

特集 ■ ICUにおける抗菌薬：new era strategy

患者背景をふまえた
抗菌薬選択初期治療開始前の評価のための
ストラテジー黒田 浩一 KURODA, Hirokazu
神戸市立医療センター中央市民病院 感染症科

はじめに 60% + 20% (Y110=11)

感染症が疑われる患者に抗微生物薬を開始する際には、患者背景、感染臓器・部位、原因微生物、重症度の4つの要素を整理することが重要である。これらを正確に把握してはじめて適切な抗微生物薬の選択が可能となる¹⁾。特に敗血症診療では、不適切な初期治療が予後悪化をまねくため、これら4要素の検討は不可欠である。

本稿では、ICUでの感染症診療において、初期治療開始前に評価すべき「患者背景」に焦点を当て「発症場所」「免疫不全」「薬剤耐性リスク」「侵襲性真菌感染症のリスク」の各視点から解説する。

ICUでの感染症診療では
短時間で正確に患者背景を
把握する必要がある

敗血症、特に敗血症性ショックでは、治療開始の遅れが臨床転帰の悪化に直結する^{2~5)}ため、認知後1時間以内に抗菌薬を開始することが推奨されている⁶⁾。

しかし、この短時間での初期評価では、患者背景の確認や感染臓器、原因微生物の推定が不十分になるリスクが高い¹⁾。特に、不適切な初期治療が予後の悪化をまねくことは複数の研究^{7~9)}で報告されており、その結果、初期治療には広域スペクトラム抗菌薬が選択される傾向がある。しかし、これらの多くは、過剰な治療となる可能性が指摘されている。例えば、市中発症の敗血症の初期治療では、抗緑膿菌活性を有するβ-ラクタム系抗菌薬と抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

活性のある抗菌薬の併用が選択されることが多い^{9, 10)}が、60%以上でこれらのカバーが過剰であった⁹⁾とした報告がある。このような広域スペクトラム抗菌薬の過剰使用は、薬剤耐性菌の増加や副作用^{*1)}のリスクを高めるため^{11, 12)}、可能なかぎり回避すべきである。

一方で、近年増加している多様な免疫不全患者^{13~16)}や薬剤耐性菌による感染症に対して、不十分なスペクトラムの初期治療が選択されることで、予後が悪化する危険性も存在する。そのため、特にICUでは限られた時間内に効率的かつ正確に患者情報を整理する能力が求められる。検討すべき重要な患者情報を表1に示す。

発症場所による感染臓器・部位
と原因微生物の違い

感染臓器・部位と原因微生物は、発症場所によって大きく異なり、市中発症と院内発症(入

キーワード
免疫不全
薬剤耐性菌
侵襲性真菌感染症1:144・2:167
↓ 38=11
×150=11
↓ 97=11*1
副作用：即時型アレルギー、
infusion reaction、薬疹、腎
障害、*Clostridioides diffi-*
*cile*感染症など。9.5a ロダミン
↓ ベタ
13H 12w 誌
(以下同)

表1 ICU患者の感染症の初期治療選択時に整理すべき患者背景

発症場所	市中発症 院内発症
免疫不全	好中球減少 細胞性免疫不全 液性免疫不全 皮膚・粘膜バリア障害
薬剤耐性菌リスク	MRSA ESBL産生腸内細菌目細菌 AmpC産生腸内細菌目細菌 カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 緑膿菌 Acinetobacter属 Stenotrophomonas maltophilia
侵襲性真菌感染症リスク	侵襲性カンジダ症 侵襲性アスペルギルス症

表2 ICUの感染症患者の主な感染臓器/部位

市中発症の敗血症の初期感染臓器	院内発症の感染症
肺炎 (31~68%) 腹腔内感染症 (19~31%) 尿路感染症 (6~18%) 皮膚軟部組織感染症 (7~13%)	人工呼吸器関連肺炎 カテーテル関連血流感染症 カテーテル関連尿路感染症 腹腔内感染症 手術部位感染症

文献 17, 19~28 を参考に作成

表3 ICUの感染症患者の原因微生物

肺炎の原因微生物	
市中肺炎*	人工呼吸器関連肺炎
肺炎球菌 (38~42%) Legionella pneumophila (8~14%) 腸内細菌目細菌 (1~5%) 緑膿菌 (3~5%) 黄色ブドウ球菌 (2~5%)	黄色ブドウ球菌 (20~32%) 緑膿菌 (13~27%) Klebsiella 属 (7~19%) Enterobacter 属 (7~10%) 大腸菌 (5~13%) Serratia 属 (4~7%) Acinetobacter 属 (3~10%)
尿路感染症の原因微生物	
市中発症*	院内発症の CAUTI
大腸菌 (75~90%以上) Klebsiella pneumoniae (~10%) Proteus mirabilis (~6%) 他の腸内細菌目細菌 (まれ) Enterococcus 属 (まれ) 緑膿菌 (まれ)	大腸菌 (23~39%) 緑膿菌 (10~22%) Klebsiella 属 (10~18%) Enterococcus 属 (15~22%) Enterobacter 属 (3~15%) Proteus 属 (4~11%) Candida 属 (5~13%)

*入院を要した尿路感染症の原因微生物の頻度であり、ICUに限定したデータではない。
文献 24, 29~46 を参考に作成*2
院内発症の頻度は、報告間で大きな差があるため記載を省略した。院後 48 時間以降の発症) 17, 18) の 2 つに分
類される。ICU に入室した市中発症の敗血症患者 17, 19
~23) と ICU で発症した感染症 24~28) の主な
感染臓器・部位を表 2 に示す*2。ICU の感染症患者から検出される代表的
な微生物には、黄色ブドウ球菌、コアグラ
ーゼ陰性ブドウ球菌 coagulase-negative Stap
hylococci (CNS), Streptococcus 属, Ente
rococcus 属, 大腸菌, Klebsiella 属, Ente
robacter 属, 緑膿菌, Acinetobacter bauma-nnii, Candida 属などが含まれる 17, 20, 22~25)。
これらの微生物の分布は、感染臓器・部位や
発症場所によって大きく異なっており、重症
市中肺炎 29~32) と人工呼吸器関連肺炎 venti
lator-associated pneumonia (VAP) 33~37),
および市中発症の尿路感染症 38~41) と院内発
症のカテーテル関連尿路感染症 catheter-as
sociated urinary tract infection (CAUTI)
24, 33~36, 42~46) の原因微生物の頻度の違いを
表 3 に示す。

【症例 1】~12a ロダシ B (以下同)

42 歳の男性。急性骨髄性白血病 (AML) に
対する寛解導入療法 (イダルビシンとシラタ
ピンの併用療法) 目的で入院した。治療開始 7 日目に好中球数が 500/ μ L 未
満となった。治療開始 14 日目に軽度の咳が
出現し、翌日から 38℃ 台の発熱を認めた。
AML 以外の既往歴はなく、感染症予防のた
めフルコナゾールとアシクロビルを内服して
いた。全身状態は良好で、意識清明、体温
38.5℃、脈拍 103/min、血圧 112/61mmHg、
呼吸回数 18 回/min、SpO₂ 98% (室内気)。
身体診察では明らかな異常所見を認めず、右
内頸静脈に中心静脈カテーテルが留置されて
いた。血液培養採取後にセフェピムを開始したが
解熱せず、治療開始 4 日目に血圧 76/46mm
Hg、脈拍 140/min 整、呼吸回数 24 回/
min、SpO₂ 86% (室内気) となり、ICU 入
室となった。自覚症状は、乾性咳嗽、倦怠感、
下痢であった。免疫不全者における
感染症本項では、免疫不全者の感染症の特徴および
免疫不全の分類とそれぞれの特徴を概説し、
それらをふまえた初期評価のポイントを解説
する。

免疫不全者の感染症の特徴

免疫不全者の感染症の主な特徴を表 4 15, 47~60)
に示す。特に病原性の低い微生物による感染
症の発生頻度が上昇し、さらに一般的な感染
症が重症化しやすく、急速に進行する傾向が
みられる。これらの特性は、治療の方針の決
定に大きく影響を及ぼす 15, 47~49)。また、細胞性免疫不全や重度の好中球減少
症*4 では、同時に複数の病態が存在するこ
とがある 50~54)。例えば、進行した HIV 感
染者でニューモシスチス肺炎 Pneumocystis
pneumonia (PCP) と肺結核が同時発生 (同
一臓器での複数の病原体による感染) したり、
発熱性好中球減少症 febrile neutropenia (FN)
患者で CNS によるカテーテル関連血流感染
症 catheter-related bloodstream infection
(CRBSI) と肺アスペルギルス症が同時発生
(異なる臓器の感染症) したりすることがあ
る。さらに、細菌性肺炎や肺アスペルギルス
症に、肺出血、薬剤性肺炎、肺水腫、肺梗
塞、白血病の肺浸潤などの非感染性疾患が合
併する場合もある。ただし、特殊な感染症に注目しがちだが、
免疫正常者で一般的な微生物は、免疫不全者
でも頻度が高いことも認識する必要がある。
例えば、悪性腫瘍や副腎皮ステロイド使用で、
進行した HIV 感染症などの免疫不全者にお
ける市中肺炎での最も頻度の高い原因微生物
は肺炎球菌である 14~16, 61, 62)。また、市中肺炎の診療ガイドライン 63, 64)
のように、免疫不全者が対象から除外される
こともある 15)。これは、免疫不全者が免疫

表4 免疫不全者の感染症の主な特徴と診療の要点

特徴
・免疫正常者と比較して感染症の発生頻度が高く、原因となる病原微生物が多様化する
・免疫正常者にみられる一般的な病原微生物による感染症が増加する
・病原性の低い微生物による感染症の頻度が増加する
・一般的な感染症が重症化しやすくなる
・炎症を示す症状・身体所見・検査所見が乏しい場合がある
・発熱性好中球減少症では発熱以外の症状が乏しいことが多い
・進行した HIV 感染症患者の PCP では発症初期の胸部単純 X 線は 10~25% で正常である
・初診時に安定しているようにみえても、分~時間単位で急速に悪化することがある
・特に発熱性好中球減少症または脾臓摘出後/脾機能低下患者の敗血症で顕著である
・複数の病態が同時または連続的に発生することがある
・特に細胞性免疫不全または重度の好中球減少症でみられやすい
・複数の病原微生物による感染症や非感染性疾患が併発することがある
・診療ガイドラインの対象から免疫不全者は除外されることがある

診療の要点

- ・基本的な診療方法は、免疫正常者と同じである
- ・病歴聴取と過去の診療録で患者背景を確認する
- ・患者背景・身体所見・検査結果から、感染臓器・部位と原因微生物を推定する
- ・免疫不全のどのカテゴリーに該当するか検討する
- ・複数のカテゴリーの免疫不全が存在することもある
例：同種造血幹細胞移植
- ・免疫不全の原因疾患/薬物、免疫不全の程度、免疫不全の持続期間を確認する
- ・原因微生物の同定が特に重要である。
- ・想定される原因微生物 1 つ 1 つに対して、適切な検査を実施する。
- ・短時間で初期評価を行い、すみやかに治療を開始する必要がある病態がある。
- ・特に、FN や敗血症を呈している場合、脾摘後の発熱患者の場合。

文献 6, 15, 47~60 を参考に作成

正常者と比較して、幅広い病原微生物による
感染症が起こりやすく、複雑かつ個別化した
治療が必要であり、また臨床試験から除外さ
れることが多い 15) ためである。これらの特徴から、免疫不全者の感染症診
療は、免疫正常者に比べ検討すべき事項が多
く、その結果、対応がより複雑になる。

免疫不全の 4 つカテゴリー (表 5)

「免疫不全」と一言に言っても、その種類は
多岐にわたり、原因となる疾患や薬物によっ
て、障害される免疫機能の種類、程度、持続
期間が異なる。これによって、罹患しやすい
感染症の種類も大きく変化する 15, 47, 53)。感

表5 免疫不全とその主な原因と問題となる微生物

免疫不全の種類	原因となる疾患・医療行為	問題となる微生物
好中球減少	急性白血病 再生不良性貧血 癌薬療法 放射線治療 造血幹細胞移植	黄色ブドウ球菌 CNS 緑膿菌 腸内細菌目細菌 Candida 属, Aspergillus 属
細胞性免疫不全	悪性リンパ腫 造血幹細胞移植 固形臓器移植後 HIV 感染症 副腎皮質ステロイド 免疫抑制剤 カルシニューリン阻害薬 TNF- α 阻害薬 シクロフォスファミド	細菌 黄色ブドウ球菌 Salmonella 属 Legionella 属, Nocardia 属 Listeria monocytogenes 抗酸菌 結核菌 非結核性抗酸菌 真菌 Pneumocystis jirovecii Aspergillus 属, Candida 属 Cryptococcus neoformans ムーコル目 ウイルス インフルエンザウイルス RSウイルス HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6 寄生虫 トキソプラズマ, 糞線虫
液性免疫不全	慢性リンパ性白血病 多発性骨髄腫 造血幹細胞移植 脾臓摘出後/脾機能低下 抗 CD20 抗体 (リツキシマブ)	肺炎球菌 インフルエンザ菌 髄膜炎菌 Capnocytophaga canimorsus
皮膚・粘膜バリア障害	熱傷, 外傷 重度の皮膚疾患 褥瘡, 潰瘍 血管内カテーテル 膀胱留置カテーテル 癌薬療法による口腔・消化管粘膜障害	皮膚障害 黄色ブドウ球菌 CNS 緑膿菌 Candida 属 口腔・消化管粘膜障害 viridans group streptococci 腸内細菌目細菌, 緑膿菌 Candida 属

CNS: コアグラセ陰性ブドウ球菌, HSV: 単純ヘルペスウイルス, VZV: 水痘・帯状疱疹ウイルス, CMV: サイロメガロウイルス, EBV: Epstein-Barr virus, HHV-6: ヒトヘルペスウイルス 6 型

文献 56, 65 を参考に作成

*5
例えば、好中球減少期間が7日未満では侵襲性真菌感染症のリスクは低い⁴⁷⁾が、7日を超えるとその頻度は増加する⁴⁷⁾。

感染症診療においては、免疫不全を「好中球減少」「細胞性免疫不全」「液性免疫不全」「皮膚・粘膜バリア障害」の4カテゴリーに分類することで^{56, 65)}、原因微生物を検討しやすくなる^(表5)。本項では、この分類に基づき各カテゴリーについて解説する。

ただし、複数のカテゴリーが同時または時

期をずらして問題となる場合もある。例えば、同種造血幹細胞移植患者では、前処置開始から生着までは主に好中球減少が、その後は細胞性免疫不全と液性免疫不全が主な問題となる。また、同じカテゴリーの免疫不全でも、原因疾患や薬物や免疫不全の程度・持続期間によって、感染症リスクは異なる^{*5)}。

●好中球減少

好中球減少によって、異物の貪食能が低下するため、細菌感染症や侵襲性真菌感染症が増加する。好中球減少症は「好中球が $500/\mu\text{L}$ 未満、または、48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少する状態」^{47, 57, 66)}と定義される。主な原因は、癌薬療法と放射線治療である。FNの発症リスクは、好中球減少期間が特に重要であり、期間が延びるほどリスクは増大し、さらに感染症を引き起こす病原微生物の範囲が拡大する^{47, 57, 66, 67)} (表6)。

FNでは、感染臓器や原因微生物が判明する頻度は20～30%と低く、多くの場合、原因は不明である。診断される⁴⁷⁾。？>感染症の臓器・部位としては、腸管・肺・副鼻腔、皮膚、血管内カテーテル、肛門周囲などが多い。また、FN患者から分離される頻度が高い細菌として、グラム陽性菌ではCNS、黄色ブドウ球菌、viridans group streptococci <(緑色連鎖球菌)>、グラム陰性菌では大腸菌やKlebsiella pneumoniaeなどの腸内細菌目細菌と緑膿菌が挙げられる⁴⁷⁾。特にグラム陰性桿菌による感染症は急速に進行することがあり、認知後1～2時間以内の迅速な治療が推奨される^{58～60)}。

●細胞性免疫不全

細胞性免疫は、主にTリンパ球が関与する免疫機構であり、悪性リンパ腫、造血幹細胞移植、固形臓器移植後、HIV感染症、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の使用によって低下する。その結果、細胞内寄生する微生物*による感染症が増加する。さらに、複数の病原微生物が同時感染する場合もあるため、広範な鑑別診断が求められる。

また、感染リスクの高い病原微生物は、細胞性免疫不全の原因となる疾患や薬物によって異なるため、基礎疾患の把握が診断と治療において特に重要である。具体的な内容は、各疾患や各薬物に関するガイドラインを参考する必要がある^{*6)}。

患者背景をふまえた抗菌薬選択

表6 癌薬療法中の患者の感染症リスク

感染リスク	免疫不全の原因疾患/原因薬物	頻度の高い微生物
低	好中球減少<7日 大半の固形癌に対する癌薬療法	細菌 (黄色ブドウ球菌, 緑膿菌など)
中	好中球減少7～10日 自家造血幹細胞移植 悪性リンパ腫, 骨髄腫 慢性リンパ性白血病 ブリンアナログ CAR-T細胞療法	低リスク +一部の真菌 (Candida 属, Pneumocystis jirovecii) +ウイルス (HSV, VZV)
高	好中球減少>10日 アレムツズマブ 同種造血幹細胞移植 急性白血病 (寛解導入/地固め療法) 中等度～重度 GVHD	中リスク +糸状菌 (Aspergillus 属, ムーコル目)

CAR: キメラ抗原受容体, GVHD: 移植片対宿主病, HSV: 単純ヘルペスウイルス, VZV: 水痘・帯状疱疹ウイルス

文献 47, 57, 66, 67 を参考に作成

細胞性免疫不全は、免疫不全において最も鑑別診断が複雑なカテゴリーであり、治療に使用する薬物 (ST<?>合剤, アムホテリシン B 脂質製剤, ガンシクロビルなど) には副作用が問題となるものも多い。そのため、適切な検査計画や治療方針の策定には、感染症専門医へのコンサルテーションが推奨される。なお、細胞性免疫不全に特徴的な感染症は、FNや脾臓摘出後敗血症のように急速に進行することは少なく、治療開始まである程度の時間的猶予が存在する。

●液性免疫不全

液性免疫は、Bリンパ球、形質細胞、補体が関与する免疫機構であり、多発性骨髄腫や慢性リンパ性白血病などで低下する。また、脾臓摘出術後や脾機能低下 (先天的無脾症、脾臓低形成、<鎌状赤血球症?> sickle cell disease による繰り返す脾梗塞など)^{48, 49)}のある患者でも、液性免疫の低下が認められる。これは、脾臓が人体最大のリンパ組織で、体内の約半分の免疫グロブリン産生Bリンパ球が存在し、オプソニン化された細菌や莢膜を有する細菌の除去に重要な役割を果たしているためである。

表7 免疫不全者の感染症の原因微生物の推定に必要な情報

免疫不全の状態
原因疾患（罹患期間と重症度）
免疫抑制剤・抗癌薬療法の使用歴（使用期間と治療強度）
CD4 陽性 T リンパ球数（HIV 感染者の場合）
免疫不全疾患以外の既往歴
過去 1 年の培養検査歴、過去の感染歴
最近の医療曝露歴（入院歴、抗真菌薬使用歴、輸血歴など）
予防的抗微生物薬の使用歴（ST 合剤、抗真菌薬など）
曝露歴（インフルエンザ、COVID-19、その他の呼吸器ウイルス、結核など）
渡航歴、渡航先での医療曝露歴、温泉や公衆浴場の利用歴
画像所見（胸部 CT 検査、頭部 MRI 検査、など）
臨床経過
発症様式・進行スピード
感染症の重症度
迅速検査結果（PCR 検査、臨床検体のグラム染色、迅速抗原検査）
PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、COVID-19：新型コロナウイルス感染症
文献 15, 50, 53, 56, 57, 70 を参考に作成

表8 免疫不全者の肺炎に対する微生物学的検査

微生物学的検査は、以下の要素を考慮し、個別化して決定する。
・患者背景・身体所見・画像検査などから推定される病原微生物
・国や地域における利用可能な検査の範囲（例：保険適用、外注検査の有無）
血液培養
喀痰検査
・一般細菌・真菌・抗酸菌の塗抹・培養検査
・PCR 検査（結核菌、MAC、Pneumocystis jirovecii）
鼻咽頭ぬぐい液
・呼吸器ウイルスと非定型肺炎の multiplex PCR
・インフルエンザ迅速抗原検査
・SARS-CoV-2 検査（抗原定性検査、抗原定量検査、核酸増幅検査）
血清検査（ガラクトマンナン抗原、クリプトコッカス抗原、β-D-グルカン）
尿中抗原検査（肺炎球菌、レジオネラ）
血中 CMV PCR、CMV アンチゲネミア
皮膚病変がある場合：生検、水疱性病変の抗原検査・PCR 検査（HSV、VZV）
気管支鏡検査（気管支肺泡洗浄）
適応：上記検査で微生物学的診断ができない肺炎
・塗抹検査（グラム染色、抗酸菌染色、キニコン染色、真菌染色）
・培養検査（一般細菌、Nocardia 属、真菌、結核菌、非結核性抗酸菌）
・PCR 検査（結核菌、MAC、P. jirovecii、CMV、呼吸器ウイルス、非定型肺炎、VZV）
・ガラクトマンナン抗原（または Aspergillus PCR）
・鏡検（P. jirovecii：グロコット染色・Diff-Quik 染色・蛍光染色）
・細胞分画
・細胞診（CMV 感染、悪性疾患、肺胞出血）
MAC：Mycobacterium avium complex、SARS-CoV-2：severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
文献 15, 51, 57, 71 を参考に作成

液性免疫が低下により、莢膜を有する細菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌などによる感染症の発生が増加する。特に、脾摘後の患者では、致命＜死＞率が約 50%と非常に高く、時間単位に急速に進行する＜脾臓摘出後重症感染症＞overwhelming post-splenectomy infection (OPSI) が知られており、発熱時には迅速な受診、精査、および治療開始が不可欠である^{48, 49, 68, 69}。

●皮膚・粘膜バリア障害
皮膚や粘膜（口腔内、消化管、尿路生殖器、気道など）は、微生物の侵入を防ぐバリアとして機能している。このバリアが障害されることで、その部位の常在菌（CNS, viridans group streptococci, 腸内細菌目細菌、嫌気性菌、Candida 属など）や医療施設的环境に存在する微生物（MRSA, 緑膿菌など）による感染症の発生頻度が高まる。

免疫不全者の感染症を初期評価・治療開始する際のポイント（表4）

免疫不全者における感染症の基本的な診療は免疫正常者と大きな違いはないが、免疫不全の詳細な検討が必要である点と、想定される微生物が多岐にわたる点が、特徴として挙げられる。具体的には、病歴聴取や診療録をもとに既往歴（免疫不全の原因疾患とその他の基礎疾患）、過去の感染歴、渡航歴、地域で流行中の感染症への曝露歴、予防的抗微生物薬の使用歴、最近の医療曝露歴などを詳細に確認し、身体所見や迅速検査の結果をふまえて、感染臓器と原因微生物を推定する（表7）^{15, 50, 53, 56, 57, 70}。

免疫不全者における原因微生物の同定は、適切な治療とそれによる予後改善に寄与するだけでなく、不要な広域抗菌薬の中止とそれによる耐性菌の出現抑制さらには腎毒性や骨髄抑制などの副作用や薬物相互作用の回避にもつながる^{15, 50～52}。そのため、詳細かつ

適切な検査計画を立てることが極めて重要である。

ただし、原因微生物の同定には、侵襲的検査（気管支鏡検査、リンパ節生検、骨髓生検など）や高コスト検査（核酸増幅検査など）が必要となることが多いため、絨毯爆撃的な検査は避け、患者背景を十分に考慮し、推定される病原微生物に基づいて適切な検査を実施することが求められる^{15, 51, 57, 71, 72}。

なお、診療ガイドラインが存在する FN を除けば、免疫不全者の感染症において「推奨される検査セット」は確立していない。そのため、どの程度まで原因検索を行うかは、患者個々の状況に応じた判断が必要であり¹⁵、必要に応じて感染症専門医へのコンサルテーションを検討することが望ましい。

免疫不全者の感染症で最も頻度が高い肺炎を例にして、微生物学的検査と初期治療選択の考え方を表8と表9に示す。ICU 入室中の免疫不全者では、感染症を認知してから 1 時間以内に、薬剤耐性菌を含む一般細菌を基本として、一部の呼吸器ウイルス、Pneumocystis jirovecii（肺炎）、Candida 属（CRBSI）を対象とした経験的治療が行われることが多い。一方、Aspergillus 属、ムーコル目、抗酸菌、ヘルペスウイルス属は、特徴的な危険因子や身体所見・検査所見が確認された段階（推定診断または確定診断の段階）で、治療（先制攻撃的治療または標的治療）を開始することが多い。

●症例 1 の解説
本症例は、好中球減少期間が 2 週間以上持続することが予測される FN で、フルコナゾールとアシクロビルが予防投与されており、セフェピムによる初期治療に反応せず、4 日目に敗血症を発症して ICU に入室した事例である。

感染臓器としては、症状と中心静脈留置歴から、肺または消化管由来の敗血症と CRBSI

を想定した。感染巣検索のため、頸部～骨盤腔の造影 CT 検査を実施したところ、右肺に halo sign を伴う多発結節影を認め、細菌性肺炎や侵襲性肺アスペルギルス症の可能性が示唆された。

肺病変・消化管病変・CRBSI の原因微生物として、MRSA や Enterococcus 属などの耐性グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌〔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、緑膿菌など〕、腸管内の偏性嫌気性菌（Bacteroides 属など）、真菌（Aspergillus 属またはフルコナゾール耐性 Candida 属）を想定した。

これらをふまえ、血液培養、尿培養、喀痰培養、血清ガラクトマンナン抗原、血清 β-D-グルカンを提出したうえで、経験的治療はメロペネム、バンコマイシン、アムホテリシン B 脂質製剤の 3 剤併用療法で開始した。

ICU で考慮すべき薬剤耐性菌による感染症の危険因子と初期治療薬の選択

【症例 2】

82 歳の男性。急性発症の腹痛と意識障害、血圧低下のため救急搬送され、S 状結腸穿孔に伴う敗血症性ショックと診断された。タゾバクタム/ピペラシリン（T/P）とバンコマイシン（VCM）の併用治療が開始され、緊急 S 状結腸切除術と人工肛門造設術が施行された。術後もショック状態が遷延したため、人工呼吸器管理を継続し ICU に入室した。

血液培養から Bacteroides fragilis、腹水培養から Escherichia coli、Bacteroides fragilis、Enterococcus faecalis が検出された。入院 3 日目には血行動態は改善し、感受性検査結果をもとに抗菌薬をアンピシリン/スルバクタム単剤へ de-escalation した。しかし、入院 5 日目に発熱と膿性痰が出現し、呼吸状態が悪化した。

日本の ICU における感染症診療で、初期治療の選択に影響を与える重要な薬剤耐性菌としては、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

表9 免疫不全者の肺炎に対する初期治療選択の考え方

初期治療薬は、以下の要素を考慮して決定する。
・患者背景・身体所見・画像検査などから推定される病原微生物
・血液検査・喀痰グラム染色など迅速に結果が得られる検査の結果
・重症度
・施設内の分離菌と薬物感受性パターン（アンチバイオグラム）
以下に挙げる病原微生物の可能性をそれぞれ評価し、治療の対象と判断する。
・通常、経験的治療の対象には、大半の細菌、呼吸器ウイルス、P. jirovecii など含まれる。
・Nocardia 属・その他のウイルス・真菌・抗酸菌の治療は、診断の根拠が一定程度明確になった後に開始することが一般的である。

病原微生物	想定される状況	治療薬の例
免疫正常者の市中肺炎で頻度の高い微生物（肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマ、など）	全例	セフトリアキソン + アジスロマイシン
緑膿菌	好中球減少 細胞性免疫不全 ステロイド 免疫抑制剤 重症肺炎（ICU 入室例） 院内発症（HAP、VAP） 過去の培養から検出歴あり	セフェピム T/P メロペネム
多剤耐性グラム陰性桿菌 ESBL 産生菌 AmpC 過剰産生菌 カルバペネマーゼ産生菌	過去の培養から検出歴あり	表 13 参照
MRSA	好中球減少 重症肺炎（ICU 入室例） 院内発症（HAP、VAP） 過去の培養からの検出歴 インフルエンザ後 壊死性肺炎	バンコマイシン リネゾリド
P. jirovecii	重度の細胞性免疫不全 進行した HIV 感染症 造血幹細胞移植 固形臓器移植後 ST 合剤予防内服なし 血清 β-D- グルカン高値	ST 合剤 ※副腎皮質ステロイドが併用されることが多い
Aspergillus 属	好中球減少 長期間（10 日以上） 細胞性免疫不全 長期のステロイド 免疫抑制剤 血清・BALF ガラクトマンナン抗原高値	ボリコナゾール アムホテリシン B 脂質製剤
ムーコル目	好中球減少 長期間（3 週間以上） 細胞性免疫不全 高用量ステロイド 血清・BALF ガラクトマンナン抗原陰性 抗糸状菌活性のある抗真菌薬予防内服中 長期間持続する高血糖	アムホテリシン B 脂質製剤
Nocardia 属	細胞性免疫不全 固形臓器移植後 造血幹細胞移植 慢性呼吸器疾患	ST 合剤 + アミカシン ST 合剤 + イミペネム / シラスタチン など
呼吸器ウイルス インフルエンザウイルス SARS-CoV-2 その他（RS ウイルスなど）	地域で流行中 家庭内などでの曝露	インフルエンザ：オセルタミビル SARS-CoV-2：ニルマレルビル / リトナビル （呼吸不全なし）、レムデシビル
結核	細胞性免疫不全 TNF α 阻害薬 ステロイド HIV 感染症 透析 珪肺 空腸回腸バイパス	リファンピシン、イソニアジド、エタンブトール、ピラジナミドの 4 剤併用治療
VZV	細胞性免疫不全 ステロイド HIV 感染症 固形臓器移植後 造血幹細胞移植 小水疱性皮疹（水痘または帯状疱疹）の存在	アシクロビル
HSV	細胞性免疫不全 ICU 入室中の重症患者	アシクロビル
CMV	細胞性免疫不全 造血幹細胞移植 固形臓器移植後	ガンシクロビル ホスカルネット

HAP：院内肺炎、VAP：人工呼吸器関連肺炎、BALF：気管支肺泡洗浄液
文献 15、47、57、62、63、71、73-77 を参考に作成

老中ネム
1/a ロダンM 平体 90%
(以中) 243 ↑
168 (前後)

820%
12 H

820%
11 H

850% + ス 20%
1/a ロダンDB
平体 90%

820%
+ ス 15%
11 H

820%
15%

患者背景をふまえた抗菌薬選択

表10 薬剤耐性腸内細菌目細菌による感染症の主な危険因子

MRSA 感染症	MRSA の検出歴（感染または定着） MRSA 保菌者への曝露 最近の入院歴 最近の外科手術 ICU 入室 最近の静注抗菌薬投与 血液透析 HIV 感染症 MSM (men who have sex with men) 高齢者施設入所
ESBL 産生腸内細菌目細菌による感染症	過去 6 ~ 12 か月以内の ESBL 産生菌の検出歴（定着・感染） 過去 3 ~ 6 か月以内の第 2 ~ 4 世代セファロスポリン系抗菌薬またはフルオロキノロン系抗菌薬などの広域スペクトラム抗菌薬使用歴 過去 6 ~ 12 か月以内の腸内細菌目細菌の ESBL 保有率が高い地域（南アジア、東南アジア、中国、中東、南米、地中海沿岸地域）での入院歴 医療関連感染 膀胱留置カテーテルまたは腎臓カテーテルの使用 経鼻胃管の使用 繰り返す尿路感染症の既往 長期留置されている血管内デバイス（中心静脈カテーテルなど） 高齢
CRE 獲得（定着・感染症）	海外渡航歴（特に、現地での入院や抗菌薬投与などの医療曝露がある場合） 広域抗菌薬使用歴（セファロスポリン、カルバペネム、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン） 血液透析 ICU 入室 侵襲的処置 胃瘻造設、経鼻胃管留置 膀胱留置カテーテルの使用 CRE 保菌者との濃厚接触歴 高齢者施設入所中 日常生活動作（ADL）の低下した状態

特に薬剤耐性菌の可能性を高める項目に赤字で記載した。
文献 89 ~ 108 を参考に作成

(MRSA)、第 3 世代セファロスポリン耐性腸内細菌目細菌 [ESBL 産生菌、AmpC βラクタマーゼ (AmpC) 産生菌]、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌、緑膿菌、Acinetobacter 属、Stenotrophomonas maltophilia が挙げられる。

敗血症診療では治療失敗が予後悪化に直結するため、各薬剤耐性菌のリスクを評価し、適切な初期治療を選択する必要がある。薬剤耐性菌による感染症の最も重要な危険因子は、その耐性菌の検出歴（感染または定着）である^{63, 78~81}。多くの薬剤耐性菌は定着確認後 3 か月以内に感染症を起こす可能性が高く、1 年を超えると頻度は低下する^{82~86}。そのため、過去 1 年以内の培養結果を確認することが推奨される。

ただし、薬剤耐性菌の検出リスクを考慮すべき期間の十分なデータはない。そのため、特に敗血症患者において、1 年以上前の培養検査で薬剤耐性菌が検出され、その後、同一検体が採取されず陰性確認がされていない場合には、薬剤耐性菌の関与を考慮したほうがよい。

このほか、抗菌薬使用歴、海外渡航歴、入院歴、アンチバイオグラムなども重要である。以下、各薬剤耐性菌による感染症の危険因子となる患者背景と初期治療薬の選択について解説する。

MRSA を想定すべき患者背景

日本の黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率は、外来検体で約 30%、入院検体で約 45% と高率である^{87, 88}。ため、黄色ブドウ球菌感染症による敗血症が疑われる場合には、MRSA の関与を考慮する。黄色ブドウ球菌が主な原因となる感染症は、皮膚軟部組織感染症、手術部位感染症 surgical site infection (SSI)、CRBSI、髄膜炎、化膿性関節炎、感染性心内膜炎、インフルエンザ後の市中肺炎、壊死性肺炎、院内肺炎・VAP など多岐にわたる^{1, 89}。

MRSA 感染症の可能性を評価する際、最も重要な情報は感染臓器・部位であるが、患者の MRSA 感染症の危険因子やグラム染色像も有用な情報となる。MRSA 感染症の危険因子の主なものを表 10^{89~108} に示す。

ESBL 産生腸内細菌目細菌を想定すべき患者背景

基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) とは？

基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ extended-spectrum β-lactamase (ESBL) は、ペニ

(以中) 155 ↑
104 (前後)

820%
15%

820%
15%

12 H

*7
ただし、このデータは JANIS に参加している病院 (全国の病院の約30%) の集計であり、医療機関ごとのアンチバイオグラムとの差は存在する可能性がある。

*8
尿路感染症、腹腔内感染症、肺炎、CRBSI、手術部位感染症 (SSI) など。

*10
AmpC 産生量が増加する詳しいメカニズムは文献 117 を参照。

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を分解能するβ-ラクタマーゼであり、大腸菌、*Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Proteus mirabilis* の薬剤耐性で問題となる¹⁰⁹⁾。

2023年の厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) の公開情報によると、入院検体・外来検体から検出された大腸菌、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* のセフトキシム非感性率は、それぞれ27.8%・18.1%、14.2%・7.0%、18.2%・8.5%であった^{87, 88)}。これらの非感性株の大半は、ESBL産生菌であると推定されるため、院内発症例だけでなく市中発症例でも、特に大腸菌でESBL産生株が問題となっていることがわかる*7。

ESBL産生腸内細菌目細菌による感染症を想定すべき状況

大腸菌や *Klebsiella* 属は、市中発症の尿路感染症・腹腔内感染症と多くの医療関連感染*8の主要な原因微生物である^{17, 33～35, 37～41, 110～114)}。これらの感染症が疑われる場合「施設ごとのアンチバイオグラム」と「ESBL産生菌感染症の危険因子」をもとにESBL産生菌の可能性を検討し、重症度もふまえて初期治療の対象に含めるかを判断する。敗血症診療では、可能性のある微生物を90%以上カバーできる初期治療薬が求められる¹¹⁴⁾ため、大腸菌や *Klebsiella* 属が高率に原因微生物として検出される尿路感染症や腹腔内感染症では、ESBL産生菌に対する治療閾値はかなり低くなる。

ESBL産生菌による感染症の主な危険因子を表10^{97～101)}に示す。なかでも、検出歴・抗菌薬使用歴・海外渡航歴は、強い関連があり、特に重要である。ESBL保有率の高い地域への渡航後のESBL産生菌保菌は、複数の研究で報告されている。便培養でのESBL産生菌の検出率は、南アジアと東南アジアから

帰国した渡航者で、それぞれ30～75%と30～40%^{102, 115, 116)}で特に高率である。

AmpC産生腸内細菌目細菌を想定すべき患者背景

AmpC βラクタマーゼ (AmpC) は、第3世代セファロスポリン耐性の原因としてESBLとならび、重要な臨床的意義をもち、Ambler分類のクラスCに分類されるβ-ラクタマーゼである^{109, 117)}。染色体上にampC遺伝子をもつ代表的な腸内細菌目細菌として、*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*などが挙げられる。これらの菌種は主に医療関連感染症で問題となる。例えば、ICUで発症するVAP・CAUTI・SSI・血流感染症 (CRBSI 以外も含んだ血液培養陽性例) では、*Enterobacter* 属がそれぞれ全体の7～10%・3～15%・5～9%・3～6%を占め、次いで頻度の高い *Serratia* 属は4～7%・1～2%・1～2%・1～4%を占める^{17, 24, 35～37, 45, 46, 118)}。

AmpCは、ペニシリン系、セファロスポリン系、セファマイシン系、モノバクタム系を加水分解することができ、セファロスポリン系のどの世代まで耐性を示すかは、AmpCの産生量に依存する。また、従来のβ-ラクタマーゼ阻害薬 (クラブラン酸、タゾバクタム、スルバクタム) ではほとんど阻害されない^{117, 119)}。染色体性AmpC産生菌は、抗菌薬曝露によってAmpC産生量が増加することがあり (AmpC過剰産生株)、治療開始時に第3世代セファロスポリンに感受性があった菌株が、治療中に耐性化することがある¹⁰⁹⁾*10。特に *E. cloacae*, *K. aerogenes*, *C. freundii* では耐性化リスクが高く、曝露後の耐性化率は約20%¹⁰⁹⁾と報告されている。なお、これらの菌種のAmpC過剰産生株は、T/Pに対しても通常耐性を示す^{120, 121)}。

このような特徴をふまえ、特に抗菌薬投与

歴のある患者で、AmpC産生腸内細菌目細菌が原因となる可能性のある医療関連感染症、特に原因微生物である可能性が10%を超えるVAPやCAUTIが疑われる場合は、AmpC過剰産生株の関与を念頭において、治療方針を検討する必要がある。

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌を想定すべき患者背景

世界的にみると、日本でのカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) の分離頻度は低い。2023年のJANISの公開情報によると、主要な腸内細菌目細菌のメロペネム非感性率 (中等度耐性と耐性を含む) は、入院検体で0.2%、外来検体で0.05%と非常に低く、そのうち約70%は *K. aerogenes* と *E. cloacae* が占め、*E. coli* や *K. pneumoniae* の割合は低い^{87, 88, 122)}。

主なCRE獲得の危険因子を表10^{102～108)}に示す。日本では極めてまれな耐性菌であることをふまえると、CREによる感染症を想定すべき状況は、①過去にCRE検出歴がある場合、②CRE保菌者との濃厚接触歴がある場合*11、③CRE検出頻度の高い地域¹²³⁾*12での医療曝露歴がある場合、に限定される。なお、渡航先で医療曝露のない海外渡航者におけるCRE獲得率は極めて低い^{124, 125)}と報告されている。

緑膿菌を想定すべき患者背景

緑膿菌は、医療関連感染の主要な原因微生物の1つである (表11)。ICUでの感染症の原因微生物として頻度が高く、VAPの13～27%、CAUTIの10～22%、血流感染症 (CRBSIを含む) の8%、SSIの6～10%の原因となる^{17, 34～36, 42, 44, 45, 111, 118, 126)}。また、FN⁴⁷⁾や熱傷患者の創部感染¹²⁷⁾の主要な原因微生物でもあり、これらの感染症を疑う場合には緑膿菌の関与を考慮する必要がある。

患者背景をふまえた抗菌薬選択

表11 緑膿菌が原因となる主な感染症

人工呼吸器関連肺炎
カテーテル関連尿路感染症
カテーテル関連血流感染症
手術部位感染症
発熱性好中球減少症
熱傷部の創部感染症
市中肺炎の一部 (下記は主な危険因子)
気道検体からの緑膿菌検出歴 (目安は1年以内)
過去90日間に入院し静注抗菌薬投与を受けた患者の重症市中肺炎
構造異常をきたす既存の肺疾患 (重症慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症)
気管切開後
免疫不全
副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制剤の使用
好中球減少、骨髄移植後、HIV感染症、固形臓器移植後

文献17, 34～36, 42, 44, 45, 47, 111, 118, 126, 127を参考に作成

一方、市中発症の単純性腎盂腎炎や肺炎ではまれ^{30, 38～40, 112)}であり、複雑性腎盂腎炎や重症肺炎の場合でも、検出頻度はそれぞれ約5%^{29, 32, 113)}とわずかに増加するにとどまる。ただし、構造異常をきたす肺疾患をもつ場合や免疫不全者の市中肺炎では、緑膿菌が原因となるリスクは上昇する^{15, 63, 128～131)}。

2023年のJANISの公開情報によると、入院検体 (外来検体) の緑膿菌のT/P、セフェピム、メロペネム非感性率は、それぞれ15.7% (6.6%)、12% (5.7%)、13% (4.9%)^{91, 92)}であった*13。なお、日本で検出されるカルバペネム耐性緑膿菌の4～10%がカルバペネマーゼ産生株であり、その大半がIMP型メタロβ-ラクタマーゼ metallo β-lactamase (MBL) 産生株である^{132～134)}。

緑膿菌の薬剤耐性を予測する確立された方法はない。現状は、過去の培養検査で検出した緑膿菌の薬物感受性検査結果とアンチバイオグラム、多剤耐性緑膿菌 multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP)¹³⁵⁾ 感染症の危険因子 (表12)^{136～152)} などをもとに予測し、抗菌薬を選択する。例えば、過去3か月以内に使用した<の?>抗緑膿菌活性のあるβ-ラクタム系薬<使用歴?>は耐性化の懸念があるため、経験的治療としての使用は避けたほうがよい可能性がある¹³⁶⁾。

*
詳しい耐性機序については他稿<5-3「耐性菌と新規抗菌薬」>を示す?>を参照いただきたい。

*11
例: CREのアウトブレイクが発生した施設からの転院患者。

*12
東南アジア・南アジア・南米・ロシアを含む東欧諸国など。

*
多剤耐性緑膿菌の定義¹³⁵⁾は、他稿<5-3「耐性菌と新規抗菌薬」>を参照いただきたい。

*13
ただし、地域・施設ごとに感受性の分布は異なるため、各施設のアンチバイオグラムを参照する必要がある。

表12 薬剤耐性ブドウ糖非発酵菌による感染症の主な危険因子

MDRP 感染症	MDRP の検出歴 MDRP 率が10～20%を超えている病棟に3日を超えて入院中 過去3か月以内の抗緑膿菌活性のあるβ-ラクタム系抗菌薬の使用 医療関連感染 敗血症性ショック 人工呼吸器関連肺炎 ICU入室 過去6か月の入院歴
Acinetobacter baumannii 感染症	ICU入室 人工呼吸器使用 気管切開 長期入院 中心静脈カテーテル留置、動脈カテーテル留置 中心静脈栄養の実施 膀胱留置カテーテルの使用 過去30日以内の入院歴 過去30日以内の広域抗菌薬投与歴 過去30日以内の化学療法実施歴 併存疾患が多い 外科手術 外傷
Stenotrophomonas maltophilia 感染症	人工呼吸器使用 気管切開後 最近の広域抗菌薬投与歴(カルバペネム系抗菌薬、T/P など) ICU入室中 過去の検出歴 中心静脈カテーテル留置 免疫不全 好中球減少 悪性腫瘍(特に、血液悪性腫瘍) 造血幹細胞移植後 HIV 感染症 長期入院 嚢胞性線維症

特に薬剤耐性菌の可能性を高める項目は赤字で記載した。

文献136～152を参考に作成

* 広域スペクトラムのセフトロキサリム系抗菌薬とアズトレオナムを分解するβ-ラクタマーゼ。Ambler分類でclass Aに属する。

Acinetobacter 属を想定すべき患者背景

Acinetobacter 属は、ICU で発生する医療関連感染の原因となるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の1種である。主に VAP の原因として知られ、原因微生物の3～10%を占める^{34～37, 139, 153, 154}。また、血流感染症、皮膚軟部組織感染症、創部感染症、尿路感染症、脳神経外科術後の髄膜炎の原因にもなり得るが、頻度は低い^{17, 35, 140, 153, 154}。

※80%
(以上) 159 ↑ 104 ↓

Acinetobacter 属で最も検出頻度の高い Acinetobacter baumannii による感染症の危険因子を表12に示す^{139～145}。典型的には、広域抗菌薬使用歴のある ICU 患者が VAP を発症した場合に、その関与を考慮する。ただし、この菌は気道と創部に定着しやすいため、発熱、膿性痰、呼吸状態悪化などの症状や画像検査による肺炎像の有無などを参考に、定着と感染を適切に区別する必要がある^{109, 139, 141, 154}。

A. baumannii は、世界的に薬剤耐性化が進んでおり、特に OXA 型カルバペネマーゼ産生によるカルバペネム耐性が深刻な問題となっている^{109, 123, 154, 155}。例えば、韓国・中国・東南アジア・南アジア、南米、ロシアを含む東欧諸国では、カルバペネム耐性率が80%以上、米国でも50%以上に達している^{123, 156～158}。一方、日本では約2%と非常に低い^{87, 155}。日本で想定すべき状況は、①過去に検出歴がある場合、②カルバペネム耐性率の高い国・地域での医療曝露歴がある場合、に限定される^{102, 159}。

Stenotrophomonas maltophilia を想定すべき患者背景

S. maltophilia は、医療関連感染の原因微生物として、まれに検出されるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である^{146～149, 156, 160}。染色体性に LI (MBL) と、L2*を保有するため、カルバペネム系をはじめとするほぼすべてのβ-ラクタム系抗菌薬に耐性を示す^{109, 149}。いくつかの調査^{24, 35}では、VAP の原因微生物の4%を占めるとされるが、喀痰培養で検出される S. maltophilia の50%以上が定着とされる^{146, 150, 161, 162}。感染と定着の鑑別が難しく¹⁰⁹、実際の頻度はさらに低い可能性がある。

また、VAP 以外の呼吸器感染症の病型として、血液悪性腫瘍に対する抗癌薬療法中の患者に発生する急速進行性の出血性肺炎が知

られており、これは S. maltophilia による感染症で最も重篤で致死率の高い病態である^{109, 163, 164}。一方、院内発症の血流感染症の原因微生物としての頻度は1%未満と少なく、主な感染源は CRBSI と肺炎である^{24, 35, 148, 149, 160, 164}。

S. maltophilia 感染症の主な危険因子を表12^{146～152}に示す。ICU では「長期入院中」の「最近の広域抗菌薬投与歴」のある「人工呼吸器管理中」の患者で、VAP が疑われる場合に、その関与を考慮する。

薬剤耐性菌を想定した初期治療薬の選択

ICU で薬剤耐性菌による敗血症が疑われる場合の初期治療薬の主な選択肢を表13^{109, 136, 165～167}に示す。複数の薬剤耐性菌が原因として考えられる場合は、それぞれをカバーできる抗菌薬(単剤または2剤以上の併用)を選択する必要がある。

選択肢が複数ある場合は、薬剤耐性リスクに加え、患者の重症度(例：敗血症性ショックの有無)、感染臓器・部位(臓器移行性)、施設のアンチバイオグラム、腎機能・肝機能、使用中の薬物との相互作用、アレルギー歴などを、総合的に評価して治療薬を決定する^{109, 136, 165～167}。

症例2の解説

胸部単純 X 線で新規の肺浸潤影を認め VAP と診断した。気道吸引痰のグラム染色ではグラム陰性桿菌が検出された。

グラム染色像と「院内発症/ICU入室中」「免疫不全なし」「広域スペクトラムのβ-ラクタム系抗菌薬使用歴」という患者背景をふまえ、耐性グラム陰性桿菌(緑膿菌, Enterobacter 属などの AmpC 産生腸内細菌目細菌, ESBL 産生腸内細菌目細菌, Acinetobacter 属)を原因微生物として想定した。アンチバイオグラムも参考にして、メロベネムを経験的

患者背景をふまえた抗菌薬選択

表13 各薬剤耐性菌による敗血症を想定した場合の初期治療薬の主な選択肢

薬剤耐性菌	初期治療薬
MRSA	バンコマイシン ダプトマイシン(肺炎と中枢神経感染症には不可) リネゾリド(菌血症では上記2剤の代替薬という位置づけ)
ESBL 産生腸内細菌目細菌	メロベネム ※ T/P の有効性は低い可能性がある。
AmpC 産生腸内細菌目細菌	セフェピム メロベネム ※ T/P の有効性は低い可能性がある。
カルバペネム耐性腸内細菌目細菌	・ non-CP-CRE が想定される場合 感受性のあるβ-ラクタム系抗菌薬の高用量投与 セフトジジム/アピバクタム イミベネム/シラスタチン/レレバクタム ・ CPE が想定される場合(MBL の場合) セフィテロコル セフトジジム/アピバクタム+アズトレオナム
緑膿菌	・ 難治性緑膿菌が想定されない場合 下記のうち感受性の可能性が高いものを選択する。 T/P セフトジジム セフェピム メロベネム ※ 1 剤目の予想される感受率が不十分の場合(目安: 90%未満) 以下のいずれかの併用を検討する。 アミノグリコシド(トブラマイシン, アミカシン) フルオロキノロン(シプロフロキサシン, レボフロキサシン) ・ 難治性緑膿菌が想定される場合 - MBL 非産生株が想定される場合 セフトロザン/タゾバクタム イミベネム/シラスタチン/レレバクタム セフトジジム/アピバクタム - MBL 産生株が想定される場合 セフィテロコル - すべての新規β-ラクタム系抗菌薬に対して非感受性の株が想定される場合 コリスチンまたはトブラマイシン ※ 非感受性だが MIC が低く感受性の範囲に近いと推定されるβ-ラクタム系抗菌薬を併用する
Acinetobacter 属	・ カルバペネム感受性の場合(日本では98%を占める) メロベネム セフェピム アンピシリン/スルバクタム ・ カルバペネム耐性の場合 アンピシリン/スルバクタムと以下の1剤以上を併用する。 コリスチン ミノサイクリンまたはチゲサイクリン セフィテロコル
Stenotrophomonas maltophilia	・ 下記4剤から2剤を選択する ST 合剤 ミノサイクリン レボフロキサシン セフィテロコル ・ セフトジジム/アピバクタム+アズトレオナム

non-CP-CRE: カルバペネマーゼ非産生カルバペネム耐性腸内細菌目細菌, CPE: カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌, MBL: メタロ-β-ラクタマーゼ, MIC: 最小発育阻止濃度
文献109, 136, 165～167を参考に作成

治療に選択した。頻度の低い *S. maltophilia* は治療対象に含めなかった。その後、喀痰培養検査から T/P と第 3 世代セファロスポリンに耐性を示す *E. cloacae* が検出されたため、治療をセフェピム単剤に de-escalation した。

文 献 12a 星武³ MB 31²⁰ H

- Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021 ; 9(1) : 53. PMID : 34433491
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 ; 376(23) : 2235-2244. PMID : 28528569
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 ; 34(6) : 1589-1596. PMID : 16625125
- Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, et al. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest*. 2019 ; 155(5) : 938-946. PMID : 30779916
- Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 ; 196(7) : 856-863. PMID : 28345952
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 ; 47(11) : 1181-1247. PMID : 34599691
- Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 ; 54(11) : 4851-4863. PMID : 20733044
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000 ; 118(1) : 146-155. PMID : 10893372
- Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw Open*. 2020 ; 3(4) : e202899. PMID : 32297949
- Prescott HC, Seelye S, Wang XQ, et al. Temporal Trends in Antimicrobial Prescribing During Hospitalization for Potential Infection and Sepsis. *JAMA Intern Med*. 2022 ; 182(8) : 805-813. PMID : 35759274
- Goldstein EJ. Beyond the target pathogen : ecological effects of the hospital formulary. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 ; 24 Suppl 1 : S21-S31. PMID : 21200181
- Klompas M, Calandra T, Singer M. Antibiotics for Sepsis-Finding the Equilibrium. *JAMA*. 2018 ; 320(14) : 1433-1434. PMID : 30242350
- Harpaz R, Dahl RM, Dooling KL. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults, 2013. *JAMA*. 2016 ; 316(23) : 2547-2548. PMID : 27792809

- Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*. 2019 ; 68(9) : 1482-1493. PMID : 31222287
- Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults : A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest*. 2020 ; 158(5) : 1896-1911. PMID : 32561442
- Sousa D, Justo I, Domínguez A, et al. Community-acquired pneumonia in immunocompromised older patients : incidence, causative organisms and outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2013 ; 19(2) : 187-192. PMID : 22390624
- Tabah A, Buetti N, Staiquy Q, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients : the EURO-BACT-2 international cohort study. *Intensive Care Med*. 2023 ; 49(2) : 178-190. PMID : 36764959
- Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist*. 2018 ; 11 : 2321-2333. PMID : 30532565
- Ogura H, Gando S, Saitoh D, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units : a prospective multicenter study. *J Infect Chemother*. 2014 ; 20(3) : 157-162. PMID : 24530102
- Abe T, Ogura H, Kushimoto S, et al. Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *J Intensive Care*. 2019 ; 7 : 28. PMID : 31073407
- Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 ; 189(10) : 1204-1213. PMID : 24635548
- Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004 ; 30(4) : 589-596. PMID : 14963646
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units : results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 ; 34(2) : 344-353. PMID : 16424713
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2019 - Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In : ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm : ECDC ; 2023.
- van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA*. 2016 ; 315(14) : 1469-1479. PMID : 26975785
- Shrestha SK, Trotter A, Shrestha PK. Epidemiology and Risk Factors of Healthcare-Associated Infections in Critically Ill Patients in a Tertiary Care Teaching Hospital in Nepal : A Prospective Cohort Study. *Infect Dis (Auckl)*. 2022 ; 15 : 11786337211071120. PMID : 35095279
- Blot S, Ruppé E, Harbarth S, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients : Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs*. 2022 ; 70 : 103227. PMID : 35249794

- Despotovic A, Milosevic B, Milosevic I, et al. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit-Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am J Infect Control*. 2020 ; 48(10) : 1211-1215. PMID : 32093978
- Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011 ; 66(4) : 340-346. PMID : 21257985
- Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern Med*. 2013 ; 52(3) : 317-324. PMID : 23370738
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 ; 373(5) : 415-427. PMID : 26172429
- Vaughn VM, Dickson RP, Horowitz JK, Flanders SA. Community-Acquired Pneumonia : A Review. *JAMA*. 2024 ; 332(15) : 1282-1295. PMID : 39283629
- Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections : Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 ; 37(11) : 1288-1301. PMID : 27573805
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 ; 34(1) : 1-14. PMID : 23221186
- Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections : Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 ; 41(1) : 1-18. PMID : 31767041
- Gaynes R, Edwards JR. National Nosocomial Infection Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005 ; 41(6) : 848-854. PMID : 16107985
- Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010 ; 51 Suppl 1 : S81-S87. PMID : 20597676
- Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Mar 15 ; 378(11) : 1069. doi : 10.1056/NEJMc180009]. *N Engl J Med*. 2018 ; 378(1) : 48-59. PMID : 29539281
- Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012 ; 366(11) : 1028-1037. PMID : 22417256
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 ; 52(5) : e103-e120. PMID : 21292654
- Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorli L, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections : comparison with community and hos-

- pital-acquired urinary tract infections. *J Infect*. 2012 ; 64(5) : 478-483. PMID : 22285591
- Duszyńska W, Rosenthal VD, Szczesny A, et al. Urinary tract infections in intensive care unit patients-a single-centre, 3-year observational study according to the INICC project. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016 ; 48(1) : 1-6. PMID : 26966105
- López MJ, Cortés JA. Urinary tract colonization and infection in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2012 ; 36(2) : 143-151. PMID : 21839547
- Bagshaw SM, Laupland KB. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2006 ; 19(1) : 67-71. PMID : 16374221
- Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Aoi K, Kemmotsu O. Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 1998 ; 26(12) : 2005-2009. PMID : 9875912
- Leone M, Albanèse J, Garnier F, et al. Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2003 ; 29(7) : 1077-1080. PMID : 12743682
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011 ; 52(4) : e56-e93. PMID : 21258094
- Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med*. 2014 ; 371(4) : 349-356. PMID : 25054718
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011 ; 378(9785) : 86-97. PMID : 21474172
- Kontoyannis DP. Rational approach to pulmonary infiltrates in leukemia and transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 ; 26(3) : 301-306. PMID : 24309535
- Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med*. 2020 ; 46(2) : 298-314. PMID : 32034433
- Azoulay E, Pickkers P, Soares M, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients : the Efrain multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2017 ; 43(12) : 1808-1819. PMID : 28948369
- Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients : an update in the 21st century. *Eur Respir J*. 2012 ; 39(3) : 730-745. PMID : 21885385
- Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology*. 2009 ; 14(4) : 474-485. PMID : 19645867
- Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, et al. HIV-associated Pneumocystis pneumonia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 ; 8(3) : 294-300. PMID : 21653531
- Oh YW, Effmann EL, Godwin JD. Pulmonary infections in immunocompromised hosts: the importance of correlating the conventional radiologic appearance with the clinical setting. *Radiology*. 2000 ; 217(3) : 647-656. PMID : 11110924
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 3.2024. [Internet]. 2024. Available from : <https://www.nccn.org> [Accessed January 10, 2025.]

58. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy : American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 ; 36(14) : 1443-1453. PMID : 29461916
59. Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol*. 2013 ; 31(4) : 189-196. PMID : 23303687
60. Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med*. 2015 ; 21(3) : 260-271. PMID : 25784246
61. Kohli R, Lo Y, Homel P, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis*. 2006 ; 43(1) : 90-98. PMID : 16758423
62. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med*. 1995 ; 333(13) : 845-851. PMID : 7651475
63. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 ; 200(7) : e45-e67. PMID : 31573350
64. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009 ; 64 Suppl 3 : iii1-iii55. PMID : 19783532
65. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiol Spectr*. 2016 ; 4(4) : 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016. PMID : 27726779
66. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 ; 27(suppl 5) : v111-v118. PMID : 27664247
67. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression : ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 ; 36(30) : 3043-3054. PMID : 30179565
68. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ*. 1996 ; 312(7028) : 430-434. PMID : 8601117
69. Brigden ML, Pattullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection--an update. *Crit Care Med*. 1999 ; 27(4) : 836-842. PMID : 10321679
70. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017 ; 17(4) : 856-879. PMID : 28117944
71. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded) : updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2015 ; 26(1) : 21-33. PMID : 24833776
72. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 ; 63(4) : e1-e60. PMID : 27365388
73. Fishman JA, Gans H; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jirovecii in solid organ transplantation : Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 ; 33(9) : e13587. PMID : 31077616
74. Del Corpo O, Butler-Laporte G, Sheppard DC, Cheng MP, McDonald EG, Lee TC. Diagnostic accuracy of serum (1-3)- β -D-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia : a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 ; 26(9) : 1137-1143. PMID : 32479781
75. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*. 1990 ; 323(21) : 1451-1457. PMID : 2233917
76. Kontoyannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011 ; 118(5) : 1216-1224. PMID : 21622653
77. Feldman S. Varicella-zoster virus pneumonitis. *Chest*. 1994;106(1 Suppl) : 22S-27S. PMID : 8020329
78. MacFadden DR, Ridgway JP, Robicsek A, Elligsen M, Daneman N. Predictive utility of prior positive urine cultures. *Clin Infect Dis*. 2014 ; 59(9) : 1265-1271. PMID : 25048850
79. MacFadden DR, Coburn B, Shah N, et al. Utility of prior cultures in predicting antibiotic resistance of bloodstream infections due to Gram-negative pathogens : a multicentre observational cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018 ; 24(5) : 493-499. PMID : 28811241
80. MacFadden DR, Elligsen M, Robicsek A, Ricciuto DR, Daneman N. Utility of prior screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in predicting resistance of *S. aureus* infections. *CMAJ*. 2013 ; 185(15) : E725-E730. PMID : 24016794
81. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, et al. Global initiative for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016 ; 16(12) : 1364-1376. PMID : 27593581
82. Blagojevic C, Brown KA, Diong C, et al. Long-term Risk of Infection Among Patients Colonized With Antimicrobial-Resistant Pathogens : A Population-wide Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2024 ; 11(12) : ofae712. PMID : 39703788
83. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis*. 2003 ; 36(3) : 281-285. PMID : 12539068
84. Ridgway JP, Peterson LR, Brown EC, et al. Clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization on hospital admission : one-year infection risk. *PLoS One*. 2013 ; 8(11) : e79716. PMID : 24278161
85. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann AC. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One*. 2017 ; 12(10) : e0186195. PMID : 29023567
86. Isendahl J, Giske CG, Hammar U, et al. Temporal Dynamics and Risk Factors for Bloodstream Infection With Extended-spectrum β -Lactamase-producing Bacteria in Previously-colonized Individuals : National Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019 ; 68(4) : 641-649. PMID : 29961883
87. 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. Available from: https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2023/3/1/ken_Open_Report_202300.pdf [最終アクセス 2025.1.10]
88. 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. Available from: https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2023/3/1/ken_Open_Report_202300_Outpatient.pdf [最終アクセス 2024.12.29]
89. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007 ; 298(15) : 1763-1771. PMID : 17940231
90. Asensio A, Guerrero A, Quereda C, Lizán M, Martínez-Ferrer M. Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : associated factors and eradication. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996 ; 17(1) : 20-28. PMID : 8789683
91. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis*. 2004 ; 39(6) : 776-782. PMID : 15472807
92. Schneider-Lindner V, Delaney JA, Dial S, Dascal A, Suissa S. Antimicrobial drugs and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2007 ; 13(7) : 994-1000. PMID : 18214170
93. Mathews WC, Caperna JC, Barber RE, et al. Incidence of and risk factors for clinically significant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cohort of HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 ; 40(2) : 155-160. PMID : 16186732
94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients--United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(9):197-199. PMID: 17347644
95. Spindel SJ, Strausbaugh LJ, Jacobson C. Infections caused by *Staphylococcus aureus* in a Veterans' Affairs nursing home care unit : a 5-year experience. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995 ; 16(4) : 217-223. PMID : 7636169
96. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005 ; 5(12) : 751-762. PMID : 16310147
97. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* : risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2010 ; 50(1) : 40-48. PMID : 19995215
98. Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, 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. PMID : 27358356
99. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008 ; 168(17) : 1897-1902. PMID : 18809817
100. Rottier WC, Bamberg YR, Dorigo-Zetsma JW, van der Linden PD, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant *enterobacteriaceae* bacteremia in patients with sepsis. *Clin Infect Dis*. 2015 ; 60(11) : 1622-1630. PMID : 25694654
101. Kang CI, Wi YM, Lee MY, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol*. 2012 ; 50(2) : 312-317. PMID : 22162561
102. Moriyama Y, Doi A, Shinkai N, et al. Clinical characteristics and risk factors for multidrug-resistant bacterial isolation in patients with international travel history. *Am J Infect Control*. 2023 ; 51(6) : 660-667. PMID : 36031036
103. Hayakawa K, Nakano R, Hase R, et al. Comparison between IMP carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and non-carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* : a multicentre prospective study of the clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2020 ; 75(3) : 697-708. PMID : 31789374
104. Saito S, Hayakawa K, Tsuzuki S, et al. A Matched Case-Case-Control Study of the Impact of Clinical Outcomes and Risk Factors of Patients with IMP-Type Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 ; 65(3) : e01483-20. PMID : 33257451
105. van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 ; 62(1) : e01730-17. PMID : 29038269
106. Schwartz-Neiderman A, Braun T, Fallach N, Schwartz D, Carmeli Y, Schechner V. Risk Factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CP-CRE) Acquisition Among Contacts of Newly Diagnosed CP-CRE Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 ; 37(10) : 1219-1225. PMID : 27452597
107. Vink JP, Otter JA, Edgeworth JD. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* - once positive always positive?. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 ; 36(1) : 9-16. PMID : 31633563
108. Kohler PP, Melano RG, Patel SN, et al. Emergence of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*, South-Central Ontario, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2018 ; 24(9) : 1674-1682. PMID : 30124197
109. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. Published online August 7, 2024. doi : 10.1093/cid/ciae403. PMID : 39108079
110. Raoofi S, Pashazadeh Kan F, Rafiei S, et al. Global prevalence of nosocomial infection : A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023 ; 18(1) : e0274248. PMID : 36706112
111. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection : 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 ; 63(7) : e00355-19. PMID : 31010862
112. Taniguchi T, Tsuha S, Shiiki S, Narita M. Point-of-care urine Gram stain led to narrower-spectrum antimicrobial selection for febrile urinary tract infection in adolescents and adults. *BMC Infect Dis*. 2022 ; 22(1) : 198. PMID : 35227212

113. Hayano S, Hidaka T, Tadakuma R, Kashima M. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Gram Stains in Obstructive Pyelonephritis due to Ureteral Stones. *Open Forum Infect Dis.* 2024 ; 11(3) : ofae 026. PMID : 38444822
114. Cressman AM, MacFadden DR, Verma AA, Razak F, Daneman N. Empiric Antibiotic Treatment Thresholds for Serious Bacterial Infections : A Scenario-based Survey Study. *Clin Infect Dis.* 2019 ; 69(6) : 930-937. PMID : 30535310
115. Kantele A, Lääveri T, Mero S, et al. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2015 ; 60(6) : 837-846. PMID : 25613287
116. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, 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. PMID : 27751772
117. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):161-182. PMID: 19136439
118. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999 ; 27(5) : 887-892. PMID : 10362409
119. Yahav D, Giske CG, Grämatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Microbiol Rev.* 2020 ; 34(1) : e00115-20. PMID : 33177185
120. Kohlmann R, Bähr T, Gatermann SG. Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacteriaceae with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 2018 ; 73(6) : 1530-1536. PMID : 29566147
121. Hilty M, Sendi P, Seifert SN, et al. Characterisation and clinical features of Enterobacter cloacae bloodstream infections occurring at a tertiary care university hospital in Switzerland : is cefepime adequate therapy?. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 ; 41(3) : 236-249. PMID : 23313399
122. 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 2024 ; 45 : 129-130. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-insrd/12784-533d02.html> | 最終アクセス 2025.1.10]
123. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019 : a systematic analysis. *Lancet.* 2022 ; 399 (10325) : 629-655. PMID : 36183727
124. Lübbert C, Straube L, Stein C, et al. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol.* 2015 ; 305(1) : 148-156. PMID : 25547265
125. van Hattem JM, Arcilla MS, Bootsma MC, et al. Prolonged carriage and potential onward transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Dutch travelers. *Future Microbiol.* 2016 ; 11 : 857-864. PMID : 27357522
126. Moise PA, Gonzalez M, Alekseeva I, et al. Collective assessment of antimicrobial susceptibility among the most common Gram-negative respiratory pathogens driving therapy in the ICU. *JAC Antimicrob Resist.* 2021 ; 3(1) : dlaa129. PMID : 34223078
127. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2006 ; 19(2) : 403-434. PMID : 16614255
128. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007 ; 44 Suppl 2(Suppl 2) : S27-S72. PMID : 17278083
129. Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia : a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J.* 2018 ; 52(2) : 1701190. PMID : 29976651
130. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa* : incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med.* 2002 ; 162 (16) : 1849-1858. PMID : 12196083
131. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014 ; 371(17) : 1619-1628. PMID : 25337751
132. Nakayama R, Inoue-Tsuda M, Matsui H, Ito T, Hanaki H. 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. PMID : 34863648
133. Ishii Y, Tateda K, Yamaguchi K ; Japan Antimicrobial Resistance Surveillance Participants Group (JARS). Evaluation of antimicrobial susceptibility for beta-lactams using the Etest method against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2006). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 ; 60(2) : 177-183. PMID : 17931820
134. Yano H, Hayashi W, Kawakami S, et al. Nationwide genome surveillance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024 ; 68(5) : e0166923. PMID : 38564665
135. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria : an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 ; 18 (3) : 268-281. PMID : 21793988
136. Mensa J, Barberán J, Soriano A, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa* : Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2018 ; 31(1) : 78-100. PMID : 29480677
137. Hernández-Jiménez P, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, et al. Derivation of a score to predict infection due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : a tool for guiding empirical antibiotic treatment. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022 ; 29 : 215-221. PMID : 35339736
138. Lodise TP, Bonine NG, Ye JM, Folse HJ, Gillard P. Development of a bedside tool to predict the probability of drug-resistant pathogens among hospitalized adult patients with gram-negative infections. *BMC Infect Dis.* 2019 ; 19(1) : 718. PMID : 31412809
139. Muñoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter infection. *N Engl J Med.* 2008;358(12) : 1271-1281. PMID : 18354105
140. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaffer MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals : clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2000 ; 31(3) : 690-697. PMID : 11017817
141. Martín-Aspas A, Guerrero-Sánchez FM, García-Colchero F, Rodríguez-Roca S, Girón-González JA. Differential characteristics of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection : risk factors, clinical picture, and mortality. *Infect Drug Resist.* 2018 ; 11 : 861-872. PMID : 29922077
142. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, et al. Risk factors and outcomes for patients with bloodstream infection due to *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ; 58(8) : 4630-4635. PMID : 24890594
143. Lee HY, Chen CL, Wu SR, Huang CW, Chiu CH. Risk factors and outcome analysis of acinetobacter baumannii complex bacteremia in critical patients. *Crit Care Med.* 2014 ; 42(5) : 1081-1088. PMID : 24394630
144. Zheng YL, Wan YF, Zhou LY, et al. Risk factors and mortality of patients with nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Am J Infect Control.* 2013 ; 41(7) : e59-e63. PMID : 23523521
145. Henig O, Weber G, Hoshen MB, et al. Risk factors for and impact of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection : matched case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 ; 34(10) : 2063-2068. PMID : 26205665
146. Hase R, Sakurai A, Suzuki M, et al. Clinical characteristics and genome epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* in Japan. *J Antimicrob Chemother.* 2024 ; 79(8) : 1843-1855. PMID : 38842502
147. Brooke JS. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 2021 ; 34(3) : e0003019. PMID : 34043457
148. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia* : changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2007 ; 45(12) : 1602-1609. PMID : 18190323
149. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia* : an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2012 ; 25(1) : 2-41. PMID : 22232370
150. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 1998 ; 11(1) : 57-80. PMID : 9457429
151. Ibn Saïed W, Merceron S, Schwebel C, et al. Ventilator-associated pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia* : Risk factors and outcome. *J Infect.* 2020 ; 80(3) : 279-285. PMID : 31682878
152. Saugel B, Eschermann K, Hoffmann R, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 ; 31(7) : 1419-1428. PMID : 22057419
153. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections : a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2017 ; 30(1) : 409-447. PMID : 27974412
154. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii* : emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008 ; 21(3) : 538-582. PMID : 18625687
155. Matsui M, Suzuki M, Suzuki M, et al. Distribution and Molecular Characterization of *Acinetobacter baumannii* International Clone II Lineage in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 ; 62(2) : e02190-17. PMID : 29203489
156. Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* Complex and *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates : Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis.* 2019 ; 6(Suppl 1) : S34-S46. PMID : 30895213
157. Hsu LY, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwatarat N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clin Microbiol Rev.* 2017 ; 30(1) : 1-22. PMID : 27795305
158. Chen CH, Wu PH, Lu MC, Ho MW, Hsueh PR. Geographic patterns of carbapenem-resistant, multi-drug-resistant and difficult-to-treat *Acinetobacter baumannii* in the Asia-Pacific region : results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2020. *Int J Antimicrob Agents.* 2023 ; 61(2) : 106707. PMID : 36608719
159. Tojo M, Mawatari M, Hayakawa K, et al. Multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from a traveler returned from Brunei. *J Infect Chemother.* 2015 ; 21(3) : 212-214. PMID : 25444675
160. Boktour M, Hanna H, Ansari S, et al. Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. *Cancer.* 2006 ; 106(9) : 1967-1973. PMID : 16565968
161. Pathmanathan A, Waterer GW. Significance of positive *Stenotrophomonas maltophilia* culture in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J.* 2005 ; 25(5) : 911-914. PMID : 15863651
162. Laing FP, Ramotar K, Read RR, et al. Molecular epidemiology of *Xanthomonas maltophilia* colonization and infection in the hospital environment. *J Clin Microbiol.* 1995 ; 33(3) : 513-518. PMID : 7751349
163. Kim SH, Cha MK, Kang CI, et al. Pathogenic significance of hemorrhagic pneumonia in hematologic malignancy patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: clinical and microbiological analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 ; 38(2) : 285-295. PMID : 30421302
164. Araoka H, Fujii T, Izutsu K, et al. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis.* 2012 ; 14(4) : 355-363. PMID : 22283869
165. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, 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-e55. PMID : 21208910
166. Do Rego H, Timsit JF. Management strategies for severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2023 ; 36(6) : 585-595. PMID : 37823536
167. 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課. 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版 別冊, 東京, 2023. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001169114.pdf> | 最終アクセス 2025.1.10]