

## 特集 ■ ICUにおける抗菌薬：new era strategy

治療期間の設定  
shorter is better は絶対か宮本 恭兵 MIYAMOTO, Kyouhei  
和歌山県立医科大学 救急集中治療医学講座

はじめに 抗菌薬治療期間の最適化は、病院全体の薬剤耐性菌を減少させるといった感染制御の利益だけでなく、抗菌薬による有害事象を減少させることで個々の患者の利益にもつながる重要な介入である。本稿では、重症患者における一般的な抗菌薬治療期間とその例外となる事項を解説したのち、ICUで多く遭遇するであろう悩ましいケースについて、症例を提示しながら考える。また、バイオマーカーを用いた抗菌薬治療期間の最適化の可能性についても取り上げる。

キーワード  
shorter is better  
治療期間の最適化  
抗菌薬の有害性  
プロカルシトニン

## なぜ治療期間の設定が重要なのか

抗菌薬治療期間の最適化は以前より検討されている重要な課題だが、近年は短期投与が優れているのではないかと注目されるようになった。抗菌薬の短期投与というと、まず最初に薬剤耐性菌の抑制といった感染制御的な意味を思い浮かべる人がいるかもしれない。抗菌薬治療期間の短縮は、病院全体における感染制御的な利益と個々の患者における利益を天秤にかけて考えるもの、つまり、全体のために個々の患者の利益を損ない得る介入だ、と。そうではない。抗菌薬治療期間の最適化は薬剤耐性菌の抑制という全体に対する利益とともに個々の患者にとっても大きな利益をもたらし得る介入なのである。

その可能性を端的に示した研究がプロカルシトニンによる抗菌薬中止戦略に関するメタ

解析<sup>1)</sup>である。この研究では、プロカルシトニンを用いた戦略により抗菌薬投与期間が1.89日短縮され死亡リスクが13%低下する可能性が報告されている。後述するようにプロカルシトニンを用いた戦略が真に死亡を減らすかどうかは議論が分かれるが、ここで改めて強調したいのは抗菌薬投与期間の短縮は患者にとって有益な可能性があり、むやみな投与期間の延長は我々が考えるよりも有害かもしれない点である。

各抗菌薬の有害事象についての詳細な解説は他稿を参照いただきたいが、入院患者の5例に1例で抗菌薬関連有害事象が発生した<sup>2)</sup>、抗菌薬投与期間が1週間を超えるとClostridioides difficile 感染症のリスクが3倍以上に増加した<sup>3)</sup>、など個々の患者に対する抗菌薬の有害性を示唆する研究は多く存在する。もちろん、抗緑膿菌薬を1日使用すること耐性菌の検出リスクが4%増加した<sup>4)</sup>、イミペネム投与はイミペネム耐性グラム陰性桿



表1 抗菌薬の短期治療期間と長期治療期間を比較した主要な無作為化比較試験

感染症	研究	対象	短期治療期間	長期治療期間	アウトカム	結果
肺炎	Capellier (2012)	ICU 患者	18 日	15 日	臨床的治癒	差なし
	Chastre (2003)	ICU 患者	8 日	15 日	死亡	差なし
	El Moussaoui (2006)	入院患者	3 日	8 日	臨床的治癒	差なし
	Fekih Hassen (2009)	ICU 患者	7 日	10 日	死亡	差なし
	File (2007)	外来患者	5 日	7 日	臨床的治癒	差なし
	Kollef (2012)	ICU 患者	7 日	10 日	臨床的治癒	差なし
	Leophonte (2002)	入院患者	5 日	10 日	臨床的治癒	差なし
	Siegel (1999)	入院患者	7 日	10 日	臨床的治癒	差なし
	Tellier (2004)	外来 / 入院患者	5 日	7 日	臨床的治癒	差なし
	Yahav (2018)	入院患者	7 日	14 日	死亡	差なし
菌血症	Daneman (2024) <sup>8)</sup>	入院患者	7 日	14 日	死亡	差なし
	Montravers (2018)	ICU 患者	8 日	15 日	死亡	差なし
腹腔内感染症	Sawyer (2015)	入院患者	最長 5 日	最長 10 日	死亡を含む複合アウトカム	差なし
	Peterson (2008)	外来 / 入院患者	5 日	10 日	微生物学的治癒	差なし

文献 21 をもとに作成

菌の保菌リスクを日ごとに高め、投与期間が 3 日を超えると保菌リスクは 7.8 倍にまで増加した<sup>5)</sup>、など病院全体への害である薬剤耐性菌増加の報告も数多く存在する。

改めて、個々の患者において抗菌薬治療期間を最適化することは病院全体の利益のみならず患者自身においても利益を（ひょっとしたら死亡を減らす程度の大きな利益を）もたらし得る重要な介入であることを述べておきたい。

### 従来の治療期間と短期の治療期間

「短期の」抗菌薬治療期間を考えるにあたり、まずはその比較対象となる「従来の」抗菌薬治療期間が歴史的にどのように決定されたかを考えていきたい。

従来の抗菌薬治療期間は強固なエビデンスに基づいて決定されたわけではなく、主に専門家の意見によって決定され、その意見は、肺結核の治療から得た教訓<sup>\*1</sup>に影響されたようである<sup>6)</sup>。そして市中肺炎では 1～2 週間、腎盂腎炎では 2 週間、菌血症では 3～4 週間と、ざっくりと週単位での治療期間が設定されていた。

このようにして「従来の」治療期間は、治療効果が失われないことが経験的に知られている期間に十分な安全域を加えて決定されていたものと思われる。当然ながら、短縮を試みる余地は十分に残されており、実際に短期治療についての検討が数多く行われてきた。

これまでに短期治療期間と長期治療期間を比較した 40 以上の無作為化比較試験 (RCT) が行われている。しかし、基本的には短期治療期間により治療効果が明らかに悪化したとする研究はなく、いくつかの研究では有害事象の減少などの利益が認められている<sup>7)</sup>。代表的な研究を表 1 に示すが、短期治療期間としてはおおむね 7 日前後での検討が行われていることから考えると、一般論として「7 日間」の短期治療期間はほとんどの患者において予後を悪化させずに適用可能な期間であるといえるだろう。

### ICU で短期治療期間を適応するとき押さえておくべきこと

ここでは、短期治療期間の適応において、集中治療医が考えるべき重要な点、具体的には重症患者にも適応してよいかの判断、適応できない例外的状況（患者因子、感染因子、

微生物因子に分けて）について述べ、短期治療期間適応に悩む具体的症例に対する考え方を解説する。

### 重症患者にも短期治療を適用してよいか

ここで考えるべきは、常に shorter is better が正しいのか、という問題である。過去に実施された研究のほとんどは非劣性試験であり、多くは敗血症や敗血症性ショックといった重症患者を除外していることは認識しておくべきである。非劣性デザインは、新規治療が既存治療に対してあまり劣っていないことを検証するデザインであり、抗菌薬短期治療の検討においてリーズナブルなデザインである。しかしながら、短期治療期間が従来の治療期間に対して劣っていないことが検討されてはいても、優れていることが十分に検討されたわけではない。また、非劣性試験において重症患者を除外すると新規治療、既存治療の両群で治療成績が向上しアウトカムが発生しにくくなるため、新規治療があまり劣っていないこと（非劣性であること）が示されやすくなる。その結果を重症患者に外挿していいのか、というのは非常に悩ましい問題であった。

この状況に大きな光明を与えてくれたのが先日発表された Daneman ら<sup>8)</sup> による BALANCE 研究である。7 か国で 3608 例の菌血症患者を対象に、14 日間治療の抗菌薬治療期間に対する 7 日間治療の非劣性を示すために実施された。特筆すべきは、組み込まれた患者の 55% が ICU 患者であり重症患者にも結果を当てはめてよいであろうこと、これまで最大規模の研究のため臨床的に意味があるであろう十分に小さい非劣性閾値 (4%) を設定できたことである。結果、主要評価項目である 90 日死亡は 7 日間治療群と 14 日間治療群において 14.5% vs. 16.1% に発生しその差は -1.6% [95.7% 信頼区間 (CI) -4.0 ~ 0.8] と非劣性が証明された<sup>\*2</sup>。

ただし、BALANCE 研究も過去の研究と同

様に、重度の免疫不全患者や人工弁・血管内グラフトなど人工物留置患者が除外基準に設定されている。これに加え、参入基準を満たした患者群の約 1/3 が研究参加が不適切であるという担当医の判断により除外されたこと、対象患者の感染源の 40% 以上が尿路感染症、20% 弱が腹腔内 / 肝胆道系感染で、原因菌が大腸菌と Klebsiella で 60% 近くを占めていたことはおさえておく必要がある。ICU における菌血症患者のなかでも比較的治疗が容易と思われる患者群が選択されていた可能性があり、本研究の結果を適用してよいかどうかの判断は患者ごとに行う必要がある。

とはいえ、これまでの研究の結果に BALANCE 研究の結果をあわせると、重症患者に対しても多くの場合で 7 日間の短期治療を適用可能である、と考えてよいだろう (3)

### 2 知識 1)

### 短期治療を考えるに当たり注意すべきケース

一般論として、重症患者においても多くの場合で 7 日間の短期治療を適用できるであろうことは述べたとおりである。例外として短期治療が適用できない（もしくは適用するのに注意が必要な）ケースについてはおさえておきたい。比較的 ICU で遭遇しやすい具体的な状況について表 2 に示す。これらの多くは短期治療を検討した過去の RCT において除外基準として設定されている。誌面の都合上すべてについて解説することはできないが、いくつかのケースについて補足しておきたい。

### 患者因子

患者因子として重要なものに好中球減少がある。発熱性好中球減少症において臨床的もしくは微生物学的に細菌感染と診断された場合には、短くとも好中球が 500/mm<sup>3</sup> を超えるまでは抗菌薬を継続することが一般的である<sup>9)</sup>。とはいえ、好中球が立ち上がらないか

\*2 BALANCE 研究では中間解析を実施したことを考慮し、より保守的な評価（有意差が出にくい評価）として 95%CI ではなく 95.7%CI での評価が採用された。

\*1 教訓：複数の抗菌薬を長期投与することが肺結核治療成功の鍵となる。

9.5a ロザン B (以下同)  
9.5a ロザン M ↓ ベタ  
(13) H 12w 後 (以下同)



表2 治療期間を考えるにあたり注意すべきケース

因子	具体的な状況の例	一般的な抗菌薬治療期間*
患者因子	好中球減少	短くとも好中球が $500/\text{mm}^3$ を超えるまで <sup>9)</sup>
	その他の免疫抑制状態 <sup>b)</sup>	免疫正常者より長く必要な可能性あり
感染巣因子	感染性心内膜炎	4～6週間 <sup>22)</sup>
	細菌性髄膜炎	2～3週間 <sup>23)</sup>
	骨髄炎	6週間 <sup>24)</sup>
	ソースコントロールされない感染巣	ソースコントロールされた場合より長く必要な可能性あり
微生物因子	黄色ブドウ球菌菌血症	複雑性では4～6週間、非複雑性では2週間 <sup>25)</sup>
	カンジダ血症	血液培養陰性化から2週間 <sup>26)</sup>
	緑膿菌などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 <sup>12, 14)</sup>	その他の細菌より長く必要な可能性あり
	多剤耐性菌 <sup>c)</sup>	薬剤感受性菌より長く必要な可能性あり

a: 参考となるような一般的な治療期間を提示したが、ここで挙げたような感染症では症例ごとに治療期間を決定する必要がある(例: 感染性心内膜炎では自己弁か人工弁か、左心系か右心系か、原因微生物は何か、などにより治療期間が変わる)ため、専門家と相談しながら治療期間を設定するとよい。

b: 一口に免疫抑制状態といってもステロイド、免疫抑制剤、固形臓器移植後、HIV感染などさまざまな種類があり、感染巣と原因微生物の組み合わせは無数に存在するため一般的な治療期間を提示することができないが、一般的には免疫正常者よりも長期間の治療期間が設定されることが多い。

c: 多剤耐性菌感染症であったとしても抗菌薬治療期間を必ずしも延長させなければならないという強い根拠があるわけではなく、適切な抗菌薬が投与され臨床経過が良好であるかぎり、薬剤感受性菌感染症と同様に治療期間を設定してもいいかもしれない。ただし、多剤耐性菌においては初期抗菌薬が不適切なことが多い<sup>27)</sup>、臨床経過が不良であることが多い<sup>28)</sup>などの理由から、現実的には薬剤感受性菌感染症より長期の抗菌薬投与が必要となることが多い。

ぎり抗菌薬を絶対に終了してはいけないわけではなく、このような状況においても抗菌薬投与期間を短縮する試みは行われている。

Aguilar-Guisado ら<sup>10)</sup>は、好中球が立ち上がる前でも解熱後72時間が経過すれば抗菌薬を終了しても発熱の再燃や死亡は増えなかった、というRCTを報告している。ただし、この研究はICUでなく一般病棟の患者を対象としたものであり、敗血症や敗血症性ショックといった重症患者に適用できるかどうかは不明である。今後の研究が必要な分野である。

### ● 感染巣因子 $\sim 70\%$

感染巣因子としては、ソースコントロールの有無が特に重要である。腹腔内膿瘍に対する開腹洗浄ドレナージのような外科的なソースコントロールのみならず、胆道や尿路の閉塞の解除や感染した血管内カテーテルなどの人工物の抜去も含む。これらのソースコントロールが適切に行われないと非常に難治となるのは知ってのとおりである。

短期治療を検討した過去の研究のほとんどでソースコントロールされない感染症は除外

されており、ソースコントロールが完遂していることは短期治療を考えるにあたっての必須条件と言ってよいだろう。

### ● 微生物因子 $\sim 70\%$

微生物因子としては黄色ブドウ球菌、カンジダ、多剤耐性グラム陰性桿菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が原因菌として検出された場合は注意が必要である。黄色ブドウ球菌菌血症、カンジダ血症では、他の感染症とは区別して治療期間が設定されており(ミニ知識2)、複数の介入をバンドルとして実施する必要がある。詳細は成書を参照されたい。多剤耐性菌による感染症では決まった治療期間が設定されているわけではないが、通常より長期の治療期間が選択されることが多い。

最近発表されたRCTであるOPTIMISE研究<sup>11)</sup>では、多剤耐性グラム陰性桿菌(多くはカルバペネム耐性菌)による感染症を起こしたICU患者において、血行動態が安定し解熱が得られていれば7日間の短期治療でよいのではないかと非常に挑戦的な検討が行われている。残念ながら、組み入れが進

まず予定されたサンプルサイズ520例に対して106例で早期終了となったため確定的な結論が得られなかったものの、7日間治療群と14日間治療群での治療失敗率は42.4% vs. 44.7%と、大きく変わりがなかったことが示されており参考になる。

集中治療を要する重症患者での耐性菌感染症であっても、血行動態などをみて短期治療を選択することはオプションとなるかもしれない(ミニ知識2)。

### ICUにおける悩ましい症例

**症例1: 緑膿菌による人工呼吸器関連肺炎**  
50歳の男性。バイク事故による重症頭部外傷のため救急外来を受診した。挿管、人工呼吸を開始し、ICUに入室した。

1週間後、発熱、膿性痰増加、酸素化の悪化、胸部X線で浸潤影を認め、喀痰グラム染色では単一のグラム陰性桿菌を認めた。人工呼吸器関連肺炎(VAP)と診断し、タゾバクタム/ピペラシリン(T/P)による治療を開始した。数日後、喀痰培養から緑膿菌が検出され薬物感受性試験結果からセフトラジムへと最適化を行った。治療期間をどのように設定するか議論を行うこととした。

緑膿菌を含め、アシネトバクターやStenotrophomonas maltophiliaといったブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌は各種の抗菌薬に対して耐性であることが多く、黄色ブドウ球菌と並び臨床的に「しつこい」細菌として知られている。本症例のような緑膿菌によるVAPで短期治療期間としての7日間を適用してよいのか、もっと長い治療期間を適用したほうがいいのかは議論が分かれる。

### ● 2つの重要な研究 $\sim 70\%$

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌によるVAPの治療期間を考えるうえで重要な研究が2つある。

1つ目は、Chastre ら<sup>12)</sup>によるVAPにおける短期治療の非劣性を検討したRCTであ

治療期間の設定

### ミニ知識1 敗血症患者における短期治療

2016年版 Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG)<sup>20)</sup>でも、ほとんどの敗血症/敗血症性ショックにおいて7～10日間の治療期間で十分であろうと記載されている。ただし、この数字には十分な根拠が

つたわけではないようで、最新の2021年版SSCG<sup>21)</sup>では、具体的な数字は削除され「長期よりは短期の治療のほうがよいのではないか」という曖昧な表現に改められている。

### ミニ知識2 黄色ブドウ球菌菌血症における治療期間

一般的に、黄色ブドウ球菌菌血症において、以下のすべてを満たす場合には非複雑性菌血症として2週間の治療、満たさない場合には複雑性菌血症としてさらに長期間の治療(一般的には4～6週間)が適用される。

- ・心臓超音波検査で感染性心内膜炎を示唆する所見を認めない。
- ・埋め込み型のデバイス(人工弁や人工血管など)がない。
- ・経静脈治療や想定される感染巣の治療(皮膚感染症に対するデブリドマンや血管内カテーテル抜去など)を開始2～4日後のフォローアップの血液培養が陰性である。
- ・経静脈治療や想定される感染巣の治療を開始48～72時間後に解熱している。
- ・身体所見上、遠隔膿瘍など播種性感染を疑う所見を認めない。

る。この研究は、VAP(原因微生物はブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に限らない)を発症した401例を対象とし、8日間治療と15日間治療を比較した。結果は、28日死亡は18.8% vs. 17.2%(絶対リスク差1.6%, 90% CI -3.7～6.9)、肺感染症の再燃は28.9% vs. 26.0%(絶対リスク差2.9%, 90% CI -3.2～9.1%)と、全体として短期治療の非劣性が示された。しかしながら、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌(多くは緑膿菌)が原因微生物であった127例についてみると、肺感染症の再燃が40.6% vs. 25.4%(絶対リスク差15.2%, 90% CI 3.9～26.6%)と短期治療群において明らかに増加していた。ただし、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌であっても、28日死亡には差がみられなかったことから、米国のVAPのガイドライン<sup>13)</sup>では、原因微生物によらず7日間の治療期間が推奨されている。

しかしながら、いくら死亡が増えないといっても肺感染症の再燃が15.2%増加するかもしれないという結果は無視できるものでは



なく、緑膿菌を原因とした人工呼吸器関連肺炎において短期治療を適用できるかは悩ましい問題であった。

この悩ましさを解決するために対象を緑膿菌に絞って実施されたのが2つ目の研究<sup>14)</sup>である。緑膿菌によるVAP患者186例を対象として、8日間治療の15日間治療に対する非劣性を検討したRCTである。プライマリアウトカムである90日以内の死亡もしくは肺炎の再燃は35.2% vs. 25.5% (絶対リスク差9.7%, 90% CI 0~21.2%)に発生し、8日間治療が非劣性であることを示すことはできなかった。90日死亡においても24.4% vs. 18.6%と、統計学的有意差はないものの、数字上は8日間治療群のほうが高かった。

… *あ 50%*

残念ながら悩ましさは解決されなかったが、2つの研究を合わせて考えると、症例1のような緑膿菌によるVAPにおいては必ずしも短期治療を適用できるとはかぎらない、ということになるだろう。一方で、明らかな死亡率上昇が示されているわけでもなく、全例で2週間の治療が必要とまでいえない。そもそも、VAPの診断はX線の読影など主観的な判断を含み客観的診断が難しいという問題を抱えており、VAPを対象とした上記の2つの研究においても参入患者の診断の確からしさには大きなばらつきがあったと予想される。実臨床においても「この患者は本当に肺炎なのか」としばしば悩むことからわかるように、VAP患者の診断の確からしさのばらつきは大きく、それぞれの臨床状況をふまえて慎重に治療期間を設定する必要があるだろう。

● 筆者らの施設では *あ 50%* *あ 50%*

筆者らの施設でも、緑膿菌などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌によるVAPにおいては、基本的には10~14日間の治療期間を設定しつつも、患者因子として免疫抑制状態でない、微生物因子として多剤耐性菌でないなど

の症例では呼吸状態やその他の臓器障害の程度をふまえて7日間の治療期間を選択することもある。また、短期治療、長期治療のいずれを選択するにしても肺炎の再燃が起こりやすい微生物であり、注意して経過観察することが重要である。

**症例2: 大腸穿孔による汎発性腹膜炎の術後**  
80歳の女性。便秘を契機とした大腸穿孔による敗血症性ショックのために救急外来を受診した。メロペネムを投与開始。緊急で穿孔部位の大腸切除と腹腔内洗浄ドレナージを実施し、腹腔内の糞便汚染が高度であったため腸管再建は行わず開腹状態のままICUに入室した。

翌日の腹腔内観察では腹腔内の汚染は軽減しており、洗浄ドレナージと人工肛門造設を行ったあとに閉腹した。抗菌薬治療期間をどのように設定するか議論を行うこととした。

この症例も悩ましい。なぜならば、短期治療を適用する前提条件となるソースコントロールができていないかどうかの判断が難しいからである。もちろん閉腹時点においては腹腔内観察と洗浄ドレナージを行っているが、抗菌薬終了を検討する7日目の時点で腹腔内膿瘍が生じている可能性は否定できない\*3。腹腔内膿瘍が生じているかもしれないからといって7日目の時点で全例で造影CTを実施するのはいささか過剰な医療であろうし、実施したとしても術後7日目の時点では膿瘍と術後変化の液体貯留との鑑別が難しい症例は多い。

● 2つの重要な研究 *あ 50%* *あ 50%*

さて、この問題を考えるうえで、重要な研究はやはり2つある。

1つ目は、Sawyerら<sup>15)</sup>による腹腔内感染症での短期治療を検討したRCT (STOP-IT研究)である。腹腔内感染症に対して経皮的ドレナージや開腹腸管切除などのソースコントロールを受けた腹腔内感染症の517例を対象として4日間治療群と長期治療群(臨

床経過をみながら最大10日間治療)の比較を行った。プライマリアウトカムである30日以内の手術部位感染症、腹腔内感染症の再燃、死亡のいずれかは21.8% vs. 22.3%に発生し、明らかな差を認めなかった(絶対リスク差-0.5%, 95% CI -7.0~8.0%)。この研究では、適切なソースコントロールが行われれば治療期間は4日間でも治療効果は遜色ないだろうと結論づけられている。

ただし、この研究の対象患者のAPACHE IIスコアは平均10.1で一般的なICU患者に比してかなり低く\*4、一般的なICU患者に適用できないのではないかと問題があった。

そこで、より重症の腹腔内感染症の患者を組み込んだRCTとしてDURAPOP研究<sup>17)</sup>が行われた。腹腔内感染症に対して外科的治療が行われたのちにICUに入室した410例を対象としており、重症度スコアであるSAPS IIは中央値45点と十分に高い\*5。結果、8日間の短期治療は15日間治療と比べ45日死亡は大きく変わらなかった(11% vs. 15%, p=0.43)ものの、8日目から45日目にかけて追加ドレナージを要する症例が短期治療群で増えていた(19% vs. 9%, p=0.041)ことが報告された。

… *あ 50%*

これらの知見を合わせて考えると、本症例のような大腸穿孔術後であっても、7日間前後での短期治療期間は十分考慮し得るが、腹腔内膿瘍の出現などに注意して経過観察が必要ということになるだろう。

● 筆者らの施設では *あ 50%* *あ 50%*

筆者らの施設でも、免疫正常でソースコントロールが行われていれば、7日間前後の抗菌薬治療期間を設定することが多い。十分なソースコントロールが行えたかどうかの判断は極めて難しいが、術中所見や腹痛、発熱、炎症反応などを含めた術後経過と合わせて臨床的に判断せざるを得ない。抗菌薬終了後は腹

腔内膿瘍が出現しないか慎重に経過観察を行い、疑った場合には放射線検査等で診断のうえ経皮的ドレナージの適応について判断することとしている。ただし、7日目において強い臓器障害を認めるような場合には、10~14日目まで投与期間延長を行うこともある。いずれにせよ術中所見や術後の創部所見などをふまえて判断する必要があり、外科医との議論のうえで抗菌薬投与期間を設定するようにしている。

### バイオマーカーを用いた抗菌薬中止戦略

ここまで、感染巣や微生物因子からの抗菌薬治療期間設定について述べてきた。他の方法としてバイオマーカーを用いることで抗菌薬治療期間を最適化できないかという戦略が試みられている。この目的で最も多くの検討が行われているプロカルシトニン(PCT)について、メタ解析の結果と、その後に発表されたこれまでで最大規模のRCTであるADAPT-Sepsis研究の結果を紹介し、筆者の見解を述べる。

過去の15のRCTを統合したメタ解析<sup>1)</sup>では、敗血症におけるPCTによる抗菌薬中止戦略は、通常治療と比較して抗菌薬治療期間を-1.89日短縮(95% CI -2.30~-1.47日)し、死亡を相対危険度で13%低下させる(95% CI 3~23%)可能性が報告された。なお、日本で測定されることの多いCRP(C反応性タンパク質)を用いた抗菌薬中止戦略に関するRCTはこのメタ解析には1つしか組み込まれておらず、抗菌薬治療期間を短縮させる可能性はあるものの確定的な結果は得られなかった\*6。

このメタ解析後、これまでで最大規模のRCTであるADAPT-Sepsis研究<sup>18)</sup>が行われやや異なる結果が報告された\*7。ICUに入室した敗血症の2760例を対象としてPCTによる抗菌薬中止戦略(0.5μg/L未満もしくは

\*4  
本研究の主な参入患者とは異なりICU患者のみを含んだデータベースではある日本ICU患者データベースJapanese Intensive care Patient Database (JIPAD)<sup>16)</sup>を参照すると、2022年度に日本のICUに入室した成人患者のAPACHE IIの中央値は14(四分位点11~19)であった。

\*5  
JIPAD<sup>16)</sup>によると、日本の成人ICU患者のSAPS IIの中央値は29点であり、それに比べてかなり重症の患者が組み込まれている。

\*6  
私見ではあるが、日本ではCRPは抗菌薬治療期間短縮戦略として測定されるというよりは「CRPが高いから念のため抗菌薬を継続しておく」のように、抗菌薬治療期間延長戦略として用いられているように思える。

\*7  
本稿締切直前の2024年11月から12月にかけて、ADAPT-Sepsis研究をはじめBALANCE研究、OPTIMISE研究と抗菌薬治療期間を考慮するうえで必読ともいえる文献が立て続けに発表された。抗菌薬治療期間の圖に光を与えてくれるとともに本稿を執筆しやすくしてくれたこれらの研究を行った研究者らに感謝したい。



は組み込み時から80%以上の低下で中止を推奨), CRPによる抗菌薬中止戦略(2.5mg/dL未満もしくは組み込み時から50%以上の低下で中止を推奨), 通常治療の3群を比較した研究である。結果, 抗菌薬治療期間はPCT群9.8日, CRP群10.6日, 通常治療群10.7日と, PCTにより抗菌薬治療期間が0.88日短縮したが, CRPでは抗菌薬治療期間は短縮しなかった。28日死亡はPCT群20.9%, CRP群21.1%, 通常治療群19.4%と, PCT群の非劣性が示されたものの死亡を減らす効果は認めず, CRP群では非劣性も証明されなかった。

メタ解析と異なる結果となった理由は明確ではないが, 近年 shorter is better の概念が広く受け入れられるようになったために, 通常治療群での抗菌薬治療期間が短縮し, バイオマーカーによる治療期間短縮効果が認められにくくなったのかもしれない。

### バイオマーカーを用いるにしても

これらの研究からは, PCTにより抗菌薬治療期間は短縮するだろうが, 死亡を減らす効果については結論づけることはできない, と言ってよいだろう。筆者の施設では, 抗菌薬治療終了戦略としてのPCT測定は行っていない。上述のように死亡に与える効果が明確でないことに加え, 抗菌薬治療期間短縮効果を得るためには2日に1回以上と高い頻度での測定が必要となる1) こと, PCTを用いるよりも患者因子, 感染巣因子, 微生物因子をもとに抗菌薬治療期間を設定しそれを順守するという標準的な感染症診療を行うほうが重要と考えているためである。

一方で, PCTによる抗菌薬中止戦略は少なくとも死亡率を上昇させないのも確からしい。その抗菌薬治療期間短縮効果を重視して, PCTによる抗菌薬中止戦略を採用するのも十分に理にかなった考え方だろう。もし採用するのであれば, 過去の研究の戦略をふまえ,

その施設にあわせた導入方法を検討する必要がある。特に過去の研究では, PCTの値が中止基準に達した際も臨床的に必要と判断した際には抗菌薬治療の継続が許可されているものが多い<sup>19)</sup>。

PCTにのみ依存することなく他のパラメータをふまえて判断することが重要だろう。いずれにせよ, 日本で適応するにはどのような方法が最適かは明らかとはなっておらず, 今後の研究がまたれるところである。

### おわりに

本稿では, 多くの重症患者に適用し得る治療期間として7日間を提示したが, この7という数字に何か意味があるわけではない。西暦321年にローマ帝国のコンスタンティヌス帝が1週間を7日と定めたから7日単位の治療期間が設定されているにすぎず, 微生物がコンスタンティヌス帝の定めに付度してくれるとは思えない。また, 本来は一律に固定した治療期間を適用する one size fits all の戦略ではなく, 患者ごとに治療期間を最適化する個別化医療が必要なはずである。その意味では, PCTなどのバイオマーカーを用いた戦略は理に適った有望な戦略であるが, 単一のバイオマーカーのみで最適な抗菌薬治療期間を占うことができるとも思えない。今後は, 複数の因子を組み合わせ, 個々の患者にあわせた最適な抗菌薬治療期間を探るような研究が必要だろう。

- 文献 6ページ 20H
1. Kubo K, Sakuraya M, Sugimoto H, et al. Benefits and harms of procalcitonin- or C-reactive protein-guided antimicrobial discontinuation in critically ill adults with sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care Med* 2024; 52: e522-34. PMID: 38949476
  2. Tamma PD, Avdic E, Li DX, et al. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1308-15. PMID: 28604925
  3. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 42-8. PMID: 21653301

4. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, et al. Duration of exposure to antipseudomonal  $\beta$ -lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 261-70. PMID: 30506852
5. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1488-95. PMID: 23318796
6. Busch LM, Kadri SS. Antimicrobial treatment duration in sepsis and serious infections. *J Infect Dis* 2020; 222 (Suppl 2): S142-55. PMID: 32691838
7. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course antibiotic therapy-replacing constantine units with "shorter is better". *Clin Infect Dis* 2019; 69: 1476-9. PMID: 30615129
8. Daneman N, Rishu A, Pinto R, et al. Antibiotic treatment for 7 versus 14 days in patients with bloodstream infections. *N Engl J Med* 2025; 392: 1065-78. PMID: 39565030
9. 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: e56-93. PMID: 21258094
10. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e573-83. PMID: 29153975
11. Arns B, Kalil AC, Sorio GGL, et al. Seven versus 14 days of antimicrobial therapy for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in intensive care unit patients (OPTIMISE): a randomised, open-label, non-inferiority clinical trial. *Crit Care* 2024; 28: 412. PMID: 39695798
12. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-98. PMID: 14625336
13. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61-111. PMID: 27418577
14. Bouglé A, Tuffet S, Federici L, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med* 2022; 48: 841-9. PMID: 35552788
15. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intra-abdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1996-2005. PMID: 25992746
16. ICU 機能評価委員会 日. JIPAD 年次レポート 2022. 2023. < [https://www.jipad.org/images/include/report/report2022/jipad\\_report\\_2022.pdf](https://www.jipad.org/images/include/report/report2022/jipad_report_2022.pdf) > Accessed Mar. 17, 2025.
17. Montravers P, Tubach F, Lescot T, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 2018; 44: 300-10. PMID: 29484469
18. Dark P, Hossain A, McAuley DF, et al. Biomarker-guided antibiotic duration for hospitalized patients with suspected sepsis: the ADAPT-sepsis randomized clinical trial. *JAMA* 2025; 333: 682-93. PMID: 39652885
19. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819-27. PMID: 26947523
20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77. PMID: 28101605
21. 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: 1181-247. PMID: 34599691
22. 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心エコー学会ほか. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版). 2024/2/23 2017. < [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017\\_nakatani\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017_nakatani_h.pdf) > Accessed Mar. 17, 2025.
23. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 (Suppl 3): S37-62. PMID: 27062097
24. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015; 61: e26-46. PMID: 26229122
25. Brown NM, Goodman AL, Horner C, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. *JAC Antimicrob Resist* 2021; 3: dlaa114. PMID: 34223066
26. 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; 62: e1-50. PMID: 26679628
27. Ohnuma T, Chihara S, Costin B, et al. Association of appropriate empirical antimicrobial therapy with in-hospital mortality in patients with bloodstream infections in the US. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2249353. PMID: 36598788
28. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 2020; 323: 1478-87. PMID: 32207816