

# 特集 ICUにおける抗菌薬：new era strategy

## 予防的抗菌薬



脇本 優司 WAKIMOTO, Yuji  
日立総合病院 救急集中治療科  
岡本 耕 OKAMOTO, Koh  
東京科学大学病院 感染症内科・感染制御部

はじめに 24a ロダ>B  
52a ロダ>EB 7  
58H  
38a ロダ>DB 7  
58H  
15a 新M  
18H  
10a 見出し MA 3!  
9a 新JR 7  
15H  
12a ロダ>B  
はじめに 色60% + 20% (Y95%)  
ICU に入室する患者は年々増加傾向にあり、その理由は、予定手術後、心停止蘇生後、敗血症など多岐にわたる。術後患者では、手術部位関連感染症 surgical site infection (SSI) は一定程度で発生する合併症である。また、ICU で治療を受けること自体も、人工呼吸器関連肺炎 ventilator associated pneumonia (VAP) をはじめとするその他の医療関連感染症のリスクでもある。一方で ICU に入室する患者の背景も年々複雑化しており、血液悪性腫瘍を有する患者、造血幹細胞移植後患者、固形臓器移植後患者など、免疫不全を有する患者も増えている。  
本稿では、SSI、VAP、および免疫不全患者の感染症に対する一次予防目的の抗ウイルス薬や抗真菌薬を含む抗微生物薬について、集中治療医が知っておきたい内容を概説する。

キーワード  
周術期抗菌薬  
人工呼吸器関連肺炎  
免疫不全  
色70% + 20%  
14a ロダ>B  
18H  
15a 新M  
18H  
10a 見出し MA 3!  
9a 新JR 7  
15H  
12a ロダ>B  
はじめに 色60% + 20% (Y95%)  
ICU に入室する患者は年々増加傾向にあり、その理由は、予定手術後、心停止蘇生後、敗血症など多岐にわたる。術後患者では、手術部位関連感染症 surgical site infection (SSI) は一定程度で発生する合併症である。また、ICU で治療を受けること自体も、人工呼吸器関連肺炎 ventilator associated pneumonia (VAP) をはじめとするその他の医療関連感染症のリスクでもある。一方で ICU に入室する患者の背景も年々複雑化しており、血液悪性腫瘍を有する患者、造血幹細胞移植後患者、固形臓器移植後患者など、免疫不全を有する患者も増えている。  
本稿では、SSI、VAP、および免疫不全患者の感染症に対する一次予防目的の抗ウイルス薬や抗真菌薬を含む抗微生物薬について、集中治療医が知っておきたい内容を概説する。

### 手術部位関連感染症 (SSI)

症例 1 色80% + 20%  
77歳の男性。糖尿病性腎症に対して維持透析中であり、Stanford A型大動脈解離に対して緊急上行大動脈置換術を行うこととなった。過去の鼻腔培養でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) が分離されている。

### SSI 予防の抗菌薬投与の考え方

日本 ICU 患者データベース (JIPAD) の 2022 年度年次レポート<sup>1)</sup>によると、予定手術後の入室は全 ICU 入室の 52.2% を占めており、周術期は ICU における抗微生物薬投与の適応として最も多いものの 1 つである。SSI 予防は、抗菌薬投与の種類やタイミング、一部の縫合糸のコーティング、血糖管理

などを含めてバンドル化され<sup>2)</sup>、広く実施されている。予防的抗菌薬投与の意義については議論があるものの、2024 年発表のメタ解析<sup>3)</sup>でも清潔または準清潔な術式において SSI のオッズ比 (OR) 0.6 (95% 信頼区間 (CI) 0.53 ~ 0.68) を有意に低下させ、入院期間が 0.91 日短縮するという結果が示されており、標準的ケアの一部と考えられている。感染症診療の原則に則り、予防においても抗菌薬の種類、投与経路、投与量、投与期間の決定が重要である。SSI で原因となる菌は、手術操作部位とその内容、地域の耐性菌の疫学、当該患者の耐性菌保菌状況などにより規定され、術式ごとに対象部位の常在細菌叢を念頭においた抗菌薬スペクトラムと移行性を考慮した推奨薬がある。国内外の複数の団体が作成しているガイドラインが参考となる。それぞれ地域の疫学や作成者の意見を反映して多少の違いがある。日本化学療法学会と日



表1 代表的な術式における周術期抗菌薬と投与期間

術式	推奨グレード/ エビデンスレベル	推奨抗微生物薬	投与期間
頸部郭清術	B- II	CEZ	24 時間
気管切開術	A- II	CEZ	24 時間以内
冠動脈バイパス術、弁膜症手術	A- I	CEZ	48 時間
胸部大動脈人工血管置換術	A- I	CEZ	48 時間
人工物埋入を伴う手術 (腹部大動脈人工血管置換術など)	A- I	CEZ	24 ~ 48 (緊急手術など SSI リスク がある場合 72) 時間
ステントグラフト内挿術	C1- III	CEZ	24 時間
肺切除 (開胸)	A- I	CEZ, ABPC/SBT	単回投与 ~ 24 時間
胸部食道再建	C1- III	CEZ (胃管, 空腸再建) CMZ, CEZ + MNZ (結腸再建)	単回投与 ~ 48 時間 (胃管, 空腸再建) 48 時間 (結腸再建)
結腸切除術 (開腹)	A- I	CMZ, FMOX, CEZ + MNZ	単回 ~ 24 時間
肝切除 (胆道再建を伴う)	C1- III	CMZ, CTM, FMOX, ABPC/SBT	24 ~ 48 時間
脾臓十二指腸切除	C1- III	CEZ, CTM	48 時間
膀胱摘除術 + 消化管利用尿路変更術	C1- III	CMZ, FMOX, ABPC/SBT	24 ~ 48 時間
帝王切開術 (臍周辺 B 群溶連菌陽性または保菌不明時)	C1- III	ABPC/SBT	単回投与
人工関節置換術	A- I	CEZ	単回 ~ 48 時間
開放骨折 (Gustilo 分類 type I, type II で受傷 6 時間以内)	A- I	CEZ	48 時間以内
開放骨折 (Gustilo 分類 type III A で受傷 6 時間以内)	A- I	CEZ + GM, CTRX, 土壌汚染 ABPC/SBT	48 ~ 72 時間以内
開頭術 (脳動脈瘤クリッピング術, 血腫除 去術など)	A- I	CEZ	24 ~ 48 時間

CEZ: セファゾリン, ABPC/SBT: アンピシリン/スルバクタム, CMZ: セフメタゾール, MNZ: メトロニダゾール, FMOX: フロモキシド, CTM: セフトリアキソン, GM: ゲンタマイシン, CTRX: セフトリアキソン

文献 4 より作成

15 本外科感染症学会による術後感染予防抗菌薬  
適正使用のための実践ガイドライン<sup>4)</sup>に  
掲載されている、主な術式ごとの抗菌薬選択  
およびその投与期間を表1に示す。

#### 耐性菌保菌患者への対応

予防的抗菌薬として一般的に使用される薬物  
に対し、耐性の菌をスペクトラムに含む抗菌  
薬を選択すべきであるかは、想定される菌、  
背景疾患、術式など複数の要素が関与する。  
現時点では、よいエビデンスに乏しく、ケー  
スパイケースで決められることも多い。

比較的コンセンサスがあるのは MRSA で  
あるが、それでも多少、差がある。前述の本  
邦のガイドライン<sup>4)</sup>では、適応として①術

前 MRSA 保菌 (推奨度 B-II)、②手術操作の  
及ぶ範囲から術前に MRSA が検出 (同  
C1-III)、③心臓手術、胸部大血管手術、人  
工関節置換術、脊椎インストゥルメンテー  
ション手術 (インプラント挿入) などにおいて、  
同一施設で MRSA による SSI の多発発症が  
認められた場合、一定期間における抗  
MRSA 薬の予防投与の必要性を感染対策チ  
ーム (ICT) または感染症の専門家とともに  
検討する (同 C1-III) とされている。一方、  
米国のガイドライン<sup>5)</sup>では、①冠動脈バイ  
パス術や弁膜症手術などの開胸術 (同  
C1-III)、②腹部大動脈瘤に対する人工血管  
置換術 (同 C1-III)、③整形外科領域の人工  
関節置換術 (同 B- I)、脊椎インストゥルメ

#### コラム

#### ムピロシン軟膏の鼻腔塗布 ~ 15g ロダシ B

MRSA 保菌者に対し、SSI 予防目的に術前の MRSA  
除菌を行うという戦略がある。日本では MRSA 目的  
にムピロシン軟膏の鼻腔塗布が承認されている。た  
だし、SSI 予防効果の十分なエビデンスがあると言  
えない (特に前向き比較試験では、産婦人科・脳外科・  
心臓血管外科領域の 3800 例以上を組み入れた試験<sup>45)</sup>  
や整形外科領域の 2600 例以上を組み入れた  
DECO-SSI 試験<sup>46)</sup>において、ムピロシン軟膏によ  
る SSI 予防効果は示されなかった)、タイミングを含  
めた具体的なスクリーニングおよび除菌に標準化さ

れていない、除菌による有害事象・コストのデータ  
に乏しいなどの問題があり、国や団体によって推奨  
が異なる。前述の本邦の MRSA 診療ガイドラインに  
おいても、どのような患者を対象に MRSA の保菌ス  
クリーニングを行うかについては未解決であると述  
べつつ、心臓手術、整形外科手術などの清潔手術の  
MRSA 保菌者において、MRSA による SSI が高率な  
期間 (クラスターなど) や SSI 発生のリスクが特に  
高い患者など、患者が限定されるような条件のもと  
での使用を弱く推奨する (エビデンス C) としている。

30 ンテーション手術 (同 A- II) を挙げている。  
上記の術式で緊急手術のように保菌状態が不  
明な場合の現実的な対応としては、12 か月  
以内の医療曝露歴、介護・療養施設への入居  
といった MRSA 保菌の危険因子を有する場合<sup>6)</sup>、施設・地域での MRSA 保菌率が高い  
場合には、薬剤性腎毒性や薬疹のリスクとの  
バランスを十分に考慮しつつバンコマイシン  
(VCM) 投与を検討する。

MRSA を念頭におく際も含め、VCM を使  
用する場合に、予防薬を VCM 単剤とするか  
他剤 (例えば  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬) と併用  
するかもよく出会う問いである。国内外のガ  
イドライン<sup>7)</sup>では、 $\beta$ -ラクタムアレルギー  
のためにセファゾリン (CEZ) の使用を避  
ける場合は VCM の単剤が推奨されている。  
一方、それ以外の場合、特にメチシリン感受  
性黄色ブドウ球菌 methicillin-susceptible  
Staphylococcus aureus (MSSA) に対する  
VCM の有効性が懸念される場合や SSI の原  
因としてグラム陰性桿菌の関与が多い場合な  
どでは他剤との併用が推奨されている。例え  
ば、フランスや米国からの心臓手術後手術部  
位関連感染症に関する報告<sup>8, 9)</sup>では、グラ  
ム陰性桿菌が原因菌の 20 ~ 40% 程度を占  
めていた。よって、施設の疫学も考慮した抗  
菌薬選択が重要となる。

VCM を術後 48 時間投与する場合に血中  
濃度を測定するべきかは結論が出ていない。  
ただし、VCM の半減期は腎機能正常の場合

に 6 ~ 12 時間程度とされ、投与間隔が 12  
時間ごとであれば、定常状態は半減期の 5  
倍となる投与開始から 30 ~ 60 時間後に達  
すると想定される。そのため、術後 48 時間  
以後も投与する予定がなければ血中濃度測定  
は不要と考えられる。

#### 適切な投与期間

周術期抗菌薬の投与期間は、いまだに施設・  
担当医によって差が大きい領域かもしれない  
が、世界的なコンセンサスとしては、多くの  
手術で手術開始時の単回投与もしくは術後  
24 時間以内での終了が推奨されている<sup>5, 10)</sup>。  
これは投与期間の延長が SSI のリスクを下げ  
ないばかりでなく、Clostridioides difficile  
感染症など耐性菌のリスクを上げることが示  
されているからである<sup>11)</sup>。ただ、例外がいく  
つかある。1つは心臓外科の開心術で、24 時  
間以上の投与で胸骨 SSI 発症率が低下した<sup>12)</sup>。  
一方、術後 48 時間以上の投与によって SSI  
予防効果が示されなかったとするメタ解析<sup>13)</sup>  
もあり、開心術での推奨は術後 48 時間とな  
っている。

前述の本邦のガイドライン<sup>4)</sup>では、心臓  
外科領域以外では胸部食道再建、胆道再建を  
伴う肝切除、脾臓十二指腸切除、開放骨折な  
どで術後 24 時間を超える投与期間が推奨さ  
れている (表1)。ただし、必ずしも適切な  
投与期間を決める根拠となる無作為化比較試  
験 (RCT) がすべての術式にあるわけではなく、



委員の意見に基づき、いくつかの術式では通常推奨されている期間より長期の投与が推奨されている点には注意が必要である。

### 症例 1 の対応

$\beta$ -ラクタム系抗菌薬に対するアレルギー歴はなく、周術期はVCMとCEZを併用して投与することとした。VCMは術前に1gを投与し、術後48時間以内では腎代替療法を要しなかったため追加投与はせず終了とした。CEZは手術開始時に2gを投与後、以降1回1g 24時間ごととし、術後48時間を目安に投与を終了とした。

### 人工呼吸器関連肺炎(VAP)

#### 症例 2

43歳の男性。5mの高さから落下し、外傷性くも膜下出血、脳挫傷による意識障害のため気管内挿管・人工呼吸器管理となった。保存的に加療を行い、VAPバンドルに即した看護ケア、理学療法、鎮静管理などを行った。症例ここまで

VAP発症は、ICU滞在期間、死亡リスク、医療経済的負荷の増加と関連しており<sup>14)</sup>、その予防戦略として、カフ圧の調整や「毎日の鎮静の中断」、理学療法のような所謂VAPバンドルが確立している<sup>10)</sup>。VAPに対する予防的抗菌薬投与として、静注と吸入（または気管内）投与が検討されてきた。全身投与は $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が多く、吸入薬ではアミノグリコシド系やコリスチン、セフトジジムなどが報告されている。本稿執筆時点で、院内肺炎、VAP予防のための抗菌薬投与に関するメタ解析は5つ報告されている。

まず、2006年にFalagasら<sup>15)</sup>が、吸入または気管内投与によるICUでの院内肺炎の予防効果を検討した。5つのRCTと3つの非RCTを含む計1877例を対象とした解

析では、吸入抗菌薬投与群は院内発症オッズが低かった[OR 0.49 (95% CI 0.32 ~ 0.76)]<sup>40</sup>。一方で、死亡に関しては統計学的有意差がなかった。なお、この研究ではVAP以外の院内肺炎も含まれていた。

近年では、2018年にPóvoaら<sup>16)</sup>が、人工呼吸器管理中の症例に限定し、5つのRCTと1つの非RCTを含む計1158例を対象に、吸入投与薬のVAP予防の有効性を検討した。吸入抗菌薬使用群ではVAP発症のオッズが低かった[OR 0.53 (95% CI 0.34 ~ 0.89)]<sup>40</sup>が、死亡に関しては有意差がなかった。2019年にCouperら<sup>17)</sup>は、院外心停止後のVAP予防に関して8つのコホート研究と3つのRCT（うち1つは院内心停止を含む）を対象に、静注抗菌薬の有効性を検証した。VAP発症予防や死亡に関して静注抗菌薬の有益性は示されなかった。

2023年にZhaら<sup>18)</sup>は、4つのコホート研究と9つのRCTを含む計2144例を対象に、ICUでの吸入または静注抗菌薬のVAP予防に対する効果を検討した。吸入投与[リスク比(RR) 0.70 (95% CI 0.59 ~ 0.82)]および全身投与[RR 0.46 (95% CI 0.35 ~ 0.62)]いずれもVAPの発症リスク低下に関連していたほか、人工呼吸器管理期間やICU滞在時日数の短縮とも関連していた。しかし、死亡に関してはいずれも有意差がなかった。2024年にはHadley-Brownら<sup>19)</sup>が、頭部外傷後の症例を対象とした7つのRCT、計835例を対象に、最長72時間の $\beta$ -ラクタム系抗菌薬静注投与によるVAP発症予防効果について検討した。この研究でも静注投与はVAPの発症リスク低下(RR 0.56 (95% CI 0.35-0.91))と関連するも、院内死亡や人工呼吸器管理期間、ICU滞在日数で差はなかった。

また近年のRCTとして、2019年に報告されたフランスの16の医療機関で実施された院外心停止蘇生後のVAP予防目的にアモキシ

シリン/クラブラン酸静注を行ったANTHARTIC試験<sup>20)</sup>や、2024年に報告されたフランスの8の医療機関で実施された頭部外傷後のVAP予防目的にセフトリアキソン投与が有効であるかを検証したPROPHY-VAP試験<sup>21)</sup>がある。いずれも予防的抗菌薬投与はプラセボと比べVAPの発症を低下させたものの、死亡率には有意な効果を示さなかった。ただし、近年のメタ解析でも報告されるように、発熱や膿性痰、胸部画像検査、肺胞洗浄液などの検査によるVAPの診断自体の感度、特異度が十分ではなく<sup>22)</sup>、VAPの発生頻度をアウトカムとした研究の結果解釈に注意が必要な点は十分理解しておきたい。

上記の結果をふまえると、頭部外傷後など症例を選べば、吸入もしくは静注抗菌薬投与がVAP発症予防につながる可能性は残る。しかし、人工呼吸器管理期間、院内死亡など、ハードアウトカムへの効果はほぼ示されていない。また、抗菌薬の種類、投与量、投与期間も標準化されていない。さらに実務的な問題として・吸入製剤として本邦で使用可能なのはアミカシンまたはトブラマイシンであるが、それぞれMycobacterium avium complex感染症、囊胞線維症患者の緑膿菌感染症にのみ適応となっており、保険診療での使用は困難である。筆者としては、VAP予防を目的とした抗菌薬投与は現時点で標準的戦略には含まれないと考える。

### 免疫不全患者の感染症

#### 症例 3

42歳の女性。体重45kg、血清クレアチニン値0.49mg/dL。特発性間質性肺炎に対して脳死ドナーからの両肺移植を実施した。術後経過は良好であり、周術期抗菌薬は終了となった。腸管の問題もないことから移植後の抗微生物薬投与開始が可能な状態となった。

一口に免疫不全といっても、種類や程度により対応は異なる\*1。よって本稿では、代表的な免疫不全である化学療法に伴う好中球減少症、造血幹細胞移植後、固形臓器移植後、HIV感染症、免疫抑制薬使用中の患者における予防的抗微生物薬の適応について述べる。抗真菌薬や抗ウイルス薬の詳細に関しては他稿\*2をご参照いただきたい。

### 化学療法に伴う好中球減少

固形腫瘍に対する化学療法と血液悪性腫瘍の患者では、好中球減少の期間や、好中球以外の免疫不全の有無などで異なる点が多い。最も重要なのは発熱性好中球減少症の予防で、通常、好中球減少が7日間を超える特に高リスク症例<sup>23)</sup>では、フルオロキノロン系抗菌薬投与が推奨されている<sup>24)</sup>。なお、レボフロキサシンは特に腸内細菌叢細菌において耐性が増加しているが、耐性率が60%を超える状況でもレボフロキサシン内服によりグラム陰性桿菌菌血症発症率を下げたという報告もある<sup>25)</sup>。好中球減少を伴う急性白血病および骨髄異形成症候群、粘膜障害を伴う自家造血幹細胞移植併用の大量の癌薬物療法では、カンジダを念頭においた抗真菌薬の投与が推奨され、本邦ではフルコナゾール、ポリコナゾール、ミカファンギンが選択肢となる。

単純ヘルペスウイルス(HSV)や水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)およびニューモシスチス肺炎に対する予防は、血液悪性腫瘍患者で必要となるため次項に記載する。

### 造血幹細胞移植後

造血幹細胞移植後患者では、感染症のリスクは、移植からの経過時間、移植の種類（同種移植は自家移植よりもリスクが高い）などによって異なり、それに対応して予防薬や予防期間も異なる。悪性腫瘍に対する治療を受けている患者および造血幹細胞移植後患者での主要な予防的抗微生物薬を表2<sup>23)</sup>に示す。

\*1  
「患者背景をふまえた抗菌薬選択：〇〇〇」(〇ページ)参照。

\*2  
「抗菌薬投与の各論：抗真菌薬」(〇ページ)、「抗菌薬投与の各論：抗ウイルス薬」(〇ページ)参照。

脚注  
9a ロダニ  
→ ペグ  
13H  
12w 経



表2 血液悪性腫瘍および造血幹細胞移植後患者における  
予防的抗微生物薬の適応

対象微生物	予防薬	適応
真菌 (主に酵母様真菌)	フルコナゾール ・腎代替療法では投与量が多くなる ミカファンギン	急性リンパ性白血病 粘膜炎を伴う自家造血幹細胞移植後
糸状菌 (特に Aspergillus 属)	ボサコナゾール ・ CYP3A4 阻害作用があるため相互 作用に注意 ・ 注射製剤はスルホブチルエーテル β-シクロデキストリン (SBECD) が含まれ、腎機能障害に注意 ・ 注射製剤は中心静脈カテーテルから 投与 ボリコナゾール ・ CYP3A4 阻害作用があるため相互 作用に注意 ・ 注射製剤は SBECD が含まれ、腎 機能障害に注意 ・ QT 延長が問題となる場合はイサ ブコナゾール ・ 相互作用の問題がある場合はアム ホテリシン B 製剤	急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群の好中球減少期：好中球減少が 解除されるまで。糸状菌への活性が不要な場合はフルコナゾールやミカファン ギンでも可 同種造血幹細胞移植後：好中球減少が解除されるまで CD19 標的または B 細胞成熟抗原標的治療： 好中球減少期間が長期化する場合 過去に同種造血幹細胞移植を行っている場合 サイトカイン放出症候群または免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候 群に対し免疫抑制薬を投与中の場合 急性移植片対宿主病 (特にグレード 3, 4)：移植片対宿主病が解除される まで
Pneumocystis jirovecii	ST 合剤 1 錠/日 または 1A/日 ・ 溶解液は 1A 当たり 75 mL 必要 ・ 血球減少、薬疹、高カリウム血症、 腎障害に注意 アトバコン ・ 内服薬のみ	同種造血幹細胞移植後：生後 6 か月かつ免疫抑制薬が継続している期間 自家造血幹細胞移植後：移植後 3～6 か月 キメラ抗原受容体 T (CAR-T) 細胞療法：免疫抑制薬が継続している期間 急性リンパ性白血病：導入療法から維持療法 (anti-leukemic therapy) 終 了まで アレムツズマブ：アレムツズマブ投与終了 2 か月かつ末梢血 CD4 陽性細胞 $\geq 200/\mu\text{L}$ まで 核酸アナログやその他の T 細胞除去療法：治療終了まで テモゾロミド+放射線療法：治療終了まで
HSV, VZV	アシクロビル, バラシクロビル	低リスク：過去に HSV 関連のエピソードがなければ原則不要 固形腫瘍に対する化学療法 中リスク：治療中は HSV の予防を検討し、免疫抑制薬の状況により延長 自家造血幹細胞移植後：VZV の予防を移植後 6～12 か月間は検討 リンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、プリムアナログによる 治療 高リスク： 急性骨髄性白血病：HSV 予防を化学療法および好中球減少期間中 プロテアソーム阻害薬：VZV 予防を化学療法および好中球減少期間中 アレムツズマブ：HSV 予防をアレムツズマブ終了後、最低 2 か月かつ CD4 $> 200/\mu\text{L}$ まで 同種造血幹細胞移植後：VZV 予防を移植後、最低 12 か月まで 移植片対宿主病に対して免疫抑制薬を増量した症例
CMV	レテルモビル (予防) ・ 造血幹細胞移植後の患者かつ予防 的投与のみ適応 バラガンシクロビルまたはガンシクロ ビル (注射製剤) ・ 予防および治療に投与可能 ・ 血球減少に注意 マリバビル (先制治療)	同種造血幹細胞移植後：seropositive の症例で移植後 3～6 か月まで予防 または先制治療を検討 アレムツズマブ：投与終了 2 か月まで

移植後から移植片生着までの期間は、好中球減少および T 細胞や NK 細胞などからなる細胞性免疫も低下しており、真菌やヘルペスウイルス属ウイルスによる日和見感染症が問題となる。真菌症の一次予防としては、肺アスペルギルス症を念頭にボサコナゾールやボリコナゾール、そしてニューモシスチス肺炎に対する予防 (予防薬に関しては後述) が必要となる。HSV, VZV に対してはバラシクロビル、サイトメガロウイルス (CMV) に対しては骨髄毒性が低いとされるレテルモビルが第一選択薬となる<sup>26)</sup>。なお、CMV ではあらかじめ抗ウイルス薬を内服しながら週 1 回 CMV 血中ウイルス量をモニタリングする予防戦略と、週 1 回血中ウイルス量をモニタリングし陽性となった場合に治療を開始する先制治療戦略がある。レテルモビルは HSV や VZV への活性がないことから、アシクロビルまたはバラシクロビルの併用が必要となる。

### 固形臓器移植後

固形臓器移植後患者では、移植臓器による拒絶反応を抑制するため終生ステロイドやカルシニューリン阻害薬をはじめとする免疫抑制薬が必要となる。移植臓器ごとに推奨される免疫抑制薬の投与量や期間が異なるため、感染症のリスクは移植臓器や移植後の時期によって異なる。

米国移植学会が推奨する主要な予防的抗微生物薬を表 3 に示す (実際には移植施設によってプロトコルが異なる)<sup>27-31)</sup>。真菌では、肺移植における糸状菌予防が重要で、イトラコナゾール、ボリコナゾールなどが用いられる。ニューモシスチス肺炎の予防には ST 合剤を用いる。CMV 感染症の予防の詳細は紙幅の関係上割愛するが、CMV の再活性化は拒絶反応とも関連するため固形臓器移植後でも重要である。予防戦略と先制治療戦略のいずれもあるが、予防投与としてバルガンシクロビルが用いられることが多い。心移植では

トキソプラズマ症が問題となり、ドナー抗体陽性/レシピエント抗体陰性の場合には生涯の ST 合剤内服が検討される。

### HIV 感染症

HIV 陽性者の予防は、CD4 陽性 T 細胞数が指標となる。米国国立衛生研究所 (NIH) によるガイドライン<sup>32)</sup>を参考に、表 4 に予防の適応をまとめた。HIV 陽性者ではこれらの予防と同時に、抗レトロウイルス療法 antiretroviral therapy (ART) が非常に重要となる。いったん開始された ART は中断なく継続することが原則であるが、ICU 入室患者では肝障害や腎障害の変動、相互作用による他剤への影響、ART 中断による B 型肝炎の再燃、投与経路や ART の流通により入手可能性など複数の要素を勘案した判断が求められるため、症例ごとに ART 継続の可否を検討する必要がある<sup>33)</sup>。

### 免疫抑制薬使用

膠原病疾患や固形臓器移植後の治療などに導入されるステロイドやカルシニューリン阻害薬をはじめとする免疫抑制薬は、主に T 細胞や NK 細胞からなる細胞性免疫を低下させる。予防の対象となる感染症としては、細胞性免疫の抑制による日和見感染症としてニューモシスチス肺炎、B 型肝炎ウイルス (HBV)、HSV, VZV が広く知られている。HSV および VZV に関しては表 2 を参考にされたい。ニューモシスチス肺炎に関しては、ステロイド投与を行う患者ではプレドニン換算で 20mg/日を 4 週間以上<sup>23)</sup>の場合にニューモシスチス肺炎予防を行う。また近年では急性リンパ性白血病薬物に用いられる抗 CD52 モノクローナル抗体であるアレムツズマブ<sup>23)</sup>、テモゾロミドと放射線併用療法、フルダラビン/シクロフォスファミド/リツキシマブ<sup>34)</sup>の投与でも、ニューモシスチス肺炎のリスクが増加することが報告されており、予防が推



表3 固形臓器移植後の患者における予防的抗菌薬の適応

対象微生物	予防薬	肝移植	腎移植
糸状菌 (特に Aspergillus 属)	イトラコナゾール、ボサコナゾール、ポリコ ナゾール、イサブコナゾール (ただしイサブ コナゾールは予防に対して保険適応外) 代替: ミカファンギン、リボソーマルアムホ テリシン B	移植後 14 ~ 21 日間、下記の場合に 予防 再移植の症例 (2 回目以降) ・移植から 7 日以内に腎代替療法を 行う ・開腹や開胸など腹腔や胸部を含む再 手術を行う	ルーチンの予防は不要
Pneumocystis jirovecii	ST 合剤 (1 錠/日)、アトバコン	移植後最低 6 ~ 12 か月	移植後最低 6 ~ 12 か月
HSV, VZV	アシクロビル、バラシクロビル ※ガンシクロビルまたはバラガンシクロビル 投与時は不要	HSV または VZV が血清学的陽性の場 合に短期的に投与	HSV または VZV が血清 学的陽性の場合に短期的 に投与
CMV	ガンシクロビル、バラガンシクロビル、ホス カルネット	D + / R - : 3 ~ 6 か月 R + : 3 か月	D + / R - : 6 か月 R + : 3 か月
トキソプラズマ	ST 合剤 (2 錠/日)	D + / R - : 最低 1 年間を検討	D + / R - : 最低 1 年間 を検討

D: ドナー, R: レシピエント, 血清学的検査陽性: +, 陰性: -。例: D + / R - はドナー側の血清 IgG 検査が陽性, レシピエント側が陰性。

表4 HIV 陽性者における  
予防的抗菌薬の適応

CD4 陽性細胞数 (cells/ $\mu$ L)	推奨される予防薬物	予防対象疾患
< 200	ST 合剤 1 日 1 錠 (トリメト プリムとして 80mg/日)	ニューモシスチス肺炎 終了基準: 抗レトロウイルス 療法後 3 か月以上にわたり CD4 数が 200/ $\mu$ L 以上ま たは 3 ~ 6 か月以上にわ たり 100 ~ 200/ $\mu$ L で HIV- RNA 量が検出感度未満
< 100 ~ 150	イトラコナゾール 200mg/日 ※流行地域に滞在する場合	流行性真菌症
< 100	ST 合剤 1 日 2 錠 (トリメト プリムとして 160mg/日)	トキソプラズマ症 (トキシ プラズマ IgG 陽性) 終了基準: CD4 > 200/ $\mu$ L が 3 か月以上かつ HIV-RNA 量が検出感度未満になるまで
< 50	アジスロマイシン 1200mg/週 ※直ちに抗レトロウイルス療 法が開始できる場合は不要	播種性非結核性抗酸菌症 終了基準: 耐性確認を行い適 切な抗レトロウイルス療法が 導入されるまで

奨されている。

ニューモシスチス肺炎予防の第一選択薬は ST 合剤で、2014 年に報告されたコクラン レビュー<sup>35)</sup>では、非 HIV 陽性者において ST 合剤内服によりニューモシスチス肺炎罹患のリスク比は 0.15、つまり 85% の予防効果があると報告されている。代替薬はアトバ

コンであるが、1 日当たり約 3,000 円と薬価が高いことに注意が必要である。

HBV に関しては、化学療法を行う全例で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体でのスクリーニングを行い、HBs 抗体または HBs 抗体が陽性の場合には HBV-DNA を測定することが推奨される<sup>24)</sup>。リツキシマブまたはフルダラビンによる治療は再活性化リスクが高いとされ、特にリツキシマブとステロイド併用の場合は劇症化率や死亡率が高い。症例ごとの HBV の感染状況や再活性化リスクに応じて、エンテカビルやテノホビルなどの核酸アナログ投与の検討が推奨される。

#### 液性免疫不全 (脾臓摘出, C5 阻害薬)

液性免疫は、補体、グロブリン、脾機能が関与する。臨床的には、低補体血症や補体に対する分子標的治療薬導入後 (エクリズマブ、スチムリマブ、ラブリズマブなど)、低ガンマグロブリン血症、先天性無脾症や脾摘後などが液性免疫不全の原因として挙げられる。液性免疫不全では、莢膜を有する細菌である肺炎球菌や髄膜炎菌、インフルエンザ桿菌、また動物嚙傷後に軟部組織感染症を呈する

心臓移植	肺移植	脾移植	小腸移植
下記の場合にイトラコナゾールまたはポリコナゾールで 50 ~ 150 日間またはミカファンギンで 120 日間 ・画像検査で異常はないが気道検体から Aspergillus 属が検出 ・ICU の環境培養で Aspergillus 属が検出 ・胸部の再手術 ・CMV 感染症の存在 ・移植後血液透析 ・前後 2 か月の心移植において施設内で優性肺アスペルギルス症の発症	移植後 1 年間、下記の場合に予防 ・移植前または移植後 1 年以内の Aspergillus 属の保菌 ・片肺移植 ・囊胞性線維症の症例で術中のグラフト培養が Aspergillus 属が検出	ルーチンの予防は不要	ルーチンの予防は不要
移植後最低 6 ~ 12 か月	生涯予防を考慮	移植後最低 6 ~ 12 か月	生涯予防を考慮
HSV または VZV が血清学的陽性の場合に短期的に投与	HSV または VZV が血清学的陽性の場合に短期的に投与	HSV または VZV が血清学的陽性の場合に短期的に投与	HSV または VZV が血清学的陽性の場合に短期的に投与
D + / R - : 3 ~ 6 か月 R + : 3 か月	D + / R - : 6 ~ 12 か月 R + : 6 ~ 12 か月	D + / R - : 3 ~ 6 か月 R + : 3 か月	D + / R - : 6 か月 R + : 3 か月
D + / R - : 生涯予防を推奨	D + / R - : 最低 1 年間を検討	D + / R - : 最低 1 年間を検討	D + / R - : 最低 1 年間を検討

Capnocytophaga 属などが問題となる。

米国疾病予防センター (CDC) の報告によると、エクリズマブやラブリズマブに代表される C5 阻害薬投与中の症例は、一般人口に比して髄膜炎菌の発症率が 1000 ~ 2000 倍程度と極めて高く、C5 阻害薬投与前のワクチン接種、投与前に接種できなかった場合は投与後の早急なワクチン接種が推奨されている<sup>36)</sup>。髄膜炎菌ワクチンは、血清型により MenB ワクチンおよび MenACWY ワクチンの 2 種がある。本邦では MenACWY ワクチンのみ承認されており、MenB ワクチンは保険適用外であるため、接種可能施設を確認する必要がある。髄膜炎菌ワクチンのみでの発症予防効果を懸念し、C5 阻害薬投与中に予防的な抗菌薬内服 (ペニシリン系抗菌薬) を推奨する意見もある<sup>37)</sup>。エクリズマブおよびラブリズマブの適正使用ガイド<sup>38, 39)</sup>でも、エクリズマブの臨床試験ではワクチン接種前または接種後 2 週間以内にエクリズマブを使用する必要がある場合、ワクチン接種後 2 週間は抗菌薬を投与する規定となっていたことが特記されている。本邦の ICU で緊急に C5 阻害薬が投与された状況で予防

投与を考慮する場合は、①ワクチン接種状況によらず予防内服の効果や安全性を検証した大規模な研究はないこと<sup>40)</sup>、②日本での侵襲性髄膜炎菌感染症の発症率は 10 万人当たり毎年約 0.02 人と少ないこと<sup>41)</sup> (米国では同 0.1 人程度<sup>42)</sup>、サハラ以南のアフリカでは流行期には同 1000 人程度<sup>43)</sup>、③侵襲性髄膜炎菌感染症は通常は市中感染症であること、④日本の侵襲性髄膜炎菌感染症の原因株の約 30% はペニシリン中間感受性・耐性であること<sup>44)</sup>、⑤本邦ではこの状況の予防投与に保険適用がないことをふまえての判断となる。

#### 症例 3 のまとめ

糸状菌予防として、ポリコナゾールをローディングとして最初の 2 回は 1 回 300mg 1 日 2 回で投与し、以後は 1 回 200mg 1 日 2 回で開始した。また、ニューモシスチス肺炎予防として ST 合剤 1 回 1 錠 1 日 1 回を開始した。ポリコナゾールにより併用するタクロリムスの血中濃度が影響を受けるため、ポリコナゾールとタクロリムスの血中濃度をモニタリングし調整を行った。また、ドナー (D) およびレシピエント (R) の血清学的検査では、



HSV D+/R-, VZV D+/R-, CMV D+/R-, トキソプラズマ D-/R-であった。そのため HSV, VZV, および CMV の再活性化予防としてバルガンシクロビル 1 回 900mg 1 日 1 回を開始した。ポリコナゾールとバルガンシクロビルは移植後 12 か月を, ST 合剤は生涯内服を念頭に継続する方針とした。

## おわりに

今回は, ICU に入室する症例における予防的抗微生物薬投与の適応などの概要をまとめた。現代の予防的抗微生物薬の投与適応は, 外科的介入や免疫抑制薬の導入など医原性の側面も大きく, 本稿で紹介した原則を守りながら症例ごとの検討が必要である。

## 文献

1. 日本集中治療医学会 ICU 機能評価委員会 JIPAD 2022 年度年次レポート. 2020. < <https://www.jipad.org/report> > Accessed Mar. 17, 2025.
2. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. JAMA Surg 2017; 152: 784-91. PMID: 28467526
3. Tang X-F, Bin X, Qu K-Y, et al. Antibiotic prophylaxis for surgical wound infections in clean and clean-contaminated surgery: an updated systematic review and meta-analysis. Int J Surg 2024; 110: 5818-32. PMID: 38935088
4. 日本化学療法学会, 日本外科感染症学会. 術後感染予防抗微生物薬適正使用のための実践ガイドライン. < [https://www.chemotherapy.or.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=62#pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=62#pdf) > Accessed Mar. 17, 2025.
5. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm 2013; 70: 195-283. PMID: 23327981
6. McKinnell JA, Miller LG, Eells SJ, et al. A systematic literature review and meta-analysis of factors associated with methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization at time of hospital or intensive care unit admission. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 1077-86. PMID: 24018925
7. Engelman R, Shahian D, Shemin R, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: antibiotic choice. Ann Thorac Surg 2007; 83: 1569-76. PMID: 17383396
8. Peghin M, Pompei E, Vendramin I, et al. Gram-negative bacteria as a cause of mediastinitis after cardiac surgery. Curr Opin Infect Dis 2021; 34: 710-7. PMID: 34654045
9. Wojnarski CM, Elgudin Y, Rubelowsky JJ, et al.

Emerging trends in mediastinitis: National Veterans Health Administration experience with methicillin-resistant Staphylococcus aureus prevention. J Thorac Cardiovasc Surg 2021; 162: 1125-30.e1. PMID: 32386766

10. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2022; 43: 687-713. PMID: 35589091
11. Balch A, Wendelboe AM, Vesely SK, et al. Antibiotic prophylaxis for surgical site infections as a risk factor for infection with Clostridium difficile. PLoS One 2017; 12: e0179117. PMID: 28622340
12. Mertz D, Johnstone J, Loeb M. Does duration of perioperative antibiotic prophylaxis matter in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2011; 254: 48-54. PMID: 21412147
13. Lador A, Nasir H, Mansur N, et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 541-50. PMID: 22083832
14. Luo W, Xing R, Wang C. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of intensive care unit patients within 90 days and 180 days. BMC Infect Dis 2021; 21: 684. PMID: 34266399
15. Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, et al. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. Crit Care 2006; 10: R123. PMID: 16934148
16. Póvoa FCC, Cardinal-Fernandez P, Maia IS, et al. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. J Crit Care 2018; 43: 240-5. PMID: 28942198
17. Couper K, Laloo R, Field R, et al. Prophylactic antibiotic use following cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Resuscitation 2019; 141: 166-73. PMID: 31085216
18. Zha S, Niu J, He Z, et al. Prophylactic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. Eur J Med Res 2023; 28: 348. PMID: 37715208
19. Hadley-Brown K, Hallstone L, Devane R, et al. Prophylactic antibiotics in adults with acute brain injury who are invasively ventilated in the ICU: a systematic review and meta-analysis. Chest 2024 Oct 28. [Epub ahead of print] PMID: 39490972
20. François B, Cariou A, Clere-Jehl R, et al. Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest. N Engl J Med 2019; 381: 1831-42. PMID: 31693806
21. Dahyot-Fizeller C, Lasocki S, Kerforne T, et al. Ceftriaxone to prevent early ventilator-associated pneumonia in patients with acute brain injury: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, assessor-masked superiority trial. Lancet Respir Med 2024; 12: 375-85. PMID: 38262428
22. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2020; 46: 1170-9. PMID: 32306086
23. Baden LR, Swaminathan S, Almyroudis NG, et al.

Prevention and treatment of cancer-related infections, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2024; 22: 617-44. PMID: 39536464

24. 日本臨床腫瘍学会編. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン改訂第3版. 東京: 南江堂, 2024.
25. Stern A, Henig I, Cohen M, et al. Impact of discontinuing routine fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: an observational study. J Antimicrob Chemother 2024; 79: 3289-96. PMID: 39397650
26. 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン 造血細胞移植後の感染管理 (第4版). 2017. < [https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01\\_01\\_kanseikanri\\_ver04.pdf](https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_01_kanseikanri_ver04.pdf) > Accessed Mar. 17, 2025.
27. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019; 33: e13544. PMID: 30900296
28. 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: e13587. PMID: 31077616
29. Pergam SA, Limaye AP; AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019; 33: e13622. PMID: 31162727
30. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019; 33: e13512. PMID: 30817026
31. La Hoz RM, Morris MI; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients—guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019; 33: e13546. PMID: 30900295
32. Clinical Info HIV. gov. HIV/AIDS Treatment Guidelines. < <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines> > Accessed Mar. 17, 2025.
33. Chastain DB, Tu PJ, Brizzi M, et al. Managing modern antiretroviral therapy in the intensive care unit: overcoming challenges for critically ill people with human immunodeficiency virus. Open Forum Infect Dis 2024; 11: ofae213. PMID: 38715574
34. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2397-404. PMID: 27550992
35. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD005590. PMID: 25269391
36. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66: 734-7. PMID: 28704351
37. Haut Conseil de la santé publique. Personnes traitées par Soliris®: actualisation des recommandations de vaccination et d'antibioprophylaxie. 2014. < <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=447> > Accessed Mar. 17, 2025.
38. C5Neurology. ソリリス®適正使用ガイド. < [https://c5neurology.jp/nmosd/soliris/materials/nmosd\\_guide](https://c5neurology.jp/nmosd/soliris/materials/nmosd_guide) > Accessed Mar. 17, 2025.
39. C5Neurology. エルトミリス®適正使用ガイド. < [https://c5neurology.jp/nmosd/ultomiris/materials/ultomiris\\_nmosd\\_guide](https://c5neurology.jp/nmosd/ultomiris/materials/ultomiris_nmosd_guide) > Accessed Mar. 17, 2025.
40. Crew PE, McNamara L, Waldron PE, et al. Antibiotic prophylaxis in vaccinated eculizumab recipients who developed meningococcal disease. J Infect 2020; 80: 350-71. PMID: 31783062
41. 国立感染症研究所. 感染症法に基づく侵襲性髄膜炎菌感染症の届出状況, 2013 年 4 月-2023 年 3 月. 2023. < <https://www.niid.go.jp/niid/ja/bac-megingitis-m/bac-megingitis-idwrs/11976-mlst-20230419.html> > Accessed Mar. 17, 2025.
42. Health Alert Network (HAN) 00505. Increase in Invasive Serogroup Y Meningococcal Disease in the United States. 2024. < <https://www.cdc.gov/han/2024/han00505.html> > Accessed Mar. 17, 2025.
43. CDC. Meningococcal disease. 2024. < <https://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/meningococcal-disease> > Accessed Mar. 17, 2025.
44. Takahashi H, Morita M, Kamiya H, et al. Emergence of ciprofloxacin- and penicillin-resistant Neisseria meningitidis isolates in Japan between 2003 and 2020 and its genetic features. Antimicrob Agents Chemother 2023; 67: e0074423. PMID: 37874301
45. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 2002; 346: 1871-7. PMID: 12063371
46. Rohrer F, Nötzli H, Risch L, et al. Does preoperative decolonization reduce surgical site infections in elective orthopaedic surgery? A prospective randomized controlled trial. Clin Orthop Relat Res 2020; 478: 1790-800. PMID: 32058435

利益相反 (COI): なし ~ 13Q 七ヶ/明湖 (W3)