wisplinghoff H, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by Acinetobacter species in
26 United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial
27 susceptibility. Clin Infect Dis. 2000. 31(7):690-697.
- 28 143.Martin-Aspas A, et al. Differential characteristics of Acinetobacter baumannii colonization and
29 infection: risk factors, clinical picture, and mortality. Infect Drug Resist. 2018. 11:861-872.
- 30 144.Fishbain J, et al. Treatment of Acinetobacter infections. Clin Infect Dis. 2010. 51(1):79-84.
- 31 145.Penwell WF, et al. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance
32 determinants in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother. 2015. 59(3):1680-
33 1689.
- 34 146.Isler B, et al. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant Acinetobacter
35 baumannii Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2019. 63(1):e01110-18.
- 36 147.Chang YY, et al. Comparison of Cefepime-Cefpirome and Carbapenem Therapy for
37 Acinetobacter Bloodstream Infection in a Multicenter Study. Antimicrob Agents Chemother.
38 2020. 64(6):e02392-19.
- 39 148.Piperaki ET, et al. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: in pursuit of an effective
40 treatment. Clin Microbiol Infect. 2019. 25(8):951-957.
- 41 149.Ritchie DJ, et al. A review of intravenous minocycline for treatment of multidrug-resistant
42 Acinetobacter infections. Clin Infect Dis. 2014 Dec;59 Suppl 6:S374-80.
- 43 150.Durante-Mangoni E, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the
44 treatment of serious infections due to extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii: a
45 multicenter, randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2013. 57(3):349-358.

- 1 151. Park HJ, et al. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in
2 pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: A randomised controlled
3 trial. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019. 17:66-71.
- 4 152. Kaye KS, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-
5 Resistant Organisms. *NEJM Evid*. 2023. 2.
- 6 153. Aydemir H, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of
7 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol*
8 *Infect*. 2013 Jun;141(6):1214-1222.
- 9 154. Sirijatuphat R, et al. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment
10 of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother*.
11 2014. 58(9):5598-5601.
- 12 155. Perez F, et al. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer.
13 *Clin Infect Dis*. 2014. 59 Suppl 5:S335-9.
- 14 156. Kengkla K, et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR
15 *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J*
16 *Antimicrob Chemother*. 2018. 73(1):22-32.
- 17 157. Chen H, et al. Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex
18 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother*. 2017. 23(5):278-285.
- 19 158. Jaruratanasirikul S, et al. Pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of
20 sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. 57(7):3441-3444.
- 21 159. Jaruratanasirikul S, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Modeling To
22 Optimize Dosage Regimens of Sulbactam in Critically Ill Patients with Severe Sepsis Caused
23 by *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016. 60(12):7236-7244.
- 24 160. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin*
25 *Microbiol Rev*. 2012. 25(1):2-41.
- 26 161. Brooke JS. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol*
27 *Rev*. 2021. 34(3):e0003019.
- 28 162. Safdar A, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial
29 pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2007. 45(12):1602-1609.
- 30 163. Kim SH, et al. Pathogenic significance of hemorrhagic pneumonia in hematologic malignancy
31 patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: clinical and microbiological analysis.
32 *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019. 38(2):285-295.
- 33 164. Araoka H, et al. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by
34 *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis*. 2012.
35 14(4):355-363.
- 36 165. EUCAST Clinical Breakpoints v 13.0.
- 37 166. Cairo J, et al. Predictors of catheter-related gram-negative bacilli bacteraemia among cancer
38 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2011. 17(11):1711-1716.
- 39 167. Mojica MF, et al. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an
40 update. *JAC Antimicrob Resist*. 2022. 4(3):dlac040.
- 41 168. Tamma PD, et al. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients.
42 *JAMA Intern Med*. 2017. 177(9):1308-1315.
- 43 169. Cho SY, et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for
44 treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother*. 2014.
45 58(1):581-3.

- 1 170. Nys C, et al. Clinical and Microbiologic Outcomes in Patients with Monomicrobial
2 *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019.
3 63(11):e00788-19.
- 4 171. Shah MD, et al. Efficacy of combination therapy versus monotherapy in the treatment of
5 *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2019. 74(7):2055-2059.
- 6 172. 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*
7 *雑誌.* 2011. 59(5):454-9.
- 8 173. Magill SS, et al. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S.
9 Hospitals. *N Engl J Med.* 2018. 379(18):1732-1744.
- 10 174. Marra AR, et al. Incidence and Outcomes Associated With *Clostridium difficile* Infections: A
11 Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020. 3(1):e1917597.
- 12 175. Kato H, et al. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection burden in Japan: A multicenter
13 prospective study. *Anaerobe.* 2019. 60:102011.
- 14 176. Lessa FC, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med.*
15 2015. 372(9):825-834.
- 16 177. Kociulek LK, et al. Strategies to prevent *Clostridioides difficile* infections in acute-care
17 hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023. 44(4):527-549.
- 18 178. 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 CDI 診療ガイドライン作成
19 委員会編. *Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン. 2022. at
20 https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_cdi_230125.pdf.)
- 21 179. Keessen EC, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of human and piglet *Clostridium*
22 *difficile* PCR-ribotype 078. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013. 2:14.
- 23 180. Privitera G, et al. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease
24 following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991.
25 35(1):208-210.
- 26 181. Finn E, et al. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) - a systematic review of the
27 epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis.* 2021. 21(1):456.
- 28 182. van Prehn J, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021
29 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin*
30 *Microbiol Infect.* 2021. 27 Suppl 2:S1-S21.
- 31 183. Polage CR, et al. Overdiagnosis of *Clostridium difficile* Infection in the Molecular Test Era.
32 *JAMA Intern Med.* 2015 Nov;175(11):1792-1801.
- 33 184. Johnson S, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America
34 (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update
35 Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021.
36 73(5):755-757.
- 37 185. Figueroa I, et al. Relapse versus reinfection: recurrent *Clostridium difficile* infection following
38 treatment with fidaxomicin or vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2012. 55 Suppl 2:S104-9.
- 39 186. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: causality and therapeutic approaches. *Int*
40 *J Antimicrob Agents.* 2009. 33 Suppl 1:S33-6.
- 41 187. Pepin J, et al. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-
42 associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2006. 42(6):758-764.
- 43 188. McFarland LV, et al. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent
44 *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2002. 97(7):1769-1775.

189. Okumura H, 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.
190. Tashiro S, 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.
191. Probiotics revisited. *JAMA*. 2014. 312(5):1796.
192. Clancy CJ, et al. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018. 56(5):e01909-17.
193. Calandra T, et al. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care*. 2016. 20(1):125.
194. Bassetti M, et al. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010. 14(6):244.
195. Kullberg BJ, et al. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015. 373(15):1445-1456.
196. Jeffery-Smith A, et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev*. 2017. 31(1):e00029-17.
197. Karageorgopoulos DE, et al. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011. 52(6):750-770.
198. Onishi A, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2012. 50(1):7-15.
199. 吉田耕一郎, 他. 深在性真菌症診断と β -D-グルカン値測定. *日集中医誌*. 2010. 17:1.
200. Leon C, 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(3):730-7.
201. 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. *Med Mycol J*. 2013. 54(2):147-251.
202. 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.
203. Demir KK, et al. Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: A systematic review and network meta-analysis. *Mycoses*. 2021. 64(9):1098-1110.
204. Ishikane M, et al. The impact of infectious disease consultation in candidemia in a tertiary care hospital in Japan over 12 years. *PLoS One*. 2019. 14(4):e0215996.
205. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis* 2024;24:e428-38
206. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018 Apr;56(5):e01909-17.
207. Bassetti M, Mikulska M, Viscoli C. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14(6):244.
208. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(15):1445-1456.
209. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013;56:1724-32

210. Pham CD, Iqbal N, Bolden CB, et al. Role of FKS Mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4690-6
211. Coste AT, Kritikos A, Li J, et al. Emerging echinocandin-resistant *Candida albicans* and *glabrata* in Switzerland. *Infection* 2020;48:761-6
212. Khalifa HO, Arai T, Majima H, et al. Genetic Basis of Azole and Echinocandin Resistance in Clinical *Candida glabrata* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e00783-20
213. Kim HY, Nguyen TA, Kidd S, et al. *Candida auris*-a systematic review to inform the world health organization fungal priority pathogens list. *Med Mycol* 2024;62:myae042
214. Long B, Lacy AJ, Koyfman A, et al. *Candida auris*: A focused review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med* 2024;84:162-7
215. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S. et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Nov;31(1):e00029-17 .
216. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011 Mar;52(6):750-770.
217. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y. 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 Jan;50(1):7-15.
218. 松田宇翔 全自動遺伝子解析装置 FilmArray® システム 製品概要および保険適用についての情報提供 日本医療検査科学会 第 52 回大会 第 3 回微生物検査・感染症技術セミナー <https://jcls.or.jp/wp-content/uploads/2020/09/ea40865330cdbfb70003a70e73c815f3.pdf>
219. 吉田耕一郎, 二木芳人 深在性真菌症診断と β -D-グルカン値測定 日集中医誌 2010;17:1.
220. Hsu AJ, Tamma PD, Zhang SX. Challenges with utilizing the 1,3-Beta-d-glucan and galactomannan assays to diagnose invasive mold infections in immunocompromised children. *J Clin Microbiol* 2021;59:e0327620
221. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, et al. Clinical evaluation of the FilmArray blood culture identification panel in identification of bacteria and yeast from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2013;51:4130-36
222. Camelena F, Pean de Ponfily G, Pailhories H, et al. Multicenter evaluation of the FilmArray blood culture identification 2 panel for pathogen detection in bloodstream infections. *Microbiol Spectr* 2022;11:e02547-22
223. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P. et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34(3):730-7.
224. Kumar A, Zarychanski R, Pisipati A, et al. Fungicidal versus fungistatic therapy of invasive *Candida* infection in non-neutropenic adults: a meta-analysis. *Mycology* 2018;9:116-28
225. Demir KK, Butler-Laporte G, Del Corpo O. et al. Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: A systematic review and network meta-analysis. *Mycoses.* 2021 Sep;64(9):1098-1110.
226. 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. *Med Mycol J.* 2013;54(2):147-251.
227. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb;62(4):e1-50.

- 1 228. Ishikane M, Hayakawa K, Kutsuna S, Takeshita N, Ohmagari N. The impact of infectious
- 2 disease consultation in candidemia in a tertiary care hospital in Japan over 12 years. PLoS
- 3 One. 2019 Apr;14(4):e0215996.

4
5

「抗微生物薬適正使用の手引き 第四版」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）において議論が行われ、作成された。その後、第 8 回 薬剤耐性（AMR）に関する小委員会（委員長 大曲 貴夫、令和 5 年 10 月 10 日〔持ち回り開催による議決日〕）及び第 80 回 厚生科学審議会感染症部会（部会長 脇田 隆字、令和 5 年 10 月 27 日）での審議を経て、令和 5 年 11 月 16 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（敬称略・五十音順 ○：座長）

○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
 北野 夕佳 聖マリアンナ医科大学 救急医学 准教授
 北原 隆志 （一社）日本病院薬剤師会 理事
 清祐 麻紀子 九州大学病院検査部 副技師長
 具 芳明 東京医科歯科大学医歯学総合研究科統合臨床感染症学分野 教授
 坂本 史衣 （学）聖路加国際大学聖路加病院QIセンター感染管理室マネージャー
 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
 早川 佳代子 国立国際医療研究センター病院総合感染症科 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

参考人（微生物薬適正使用〔AMS〕等に関する作業部会）

菅井 基行 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター長（第 5 回～）
 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（第 5 回～）
 笠井 正志 兵庫県立こども病院小児感染症科 科長（第 2 回～第 4 回）
 堀越 裕歩 東京都立小児総合医療センター感染症科 医長（第 2 回、第 3 回）

執筆協力者（敬称略・五十音順 ☆：リーダー）

<医科外来：成人編>

北 和也 やわらぎクリニック 院長
 本田 仁 藤田医科大学病院感染症科 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

<医科外来：小児・乳幼児編>

笠井 正志 兵庫県立こども病院小児感染症科 科長
 永田 理希 医療法人社団希慊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 医長
 ☆宮入 烈 浜松医科大学小児科学講座 教授

<入院患者編>

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
 篠原 浩 京都大学医学部附属病院検査部・感染症制御部 診療助教
 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
 谷崎 隆太郎 市立伊勢総合病院内科・総合診療科 副部長
 中村 竜也 京都橘大学 健康科学部 臨床検査学科 准教授
 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
 ☆早川 佳代子 国立国際医療研究センター病院総合感染症科 医長

- 1 牧野 淳 東京都立墨東病院集中治療科 部長
- 2
- 3 <歯科編>
- 4 伊藤 真 かくたま歯科医院 院長
- 5 太田 耕司 広島大学大学院医系学研究科 口腔健康科学講座 教授
- 6 金子 明寛 池上総合病院歯科口腔外科・口腔感染センター長
- 7 岸本 裕充 兵庫医科大学歯科口腔外科 教授
- 8 田頭 保彰 東京科学大学大学院医歯薬総合研究科 統合臨床感染症学分野 講師
- 9 沼部 幸博 日本歯科大学生命歯学部歯周病学講座 教授
- 10 ☆松野 智宣 日本歯科大学附属病院口腔外科 教授
- 11
- 12
- 13 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）
- 14 荒木 裕人 感染症対策課 課長
- 15 佐野 圭吾 エイズ対策推進室/結核対策推進室 室長
- 16 亀谷 航平 課長補佐
- 17 上地 幸平 課長補佐
- 18 中村 恭章 課長補佐
- 19 宮原 悠太 主査
- 20 栗島 彬 主査
- 21 山路 正登 主査
- 22 楠田 里奈 主査
- 23
- 24

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59

抗微生物薬適正使用の手引き 第四版 令和 7 年 xx 月 xx 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・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課編. 抗微生物薬適正使用の手引き 第四版. 東京:
厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課; 2025.

Manual of Antimicrobial Stewardship. The 4th Edition
Division of Infectious Disease Prevention and Control, Department of Infectious Disease Prevention and
Control, Public Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare,
ed. Manual of Antimicrobial Stewardship. The 4th Edition. Tokyo: Division of Infectious Disease
Prevention and Control, Department of Infectious Disease Prevention and Control, Public Health Bureau,
Ministry of Health, Labour and Welfare; 2023