

抗微生物薬適正使用の手引き

第四版

薬剤耐性菌感染症の抗菌薬適正使用編

**厚生労働省
健康・生活衛生局
感染症対策部 感染症対策課**

目次

1. 入院患者の感染症で問題となる微生物	4
(1) 黄色ブドウ球菌（MRSA [メチシリン耐性黄色ブドウ球菌] を含む）	4
(2) 腸球菌（VRE [バンコマイシン耐性腸球菌] を含む）	7
(3) 腸内細菌目細菌	9
(i) 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）産生腸内細菌目細菌	9
(ii) AmpC β -ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌	12
(iii) CRE（カルバペネム耐性腸内細菌目細菌）	16
(4) 緑膿菌	23
(5) その他のグラム陰性桿菌（緑膿菌以外のブドウ糖非発酵菌）	28
(i) アシнетバクター属菌	28
(ii) ステノトロフォモナス・マルトフィリア (<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)	33
(6) クロストリジオイデス・ディフィシル (<i>Clostridioides difficile</i>)	36
(7) カンジダ属菌	42
2. 引用文献	46
3. 付録	61
(1) 黄色ブドウ球菌（MRSA [メチシリン耐性黄色ブドウ球菌] を含む）	61
(i) 表1. 黄色ブドウ球菌血症の治療に用いられる抗菌薬（補足）	61
(2) 腸球菌（VRE [バンコマイシン耐性腸球菌] を含む）	61
(i) ダプトマイシンに関するエビデンス	61
(ii) 表2. VREによる血流感染症の単剤治療の例（補足）	61
(3) ESBL 産生腸内細菌目細菌	62
(i) 治療薬に関する既存のエビデンス	62
(ii) 表3. ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例（補足）	63
(4) AmpC β -ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌	63
(i) プラスミド性 AmpC 産生菌と ESBL の鑑別法に関するエビデンス	63
(ii) 用量依存的感性（susceptible dose dependent : SDD）について	63
(iii) セフェピムの MIC が SDD (4~8 µg/mL) 領域にある染色体性 AmpC 産生菌におけるセフェピム使用の是非について	63
(iv) 表4. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例（留意点を含む）	64
(5) CRE	67
(i) 感染症法の定義する CRE と世界標準での CRE との違い	67
(ii) CRE 獲得のリスク因子	67
(iii) CRE 感染症における併用療法のエビデンス	67
(iv) CRE 感染症における新規 β -ラクタム系抗菌薬のエビデンス	68
(v) Non-CP-CRE のカルバペネム耐性機序	69
(vi) 表5. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例（留意点を含む）	70
(6) 緑膿菌	74
(i) 感染症法の定義する薬剤耐性緑膿菌と世界標準での MDRP との違い	74
(ii) 緑膿菌の β -ラクタム系抗菌薬への耐性機序と日本での疫学	74
(iii) 耐性緑膿菌感染症における新規 β -ラクタム系抗菌薬のエビデンス	74
(iv) 薬剤耐性緑膿菌の分類と定義	75
(v) 表7. カルバペネム耐性緑膿菌感染症の治療例（留意点を含む）	76
(7) アシнетバクター属菌（主に <i>A. baumannii</i> ）	79
(i) アシнетバクター属菌における薬剤耐性の問題とその機序	79

(ii) 微生物検査に関する留意事項	79
(iii) 治療薬に関する既存のエビデンス	80
(iv) 表 10 アシнетバクター属菌に対する抗菌薬の主な選択肢と注意点（補足）	82
(8) <i>S. maltophilia</i>	83
(i) 微生物検査に関する留意事項	83
(ii) 薬剤耐性の機序	83
(iii) 治療薬に関する既存のエビデンス	84
(9) <i>C. difficile</i>	86
(i) 表 11. CDI の治療例（留意点を含む）	86
(ii) 抗菌薬の終了が困難な時の CDI の治療について	87
4. 引用文献	88

1. 入院患者の感染症で問題となる微生物

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

疫学の概要と臨床的特徴

ブドウ球菌属は皮膚や粘膜に常在する菌の一種であり、健康人の鼻腔に約 30% の割合で存在していると言われている。この菌は、毛のう炎等のシンプルな皮膚感染症から、骨髄炎、肺炎、感染性心内膜炎等、命に関わる重篤な感染症、トキシックショック症候群といった毒素産生に関連した病態等幅広い病態を起こすことで知られている。また、細菌感染症に関連した死亡の原因菌として頻度が高い細菌である¹。

なお、黄色ブドウ球菌と異なり、病原性が比較的弱いコアグラーゼ陰性ブドウ球菌（Coagulase-negative Staphylococci : CNS）が血液培養から検出された場合、真の感染症かコンタミネーションかの評価も必要になることが多い。しかし、CNS の中でも、*Staphylococcus lugdunensis* は臨床的に黄色ブドウ球菌と同様に振る舞うことが知られている。このため本菌が血液培養から検出された場合には、黄色ブドウ球菌と同様の扱いが必要になる²。

以下に臨床的に重要な「黄色ブドウ球菌菌血症」という病態にフォーカスを当てて 5 つのポイントを述べる。

微生物学的診断

① 血液培養で検出されたら必ず原因菌として考える

血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された場合に、コンタミネーションの可能性は 1~1.5% 程度と言われている^{3,4}。黄色ブドウ球菌菌血症は感染性心内膜炎を含めた様々な病態を合併し、死亡率も高い疾患である⁵。このため、血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された場合、例えそれが 1 ボトルだけであったとしても、コンタミネーションとは即断せずに、可能性が否定できるまでは本物の黄色ブドウ球菌菌血症として治療を行う必要がある。薬剤感受性検査を実施する。

治療

② 感染症医へのコンサルテーションが勧められる

感染症専門医へのコンサルテーションは、黄色ブドウ球菌菌血症患者において、治療の質（早期感染巣コントロール、血液培養再検、心臓超音波検査、抗菌薬の選択及び投与期間等）を改善するだけでなく、患者死亡率の低下、早期退院につながるという結果が示されている⁵。

③ 黄色ブドウ球菌菌血症の評価・治療は「セット」で行う

黄色ブドウ球菌菌血症を確認した場合、まずは「複雑性」か「非複雑性」の菌血症かの見極めが必要になる。これにより治療期間が変わるためにとても大事な評価であり、以下の評価をセットで必ず行う。以下の a)～e) の条件すべてを満たした場合に「非複雑性」の菌血症と判断される。

a) 感染性心内膜炎の除外

すべての患者において、心エコーを行うことが必須と考えられる。特に感染性心内膜炎ハイリスクと考えられる患者（塞栓症状のある患者、ペースメーカー留置患者、感染性心内膜炎の既往のある患者、人工弁術後の患者、静脈内薬物使用者）に関しては、経食道的エコ心エコー（Transesophageal echocardiography : TEE）が必要である⁶。

b) 体内に異物が入っていない

人工弁やペースメーカー/植込み型除細動器、人工関節等がないか確認する。

c) 2～4日以内に繰り返して行った血液培養が陰性である

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

d) 適切な抗菌薬治療開始後72時間以内に解熱している

e) 転移病巣（血行性に移行した二次感染巣）がない

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

④ 治療期間は最低2～4週間、点滴で行う

黄色ブドウ球菌菌血症は、その再発率の高さや疾患の性質から、非複雑性菌血症の場合は「最低でも2週間」、複雑性菌血症の場合は「最低でも4週間」点滴治療を行う必要がある⁸。菌血症診断時に、静脈カテーテル等抜去可能な血管内異物がある場合は、可能な限り抜去する。

⑤ 初期抗菌薬選択の際はMRSAを念頭に

黄色ブドウ球菌が血液培養から検出され、感受性がわからない期間は、その菌がMRSAである可能性を念頭に抗MRSA薬（バンコマイシン等）で初期治療を行う。一方で、この際に、抗MRSA薬に加えMSSAのカバー目的にセファゾリンを併用す

るという考え方もある^{7,9}。どちらのアプローチが良いかという点に関しては現時点では結論は出ていない。

表1. 黄色ブドウ球菌菌血症の治療に用いられる抗菌薬

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

AUC : area under the concentration time curve (薬物血中濃度時間曲線下面積)

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

TDM : Therapeutic Drug Monitoring (治療薬物モニタリング)

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

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

※¹ パンコマイシンの急速な静注ではヒスタミン遊離作用により本反応（紅斑の出現、稀に低血圧や血管浮腫も生じうる）が起こるため投与時間に注意する。

※² 肺サーファクタントに結合し、不活性化されるため、肺炎に対して投与しないこと。

¶ 表内は海外用量を含むため、国内の電子化された添付文書（以下、電子添文）の用量と診療報酬支払基金の診療情報提供事例については付録 p.61 参照

(2) 腸球菌（VRE [バンコマイシン耐性腸球菌] を含む）

ヒトの感染症に関連する腸球菌として臨床的に分離頻度が高く重要なのは *Enterococcus faecalis*、次いで *Enterococcus faecium*、*Enterococcus gallinarum*、*Enterococcus casseliflavus* 等である。腸球菌は、消化管の常在菌であり、特に重症患者や免疫抑制患者において、医療関連感染症を引き起こす。

入院患者は院内環境・医療従事者・デバイス等を介してバンコマイシン耐性腸球菌（vancomycin-resistant Enterococci : VRE）を獲得後消化管内等に保菌し、その一部が発症する。VRE 獲得のリスク因子としては、抗菌薬曝露歴・在院日数・重症患者・侵襲的デバイスの使用・ICU 入室・長期介護施設入所・VRE の保菌者や汚染された環境への曝露等が知られている¹⁴。海外で医療曝露歴のある患者でも検出例が散見される¹⁵。

VRE 感染症は、感染症法に基づく 5 類感染症で全数把握対象疾患である¹⁶。VRE の国内での届け出数は 2011～2019 年までは年間 100 例未満であったが、2020 年以降は年間 120 件以上が検出されている¹⁷。VRE の大半は *E. faecium* である。VRE を含む腸球菌は医療施設関連 UTI（特に CAUTI）の重要な原因菌であり、また、CRBSI・感染性心内膜炎・腹腔内感染症・皮膚軟部組織感染症・SSI 等の原因となる¹⁴。VRE 菌血症の致命率はバンコマイシン感性腸球菌に比べ 1.8 倍であったとする報告もある¹⁸。

生物学的特徴と診断

VRE では細胞壁のペプチドグリカン前駆体末端のグリコペプチド系抗菌薬の結合親和性が低下することで耐性化する。*E. gallinarum* や *E. casseliflavus* はバンコマイシンに自然耐性を示す¹⁹。感染症法の届出基準では、分離腸球菌株に対するバンコマイシンの MIC が 16 µg/mL 以上のものが VRE と定義されている¹⁶。耐性型に関しては、VanA 型や VanB 型等の一部は遺伝子検査機器で判定が可能である（又は感染症法に基づく届出に際して、地方衛生研究所等に依頼を検討）。耐性型により耐性度や各グリコペプチド系抗菌薬への感性が異なる¹⁹。VanA 型、VanB 型、VanD 型、VanF 型、VanM 型ではバンコマイシン高度耐性となる²⁰。薬剤感受性検査を実施する。

治療方針

VRE 感染症の治療に際しては感染症専門医への相談が推奨される。治療に先立つて重要な点は、感染巣の特定と主要な抗菌薬（アンピシリン・ティコプラニン）への感性並びにアレルギー歴の確認である。感染性心内膜炎や髄膜炎の場合、抗菌薬併用療法も含めた対応が必要となる。膿瘍を伴う感染症や CRBSI 等抗菌薬のみでの

治癒は困難で、外科的ドレナージやカテーテル除去等を要する場合もある。アンピシリン感性 VRE の治療において、アンピシリンは重要な薬剤である。ペニシリンアレルギー歴を自己申告した患者のうち、実際にペニシリンが使用できないアレルギーのあった患者は少ないとされている²¹。必要に応じて感染症専門医やアレルギー専門医、薬剤師による評価も行う。

VRE による血流感染症（感染性心内膜炎症例を除く）への単剤治療の例を表 2 にまとめた。*E. faecalis* や VanC 型 VRE はアンピシリン感性のことが多い。また、VanB、VanC 型 VRE では通常ティコプラニン感性である。これら以外の VRE の治療では、ダプトマイシンやリネゾリドが抗菌薬治療の軸となる^{2,14}。ダプトマイシンは VRE 感染症に対して電子添文上の適応はないが、殺菌的に働き各種ガイドライン等で推奨され治療に用いられている^{2,19,22}（付録 p.61 参照）。リネゾリドは電子添文上、*E. faecium* 感染症に適応があるが、静菌的な活性、重篤かつ頻度の高い副反応、耐性誘導、他剤に比した治療失敗率の高さ等の観点から第一選択になり難い^{19,23}。菌血症や感染性心内膜炎に対しては、他剤が無効又は薬剤耐性や副反応等で使用できない場合にのみ使用を検討する。

表 2. VRE による血流感染症の単剤治療の例（感染性心内膜炎症例を除く）^{2,14,19}

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

¶ 表内は海外用量を含むため、国内電子添文での適応症や用量に関しては付録 p.61 参照

(3) 腸内細菌目細菌

(i) 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）産生腸内細菌目細菌

疫学と臨床的特徴

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（Extended-spectrum β -lactamase : ESBL）は、通常、ペニシリン系、第1世代～3世代セファロスปリン系、モノバクタム系抗菌薬は分解できるものの、セファマイシン系やカルバペネム系抗菌薬は分解できず、クラブラン酸等の β -ラクタマーゼ阻害薬によって阻害される特徴を持つ酵素である²⁴。以前は TEM 型・SHV 型 ESBL を産生する肺炎桿菌が主であったが、2000 年代以降は CTX-M 型の ESBL 産生大腸菌が主体となっている²⁵。JANIS の 2023 年（入院検体）のデータでは、全国の医療機関の入院患者におけるセフォタキシム耐性の大腸菌と肺炎桿菌の割合は各々 27.0%、13.7% であり、セフォタキシム耐性菌の多くが ESBL 産生腸内細菌目細菌（以下、ESBL 産生菌）であると考えられる²⁶。また、外来検体においても大腸菌の 17.6% はセフォタキシム耐性であり²⁷、ESBL 産生大腸菌の市中への拡大が問題になっている。臨床像としては UTI が最も多く、肝胆道系感染症を始めとした腹腔内感染や、それらに起因する敗血症、さらに肺炎や皮膚軟部組織感染症の原因菌ともなりえる。感染リスク因子には過去 1 年以内の抗菌薬使用歴、長期療養型等の施設滞在歴、入院歴や ICU 滞在歴、医療デバイス留置歴、海外渡航歴（特に南アジア・東南アジア）等があるが²⁸⁻³⁰、市中での感染リスク等不明な点も少なくない。

微生物学的診断

ESBL 産生の有無を確認することが推奨されており、CLSI においてその基準が定まっている菌種は、大腸菌及び肺炎桿菌、*Klebsiella oxytoca*、*P. mirabilis* であるが³¹、これ以外の腸内細菌目細菌をはじめとするグラム陰性桿菌にも多く存在する。第3世代セファロスปリン系やアズトレオナムのスクリーニング基準を満たした株において ESBL の阻害剤を用いた確認試験が推奨される³²。CTX-M 型等一部の ESBL 遺伝子は遺伝子検査機器でも同定可能である。薬剤感受性検査を実施する。

治療方針

ESBL 産生菌が喀痰・ドレーン先端等の無菌的でない検体から検出された際は、必ずしも感染を起こしているとは限らず、単に保菌しているのみ（無症候性保菌）の場合もある。また、無症候性細菌尿に関しても、特殊な患者背景（妊婦、泌尿器科的侵襲的処置前、腎移植 1 か月後以内）のない場合は通常治療対象とはならない³³。ESBL 産生菌による感染症の場合、特に重症例・免疫不全者等ではカルバペネム系抗菌薬が推奨される。一方でカルバペネム系抗菌薬の使用はカルバペネム耐性菌保菌

のリスクを増やす可能性もあり³⁴、使用可能な状況ではカルバペネム代替療法の使用も検討する。治療薬に関する既存のエビデンス等の詳細は別に示した（付録 p.62 参照）。経口抗菌薬に関しては、特に大腸菌ではフルオロキノロン系抗菌薬に対しては耐性を示す場合が多いため、薬剤感受性検査の結果、感性が確認された場合のみ使用する。UTIに対する経口カルバペネム・ペネム系抗菌薬の有効性を示唆する研究もあるものの^{35,36}、ESBL 産生菌に対する有効性のエビデンスとしては十分とは言えず、現状では積極的な使用は推奨されない。また、タゾバクタム/セフトロザン、レバクタム/イミペネム/シラスタチン、アビバクタム/セフタジム、セフィデロコルはいずれも ESBL への活性は有するものの、ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症に関しては既存薬で十分有効性の見込まれる薬剤があり、適正使用の観点からはこれらの薬剤を ESBL 産生腸内細菌目細菌のみの感染症に優先的に用いることは推奨されない³⁷。

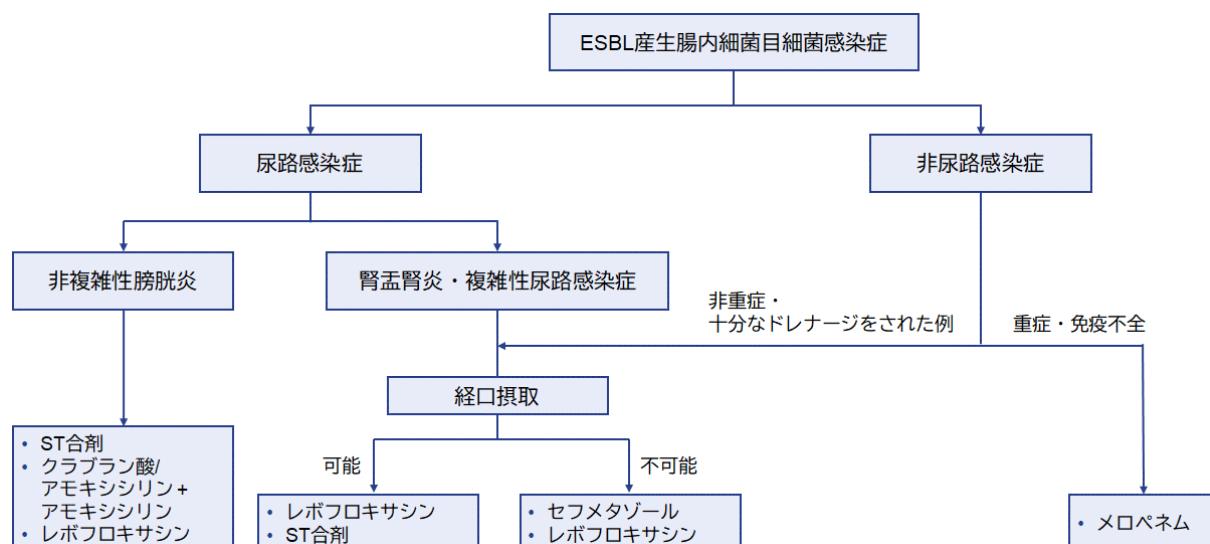


図 1. ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症治療のフローチャート

※本図は原則的に薬剤感受性検査結果が判明し、図中に記載されている薬剤に対して「感性」が確認されていることを前提としている。

表3. ESBL 產生腸内細菌目細菌感染症治療例薬の用法用量例 ³⁷⁻⁴⁰

点滴静注	
メロペネム点滴静注 1回 1g 8時間毎	
セフメタゾール点滴静注 1回 1g 8時間毎	
レボフロキサシン点滴静注 1回 500～750 mg、24時間毎 ^{¶41}	
点滴時間 500 mg の場合は 1 時間	
FDA の添付文書では 750 mg の場合 90 分以上かけてと記載	
経口投与	
非複雑性膀胱炎	スルファメトキサゾール/トリメトプリム（ST 合剤）2錠（トリメトプリム [80 mg/錠] として 160 mg）/回、1日 2 回経口投与 クラブラン酸（125 mg）/アモキシシリン（250 mg）1錠/回 + アモキシシリン（250 mg）1錠/回、1日 3 回経口投与 ⁴² レボフロキサシン 500～750 mg/回、1日 1 回経口投与 ^{¶41}
腎孟腎炎・複雑性 UTI・その他の感染症（肺炎・腹腔内感染症等）	レボフロキサシン 500～750 mg/回、1日 1 回経口投与 ^{¶41} ST 合剤 2～4錠/回（トリメトプリム [80 mg/錠] として 4～6 mg/kg/回）、1日 2 回経口投与 ^{¶43}

- A. 用量に関しては腎機能正常例のものを提示した。腎機能に合わせた調整を要する。
- B. アミノグリコシド系抗菌薬は腎機能正常であれば、非複雑性膀胱炎（単回投与）、や腎孟腎炎・複雑性 UTI に対し選択肢になりうる（AmpC 產生腸内細菌目細菌の項参照）。
- C. レボフロキサシン、ST 合剤、クラブラン酸/アモキシシリンは耐性である可能性あり、必ず感性を確認してから使用する。ST 合剤に関しては点滴静注での投与も可能（AmpC 產生腸内細菌目細菌の項参照）。
- D. クラブラン酸/アモキシシリンに関しては、MIC が 8 µg/mL 以下であった場合に ESBL 产生大腸菌による膀胱炎への高い有効性（93%）を示すデータがある（表 3 の用量で 5～7 日間投与）⁴²。一方で、IDSA による治療ガイドライン（以下、IDSA ガイダンス）³⁷ では、大腸菌による膀胱炎に対する RCT⁴⁴（クラブラン酸/アモキシシリン 125mg/500 mg、1 日 2 回を 3 日間）での有効性（58%）が十分でなく、シプロフロキサシンより低かったことや ESBL 产生腸内細菌目細菌における非複雑性膀胱炎への有効性の確固たるデータがないことから、積極的に推奨しないスタンスとなっている。このため使用時には慎重な経過観察を行う。
- E. セフメタゾールはシミュレーションデータでは 1 回 1 g 6 時間毎の投与で 1 回 1 g 8 時間毎の投与より PK/PD ブレイクポイント（薬剤感受性検査結果から、抗菌薬の治療効果を予測するために使用する基準値）が高くなるため、セフメタゾールの MIC が 8 µg/mL 以上の ESBL 产生腸内細菌目細菌の感染例で非 UTI の症例等では臨床的状況も鑑み使用を検討してもよい³⁸。なお、大腸菌のセフメタゾールの MIC が 16 µg/mL 以上の場合、セフメタゾールが無効な AmpC 产生菌の頻度が増えるという国内報告があるため、注意を要する⁴⁵。
- F. 治療期間は原疾患とその経過に応じて決定する。
- G. メロペネムとバルプロ酸の併用は禁忌

¶ 表内は海外用量を含むため、国内電子添文での適応症や用量に関しては付録 p.62 参照

(ii) AmpC β-ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌

疫学の概要と臨床的特徴

AmpC 遺伝子を染色体にコードする代表的な腸内細菌目細菌としては、*Enterobacter cloacae*、*Klebsiella aerogenes*、*Citrobacter freundii*、*Serratia marcescens*、*Morganella morganii*、*Providencia rettgeri*、*Hafnia alvei* 等がある。

染色体性 AmpC 産生腸内細菌目細菌（以下、染色体性 AmpC 産生菌）感染症の最大の特徴は、治療前に第 3 世代以下のセファロスポリン系抗菌薬に感性があったとしても、同剤で治療中に AmpC を過剰産生することで耐性化し、最終的に治療に失敗する可能性がある、という点である。臨床研究での治療中の耐性化率は最大でも約 20%程度⁴⁶ であり、また耐性化する（つまり、微生物学的な治療失敗）ことが即ち、臨床的に治療に失敗するということを意味するわけではない⁴⁷。第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に曝露した場合に耐性化するリスクは、前述の染色体性 AmpC 産生菌の菌種間でも差があり、具体的には *E. cloacae*、*K. aerogenes*、*C. freundii* の 3 菌種ではリスクが高い一方⁴⁸ で、それ以外の菌種では、相対的にリスクが低いか、あるいはリスクがどの程度なのかまだ分かっていない。

また、AmpC 遺伝子を染色体にコードしていない肺炎桿菌、*Klebsiella oxytoca*、*Proteus mirabilis* あるいは染色体にコードしていてもそれが臨床的に問題となることが殆どない大腸菌等の菌種でも、プラスミド等を介して、染色体性 AmpC 産生菌由来の AmpC 遺伝子を獲得する場合がある。これらのプラスミド性 AmpC 産生菌は、原則的に感受性検査では第 3 世代以下のセファロスポリン系抗菌薬に非感性を示す。

微生物学的診断

プラスミド性 AmpC 産生大腸菌及び肺炎桿菌、*K. oxytoca*、*P. mirabilis* 等の菌種では、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に非感性を示した場合、ESBL との鑑別が必要になる。ESBL 産生の場合、セファマイシン系やオキサセフェム系抗菌薬に感性を示す一方で、プラスミド性 AmpC では多くの場合、低感性～非感性を示す。スクリーニング陽性株に対しては、表現型等による確認検査を行う（付録 p.63 参照）。薬剤感受性検査を実施する。

治療方針

第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬であるセフェピムは、AmpC 過剰産生株に対しても活性が安定しており、観察研究では染色体性 AmpC 産生菌感染症において、カルバペネム系抗菌薬と同等の治療成績が報告されており⁴⁹、現時点での第一選択薬となる。ただし、染色体性 AmpC 産生菌において、セフェピムの MIC が感性域

(≤2 µg/mL) ない場合には、ESBL 産生菌の可能性があり、確認検査で ESBL 産生菌と判定された場合には、セフェピムは選択肢とならない（付録 p.63 参照）。

第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に関しては、染色体性 AmpC 産生菌感染症において、セフェピムやカルバペネム系抗菌薬による治療と比較して死亡率が上昇することを示した研究はない⁵⁰⁻⁵³。一方で、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬では、研究ごとに様々に定義される「臨床的治療失敗」が増加する可能性が、特に過剰產生のリスクが高い *E. cloacae*、*K. aerogenes*、*C. freundii* が原因菌の症例を中心に指摘されている^{50,53}。したがって、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬は、症例を限定して使用すべきであり、特に AmpC 過剰產生のリスクが高い *E. cloacae*、*K. aerogenes*、*C. freundii* が原因菌の場合、膀胱炎等軽症の尿路感染症を除いて、治療に用いることは推奨されない。それ以外の *S. marcescens*、*M. morganii*、*P. rettgeri*、*H. alvei* 等が原因菌の場合、原則的に感性が確認できれば治療の選択肢として検討できるが、菌量が多いことが予測される場合や、ドレナージやカテーテルの抜去等による感染巣のコントロールが困難な場合には、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の使用は慎重に検討する必要がある。

タゾバクタム/ピペラシリンは、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬よりも治療中の耐性化率に関するデータ^{54,55}も他剤と比較した臨床研究も限られている。AmpC 産生菌菌血症においてメロペネムと比較した RCT⁵⁶ では、臨床的及び微生物学的転帰の複合アウトカムで予後に差を認めなかつたが、症例数が少なく（両群併せて 72 例）、決定的な結論は得られず、今後のより大規模な RCT が待たれる状況である。タゾバクタム/ピペラシリンで死亡率が上昇することを示した観察研究はない^{57,58}が、染色体性 AmpC 産生菌菌血症において、セフェピムやカルバペネム系抗菌薬よりもタゾバクタム/ピペラシリンで「臨床的治療失敗」のリスクが上昇する可能性が指摘されているため^{50,57}、特に重症感染症でのタゾバクタム/ピペラシリンの使用は慎重に検討する必要がある。

タゾバクタム/セフトロザン、レレバクタム/イミペネム/シラスタチン、アビバクタム/セフタジジム、セフィデロコルはいずれも AmpC への活性は有するものの、AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症に関しては既存薬で十分有効性の見込まれる薬剤があり、適正使用の観点からはこれらの薬剤を AmpC 産生腸内細菌目細菌のみの感染症に優先的に用いることは推奨されない³⁷。

非 β-ラクタム系抗菌薬は AmpC の影響を受けないため、染色体性 AmpC 産生菌感染症であっても、感性さえ確認できれば、ST 合剤やフルオロキノロン系抗菌薬は全身感染症、アミノグリコシド系抗菌薬は UTI において、有効な治療選択肢となる。特に ST 合剤やフルオロキノロン系抗菌薬は経口吸収率も高いため、早期の経口抗菌

薬への切り替えを目指す際にも利用できる⁵⁹。いずれの状況であれ、判断困難な場面では感染症専門医や院内のASTへのコンサルトを推奨する。

表4. AmpC産生腸内細菌目細菌感染症の治療例³⁷

抗菌薬名	推奨投与量	菌種A ^{※1}	菌種B ^{※2}
セフトリアキソン	点滴静注 1回 1~2 g 12~24時間毎	×	△
セフェピム ^{※3} (MIC≤2 µg/mL あるいは、 MIC 4~8 µg/mL=SDD でかつ ESBL の可能 性が否定されている場 合)	点滴静注 1回 1~2 g 8時間毎 ^{¶60,61}	○	○
タゾバクタム/ ビペラシリン	点滴静注 1回 4.5 g 6時間毎 ^{¶56}	△	△
メロペネム ^{※4}	点滴静注 1回 1 g 8時間毎	○	○
レボフロキサン	点滴静注/経口投与 1回 500~750 mg 24時間毎 ^{¶43,62} 点滴時間 500 mg の場合は 1 時間 FDA の添付文書では 750 mg の場合 90 分以上かけてと記載	○	○
ST合剤	膀胱炎(経口投与)： 2錠/回(トリメトプリム [80 mg/錠] として 160 mg/回)、 1日 2回 <u>その他の感染症</u> ： <経口投与> 2~4錠/回(トリメトプリム [80 mg/錠] として 4~ 6 mg/kg/回)、1日 2回 ^{¶43} <点滴静注> 2~4 アンプル/回(トリメトプリム [80 mg/アンプル] とし て 4~6 mg/kg/回)を 12 時間毎 [¶]	○	○
アミカシン	膀胱炎： 15 mg/kg/回 単回点滴静注 腎孟腎炎・複雑性UTI： 初回 15 mg/kg で点滴静注後、 TDM (peak/MIC 8-10、トラフ値<5 µg/mL) ³⁷	○	○

* 留意点を含む詳細は付録 p.64-66 参照

※1 菌種 A : AmpC 過剰産生のリスクが相対的に高い菌種 (*E. cloacae*, *K. aerogenes*, *C. freundii* 等)

※2 菌種 B : AmpC 過剰産生のリスクが相対的に低いか、リスクの程度がよく分かっていない菌種
(*S. marcescens*, *M. morganii*, *P. rettgeri*, *H. alvei* 等)

※3 特に腎機能障害患者で、過量投与による意識障害・痙攣等の精神神経症状を起こすことがある。

※4 バルプロ酸との併用は禁忌

¶ 表内は海外用量を含むため、国内電子添文での適応症や用量に関しては付録 p.64-66 参照

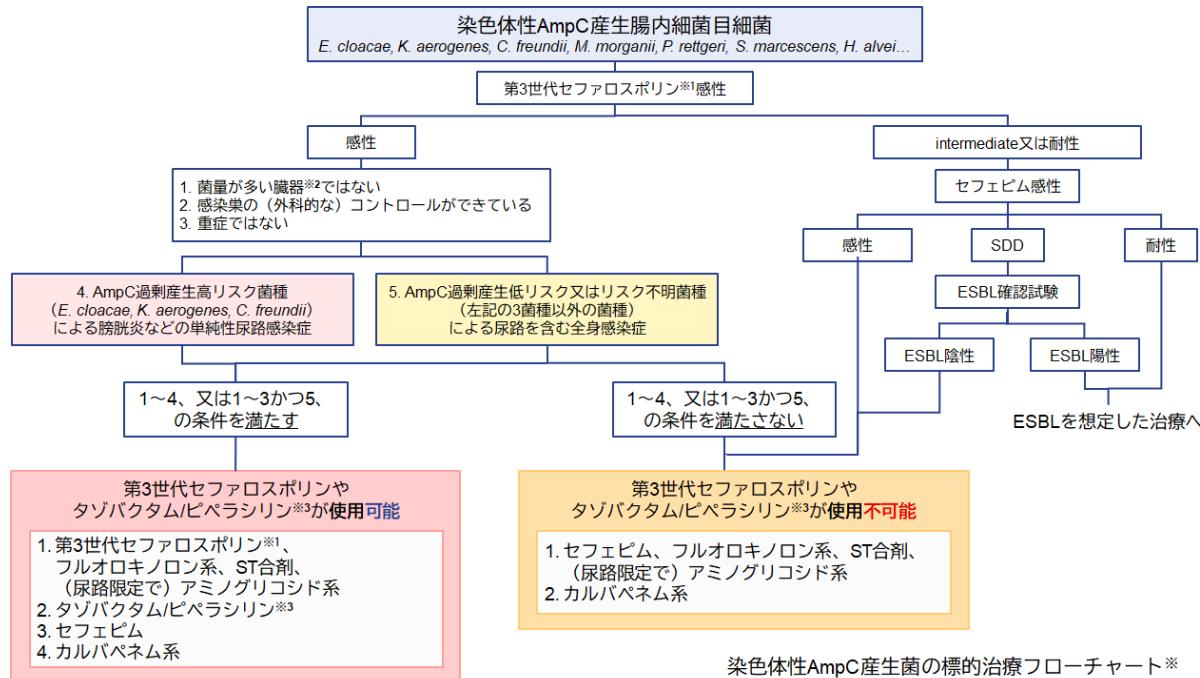


図2. 染色体性 AmpC 產生菌の標的治療フローチャート※

※本図は原則的に薬剤感受性検査結果が判明し、図中に記載されている薬剤に対して「感性」が確認されていることを前提としている。

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

※2 心内膜炎や髄膜炎、ドレナージ不可の膿瘍/胆道感染等

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

(iii) CRE（カルバペネム耐性腸内細菌目細菌）

疫学の概要と臨床的特徴

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacteriales* : CRE) 感染症は 5 類全数届出疾患である⁶³。日本では、2025 年 4 月 7 日以降、感染症法の届出基準からイミペネム及びセフメタゾール耐性が削除されて、メロペネム非感性あるいは CPE であることが確認された株へと変更された⁶⁴（詳細は付録 p.67 参照）。なお、2025 年 4 月 6 日までの（イミペネム及びセフメタゾール耐性を含む）旧基準に基づいて届け出られる CRE のうちの約 15~18%がカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (carbapenemase-producing *Enterobacteriales* : CPE) であり、残りの 80% 以上はカルバペネマーゼ非産生のカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (non-carbapenemase-producing *Enterobacteriales* : non-CP-CRE) である。カルバペネマーゼにはいくつかの酵素型があり、国内で分離頻度が高いのは、IMP 型 (CPE 全体の 80~90%)、次いで NDM 型 (CPE 全体の 5~15%) であり⁶⁵、これらはいずれもメタロ-β-ラクタマーゼ (metallo-β-lactamase : MBL) に分類される。つまり、国内で分離される CPE の≥95%が MBL 産生菌ということになる。一方、海外で分離頻度が高い酵素型としては VIM 型 (MBL の一酵素型)、KPC 型、OXA-48-like 型等があり⁶⁵、国内ではこれらの酵素型は年間数例分離されるにすぎない。一方で CPE がすべて CRE とは限らず、日本で分離される CPE の 11.5%が現行の届出基準を満たさないことが報告されている⁶⁶。CRE 獲得（定着/感染いずれも含む）のリスク因子は付録 p.67 参照。

CRE 感染症において、最も頻度が高い感染臓器は UTI であり、菌血症、呼吸器感染症と次ぐ^{26,65}。国内の CPE を含む CRE 感染症での死亡率は～15%程度⁶⁷⁻⁷⁰と、他国と比較して死亡率が低い傾向がある^{68,71}。

微生物学的診断

CRE 感染症において、カルバペネマーゼ産生とカルバペネム耐性のどちら（あるいはいずれも）が予後と相関するのか、CPE と non-CP-CRE で予後が異なるのかどうかという議論に関してはまだ結論がついていない⁷²。さらに、日本で分離される IMP 型の中で最も頻度が高い IMP-1 型の約 13.3%がメロペネムに、次いで頻度が高い IMP-6 型はほぼ全例がイミペネムに感性を示すことが報告されているが⁶⁶、これらのカルバペネム感性 CPE 感染症をカルバペネム系抗菌薬で治療した場合にどのような予後が得られるのかはまだ分かっておらず⁷²、治療中に耐性化して治療に失敗する可能性が懸念される⁷³。したがって、カルバペネム感性株であったとしても可能な限りカルバペネマーゼ産生の有無を評価することが望ましく、CPE のスクリーニング基準としてはメロペネムの MIC≥0.25 μg/mL が推奨される⁷⁴。スクリーニング

基準を満たした株に対しては mCIM、あるいは Carba NP 法で確認検査を行う³¹。これらの検査でカルバペネマーゼ陽性と判断された株に対しては、mCIM と eCIM を組み合わせて MBL かどうかの判定を行うか、あるいはイムノクロマトグラフィー法や遺伝子検査（PCR、マイクロアレイ法）を用いて具体的な酵素型を判定する（図 1）。

治療方針

① 総論

CRE 感染症で治療に難渋する最大の理由は、カルバペネムを含めた既存の β-ラクタム系抗菌薬に広範な耐性を示すために、コリスチンやチゲサイクリン、アミノグリコシド系、ホスホマイシン点滴静注等の臨床的有効性が確立しておらず、かつ有害事象の頻度も高い、バランスに欠いた非 β-ラクタム系抗菌薬（以下、これら 4 系統の抗菌薬を既存薬と呼ぶ）を利用しなければならなくなるためである。そのために、米国では 2015 年以降、アビバクタム/セフタジジムやバボルバクタム/メロペネム（国内未承認薬）、レレバクタム/イミペネム/シラスタチン、セフィデロコル等、いずれも米国で最も頻度の高いカルバペネマーゼである KPC 型に対して活性を有する複数の新規 β-ラクタム系抗菌薬が開発されて市場に導入され、重症例を中心に利用されてきた背景がある。実際、新規 β-ラクタム系抗菌薬の一部（特にアビバクタム/セフタジジム）では、CPE を含む CRE による重症感染症において、これらの既存薬による最善の治療（best available therapy : BAT）よりも予後が改善することが示されている（詳細は付録 p.67-69 参照）⁷⁵⁻⁷⁷。

一方で、フルオロキノロン系や ST 合剤等の非 β-ラクタム系抗菌薬への感性が確認された場合、特に軽症あるいは尿路感染症例では、カルバペネム感性腸内細菌目細菌による感染症と同様、治療に利用可能である。既に、腸内細菌目細菌菌血症⁶²、あるいは ESBL/AmpC 産生腸内細菌目細菌菌血症⁵⁹では、特に非重症例において、経口吸収率の高いフルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤による経口ステップダウン治療を行っても、静注抗菌薬によって治療を継続する場合と比較して予後は悪化しないことが明らかとなっている。

CRE による重症感染症において、新規 β-ラクタム系抗菌薬が利用できない状況下での併用療法の有用性に関してはまだ議論は決していない（詳細は付録 p.67-69 参照）⁷⁸。仮に併用療法を行う場合でも、どの抗菌薬の併用が優れているのかを示したデータは殆どなく、特に日本で頻度の高い MBL 産生 CPE 感染症（あるいは non-CP-CRE 感染症）に特化して、併用療法と単剤治療を比較したデータはない⁷⁹。なお、日本の CPE を含む CRE 感染症は大半が単剤で治療されており^{67,80}、症例数は限定されるが併用療法による死亡率の低下は確認されていない。一方で、新規 β-ラクタム系抗

菌薬（特にアビバクタム/セフタジム）を利用する場合には、併用療法の有用性は示されておらず⁸¹、現時点では単剤治療が支持されている³⁷。

まとめると、CRE 感染症では、尿路感染症や非尿路感染症の軽症例、さらには重症例であっても経静脈抗菌薬治療によって状態が安定した後の経口ステップダウン治療において、フルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤等の抗菌薬単剤での治療を検討できない合理的な理由はない。一方で、非尿路感染症の特に重症例で新規 β-ラクタム系抗菌薬が利用できず、フルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤、あるいは既存薬を利用せざるを得ない場合には、臨床的有効性がまだ十分に確立していないために単剤治療よりも併用療法が提案される⁸²。ただし、一旦状態が安定した後は、有害事象のリスクを考慮して単剤治療への変更を検討する。

② 日本における CPE 感染症での治療戦略（図 4）

欧州臨床微生物・感染症学会（European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases : ESCMID）による多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドライン（以下、「ESCMID ガイドライン」）⁸² 及び米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America : IDSA）による多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドランス（以下、IDSA ガイドランス）³⁷ のいずれも、IMP 型を含む MBL 型 CPE 感染症では、アビバクタム/セフタジムとアズトレオナムの併用療法、あるいはセフィデロコル単剤治療を推奨している。実際、日本で分離される IMP 型の 99.2% はセフィデロコル感性である⁸³。また、アビバクタム/セフタジムとアズトレオナムの併用療法は、IMP 型と同じ MBL 型に属する NDM 型あるいは VIM 型 CPE 感染症において、ポリペプチド系を軸とした治療と比して予後を改善することが示されている⁸⁴。一方でセフィデロコルに関しては、MBL 型 CPE 感染症における既存薬との比較データは殆どない⁸⁵。MBL 型 CPE 感染症においてアビバクタム/セフタジムとアズトレオナムの併用療法とセフィデロコルを直接比較した研究はまだない⁸⁶ ため、どちらを優先すべきかに関しては結論が出ていない（詳細は付録 p.67-69 参照）。

なお、セフィデロコルは、MBL 型 CPE 感染症において、現存する唯一の単剤で治療可能な β-ラクタム系抗菌薬であり、その活性を MBL 型 CPE に対して温存するために、MBL 型以外の CPE 感染症、non-CP-CRE 感染症での使用は極力控えるべきである。

国内で主流の CPE である IMP 型⁶⁶ と（米国で主流の）KPC 型や NDM 型^{71,87} を、抗菌薬感性という視点で比較した場合の最大の相違点は、IMP 型は非 β-ラクタム系抗菌薬、具体的には ST 合剤やフルオロキノロン系、アミノグリコシド系抗菌薬の感性が維持されやすいという点である。したがって、非尿路感染症であればフルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤、尿路感染症であればこれらに加えてアミノグリコシド

系抗菌薬を治療選択肢とすることができます^{67,70}。実際の治療経験でも最も頻度の高い選択肢となっており^{69,80}、前述のようにこれらの抗菌薬による治療の結果として、死亡率は～15%程度に収まっている^{67,69,70}。

③ non-CP-CRE 感染症での治療戦略

non-CP-CRE のカルバペネム耐性機序は付録 p.69 参照のこと。non-CP-CRE 感染症でも CPE 感染症と同様、感性が確認できている限りフルオロキノロン系や ST 合剤、(尿路感染症に限れば) アミノグリコシド系といった非 β-ラクタム系抗菌薬を治療に利用することができる。実際、日本で分離される non-CP-CRE の約 90% でこれらの非 β-ラクタム系抗菌薬いずれかへの感性が保たれている⁸⁸。加えて、CPE 感染症との相違点として、イミペネムにのみ非感性でメロペネムには感性を示す non-CP-CRE 株による感染症では、(特に軽症例や尿路感染症において) 高用量・長時間投与法によるメロペネムを治療選択肢とすることができます³⁷。

なお、日本で分離される non-CP-CRE に対する新規 β-ラクタム系抗菌薬の感性は、アビバクタム/セフタジジムやセフィデロコル ($\geq 95\%$)、次いでレバクタム/イミペネム/シラスタチン (=約 70%) の順で高く⁸³、重症例や他の抗菌薬が利用できない(例：イミペネムにもメロペネムにも非感性) 症例では、これらの新規 β-ラクタム系抗菌薬が治療選択肢となる。

表 5. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例³⁷

抗菌薬名	推奨投与量（肝腎機能正常者）	In vitro での活性	
		Non-CP-CRE	CPE（IMP 型を想定）
レボフロキサシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
ST 合剤	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
アミカシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
コリスチン※1,※2	点滴静注 初回 900 万単位（300 mg に相当）を負荷投与後、1 回 450 万単位（150 mg に相当）12 時間毎投与 ⁸⁹ 30 分以上かけて点滴静注 [¶]	○	○
チゲサイクリン※1	点滴静注 初回 100～200 mg 単回投与後、1 回 50～100 mg 12 時間毎 ⁹⁰ 30～60 分かけて ⁹¹	○	○
メロペネム (イミペネム/ シラスタチン非感 性でもメロペネム に感性の場合)	<u>膀胱炎</u> ： 点滴静注 1 回 1 g 8 時間毎 (1 回あたり 30 分かけて投与) <u>その他の感染症</u> ： 点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 ^{¶92,93} (1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討)	△	×
レレバクタム/ イミペネム/ シラスタチン	点滴静注 1 回 1.25 g 6 時間毎 (1 回あたり 30 分かけて投与)	○	×
アズトレオナム	点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 (1 回あたり 3 時間かけて投与) ^{¶94}	×	△
セフィデロコル	点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 (1 回あたり 3 時間かけて投与) CCr≥120 mL/min の患者では 1 回 2 g 6 時間毎(1 回あたり 3 時間かけて投与)に增量	○	○
アビバクタム/セフ タジジム	点滴静注 1 回 2.5 g 8 時間毎 (1 回あたり 3 時間かけて投与) ⁹⁵	○	×
アビバクタム/セフ タジジムとアズト レオナムの併用療 法	アビバクタム/セフタジジム 1 回 2.5 g 8 時間毎 (1 回あたり 3 時間かけて投与) と アズトレオナム 1 回 2 g 8 時間毎 (1 回あたり 3 時間かけて投与) を (Y 字管や複数ルート、中心静脈の複数ルーメン等を用いて) 同時投与	○	○

* 留意点や臨床効果と安全性のバランスを含む詳細は付録 p.70-73 参照

※1 チゲサイクリン及びコリスチンの使用に当たっては、日本化学療法学会が適正使用に関する指針をそれぞれ公開している^{96,97}

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

¶ 表内は海外用量を含むため、国内電子添文での適応症や用量に関しては付録 p.70-73 参照

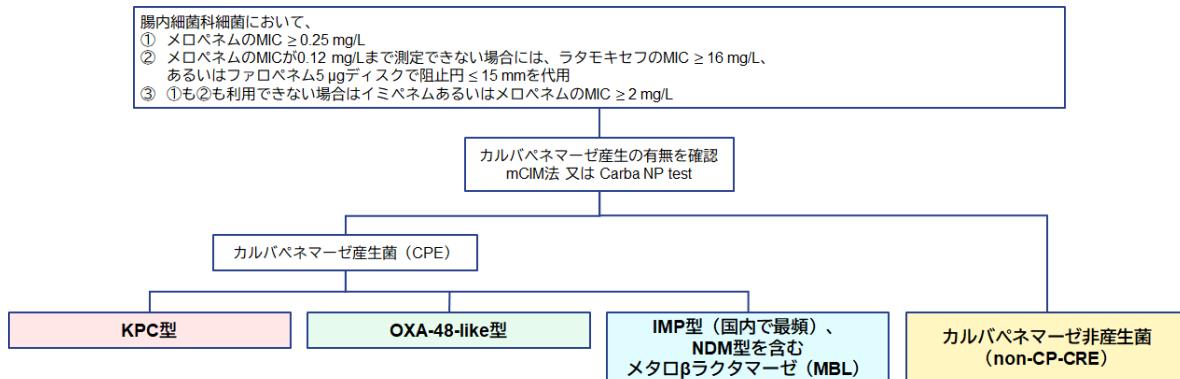


図3. CRE の診断フローチャート

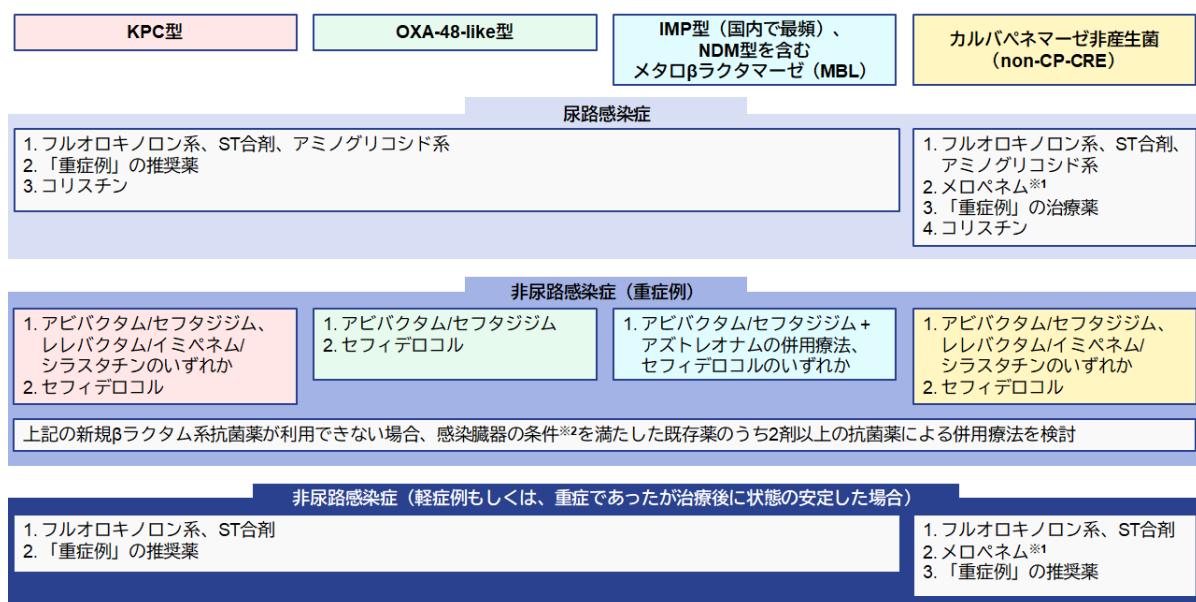


図4. CRE の標的治療フローチャート*

*本図は原則的に薬剤感受性検査結果が判明し、図中に記載されている薬剤に対して「感性」が確認されていることを前提としている。特に新規β-ラクタム系抗菌薬の使用に当たっては、抗菌薬適正使用支援チームや感染症専門医への相談が推奨される。

※1 イミペネム非感性/メロペネム感性の場合には、特に尿路感染症や軽症例では高用量(1回2g 8時間毎)、長時間投与法(1回あたり3時間かけて投与)によるメロペネムでの治療を選択肢とすることができる。

※2 重症例での併用療法において既存薬を使用する場合の感染臓器の条件

	尿路	肺	腹腔内	血流	皮膚軟部組織
フルオロキノロン系	○	○	○	○	○
ST合剤	○	○	○	○	○
アミノグリコシド系※3	○	×	△	△	△
チゲサイクリン※4	△	△	○	△	○
ホスピマイシン(静注)	△	×	×	×	×
コリスチン※3	○	×~△	△	△	△
メロペネム※5 (MIC≤8 µg/mL)	△	△	△	△	△

×の抗菌薬は、該当臓器では併用薬の1剤とはならない。
△よりも○の抗菌薬が優先される。△の抗菌薬は該当臓器においては単剤治療を避けることが望ましい。

※3 アミノグリコシド系とコリスチンの併用療法は腎障害のリスクを高めるため避ける。

※4 特に肺炎や血流感染で用いる場合には倍量(1回100mg 12時間毎)投与を検討。¶(付録p.71参照)

※5 メロペネム非感性であってもメロペネムのMICが≤8 µg/mLの場合には、高用量、長時間投与法でのメロペネムを併用療法の1剤として検討可能。

以下 3 つのすべてに合致する場合、「非重症例」の判断の目安とする。いずれか 1 つ以上に合致しない場合、「重症例」の判断の目安とする。

表 6. 非尿路感染症の重症例と非重症例の判断の目安⁹⁸⁻¹⁰²

血行動態が安定化している
<例>
<ul style="list-style-type: none"> ・ 初期輸液蘇生で血圧維持が可能で昇圧剤の使用を要さない ・ 頻脈（130 回/分以上）や頻呼吸（25 回/分以上）がない ・ SpO₂ 93%以上（既知の慢性閉塞性肺疾患 [chronic obstructive pulmonary disease : COPD] がある場合、89%以上）を維持するために FiO₂ 40%相当以上の酸素投与が必要ではない ・ 収縮期血圧が 90 mmHg 以上（又は普段の収縮期血圧が 40 mmHg 以上） ・ 18 時間以上の無尿状態ではない、又は 0.5 mL/kg/時以上の尿量がある ・ 皮膚・口唇・舌のチアノーゼ皮膚の蒼白、斑状皮疹がない ・ 「圧迫にて退色しない皮疹」がない
免疫不全がない（又は免疫不全があるが患者の状態は安定している）
<例>
<ul style="list-style-type: none"> ・ 好中球減少症 (<500 /μL) ・ AIDS 確定例 (CD4<200 mm³ 又は AIDS 指標疾患あり) ・ ステロイド使用 (プレドニゾロン 20 mg と同等量/日以上を 2 週間以上) ・ 6 か月以内の抗がん剤治療 ・ 1 か月以内の免疫抑制剤・生物学的製剤 (TNF 阻害薬、抗 IL-6 受容体抗体、T 細胞選択的共刺激調節剤、抗 CD20 抗体、メトトレキサート等) ・ 1 年以内の造血幹細胞移植 ・ 固形臓器移植 ・ 先天性免疫不全
ソースコントロールができている
<例>
<ul style="list-style-type: none"> ・ 感染した人工物やカテーテル・デバイスの除去、感染性液体貯留のドレナージ、感染した尿路・胆道の閉塞の解除等

(4) 緑膿菌

疫学の概要と臨床的特徴

国内では薬剤耐性綠膿菌感染症は 5 類定点把握届出疾患¹⁰³であるが、感染症法で定義される薬剤耐性綠膿菌と、世界標準での多剤耐性綠膿菌（multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : MDRP）の定義は異なっている点には注意を要する（詳細は付録 p.74 参照）。

なお、過去の薬剤耐性菌に関する定義では各抗菌薬カテゴリーの重みづけは成されておらず、効果と毒性のバランスが取れている抗菌薬（例：β-ラクタム系やフルオロキノロン系）とバランスを欠いている抗菌薬（例：アミノグリコシド系やポリペプチド系）が同列で扱われている点が臨床に落とし込む際に難点となっていたため、近年新たに難治耐性綠膿菌（difficult-to-treat resistant *P. aeruginosa* : DTR-PA）という概念が提唱されている¹⁰⁴。DTR-PA は、（新薬を除く）全 β-ラクタム系抗菌薬とフルオロキノロン系抗菌薬に非感性を示す綠膿菌株、と定義される。つまり、DTR-PA 感染症では、既存薬の中ではアミノグリコシド系、ポリペプチド系抗菌薬しか活性のある抗菌薬がない、ということになる。この臨床に即した DTR-PA の概念は、海外の耐性菌治療のガイドラインやガイドラインでも広く採用されている^{37,82}。

微生物学的診断

日本における、カルバペネム（正確にはメロペネム）耐性綠膿菌の中で、カルバペネマーゼ産生株は 5% 未満にすぎず¹⁰⁵、最も頻度の高いカルバペネマーゼは IMP 型である（詳細は付録 p.74-75 参照）。IMP 型に関してはメロペネムに高度耐性を示すため¹⁰⁶、CPE のようにカルバペネム感性のカルバペネマーゼ産生株を懸念する必要性は乏しく、原則的にカルバペネム（メロペネム）耐性でのスクリーニングが可能である。

スクリーニング陽性株に対しては mCIM や Carba NP 法³¹、あるいは CIMTris 法¹⁰⁷で確認検査を行う。これらの検査でカルバペネマーゼ陽性と判定された株に対しては、イムノクロマトグラフィー法や遺伝子検査法（PCR、マイクロアレイ法）を用いて具体的な酵素型を決定する。

治療方針

以下、断りのない限り、薬剤感受性及びカルバペネマーゼ非産生株であることが確認されている前提で述べる。MDRP 感染症の場合、既存の β-ラクタム系抗菌薬のいずれかに感性が保たれていれば、（たとえカルバペネム系抗菌薬に耐性であったとしても）感性の確認された β-ラクタム系抗菌薬を選択できる³⁷。ただし、MDRP 感

染症でも、感染巣のコントロールができていないか、あるいは重症の場合には、後述の新規 β -ラクタム系抗菌薬も治療選択肢となる。

より治療選択肢に困るのは、DTR-PA 感染症である。この場合、既存薬では、UTI を除いて臨床的有効性が確立しておらず、かつ有害事象の頻度が高いアミノグリコシド系抗菌薬とコリスチンしか選択できる抗菌薬がない。2014 年以降に、米国で承認された新規 β -ラクタム系抗菌薬の中で、特にタゾバクタム/セフトロザンは耐性緑膿菌感染症における臨床実績が豊富であり、MDRP 感染症において、アミノグリコシド系抗菌薬やコリスチンを中心とした BAT と比較して、臨床転帰が改善し腎障害の頻度は低下することが複数の観察研究で示されている^{108,109}。一方でそれ以外の新規 β -ラクタム系抗菌薬の耐性緑膿菌感染症での臨床実績はまだ限られている（詳細は付録 p.74-75 参照）。

また、MDRP や DTR-PA 感染症を対象として新規 β -ラクタム系抗菌薬同士を比較した臨床研究に関しては、タゾバクタム/セフトロザンとアビバクタム/セフタジジムを比較した観察研究がいくつかある¹¹⁰⁻¹¹⁴が、いずれにおいても死亡率に差はない。その他の臨床転帰に関しては、過去最大規模の観察研究においてタゾバクタム/セフトロザンで臨床的治癒率が高かったことが報告されている¹¹⁰。微生物学的転帰、特に耐性株の出現率に関しては研究ごとに結果が割れており、タゾバクタム/セフトロザンで低い¹¹³とするものもあれば、逆にアビバクタム/セフタジジムで低い¹¹¹とするものもある。

現時点では、新規 β -ラクタム系抗菌薬間での比較試験が不足していること、BAT との比較試験で死亡率の低下が示されており、かつ臨床経験が最も豊富であること、市販の検査機器で薬剤感受性が測定可能なことを理由として、DTR-PA 感染症においてはタゾバクタム/セフトロザンが第一選択薬となる。ただし、タゾバクタム/セフトロザンは使用中及び使用後に最大 20% の頻度で耐性株が出現することが報告されている¹¹⁵。タゾバクタム/セフトロザン使用後の耐性化が確認されている DTR-PA 症例では極力、その他の新規 β -ラクタム系抗菌薬の感性を確認することが望ましいが、残念ながら現時点で感受性検査の利用可能性が限定的である。タゾバクタム/セフトロザンに耐性化した場合、アビバクタム/セフタジジムは交叉耐性のリスクが高いため¹¹⁶、タゾバクタム/セフトロザン曝露後に耐性化し、その他の新規 β -ラクタム系抗菌薬の薬剤感受性検査ができない場合には、レレバクタム/イミペネム/シラスタチンかセフィデロコルを選択するのが賢明である。ただし、セフィデロコルはその他の新規 β -ラクタム系抗菌薬と異なり、重症カルバペネム耐性グラム陰性桿菌を対象として BAT と比較した第 3 相試験内のサブ解析で、カルバペネム耐性緑膿菌感染症において BAT 群と比較して死亡率の低下を認めず¹¹⁷、さらには MBL 産生菌感染症に

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

なお、これらの新規 β -ラクタム系抗菌薬を利用する場合には、単剤治療よりも併用療法が優れているというエビデンスはなく^{109,118}、併用療法は推奨されない。

一方で、カルバペネマーゼ産生株であることが確認された場合、日本ではその多くが IMP 型の MBL 産生株であるため¹⁰⁵、非 β -ラクタム系抗菌薬であるフルオロキノロン系やアミノグリコシド系抗菌薬と共にセフィデロコルが治療選択肢となる⁸⁵。MBL 型 CPE で治療選択肢となった、アビバクタム/セフタジジムとアズトレオナムの併用療法は、MBL 産生綠膿菌では治療選択肢とはならない点に注意する（詳細は付録 p.74-75 参照）。

表7. カルバペネム耐性綠膿菌感染症の治療例³⁷

抗菌薬分類	抗薬名	推奨投与量
既存の β-ラクタム系	セフタジム	点滴静注 1回 2 g 8時間毎 ^{¶119} 重症例では 1回あたり 3時間かけて投与する長時間投与法を検討 ¹²⁰
	セフェピム	点滴静注 1回 1~2 g 8時間毎 ^{¶121} 重症例では 1回あたり 3時間かけて投与する長時間投与法を検討 ¹²¹
	ピペラシリン	点滴静注 1回 4 g 6時間毎 重症例では 1回あたり 4時間かけて投与する長時間投与法を検討 ¹²²
	タゾバクタム/ ピペラシリン	点滴静注 1回 4.5 g 6時間毎 [¶] 重症例では 1回あたり 4時間かけて投与する長時間投与法を検討 ^{122,123}
	アズトレオナム	点滴静注 1回 2 g 8時間毎 ^{¶124} 重症例では 1回あたり 3時間かけて投与する長時間投与法を検討 ^{94,125}
フルオロキノロン 系	レボフロキサシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照
	シプロフロキサシン	<u>膀胱炎</u> ： 1回 400 mg 12時間毎 点滴静注 1時間かけて投与 あるいは、1回 500 mg 12時間毎 経口投与 ^{¶143,46} <u>その他の感染症</u> ： 1回 400 mg 8時間毎 点滴静注 1時間かけて投与 あるいは、1回 500~750 mg 12時間毎 経口投与 ^{¶143,46}
新規 β-ラクタム系	タゾバクタム/ セフトロザン	<u>膀胱炎</u> ： 点滴静注 1回 1.5 g 8時間毎 (1回あたり 1時間かけて投与) <u>その他の感染症</u> ： 点滴静注 1回 1.5~3 g 8時間毎 (1回あたり 1時間かけて投与) 重症例では 1回あたり 3時間かけて投与する長時間投与法を検討 ¹²⁶
	レレバクタム/ イミペネム/ シラスタチン	点滴静注 1回 1.25 g 6時間毎 (1回あたり 30分かけて投与)
	アビバクタム/セフ タジム	点滴静注 1回 2.5 g 8時間毎 (1回あたり 3時間かけて投与 ⁹⁵)
	セフィデロコル	点滴静注 1回 2 g 8時間毎 (1回あたり 3時間かけて投与) CCr≥120 mL/min の患者では 1回 2 g 6時間毎 (1回あたり 3時間かけて投与) に增量
アミノグリコシド 系	アミカシン	AmpC β-ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌の項を参照
	トブラマイシン ^{11,37}	<u>膀胱炎</u> ： 5 mg/kg/回 単回点滴静注 <u>その他の感染症</u> ： 初回 7 mg/kg で点滴静注後、peak/MIC 8~10、 トラフ値<1 µg/mL になるよう調整
	ゲンタマイシン ^{11,37}	<u>膀胱炎</u> ： 5 mg/kg/回 単回点滴静注 <u>その他の感染症</u> ： 初回 7 mg/kg で点滴静注後、peak/MIC 8~10、 トラフ値<1 µg/mL になるよう調整
ポリペプチド系	コリスチン	CRE の項参照

※留意点を含む詳細は付録 p.76-78 参照

¶表内は海外用量を含むため、国内電子添文での適応症や用量に関しては付録 p.76-78 表 7 参照

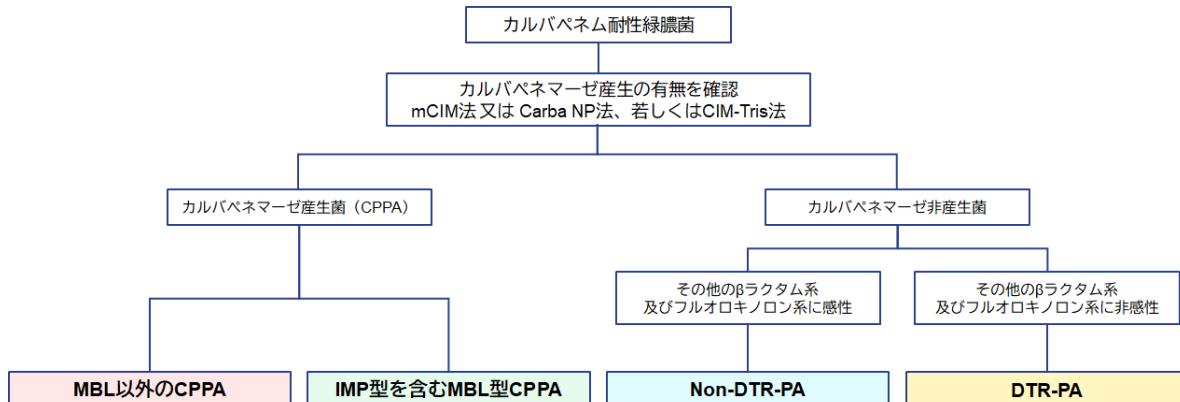


図 5. カルバペネム耐性綠膿菌の診断フローチャート

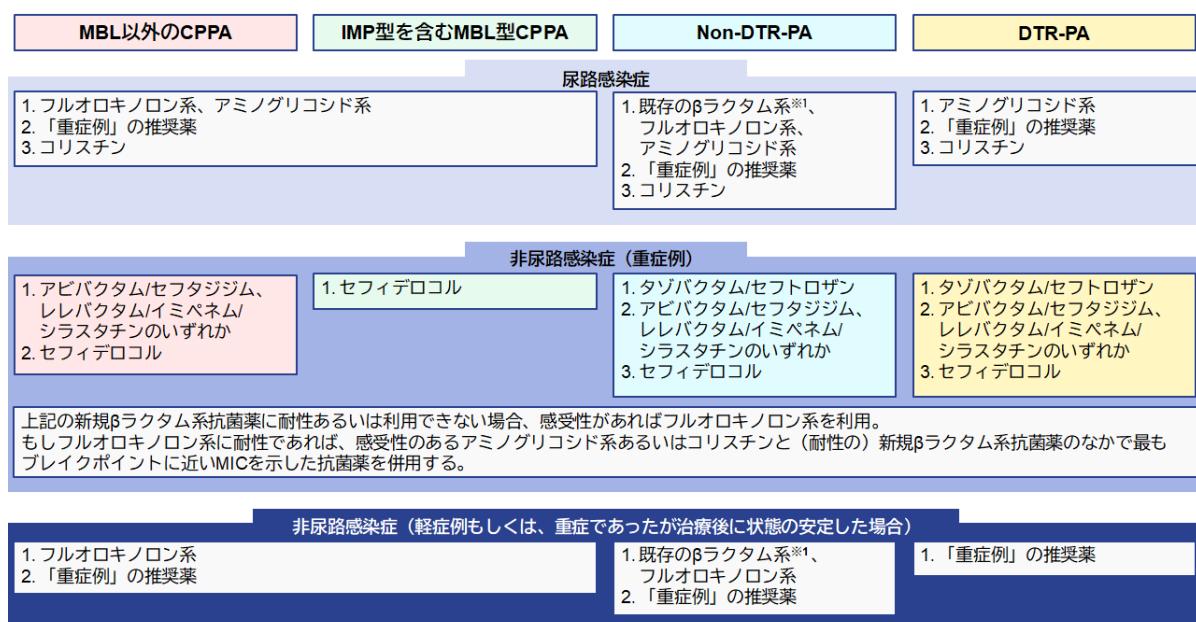


図 6. CRPA の標的治療フローチャート※

CRPA : Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*、CPPA : Carbapenemase-producing *P. aeruginosa*、MDRP : Multidrug-resistant *P. aeruginosa*、DTR-PA : Difficult-to-treat resistant *P. aeruginosa*

※本図は原則的に薬剤感受性検査結果が判明し、図中に記載されている薬剤に対して「感性」が確認されていることを前提としている。特に新規 β-ラクタム系抗菌薬の使用に当たっては、抗菌薬適正使用支援チームや感染症専門医への相談が推奨される。

※1 既存の β-ラクタム系とは、セフタジム、セフェビム、ピペラシリン、タゾバクタム/ピペラシリン、アズトレオナム、あるいは（感性の温存されている）カルバペネム系抗菌薬を指す。

(5) その他のグラム陰性桿菌（緑膿菌以外のブドウ糖非発酵菌）

(i) アシнетバクター属菌

疫学の概要と臨床的特徴

国内では薬剤耐性アシнетバクター感染症は 5 類感染症全数把握疾患であるが¹²⁷、感染症法での耐性と判定される MIC のカットオフ基準と、世界的によく参照される CLSI の定める基準が異なる点には注意を要する（詳細は付録 p.79 参照）。

アシнетバクター属菌はブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌であり、土壤や河川水等の環境に広く存在する¹²⁸。病院環境でも長期に生存可能で、院内伝播の原因となる。アシнетバクター属菌の中でもヒトの感染症の原因となるのは主に *Acinetobacter baumannii* complex（以降、*A. baumannii*）である¹²⁸。*A. baumannii* は院内肺炎、血流感染症や創傷感染症等の原因となり、臨床的に特に問題となるのは院内肺炎、中でも VAP である^{128,129}。アシнетバクター属菌による感染症のリスク因子として、高齢、重篤な基礎疾患の存在、免疫不全、外傷や熱傷、外科治療があり、さらに、体内カテーテル挿入や人工呼吸器管理、長期入院、抗菌薬曝露等もリスクとなる¹³⁰。オーストラリアやオセアニア、中国や台湾、タイ等の温暖・湿潤な国では市中感染症（主に肺炎）の原因となることも知られているが¹³¹、日本での報告は限られる¹³²。

A. baumannii は内因性の薬剤耐性機構を豊富に有し、同時に外因性の薬剤耐性機構を獲得する能力も備え（詳細は付録 p.79 参照）、世界的に薬剤耐性化が問題となっている¹²⁸。世界保健機関は、新規抗菌薬の研究開発が急がれる薬剤耐性菌の中で、カルバペネム耐性 *A. baumannii* (Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* : CRAB) を最も緊急性の高い「critical」に分類している¹³³。ただし、日本では CRAB ならびに多剤耐性アシнетバクター（MDRA）の頻度は諸外国と比べて低い状態が維持されている¹³⁴。JANIS (Japan Nosocomial Infections Surveillance : 院内感染対策サーバイランス事業) による 2023 年データでは、検出されたアシнетバクター属菌のメロペネム非感性率は 1.6%、MDRA の分離された医療機関の割合は 0.5% であった²⁶。近年では海外で医療曝露があった症例を介して多剤耐性アシнетバクター属菌（Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. : MDRA）が日本の医療機関に持ち込まれる事例が報告され、一部の医療機関でのアウトブレイクにつながっている^{15,135,136}。そのため、海外から持ち込まれる可能性の高い薬剤耐性菌としても認識が必要である¹³⁷。

微生物学的診断

アシнетバクター属菌の菌種同定検査として、頻用される生化学的な同定法では菌種レベルの分類は困難で、報告された菌種名が必ずしもその菌種とは限らない。近年普及してきた質量分析法（マトリックス支援レーザー脱離イオン化法-飛行時間型質量分析法：MALDI-TOF MS）による菌種同定は高精度で同定が可能であると報告されている^{138,139}。

カルバペネム耐性には主にβ-ラクタマーゼ、特にOxacillinase (OXA) が関わり、OXA-23、-40/24、-51、-58が主要なものである（詳細は付録p.79-80参照）¹⁴⁰⁻¹⁴²。カルバペネマーゼの検出においては、腸内細菌目細菌で頻用されるmCIMの感度が低く使用が勧められず、CIMTris等のアシнетバクター属菌に適した変法が考案されている^{107,143}。

治療方針

アシнетバクター属菌は院内肺炎、中でも人工呼吸器関連肺炎が主な侵襲性感染症である^{128,129}。また、CRBSIやフォーカス不明の菌血症の原因となる¹⁴⁴。血液や髄液等の無菌検体から検出された場合は治療の適応であるが、呼吸器検体や創部検体等の無菌検体以外では定着である可能性が高いため¹⁴⁵、これらの検体から分離された場合には、感染症の原因となっているかを評価する^{2,146}。感染か定着かの判断は、症状・バイタルサイン・身体所見の変化、支持療法の需要増大（人工呼吸器設定や昇圧剤等）、CRPやプロカルシトニン等のバイオマーカーの推移、画像評価の変化等を総合して行う¹⁴⁶。人工物感染における人工物抜去やCRBSIにおけるカテーテル抜去等の感染巣のソースコントロールを行う。

薬剤感受性が保たれていれば、β-ラクタム系抗菌薬が治療の第一選択である^{2,129}。中でも、カルバペネム系抗菌薬が最も信頼できる薬剤と考えられており、重症感染症では第一選択とされている^{129,147}。セフェピム等第4世代セファロスポリン系、セフタジジムやタゾバクタム/ピペラシリンも感性であれば使用が可能である¹⁴⁸。さらに、β-ラクタマーゼ阻害薬として知られるスルバクタムが活性を有し¹⁴⁹、感性である場合、治療の選択肢と考えられている^{37,146,147,150}。アレルギー等の要因でβ-ラクタム系抗菌薬が使用できない場合、薬剤感受性があれば、フルオロキノロン系抗菌薬（シプロフロキサン又はレボフロキサン）やテトラサイクリン系抗菌薬（ミノサイクリン又はチゲサイクリン）が治療の選択肢となる。さらに、尿路感染症の場合、アミノグリコシド系も選択肢となる。

IDSAガイダンスでは、スルバクタム/デュロバクタム（国内未承認薬）とカルバペネム系抗菌薬の併用が第一選択として挙げられているが、執筆時点で日本では未承認である³⁷。日本で使用可能な薬剤としては、スルバクタム/アンピシリンと、ミノ

サイクリン・セフィデロコル・ポリミキシン B いずれか一剤との併用療法が CRAB の代替抗菌薬として挙げられている³⁷。ただし、日本ではポリミキシン B が局所投与又は経口投与のみの適応となっており¹⁵¹、静注製剤として使用できない。ESCMID ガイドラインでも重症例ではスルバクタムを含む抗菌薬とアミノグリコシド系・ポリペプチド系（コリスチン）・チゲサイクリンの併用が推奨されている⁸²。ただし、IDSA の推奨ではスルバクタム/アンピシリンの 1 日量で 27 g（スルバクタムとして 9 g）と、国内電子添文の記載（最大 1 日量 12 g）を大幅に上回る投与量（高用量）が推奨されている³⁷。一方、スルバクタム感性株（MIC ≤ 4 µg/mL）であれば、スルバクタム/アンピシリンの標準的な用法用量である 1 回 3 g 6 時間毎で十分な血中濃度が維持できると示唆され¹⁵²、非重症の尿路感染症等では通常量での使用を提案する総説もある¹⁵³。ただ、薬剤感受性検査の不確実性が指摘されており（詳細は付録 p.80-82 参照）¹⁵⁴、IDSA ガイダンスではスルバクタム/アンピシリンを高用量で使用することを推奨している³⁷。

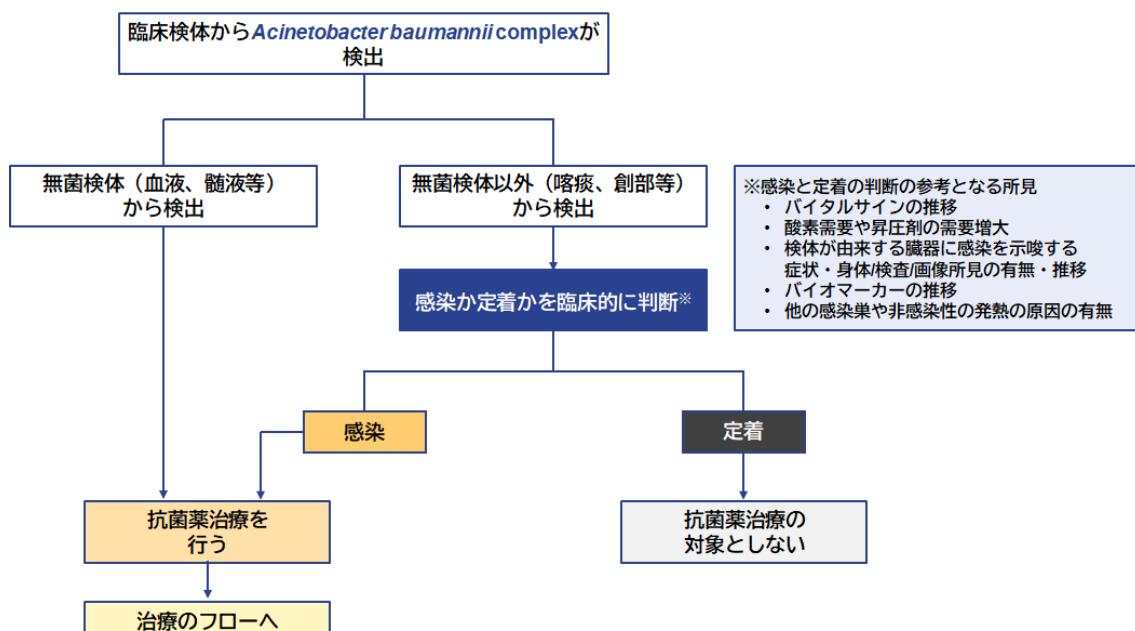
CRAB に感性を示しうる抗菌薬として、先述のスルバクタム以外に、テトラサイクリン（グリシルサイクリン）系抗菌薬であるミノサイクリン・チゲサイクリンやコリスチン、セフィデロコルが挙げられるが^{146,153,155}、臨床効果に懸念があり、単剤での治療は最新の IDSA ガイダンスでは推奨されておらず、前述のスルバクタムを含むレジメンの併用薬として位置付けられている³⁷。また、ESCMID ガイドラインにおいてセフィデロコルは、その臨床データの乏しさから条件付きで使用を推奨しないとされている⁸²。こうした状況から、CRAB の治療に関しては院内外の感染症専門医に相談することも考慮する。治療薬に関する既存のエビデンスの詳細は付録 p.80-82 参照。

表 8. アシнетバクター属菌に対する抗菌薬の主な選択肢と注意点 ³⁷

薬剤名	1回投与量	投与間隔	注意点
メロペネム	1~2 g [¶]	点滴静注 8時間毎	<ul style="list-style-type: none"> 1回 2 g を 1 日 3 回での投与は電子添文では化膿性髄膜炎の場合にのみ適応 バルプロ酸との併用は禁忌
セフェピム	2 g ^{¶60}	点滴静注 8~12 時間毎	<ul style="list-style-type: none"> 電子添文上最大 4 g/日 特に腎機能障害患者で、過量投与による意識障害・痙攣等の精神神経症状を起こすことがある
スルバクタム/ アンピシリン	3~9 g (スルバクタム： 1~3 g) ^{¶156-159}	点滴静注 6時間毎	<ul style="list-style-type: none"> IDSA ガイダンスでは 1 日投与量 27 g (1 回 9 g 8 時間毎 1 回 4 時間かけて、又は 24 時間持続投与) と記載されている一方、1 日投与量 12 g でもスルバクタム感性株であれば十分な血中濃度を維持できるとする報告もある (詳細は本文を参照) 電子添文上、最大 12 g/日
ミノサイクリン	200 mg [¶]	点滴静注 12 時間毎	<ul style="list-style-type: none"> 特に中等症・重症・治療反応性の悪い例等では併用療法としての使用が推奨を考慮する 日本では初回のみ 200 mg に增量して投与可能 歯の色素沈着が起こりうるため、8 歳以下の小児への投与は避ける 血管痛が起こりやすいが、点滴時間を延ばすことに対応可能な場合が多い。 IDSA ガイダンスでは 200 mg 12 時間毎を推奨しているが、電子添文上の最大投与量 200 mg/日を超える。
チゲサイクリン	CRE の項参照	—	<ul style="list-style-type: none"> 併用療法としての使用が推奨 IDSA はミノサイクリンを優先することを推奨
コリスチン	CRE の項参照	—	<ul style="list-style-type: none"> 併用療法としての使用が推奨

¶表内は海外用量を含むため、国内電子添文での適応症や用量に関しては付録 p.79-82 参照

*電子添文の適応菌種にアシнетバクター属菌が含まれているのは、セフェピム、ミノサイクリン注、チゲサイクリン、コリスチンである。

図 7. *Acinetobacter baumannii* complex 検出時の評価

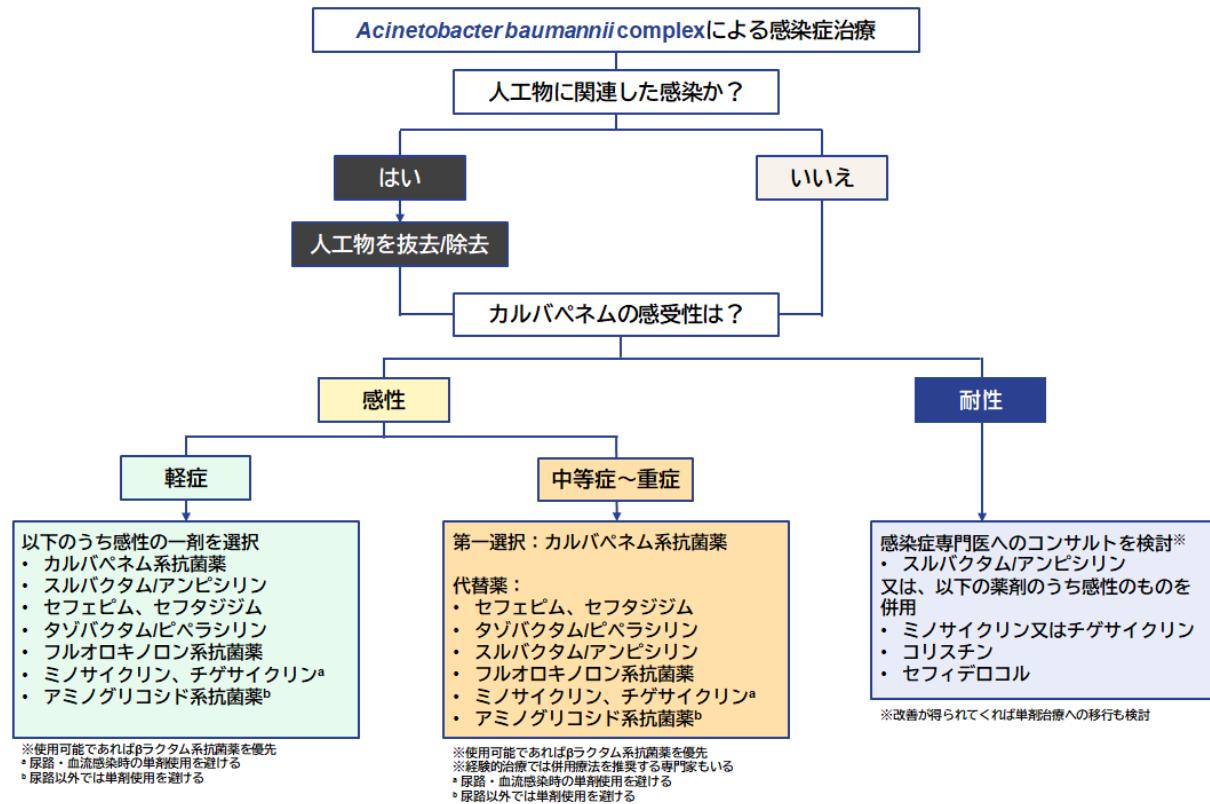


図 8. *Acinetobacter baumannii complex*に対する治療[※]

※本図は原則的に薬剤感受性検査結果が判明し、図中に記載されている薬剤に対して「感性」が確認されていることを前提としている。特に新規 β-ラクタム系抗菌薬の使用に当たっては、抗菌薬適正使用支援チームや感染症専門医への相談が推奨される。

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

疫学の概要と臨床的特徴

ステノトロフォモナス・マルトフィリア（以下 *S. maltophilia*）はブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌である^{160,161}。病院内外の栄養に乏しい水生環境で生存可能で、プラスチックにも付着しバイオフィルムを形成する¹⁶⁰。そのため、静脈カニューレをはじめとした臨床現場で使用される人工物や、透析液、水道水、シンク等の院内環境から検出される¹⁶⁰。

S. maltophilia による感染症は、CRBSI を含む菌血症、呼吸器感染症の頻度が高い^{161,162}。特に血液悪性腫瘍患者において、急速に進行する出血性肺炎が死亡率の高い病態として知られている^{163,164}。その他、眼内炎、心内膜炎、髄膜炎、皮膚軟部組織感染症、インプラント関連感染症等幅広い感染症の原因として報告がある¹⁶⁰。

S. maltophilia 感染症の罹患のリスクとして、悪性腫瘍（特に血液悪性腫瘍、中でも造血幹細胞移植レシピエント）・囊胞性線維症・HIV 感染症といった基礎疾患、静脈薬物使用、事故による外傷、手術・長期入院・静脈内カテーテルや尿道カテーテルの使用、ICU 入室、人工呼吸器使用、免疫抑制治療等の要因が挙げられる¹⁶⁰。

日本で利用可能な薬剤感受性検査について CLSI では、ST 合剤・レボフロキサシン・ミノサイクリン・セフィデロコルにおける MIC の判定基準を定めており³¹、一方、EUCAST では ST 合剤のみ MIC の判定基準を定めている（詳細は付録 p.83 参照）¹⁶⁵。また、CLSI 及び EUCAST はコリスチンとチゲサイクリンに対するブレイクポイント¹⁶⁶（薬剤感受性検査結果から、抗菌薬の治療効果を予測するために使用する基準値）を定めていない¹⁶⁵。また、ミノサイクリンの感性のブレイクポイントは MIC ≤ 1 µg/mL であり、腸内細菌目細菌のブレイクポイントとは異なることに注意が必要である³¹。

治療方針

S. maltophilia は罹患リスクのある患者において、主に CRBSI や肺炎の原因となる¹⁶²。特に呼吸器には定着しやすく、特に ICU 入室が長い患者や抗菌薬曝露（特にカルバペネム系抗菌薬）がある患者、気管切開後の患者では定着しやすい。そのため、無菌検体以外の臨床検体から分離された場合、侵襲性感染症の原因となっているかどうかを評価する¹⁶²。CRBSI におけるカテーテルの抜去等の感染巣のソースコントロールを行う^{167,168}。

S. maltophilia は様々な系統の抗菌薬に対して内因性の耐性機構を備えており（詳細は付録 p.83 参照）、抗菌薬の選択肢が限られる。また、抗菌薬治療について、レジメン間の有効性を比較した RCT はない。使用経験の豊富さと感性が保たれているこ

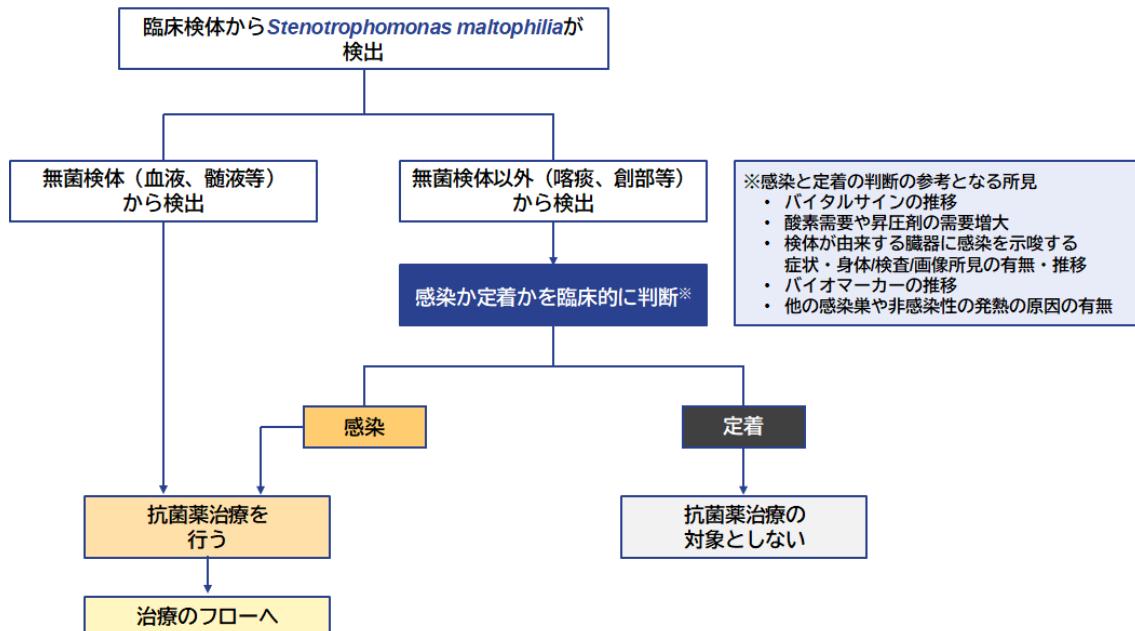
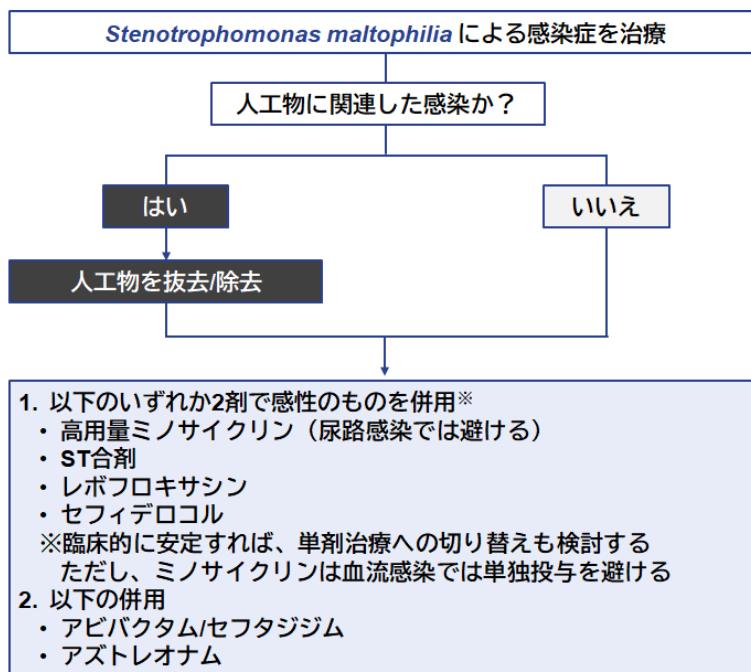
とから ST 合剤が第一選択とされ、広く使用されてきた^{37,169}。一方、腎障害や肝障害、輸液負荷や高カリウム血症、骨髄抑制、皮疹といった副作用が ST 合剤による治療の懸念点であり^{170,171}、さらに近年、ST 合剤の PK/PD データにも懸念があることが複数報告された¹⁷²⁻¹⁷⁵。ST 合剤以外の治療薬の選択肢として、ミノサイクリン、レボフロキサシン等のフルオロキノロン系抗菌薬、セフィデロコル、及びアビバクタム/セフタジジムとアズトレオナムの併用療法が挙げられる（それぞれの薬剤におけるエビデンスは付録 p.84-85 参照）¹⁷⁶。しかし、フルオロキノロン系抗菌薬では治療中の耐性化のおそれ^{171,177}、テトラサイクリン系抗菌薬では分布容積の大きさにより血中濃度が上がりにくい¹⁵⁵、という懸念がそれぞれある。また、近年承認されたセフィデロコルは in vitro での非常に高い感性率を誇るが^{178,179}、有効性の根拠となる臨床データは非常に乏しい。そのため、併用療法の優位性を示す十分なデータはないものの¹⁸⁰、2024 年度版の IDSA ガイダンスでは、ST 合剤、ミノサイクリン、レボフロキサシン、セフィデロコルのうち感性を示す 2 剤の併用療法を初期治療として推奨している³⁷。また、代替レジメンとして、アビバクタム/セフタジジムとアズトレオナムの併用を推奨しているが、こちらも根拠となる臨床データは乏しい³⁷。なお、本菌は内因性に複数の β-ラクタマーゼを有していることから、セフタジジムは、重症度を問わず治療に用いるべきではない³⁷。

表 9. *Stenotrophomonas maltophilia* に対する抗菌薬の主な選択肢³⁷

薬剤名	投与法
ST 合剤	<経口投与> 3~6 錠/回（トリメトプリム [80 mg/錠] として 5~7.5 mg/kg/回）、 1 日 2 回¶ <点滴静注> 3~6 アンプル/回（トリメトプリム [80 mg/アンプル] として 5~7.5 mg/kg/回）を 12 時間毎¶
レボフロキサシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項参照¶
ミノサイクリン	<i>Acinetobacter</i> 属の項参照¶
チゲサイクリン	CRE の項参照¶
セフィデロコル	CRE の項参照
アズトレオナム	カルバペネム耐性緑膿菌の項参照¶
アビバクタム/セフタジジム	CRE の項参照¶

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

¶ 表内は海外用量を含むため、国内電子添文での適応症や用量に関しては付録の各項を参照

図 9. *Stenotrophomonas maltophilia* 検出時の評価図 10. *Stenotrophomonas maltophilia* に対する治療*

*本図は原則的に薬剤感受性検査結果が判明し、図中に記載されている薬剤に対して「感性」が確認されていることを前提としている。特に新規 β-ラクタム系抗菌薬の使用に当たっては、抗菌薬適正使用支援チームや感染症専門医への相談が推奨される。

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

疫学の概要と臨床的特徴

Clostridioides difficile (以下 *C. difficile*) は、偏性嫌気性のグラム陽性桿菌である。芽胞を形成することで熱や放射線、乾燥、高圧処理、薬剤等に抵抗性を示し、院内環境で長期間生存可能で、院内感染対策上重要である¹⁸¹。*C. difficile* による感染症 (*C. difficile* infection : CDI) は、代表的な医療関連感染症であり、米国で 2015 年に行われた横断的調査では、主要な医療関連感染症の中で CDI が最も多かったと報告されている¹⁸²。2020 年に報告されたシステムティックレビュー&メタアナリシスでは、院内発症の CDI は、8.3 件/10,000 患者日数であると報告されている¹⁸³。日本で行われた多施設の前向き研究では、7.4 件/10,000 患者日数であった。欧米同様の頻度であり、日本でも重要な感染症である¹⁸⁴。

腸管細菌叢の破綻が生じることで *C. difficile* は増殖・定着する。さらに、腸管内の毒素産生が病態に大きく関与しており、トキシン A・トキシン B がその中心である¹⁸⁵。トキシン A/B はほぼ共通した機序で病原性を発揮し、腸管上皮細胞の細胞骨格やタイトジャンクションを破壊、炎症性サイトカイン及びアポトーシスを誘導、結果として腸管上皮バリアの更なる破綻をもたらす¹⁸⁵。近年、binary toxin と呼ばれる第 3 の毒素も病態に関与していることがわかってきた。毒素非産生株は CDI の原因とならず、トキシン A/B を持たず binary toxin のみで CDI を起こす症例もあるが、頻度はまれである¹⁸⁶。一方、毒素産生株が検出されても無症候性保菌であることも多く、特に乳児では無症候性保菌の頻度が高い¹⁸⁷。主に北米では特定の菌のクローニングが重症感染の原因となっており、特にリボタイプ 027 に分類される 027/BI/NAP1 株が高い死亡率と関連していると報告されている^{188, 189}。日本ではリボタイプ 027 の分離頻度はまれである¹⁹⁰。CDI は主に入院患者に生じる下痢症として発症する。便性状は典型的には水様便で、特徴的な臭気を呈し、血便となることはまれである¹⁹¹。1 日数回の下痢のみを呈する症例が多いが、20~30%の症例では随伴症状として発熱や腹痛を伴い^{191, 192}。重症例ではイレウス、中毒性巨大結腸症、腸管穿孔や敗血症等の致死的な合併症を生じうる。また、菌血症や腹腔内感染等の腸管外の感染症の原因となることがあるが、頻度は 0.17% とまれである¹⁹³。

CDI の多くは抗菌薬投与中又は投与終了後まもなく発症するが、過去 3 か月以内の抗菌薬曝露がリスクになることが報告されており¹⁹⁴、外来での下痢症でも過去の抗菌薬曝露がある時には鑑別として上げる。また、1 回の抗菌薬投与でも CDI は起こりうることが知られている¹⁹⁵。諸外国では市中感染の CDI が問題となっているが¹⁹⁶、国内における市中感染 CDI の疫学は不明である¹⁹⁷。

抗菌薬曝露以外の発症リスクとして、年齢、入院歴と長い入院期間、抗がん剤治療歴、消化管手術歴、経腸栄養使用（特に幽門後方栄養）、胃酸抑制薬（プロトンポンプ阻害薬 [proton pump inhibitor : PPI]、H₂受容体拮抗薬を含む）の使用、炎症性腸疾患、固体臓器移植等が報告されており、入院中の患者ではいずれも頻度の高いリスク因子である^{198,199}。

CDIは再発することが特徴的な感染症である。再発性 CDIは、CDI 発症後 8 週間以内に CDI を再度発症したものと定義されている^{197,200,201}。適切な治療後でも 30% 程度が再発することが報告されており、初感染後の再発は 10～20%、再発例の再発（再々発）は 40～65%に及ぶ²⁰²⁻²⁰⁵。国内ガイドラインでは、再発のリスク因子には以下のようなものが挙げられている¹⁹⁷：高齢（65 歳以上）、抗菌薬の使用、重篤な基礎疾患の存在、CDI の既往、PPI の使用、医療関連 CDI（発症前 3 か月以内の入院歴）。

微生物学的診断

24 時間以内に 3 回以上の下痢（Bristol Stool Scale で 5 以上：半固体のやわらかい便、不定形の泥状便、固体物を含まない液体状の便）を認める時や平常時よりも多い便回数の時に CDI を想起する必要がある¹⁹⁸。なお、国内ガイドライン（*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 2022）では排便が自立していない高齢者等では回数に固執する必要はないと推奨している¹⁹⁷。院内で新規の下痢を見た時には、まずは検査を考慮する。頻度は低いが、下痢を認めずイレウスや中毒性巨大結腸症を来すことがあるため、入院中で上記を認めた時には CDI を想起すべきである。

トキシンと GDH 抗原を同時に検出するキット、核酸増幅検査（Nucleic Acid Amplification Test : NAAT）又は便培養が国内では利用可能である。GDH（グルタミン酸脱水素酵素）抗原陽性は *C. difficile* の存在を示唆する。施設によって利用可能なものが異なるが、トキシンと GDH を同時検出できるキットをベースにトキシン陰性・GDH 陽性の時には NAAT 又は便培養を行うアルゴリズムが提唱されている（CDI 診断のフローを参照）^{197,200}。GDH 抗原が陽性で NAAT が陰性の場合、CDI の可能性は低く、別の原因を検索する。一方、NAAT が陽性であるがトキシンが陰性である場合、(1) CDI だがトキシン産生が少ない、(2) トキシン検査の偽陰性、(3) 毒素産生 CD 株の保菌、の 3 パターンが考えられる。無症候でも NAAT が陽性となる場合が多くみられ、過剰な治療につながっていることも指摘されている²⁰⁶。そのため、下痢、イレウスや中毒性巨大結腸症等の CDI を疑う症候を伴わない患者には検査を行わないことを推奨するが、検査を実施して NAAT 陽性・トキシン陰性となっ

た場合も原則治療の対象としない。一方、下痢症状等の CDI に合致する症候がある場合、他の原因も検索した上で、CDI が原因と考えやすい場合には治療を考慮する。

また、陰性であった場合の再検査（ただし、1週間経過しても可能性が残る時は再検も考慮される）、治療終了後の検査は推奨されない。転院時等に治療後の患者に検査を求めないことを推奨する。

治療方針

まず、使用中の抗菌薬があれば、終了可能なものは終了する。

抗菌薬の中止のみで改善する症例もあるが、多くは *C. difficile* に対する治療が行われる。まず、諸外国のデータでは 2000 年以降に実施された RCT を含めたメタアナリシスでメトロニダゾールは治癒率・再燃率でバンコマイシンより劣ると報告された²⁰¹。また、フィダキソマイシンとバンコマイシンの比較では、治癒率の差はないが、再発率でみるとフィダキソマイシンの方が低い²⁰⁷。そのため、米国 (IDSA/SHEA) 及び欧州 (ESCMID) のガイドラインではフィダキソマイシンが第一選択として推奨されている^{200,201}。一方、国内のガイドラインでは 2018 年に実施した 5 つの RCT に対するメタアナリシスの結果から²⁰⁸、非重症例ではメトロニダゾールを推奨し、重症例ではバンコマイシンを推奨している¹⁹⁷。これら薬剤間ではコストの面の違いも大きく、再発か否かや重症度を元に治療選択をする必要がある^{207,209}。なお、国内ガイドラインでは 2 回以上の再発例を難治例と定義している（標準治療期間終了後も下痢が改善しない例も難治例と定義される）¹⁹⁷。CDI の治療は通常経口で投与されるが、中毒性巨大結腸症やイレウスのある場合、経口内服不能の患者で何らかの原因で胃管を含めた経口投与経路の確保できない場合は、メトロニダゾール静注製剤やバンコマイシン散の経肛門投与を検討する^{200,201}。

表 10. CDI の重症度の評価例^{197,200,201}

ガイドライン	重症	劇症
IDSA/米国病院疫学学会	WBC>15,000 cells/mL、又は、血清 Cre \geq 1.5 mg/dL	血圧低下、ショック、イレウス又は中毒性巨大結腸症
ヨーロッパ感染症学会	WBC>15,000 cells/mL 又は、血清 Cre がベースラインより $>50\%$ 、又は、体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ の時	血圧低下、ショック、乳酸値の上昇、イレウス、中毒性巨大結腸症、消化管穿孔
日本感染症学会	明確な基準の記載なし	

表 11. CDI の治療例^{197,200,201}

薬剤	1回投与量（記載ないものは経口投与）	投与間隔	投与期間
非重症・非劇症例（初回）			
メトロニダゾール	500 mg	8 時間毎	10 日間
バンコマイシン	125 mg	6 時間毎	10 日間
フィダキソマイシン	200 mg	12 時間毎	10 日間
非重症・非劇症例（初回再発）			
フィダキソマイシン	初回と同じ		
バンコマイシン	初回と同じ		
バンコマイシン	パルス・漸減療法（付録 p.86 参照）		
非重症・非劇症例（再々発、難治例）			
フィダキソマイシン	初回と同じ		
バンコマイシン	パルス・漸減療法（付録 p.86 参照）		
重症例			
バンコマイシン	初回と同じ		
フィダキソマイシン	初回と同じ		
劇症例			
バンコマイシン+ メトロニダゾール	バンコマイシン経口投与 1 回 500 mg 6 時間毎+メトロニダゾール点滴静注 1 回 500 mg 8 時間毎（20 分以上かけて点滴静注） 10~14 日間		
フィダキソマイシン	初回と同じ		

※ 留意点を含む詳細は付録 p.86 参照

外科的治療としての大腸全摘や Diverting loop ileostomy（迂回ループ回腸瘻造設術）の適応については、経験のある外科医や感染症専門医に相談が望ましい。再発例に関する糞便移植については、高い再発予防効果を有することが知られているが、日本では保険診療は適応されていない。また、重篤な有害事象の報告もあるため、考慮する場合には、感染症専門医へ相談することが望ましい。プロバイオティクスについては CDI の発症・再発予防としての使用や CDI の治療時の併用薬としての十分なエビデンスはなく、積極的な使用は推奨されない。患者背景によってはプロバイオティクスによる菌血症を起こすことがあり、使用する際も適応を吟味する必要がある²¹⁰。抗菌薬の終了が困難な時の CDI の治療については付録 p.87 参照に記した。

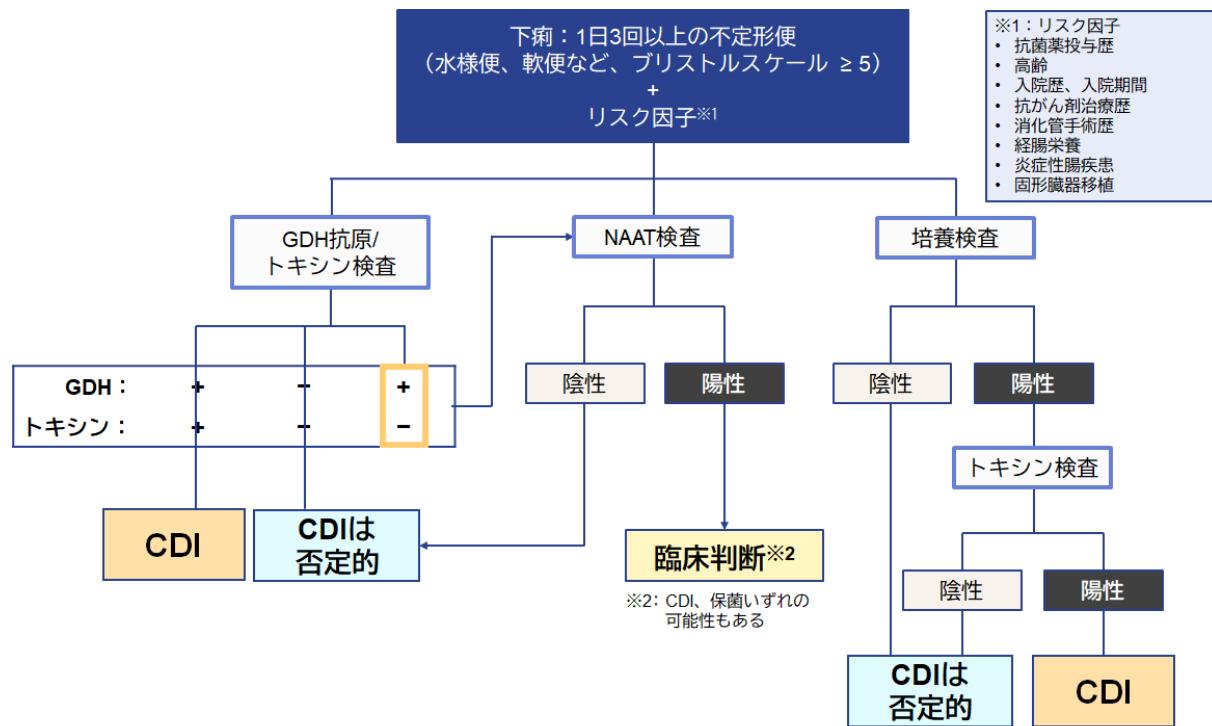


図 11. CDI の診断のフローの例

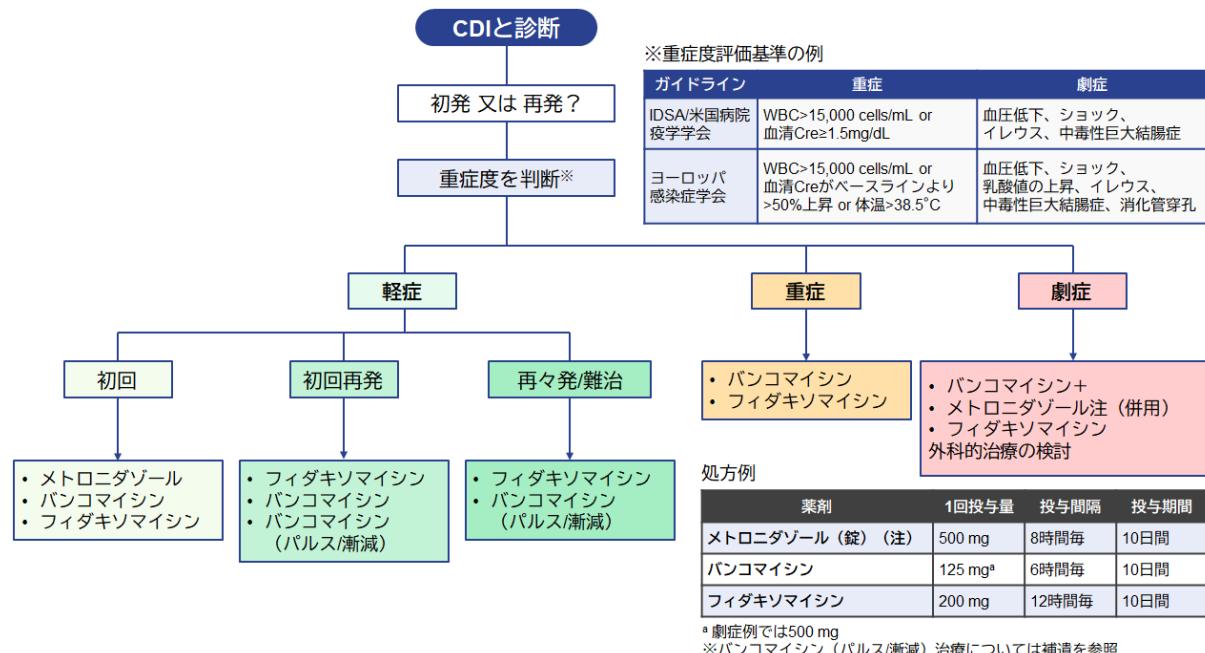
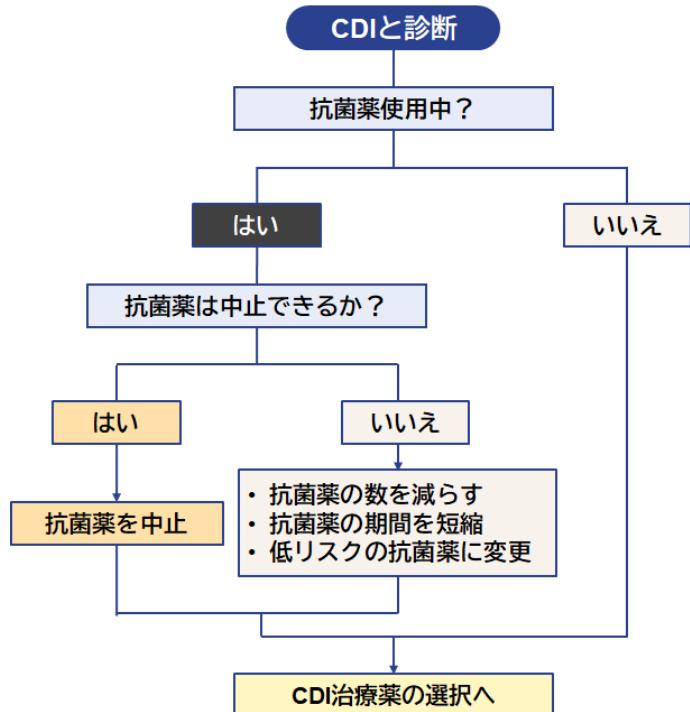


図 12. CDI 治療のフローの例

(7) カンジダ属菌

疫学の概要と臨床的特徴

世界では年間約 650 万人が侵襲性真菌感染症を罹患し、このうち 380 万人（約 60%）が亡くなっている²¹¹。このうち、侵襲性カンジダ症は 156 万人を占め、侵襲性アスペルギルス症の 211 万人に次いで多い。カンジダ血症や深在性カンジダ症あるいはいずれも認める侵襲性カンジダ症の死亡率は、63.6%と不良である²¹¹。侵襲性カンジダ症の主な侵入門戸は、皮膚や血管内カテーテル、消化管である²¹²。

カンジダの主要 5 菌種は *Candida albicans*、*Candida glabrata*、*Candida tropicalis*、*Candida parapsilosis*、*Candida krusei* で、*C. glabrata* と *C. krusei* のアゾール耐性、*C. parapsilosis* のキャンディン自然耐性やバイオフィルム形成による CRBSI が問題となっている²¹²⁻²¹⁴。また、*C. glabrata* については FKS 遺伝子変異によるキャンディン耐性の増加が世界各地で報告されており²¹⁵⁻²¹⁷、国内からの報告²¹⁸でも 32.6% でカスポファンギン、4.7% でミカファンギンに耐性、4.7% に多剤耐性を示した。国内で 2009 年に初めて耳道検体から検出された *Candida auris* は、その後世界各地で検出されるようになり、生化学性状を基にした同定検査機器では同定困難であること、アゾール耐性（87～100%）だけでなく、ポリエンに対しても耐性（8～35%）であること、死亡率が 29～62% と予後不良であることが問題となっている^{215-217,219-221}。

侵襲性カンジダ症のリスク因子は、広域抗菌薬使用、中心静脈カテーテル、中心静脈栄養、腹部外科術後、APACHEII スコア高値、悪性腫瘍、好中球減少、化学療法、移植後、急性腎障害、血液透析、糖尿病、長期入院や ICU 入室、未熟児・低出生体重等である^{213,214}。

微生物学的診断

侵襲性カンジダ症の臨床診断に参考とできる血清診断法スクリーニング検査としては血中 β-D-グルカン（感度 65～85%、特異度 75～85%）^{218,219,222,223} やカンジダ抗原（感度 79～87%、特異度 82～90%）²¹⁴、確定診断には血液培養（感度～50%、特異度不明）²¹² や FilmArray® 血液培養パネル（bioMérieux 社）²²⁴ がある。現在国内で使用可能な β-D-グルカンの測定キットには複数のものがあるが、それぞれにカットオフ値が異なる点に留意する。陰性的中率は高い一方、抗菌薬やアルブミン投与下で偽陽性になることに留意する^{224,226}。カンジダ抗原は、血液培養陰性の肝・脾・中枢神経カンジダ症の検出に有用である。血液培養は陽性化までに 2～3 日間必要であることに加え、陽性率も低いことに留意する²¹²⁻²¹⁴。FilmArray® 血液培養パネルは 2017 年 10 月に保険収載された遺伝子検査で、血液培養陽性ボトルから直接、約 1 時間程度でグラム陽性菌・グラム陰性菌・酵母様真菌の菌種 24 種類を同定可能である。

しかし、先述した主要 5 菌種以外の同定はできること、過去の報告では十分な陽性検体数が評価されていないことに留意すべきである^{227,228}。

カンジダスコアは侵襲性カンジダ症を予測するスクリーニング検査で、①中心静脈栄養（1点）、②手術（1点）、③複数部位でのコロニゼーション（1点）、④重要敗血症（2点）の4項目（計5点）中のうち3点以上で侵襲性カンジダ症発症を予測する（感度 81%、特異度 74% [実際の研究では点数を整数化せずに、カットオフ 2.5 点で計算]）²²⁹。

治療方針

治療は大きく抗真菌薬治療と感染巣コントロール（血管内カテーテルや人工物の抜去、外科的ドレナージやデブリドマン）に分けられ、前者はさらに目的別で以下へ分類される²¹³。

- a) 予防投与的治療：無症状で造血幹細胞や臓器移植後の持続する好中球減少症例に実施
- b) 経験的治療：有症状で ICU に 96 時間以上滞在し、広域抗菌薬投与中で中心静脈栄養、消化管手術又は敗血症がある症例に実施
- c) 先制治療：経験的治療で挙げられた条件に加えて β-D-グルカン陽性あるいは複数部位でのコロニゼーションが確認された症例に実施
- d) 標的治療：無菌部位から培養が検出された症例に対して実施

抗真菌薬は、その作用機序により細胞壁合成を阻害（エキノキサンディン系）あるいは細胞膜を破壊（ポリエン系）する殺菌性抗真菌薬と細胞膜合成阻害（アゾール系）する静菌性抗真菌薬へと分類される^{213,230}。抗真菌薬の分類（表 12）と投与量（表 13）を以下に示す。

好中球減少のない侵襲性カンジダ症に対する殺菌性抗真菌薬と静菌性抗真菌薬の有効性を 8 つの無作為化比較試験 1335 症例で比較したメタアナリシスでは²³¹、治療成功率（OR 1.61、95%信頼区間 1.27～2.03、P<0.0001）、持続感染や再発（OR 1.82、95%信頼区間 1.35～2.51、P<0.0005）はそれぞれ殺菌性抗真菌薬で有意に有効だったが、長期生存率は両群間に有意差を認めなかった（OR 0.97、95%信頼区間 0.77～1.21、P=0.77）。また、侵襲性カンジダ症に対するエキノキサンディン系、ポリエン系、アゾール系抗真菌薬の効果を 13 の無作為化比較試験 3,528 症例で比較したメタアナリシスでは、エキノキサンディン系抗真菌薬が最も治療成功率が高かつたが、生存率の有意差は見られなかった²³²。以上の結果を踏まえ、侵襲性カンジダ症に対しては、殺菌性作用を示すエキノキサンディン系（ミカファンギン、カスボファンギン）かポリエン系（アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤）

が第一選択で^{213,230,233}、一般的には薬剤の副作用や耐性が比較的少ないエキノキサンディン系抗真菌薬を選択することが多い。*C. parapsilosis*に対しては薬剤感受性結果に基づき、アゾール系やエキノキサンディン系を選択する。*C. glabrata*と*C. krusei*に対してはエキノキサンディン系抗真菌薬を選択する²³³。*C. auris*に対しては、エキノキサンディン系を第一選択として臓器移行性の悪い神経・眼・尿路感染にはアムホテリシンB+フルシトシンを選択する^{215,216}。

カンジダ菌血症を認めた場合は、早期に眼内炎を評価するための眼底検査（7日以内）と感染性心内膜炎を除外するため的心エコー検査（できれば24時間以内）を実施する^{230,233}。

治療開始から5~7日間経過しカンジダ菌血症消失を確認し、全身状態が安定しており薬剤感受性が良好であれば、エキノキサンディン系やポリエン系からアゾール系抗真菌薬への狭域化を検討する^{230,233}。

抗真菌薬の一般的な投与期間は、感染転移巣や好中球減少のないカンジダ菌血症では陰性化が確認されるまで毎日（あるいは隔日）血液培養を繰り返し、培養陰性化と症状消失から14日間、カンジダ感染性心内膜炎で手術後最低6週間（手術不可能な場合は長期間）、カンジダ腹腔内感染症では感染巣がコントロールされ症状消失するまで、カンジダ眼内炎では最低4~6週間、カンジダ複雑性尿路感染では14日間である^{230,233}。

感染症科へのコンサルテーションはカンジダ血症の30日予後で独立した改善因子であり、可能な施設では積極的に感染症専門医へのコンサルテーションを考慮する²³⁴。

表12. 抗真菌薬の分類

	エキノキサンディン系	ポリエン系	アゾール系
主な薬剤	ミカファンギン カスプロファンギン	アムホテリシンB 上記のリポソーム製剤	フルコナゾール
作用	殺菌性	殺菌性	静菌性
機序	細胞壁合成阻害	細胞膜破壊	細胞膜合成阻害
注意点	眼・尿路・中枢神経へ浸透しにくい 点滴のみ	肝・腎障害 電解質異常 発熱	肝障害 薬剤相互作用多い 催奇形性

表 13. 各抗真菌薬の投与量

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

表 14. 眼内炎を伴わない侵襲性カンジダ治療薬の推奨例 ²³³

推奨薬（各薬剤への感受性を確認）			
<経験的治療>	<標的治療>		
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata, C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>
ミカファンギン、 カスプファンギン	フルコナゾール	ミカファンギン、 カスプファンギン	薬剤感受性に基づき フルコナゾール、 ミカファンギン、 カスプファンギンより選択

2. 引用文献

1. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2022. 400(10369):2221-2248.
2. Bennett JE, et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier 2019.
3. Pien BC, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med.* 2010. 123(9):819-828.
4. Thwaites GE, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2011. 11(3):208-222.
5. Bai AD, et al. Management of *Staphylococcus aureus* bacteremia in adults. *CMAJ.* 2019. 191(135):E967.
6. Bai AD, et al. Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2017. 23(12):900-906.
7. Government of South Australia. *Staphylococcus aureus Bacteraemia Management Clinical Guideline.* Version 2.0. 2023.
8. Coburn B, et al. Does this adult patient with suspected bacteraemia require blood cultures? *JAMA.* 2012. 308:502-511.
9. Lam JC, et al. The Golden Grapes of Wrath - *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Clinical Review. *Am J Med.* 2023. 136(1):19-26.
10. Li J, et al. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteraemia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. 58(9):5117-5124.
11. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本TDM学会. 2022. at
[https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/tdm2022.pdf.\)](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/tdm2022.pdf)
12. Liu C, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011. 52(3):e18-55.
13. Figueiroa DA, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis.* 2009. 49(2):177-180.
14. Cetinkaya Y, et al. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 2000. 13:686-707.
15. Hayakawa K, et al. High rate of multidrug-resistant organism colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control. *Am J Infect Control.* 2016. 44(11):e257-e259.
16. 厚生労働省 バンコマイシン耐性腸球菌感染症. at
[https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-14-01.html.\)](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-14-01.html)
17. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2024.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001447793.pdf>

18. Prematunge C, et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016. 37:26-35.
19. 日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト 第3版 2020.
20. 富田治芳, 他. バンコマイシン耐性腸球菌. *日臨微誌.* 2014. 24(3):10-24.
21. Wurpts G, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to β -lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergol Select.* 2020. 4:11-43.
22. Baddour LM, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015. 132(15):1435-1486.
23. Britt NS, et al. Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis.* 2015. 61(6):871-878.
24. Paterson DL, et al. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005. 18(4):657-686.
25. Castanheira M, et al. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist.* 2021. 3(3):dlab092.
26. JANIS 公開情報 院内感染対策サーベイランス 検査部門 入院検体. 2023. at https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2023/3/1/ken_Open_Report_202300.pdf
27. JANIS 公開情報 院内感染対策サーベイランス 検査部門 外来検体. 2023. at https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2023/3/1/ken_Open_Report_202300_Outpatient.pdf
28. Arcilla MS, et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017. 17(1):78-85.
29. Rodriguez-Bano J, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2010. 50(1):40-48.
30. Goodman KE, et al. A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organism. *Clin Infect Dis.* 2016. 63(7):896-903.
31. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 35th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2025.
32. 一般社団法人日本臨床微生物学会 多剤耐性菌検査の手引き. 2021. at https://www.jscm.org/modules/guideline/index.php?content_id=15.
33. Nicolle LE, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019. 68(10):e83-e110.

34. Armand-Lefevre L, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. 57(3):1488-1495.
35. Ishikawa K, et al. In Vitro Activity and Clinical Efficacy of Faropenem against Third-Generation Cephalosporin-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022. 66(6):e0012522.
36. Eckburg PB, et al. Oral Tebipenem Pivoxil Hydrobromide in Complicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med*. 2022. 386(14):1327-1338.
37. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. *Clin Infect Dis*. 2024. 7:ciae403.
38. Hamada Y, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Dose Optimization of Cefmetazole and Flomoxef against Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriales in Patients with Invasive Urinary Tract Infection Considering Renal Function. *Antibiotics (Basel)*. 2022. 11(4):456.
39. Hayakawa K, et al. Effectiveness of cefmetazole versus meropenem for invasive urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023. 67(10):e0051023.
40. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023.
41. Lo CL, et al. Fluoroquinolone therapy for bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017. 50(3):355-61.
42. Rodriguez-Bano J, et al. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008. 168(17):1897-1902.
43. Punjabi C, et al. Oral Fluoroquinolone or Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. β -lactams as Step-Down Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia: Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2019. 6(10):ofz364.
44. Hooton TM, et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2005. 293(8):949-55.
45. Matsumura Y, et al. In vitro activities and detection performances of cefmetazole and flomoxef for extended-spectrum beta-lactamase and plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016. 84(4):322-327.
46. Tamma PD, et al. Antibacterial Resistance Leadership G. A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis*. 2019. 69(8):1446-1455.
47. 西村翔. よくわかっているようでよくわかっていない AmpC のハナシ(1). *J-IDEO*. 2017. 1(3):343-350.
48. Kohlmann R, et al. Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacteriales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 2018. 73(6):1530-1536.
49. Tamma PD, et al. The use of ceftazidime for treating AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2013. 57(6):781-788.
50. Maillard A, et al. Mutation Rate of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacteriales and Treatment in Clinical Practice: A Word of Caution. *Clin Infect Dis*. 2024. 79(1):52-55.

51. Derrick C, et al. Multicenter, Observational Cohort Study Evaluating Third-Generation Cephalosporin Therapy for Bloodstream Infections Secondary to Enterobacter, Serratia, and Citrobacter Species. 2020. 9(5):254.
52. Mounier R, et al. Clinical outcome of wild-type AmpC-producing Enterobacterales infection in critically ill patients treated with β -lactams: a prospective multicenter study. Ann Intensive Care. 2022. 12(1):107.
53. Petit M, et al. Antibiotic definitive treatment in ventilator associated pneumonia caused by AmpC-producing Enterobacterales in critically ill patients: a prospective multicenter observational study. Crit Care. 2024. 28(1):40.
54. Choi SH, et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC beta-lactamase: implications for antibiotic use. Antimicrob Agents Chemother. 2008. 52(3):995-1000.
55. Carrié C, et al. Piperacillin-tazobactam should be preferred to third-generation cephalosporins to treat wild-type inducible AmpC-producing Enterobacterales in critically ill patients with hospital or ventilator-acquired pneumonia. J Crit Care. 2020. 56:6-11.
56. Stewart AG, et al. Meropenem Versus Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Caused by AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacter spp, Citrobacter freundii, Morganella morganii, Providencia spp, or Serratia marcescens: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial (MERINO-2). Open Forum Infect Dis. 2021. 8(8):ofab387.
57. Lu B, et al. Piperacillin/tazobactam versus ceftazidime or carbapenems for cefoxitin-non-susceptible Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes, Citrobacter freundii, Serratia marcescens and Morganella morganii bacteraemia in immunocompromised patients. J Antimicrob Chemother. 2023. 78(4):1009-1014.
58. Cheng L, et al. Piperacillin-Tazobactam versus Other Antibacterial Agents for Treatment of Bloodstream Infections Due to AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2017. 61(6):e00276-17.
59. Meije Y, et al. Non-intravenous carbapenem-sparing antibiotics for definitive treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) or AmpC β -lactamase: A propensity score study. Int J Antimicrob Agents. 2019. 54(2):189-196.
60. Maan G, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review. J Antimicrob Chemother. 2022. 77(11):2908-2921.
61. Kunz Coyne AJ, et al. High-dose Cefepime vs Carbapenems for Bacteremia Caused by Enterobacterales With Moderate to High Risk of Clinically Significant AmpC β -lactamase Production. Open Forum Infect Dis. 2023. 10(3):ofad034.
62. Tammaro PD, et al. Association of 30-Day Mortality With Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized With Enterobacteriaceae Bacteremia. JAMA Intern Med. 2019. 179(3):316-323.
63. 厚生労働省 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症. at [https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html.\)](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html.)
64. 56-1. 厚生労働省. 健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課. 5類感染症に指定されている薬剤耐性菌感染症の検討. 第92回厚生科学審査会感染症部会 資料2. 2024年12月13日. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001352580.pdf>

65. 国立感染症研究所 カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*: CRE) 病原体サーベイランス, 2022 年 IASR Vol. 45 p129-130: 2024 年 7 月号. 2024. at <https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-iasrd/12784-533d02.html>)
66. Kayama S, et al. National genomic surveillance integrating standardized quantitative susceptibility testing clarifies antimicrobial resistance in Enterobacterales. Nat Commun. 2023. 14(1):8046.
67. Oka K, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales infections in Japan. J Glob Antimicrob Resist. 2022. 29:247-252.
68. Paniagua-García M, et al. Attributable mortality of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: results from a prospective, multinational case-control-control matched cohorts study (EURECA). Clin Microbiol Infect. 2024. 30(2):223-230.
69. Hayakawa K, 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.
70. Saito 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.
71. van Duin D, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2020. 20(6):731-741.
72. 西村翔. 混同しがちな CRE と CPE のハナシ(2). J-IDEO. 2019. 3(3):346-55.
73. Yano H, et al. High frequency of IMP-6 among clinical isolates of metallo-β-lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2012. 56(8):4554-4555.
74. EUCAST guidelines for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, v2. 2017. at https://www.eucast.org/resistance_mechanisms.
75. Chen Y, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. Microbiol Spectr. 2022. 10(2):e0260321.
76. Falcone M, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-β-lactamase-Producing Enterobacterales. Clin Infect Dis. 2021. 72(11):1871-1878.
77. Lima O, et al. Ceftazidime-avibactam treatment in bacteremia caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022. 41(9):1173-1182.
78. 西村翔. CRE の治療(4). J-IDEO. 2020. 4(4):99-105.
79. Perez F, et al. Polymyxins: To Combine or Not to Combine? Antibiotics (Basel). 2019. 8(2):38.
80. Suzuki D, et al. Clinical and genomic characteristics of IMP-producing *Enterobacter cloacae* complex and *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2024. 68(5):e0167223.

81. Hsu W, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy versus monotherapy for treating carbapenem-resistant gram-negative infection: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2024. 52(5):2029-2042.
82. Paul M, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022. 28(4):521-547.
83. Kayama S, et al. In vitro activity of cefiderocol against carbapenemase-producing and meropenem-non-susceptible Gram-negative bacteria collected in the Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024. 38:12-20.
84. Gupta N, et al. Ceftazidime-avibactam and aztreonam combination for Carbapenem-resistant Enterobacteriales bloodstream infections with presumed Metallo-β-lactamase production: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2024. 22(4):203-209.
85. Timsit JF, et al. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-B-lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies. *Clin Infect Dis*. 2022. 75(6):1081-1084.
86. Falcone M, et al. Clinical Features and Outcomes of Infections Caused by Metallo-β-Lactamase-Producing Enterobacteriales: A 3-Year Prospective Study From an Endemic Area. *Clin Infect Dis*. 2024. 78(5):1111-1119.
87. Lutgring JD, et al. Antibiotic Susceptibility of NDM-Producing Enterobacteriales Collected in the United States in 2017 and 2018. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020. 64(9):e00499-20.
88. Ikenoue C, et al. The importance of meropenem resistance, rather than imipenem resistance, in defining carbapenem-resistant Enterobacteriales for public health surveillance: an analysis of national population-based surveillance. *BMC Infect Dis*. 2024. 24(1):209.
89. Tsuji BT, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019. 39:10-39.
90. Zha L, et al. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2020. 37(3):1049-1064.
91. De Pascale G, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care*. 2020. 10(1):94.
92. Paul M, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018. 18(4):391-400.
93. Pascale R, et al. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019. 17(10):819-827.
94. Vinks AA, et al. Pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects and patients with cystic fibrosis and evaluation of dose-exposure relationships using monte carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007. 51(9):3049-3055.

95. Tumbarello M, et al. Ceftazidime-Avibactam Use for Klebsiella pneumoniae Carbenemase-Producing K. pneumoniae Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2021. 73(9):1664-1676.
96. コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—. 日本化学療法学会雑誌. 2015. 63(3):290-329. at [https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin_guideline_update.pdf.\)](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin_guideline_update.pdf.)
97. チゲサイクリン適正使用のための手引き. 日本化学療法学会雑誌. 2014. 62(3):311-366.
98. Tammaro PD, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β-lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015. 60(9):1319-1325.
99. NICE Guideline. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. 2017. at [https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/sepsis-recognition-diagnosis-and-early-management-pdf-1837508256709.\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/sepsis-recognition-diagnosis-and-early-management-pdf-1837508256709.)
100. Heil EL, et al. Optimizing the Management of Uncomplicated Gram-Negative Bloodstream Infections: Consensus Guidance Using a Modified Delphi Process. *Open Forum Infect Dis.* 2021. 8(10):ofab434.
101. Poutsiaka DD, et al. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2009. 41(6-7):469-479.
102. Evans L, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247.
103. 厚生労働省 薬剤耐性緑膿菌感染症. at [https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou11/01-05-42-01.html.\)](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou11/01-05-42-01.html.)
104. Kadri SS, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis.* 2018. 67(12):1803-1814.
105. Yano H, et al. Nationwide genome surveillance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024. 68(5):e0166923.
106. Nakayama R, et al. Classification of the metallo β-lactamase subtype produced by the carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Japan. *J Infect Chemother.* 2022. 28(2):170-175.
107. Uechi K, et al. A Modified Carbapenem Inactivation Method, CIMTris, for Carbapenemase Production in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* Species. *J Clin Microbiol.* 2017. 55(12):3405-3410.
108. Almangour TA, et al. Ceftolozane-tazobactam vs. colistin for the treatment of infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a multicentre cohort study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022. 28:288-294.
109. Pogue JM, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2020. 71(2):304-310.
110. Almangour TA, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the USA (CACTUS): a multicentre, retrospective, observational study. *Lancet Infect Dis.* 2025. 25(5):574-584.
111. Haręza DA, et al. Clinical outcomes and emergence of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* infections treated with ceftolozane-tazobactam versus ceftazidime-avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024. 68(10):e0090724.

112. Almangour TA, et al. Ceftolozane-Tazobactam Versus Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a Multicenter Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023. 67(8):e0040523.
113. Shah S, et al. Rates of Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Among Patients Treated for Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia or Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2025. 80(1):24-28.
114. Lodise TP, et al. Comparative evaluation of early treatment with ceftolozane/tazobactam versus ceftazidime/avibactam for non-COVID-19 patients with pneumonia due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2024. 79(11):2954-2964.
115. 西村翔. 誰も教えてくれないザバクサの使いドコロ. *J-IDEO*. 2019. 3(4):82
116. Shields RK, et al. In vitro activity of cefiderocol against *Pseudomonas aeruginosa* demonstrating evolved resistance to novel β -lactam/ β -lactamase inhibitors. *JAC Antimicrob Resist*. 2023. 5(5):dlad107.
117. Bassetti M, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021. 21(2):226-240.
118. Hart DE, et al. C/T Alliance to deliver Real-world Evidence (CARE). A Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam Treatment Outcomes in Immunocompromised Patients With Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021. 8(3):ofab089.
119. Gill CM, et al. Elevated MICs of Susceptible Antipseudomonal Cephalosporins in Non-Carbapenemase-Producing, Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Implications for Dose Optimization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021. 65(11):e0120421.
120. Hubert D, et al. Continuous versus intermittent infusions of ceftazidime for treating exacerbation of cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009. 53(9):3650-6.
121. Bauer KA, et al. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. 57(7):2907-2912.
122. Lodise TP, Jr., et al. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007. 44(3):357-363.
123. Hong LT, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion β -lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2023. 43(8):740-777.
124. Ramsey C, et al. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother*. 2016. 71(10):2704-2712.
125. Moriyama B, et al. High-dose continuous infusion β -lactam antibiotics for the treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients. *Ann Pharmacother*. 2010. 44(5):929-935.
126. Tamia PD, et al. Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-tazobactam Resistance. *Clin Infect Dis*. 2021. 73(11):e4599-e4606.

- 127.厚生労働省 薬剤耐性アシネトバクター感染症. at
[https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html.\)](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html.)
128. Peleg AY, et al. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008. 21(3):538-582.
129. Wong D, et al. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2017. 30(1):409-447.
130. Karageorgopoulos DE, et al. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis.* 2008. 8(12):751-762.
131. Falagas ME, et al. Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007. 26(12):857-868.
132. Asai N, et al. Clinical manifestations and risk factors of community-onset *Acinetobacter* species pneumonia in Japan; case control study in a single institute in Japan. *J Infect Chemother.* 2019. 25(8):639-642.
133. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>
134. WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics. 2017. at
[https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed.\)](https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed.)
135. 韓国からの持ち込み例を端緒とした多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* によるアウトブレイク事例. *IASR.* 2010. 31(7):197-198. at [http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/365/dj3654.html.\)](http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/365/dj3654.html.)
136. Tojo M, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from a traveler returned from Brunei. *J Infect Chemother.* 2015. 21(3):212-214.
137. 医療機関における海外からの高度薬剤耐性菌の持ち込み対策に関するガイドンス. DCC. 2019. at [https://dcc.jihs.go.jp/prevention/resource/resource05.pdf.\)](https://dcc.jihs.go.jp/prevention/resource/resource05.pdf.)
138. Pailhoriès H, et al. Using Vitek MALDI-TOF mass spectrometry to identify species belonging to the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex: a relevant alternative to molecular biology? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015. 83(2):99-104.
139. Girard V, et al. Multicenter evaluation of the VITEK MS matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of bacteria, including *Brucella*, and yeasts. 2021. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Sep;40(9):1909-1917.
140. Higgins PG, et al. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2010. 65(2):233-8. Erratum in: *J Antimicrob Chemother.* 2010 Jun;65(6):1317.
141. Evans BA, et al. OXA β-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Apr;27(2):241-63. doi: 10.1128/CMR.00117-13.
142. Lovleva A, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in U.S. Hospitals: Diversification of Circulating Lineages and Antimicrobial Resistance. *mBio.* 2022. 26;13(2):e0275921.
143. Khoo BY, et al. Evaluation of NG-Test CARBA 5 version 2, Cepheid Xpert Carba-R, and carbapenem inactivation methods in comparison to whole-genome sequencing for the identification of carbapenemases in non-fermenting Gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol.* 2023. 61(9):e0031623.

144. Wisplinghoff H, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2000. 31(7):690-697.
145. Martin-Aspas A, et al. Differential characteristics of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: risk factors, clinical picture, and mortality. *Infect Drug Resist.* 2018. 11:861-872.
146. Richards GA, et al. The challenges of difficult-to-treat *Acinetobacter* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2024. 37(4):e0009324.
147. Fishbain J, et al. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis.* 2010. 51(1):79-84.
148. Chang YY, et al. Comparison of Cefepime-Cefpirome and Carbapenem Therapy for *Acinetobacter* Bloodstream Infection in a Multicenter Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020. 64(6):e02392-19.
149. Penwell WF, et al. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015. 59(3):1680-1689.
150. Isler B, et al. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019. 63(1):e01110-18.
151. https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00071080
152. Abouelhassan Y, et al. Ampicillin-sulbactam against *Acinetobacter baumannii* infections: pharmacokinetic/pharmacodynamic appraisal of current susceptibility breakpoints and dosing recommendations. *J Antimicrob Chemother.* 2024. 79(9):2227-2236.
153. Piperaki ET, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2019. 25(8):951-957.
154. Fernández-Cuenca F, et al. Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Reporting antimicrobial susceptibilities and resistance phenotypes in *Acinetobacter* spp: a nationwide proficiency study. *J Antimicrob Chemother.* 2018. 73(3):692-697.
155. Ritchie DJ, et al. A review of intravenous minocycline for treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis.* 2014. 59 Suppl 6:S374-80.
156. Kengkla K, et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018. 73(1):22-32.
157. Chen H, et al. Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother.* 2017. 23(5):278-285.
158. Jaruratanasirikul S, et al. Pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013. 57(7):3441-3444.
159. Jaruratanasirikul S, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Modeling To Optimize Dosage Regimens of Sulbactam in Critically Ill Patients with Severe Sepsis Caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. 60(12):7236-7244.
160. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2012. 25(1):2-41.
161. Brooke JS. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 2021. 34(3):e0003019.

162. Safdar A, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2007. 45(12):1602-1609.
163. Kim SH, 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.
164. Araoka H, et al. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis.* 2012. 14(4):355-363.
165. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0, 2025. <https://www.eucast.org>.
166. 石井良和. 薬剤感受性試験とブレイクポイント、その問題点と今後の展望. 日本化学療法学会雑誌. 2011. 59(5):454-9.
167. Perez F, et al. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2014. 59 Suppl 5:S335-9.
168. Cairo J, et al. Predictors of catheter-related gram-negative bacilli bacteraemia among cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* 2011. 17(11):1711-1716.
169. Mojica MF, et al. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. *JAC Antimicrob Resist.* 2022. 4(3):dlac040.
170. Tammaro PD, et al. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017. 177(9):1308-1315.
171. Cho SY, et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. 58(1):581-3.
172. Wei C, et al. Evaluation of Trimethoprim/Sulfamethoxazole (SXT), Minocycline, Tigecycline, Moxifloxacin, and Ceftazidime Alone and in Combinations for SXT-Susceptible and SXT-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia* by In Vitro Time-Kill Experiments. *PLoS One.* 2016. 11(3):e0152132.
173. Zelenitsky SA, et al. Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005. 51(1):39-43.
174. Lasko MJ, et al. *In Vitro* Time-Kill Studies of Trimethoprim/Sulfamethoxazole against *Stenotrophomonas maltophilia* versus *Escherichia coli* Using Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth and ISO-Sensitest Broth. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022. 66(3):e0216721.
175. Lasko MJ, et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole pharmacodynamics against *Stenotrophomonas maltophilia* in the in vitro chemostat model. *J Antimicrob Chemother.* 2022. 77(11):3187-3193.
176. Mojica MF, et al. Treatment approaches for severe *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2023. 36(6):572-584.
177. Nys C, et al. Clinical and Microbiologic Outcomes in Patients with Monomicrobial *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019. 63(11):e00788-19.
178. Hackel MA, et al. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli from North America and Europe, Including Carbapenem-Nonsusceptible Isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2017. 61(9):e00093-17.

179. Sakoh T, et al. Cefiderocol susceptibility of 146 *Stenotrophomonas maltophilia* strains clinically isolated from blood in two Japanese hospitals over a 10-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2024. 43(12):2485-2488.
180. Shah MD, et al. Efficacy of combination therapy versus monotherapy in the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2019. 74(7):2055-2059.
181. Leffler DA, et al. Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1539-48.
182. Magill SS, et al. Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. N Engl J Med. 2018. 379(18):1732-1744.
183. Marra AR, et al. Incidence and Outcomes Associated With Clostridium difficile Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020. 3(1):e1917597.
184. Kato H, et al. Clostridioides (Clostridium) difficile infection burden in Japan: A multicenter prospective study. Anaerobe. 2019. 60:102011.
185. Kordus SL, et al. Clostridioides difficile toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics. Nat Rev Microbiol. 2022. 20(5):285-298.
186. Eckert C, et al. Prevalence and pathogenicity of binary toxin-positive Clostridium difficile strains that do not produce toxins A and B. New Microbes New Infect. 2014. 3:12-7.
187. Crobach MJT, et al. Understanding Clostridium difficile Colonization. Clin Microbiol Rev. 2018. 31(2):e00021-17.
188. Werny M, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet. 2005. 366(9491):1079-84.
189. Abou Chakra CN, et al. The Strain and the Clinical Outcome of *Clostridioides difficile* Infection: A Meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2024. 11(3):ofae085.
190. Iwashima Y, et al. A retrospective study of the epidemiology of Clostridium difficile infection at a University Hospital in Japan: genotypic features of the isolates and clinical characteristics of the patients. J Infect Chemother. 2010. 16(5):329-33.
191. Di Bella S, et al. Clostridioides difficile infection: history, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options. Clin Microbiol Rev. 2024. 37(2):e0013523.
192. Manzoor F, et al. Does this patient have Clostridioides difficile infection? A systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2023. 29(11):1367-1374.
193. Mattila E, et al. Extraintestinal Clostridium difficile infections. Clin Infect Dis. 2013. 57(6):e148-53.
194. Keessen EC, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of human and piglet Clostridium difficile PCR-ribotype 078. Antimicrob Resist Infect Control. 2013. 2:14.
195. Privitera G, et al. Prospective study of Clostridium difficile intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. Antimicrob Agents Chemother. 1991. 35(1):208-210.
196. Guh AY, et al. Emerging Infections Program Clostridioides difficile Infection Working Group. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. N Engl J Med. 2020. 382(14):1320-1330.

- 197.公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 CDI 診療ガイドライン
作成委員会編. *Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン. 2022. at
[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_cdi_230125.pdf.\)](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_cdi_230125.pdf.)
- 198.Kociolek LK, et al. Strategies to prevent *Clostridioides difficile* infections in acute-care hospitals: 2022 Update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2023. 44(4):527-549.
- 199.Finn E, et al. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. BMC Infect Dis. 2021. 21(1):456.
- 200.van Prehn J, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021. 27 Suppl 2:S1-S21.
- 201.Johnson S, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021. 73(5):755-757.
- 202.Figueroa I, et al. Relapse versus reinfection: recurrent *Clostridium difficile* infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. Clin Infect Dis. 2012. 55 Suppl 2:S104-9.
- 203.Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: causality and therapeutic approaches. Int J Antimicrob Agents. 2009. 33 Suppl 1:S33-6.
- 204.Pepin J, et al. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis. 2006. 42(6):758-764.
- 205.McFarland LV, et al. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol. 2002. 97(7):1769-1775.
- 206.Polage CR, et al. Overdiagnosis of *Clostridium difficile* Infection in the Molecular Test Era. JAMA Intern Med. 2015. 175(11):1792-1801.
- 207.Okumura H, et al. Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridioides* (*Clostridium*) difficile infection: A network meta-analysis. J Infect Chemother. 2020. 26(1):43-50.
- 208.Igarashi Y, et al. Oral vancomycin versus metronidazole for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother. 2018. 24(11):907-914.
- 209.Tashiro S, et al. Oral fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother. 2022. 28(11):1536-1545.
- 210.Probiotics revisited. No authors listed. JAMA. 2014. 312(17):1796.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369492/>
- 211.Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. Lancet Infect Dis 2024;24:e428-38.
- 212.Clancy CJ, et al. Diagnosing Invasive Candidiasis. J Clin Microbiol. 2018. 56(5):e01909-17.
- 213.Bassetti M, et al. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care. 2010. 14(6):244.
- 214.Kullberg BJ, et al. Invasive Candidiasis. N Engl J Med. 2015. 373(15):1445-1456.

215. Alexander BD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013. 56:1724-32.
216. Pham CD, et al. Role of FKS Mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. 58:4690-6.
217. Coste AT, et al. Emerging echinocandin-resistant *Candida albicans* and *glabrata* in Switzerland. *Infection.* 2020. 48:761-6.
218. Khalifa HO, et al. Genetic Basis of Azole and Echinocandin Resistance in Clinical *Candida glabrata* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020. 64:e00783-20
219. Kim HY, et al. *Candida auris*-a systematic review to inform the world health organization fungal priority pathogens list. *Med Mycol.* 2024. 62:myae04.
220. Long B, et al. *Candida auris*: A focused review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2024. 84:162-7.
221. Jeffery-Smith A, et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev.* 2017. 31(1):e00029-17.
222. Karageorgopoulos DE, et al. beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011. 52(6):750-770.
223. Onishi A, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2012. 50(1):7-15.
224. Saito K, et al. Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel on Detection of Pathogenic Microorganisms in Positive Blood Cultures: the First Clinical Report in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2018;71(2):145-147.
225. 吉田耕一郎, 他. 深在性真菌症診断と β-D-グルカン値測定. *日集中医誌.* 2010.17:1.
226. Hsu AJ, et al. Challenges with utilizing the 1,3-Beta-d-glucan and galactomannan assays to diagnose invasive mold infections in immunocompromised children. *J Clin Microbiol.* 2021. 59:e0327620.
227. Altun O, et al. Clinical evaluation of the FilmArray blood culture identification panel in identification of bacteria and yeast from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol.* 2013. 51:4130-36.
228. Camelena F, et al. Multicenter evaluation of the FilmArray blood culture identification 2 panel for pathogen detection in bloodstream infections. *Microbiol Spectr.* 2022. 11:e02547-22.
229. Leon C, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006. 34(3):730-7.
230. 日本医真菌学会 侵襲性カニジダ症の診断・診療ガイドライン. *Med Mycol J.* 2013. 54(2):147-251.
231. Kumar A, et al. Fungicidal versus fungistatic therapy of invasive *Candida* infection in non-neutropenic adults: a meta-analysis. *Mycology.* 2018. 9:116-28.
232. Demir KK, et al. Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: A systematic review and network meta-analysis. *Mycoses.* 2021. 64(9):1098-1110.

233. Pappas PG, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016. 62(4):e1-50.

234. Ishikane M, et al. The impact of infectious disease consultation in candidemia in a tertiary care hospital in Japan over 12 years. *PLoS One.* 2019. 14(4):e0215996.

3. 付録

(1) 黄色ブドウ球菌（MRSA【メチシリン耐性黄色ブドウ球菌】を含む）

(i) 表 1. 黄色ブドウ球菌菌血症の治療に用いられる抗菌薬（補足）

電子添文での上限はセファゾリン 5 g/日、ダプトマイシン 6 mg/kg となっている。セファゾリンについては、社会保険診療報酬支払基金の診療情報提供事例において、原則として、「セファゾリンナトリウム水和物【注射薬】を「現行の適応症の重症例」に対し「1回 2 g を 8 時間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認めることが示されている。

(2) 腸球菌（VRE【バンコマイシン耐性腸球菌】を含む）

(i) ダプトマイシンに関するエビデンス

VRE 菌血症、特に感染性心内膜炎に対しては耐性誘導の懸念等から高用量（8～12 mg/kg）での使用の推奨もあるが、適応外の用量となるため個別の慎重な判断や各医療機関において使用に際し必要な手続きを行う必要がある¹⁻³。ダプトマイシンと β-ラクタム系抗菌薬（アンピシリン等）との併用は臨床研究及び in vitro 試験の両方で有望な結果を示しており、サルベージ療法としてチゲサイクリンとの併用の報告もある⁴。特にダプトマイシンの最小発育阻止濃度（MIC）が 3～4 μg/mL に上昇している場合、単剤で VRE 菌血症治療を行うと、MIC が低い群と比べて微生物学的治療失敗が多いとの報告があり^{5,6}、特に感染性心内膜炎等ではアンピシリン等他剤との併用が勧められる。

(ii) 表 2. VRE による血流感染症の単剤治療の例（補足）

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

テイコプラニンの電子添文では、適応菌種は「本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）」と記載されている。また、「投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。」と記載されている。

ダプトマイシンの電子添文では、適応菌種は「ダプトマイシンに感性のメチシリ
ン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）」となっており、敗血症、感染性心内膜炎の場合は、
「通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 6 mg/kg を 24 時間毎に 30 分かけ
て点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。」と記載されている。

(3) ESBL 產生腸内細菌目細菌

(i) 治療薬に関する既存のエビデンス

タゾバクタム/ピペラシリンは海外でのランダム化比較試験（MERINO 試験）の結果、ESBL 產生大腸菌（n=328、86%）又は肺炎桿菌（n=51、13%）による血流感染症に対し、カルバペネム系抗菌薬に対する非劣性が証明されなかった⁷。このため、タゾバクタム/ピペラシリンは ESBL 產生菌の血流感染症患者に対して一般的に使用は推奨されない⁸。しかし、MERINO 試験に含まれた ESBL 產生菌のうち、ESBL 以外の β-ラクタマーゼ（OXA-1）产生する株が 7 割近くに上ったことが判明しており、これがタゾバクタム/ピペラシリンの MIC 上昇等その有効性にマイナスの影響を与えた可能性も考察されている⁹。MERINO 試験におけるタゾバクタム/ピペラシリンの MIC が 16 µg/mL を超える菌株を除いた解析ではタゾバクタム/ピペラシリンのメロペネムに対する 30 日死亡率に関し、統計学的に有意な絶対リスク増加はなくなった⁹。日本国内の過去の検討では ESBL 產生大腸菌のうち、OXA-1 产生株の頻度は遙かに低く、タゾバクタム/ピペラシリンの MIC も MERINO 試験のコホートより低めの傾向がある^{10,11}。このため、日本国内では、タゾバクタム/ピペラシリンの MIC が 8 µg/mL 以下（2022 年からは CLSI のブレイクポイントが引き下げられ、8 µg/mL 以下が感性となっている）等十分に低く、既に改善傾向を示している尿路感染症やドレナージのされた肝胆道系疾患の症例等では必ずしも全例をカルバペネム系抗菌薬に変更する必要はないが、症例ごとに慎重な判断が求められる。

セファマイシン系やオキサセフェム系抗菌薬は ESBL 產生大腸菌に対する血流感染症に対して過去の観察研究ではカルバペネム系抗菌薬に対する非劣性が示されている¹¹。しかし、血液悪性腫瘍患者や好中球減少者は解析から除外されていることから、これらへの患者への有効性は不明であり使用を避けるのが望ましい。特に ESBL 產生大腸菌による尿路感染症においては別の多施設観察研究でも非劣性が確認されている¹¹。現在、ESBL 產生大腸菌による血流感染症を対象にしたセフメタゾールとカルバペネム系抗菌薬の RCT が施行中である¹²。大腸菌以外の ESBL 產生菌に関してはセフメタゾールの臨床的有効性を示すデータはこれまでのところ乏しい。

(ii) 表 3. ESBL 產生腸内細菌目細菌感染症の治療例（補足）

レボフロキサシンの国内電子添文上の上限は、経口投与の場合と点滴静注の場合ともに 500 mg/回 1 日 1 回となっている。ST 合剤（経口）国内電子添文上的一般感染症への治療用量は 1 日 4 錠（2 錠/回、1 日 2 回）となっている。

(4) AmpC β-ラクタマーゼ產生腸内細菌目細菌

(i) プラスミド性 AmpC 產生菌と ESBL の鑑別法に関して

セフメタゾールの場合には MIC \geq 16 µg/mL、フロモキセフでは MIC \geq 4 µg/mL をプラスミド性 AmpC 產生のスクリーニング基準とすると最も ESBL との鑑別能が高くなるとする国内からの報告があり¹³、セフメタゾール非感性（ \geq 32 µg/mL）を基準とすると、プラスミド性 AmpC 產生株の半数以上を見逃す可能性がある。

(ii) 用量依存的感性（susceptible dose dependent : SDD）について

SDD とは通常用量・用法の抗微生物薬では臨床効果が得られないが、投与量・頻度を増やした場合に臨床効果が期待される感性カテゴリーを指す¹⁴。

(iii) セフェピムの MIC が SDD（4~8 µg/mL）領域にある染色体性 AmpC 產生菌におけるセフェピム使用の是非について

台湾で実施された *Enterobacter cloacae* 菌血症の標的治療においてセフェピムとカルバペネム系抗菌薬を比較した観察研究¹⁵では、セフェピムの MIC が SDD 領域にある場合にセフェピムで治療すると、それが ESBL 產生株であれば全例死亡（10/10 例）したのに対して、非 ESBL 产生株であれば、死亡例を認めなかった（0/6 例）ことが報告されている。一方で、SDD 領域であっても、高用量・長時間投与法で使用された場合に、カルバペネム系抗菌薬と比較して予後が劣らなかったとする報告もある¹⁶。また、MIC が SDD 領域にある場合に ESBL 产生株である頻度は地域によって異なっており、ほとんど ESBL 产生株が含まれない地域もある¹⁷。現時点では、セフェピムの MIC が SDD 領域にある場合、少なくとも確認試験を実施して ESBL 产生の可能性を除外してからセフェピムの使用を検討すべきであり、確認試験が実施できないのであれば、セフェピムの使用は慎重に検討する必要がある。

(iv) 表 4. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例（留意点を含む）

付録表 1. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例（留意点を含む）⁸

抗菌薬名	推奨投与量	AmpC 過剰產生のリスクが相対的に高い菌種 (<i>E. cloacae</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>C. freundii</i> 等)	AmpC 過剰產生のリスクが相対的に低いか、リスクの程度がよく分かっていない菌種 (<i>S. marcescens</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>H. alvei</i> 等)	留意点
セフトリアキソン	点滴静注 1回 1~2 g 12~24 時間毎	×	△	—
セフェピム (MIC≤2 µg/mL 又は、MIC が 4~8 µg/mL=SDD でかつ ESBL の可 能性が否定されて いる場合)	点滴静注 1回 1~2 g 8 時間毎 ^{¶16,18}	○	○	MIC が SDD 領域 (4~8 µg/mL) にある場合、表現型検査あるいは遺伝子検査によって、ESBL 産 生菌でないことを確認する。 ESBL 産生が確認された場合、セ フェピムの使用は控える ¹⁵ 。MIC が SDD 領域であっても ESBL 非 産生であった場合にセフェピム が利用できるかどうかは結論が ついていないが、利用する場合 は少なくとも最大投与量 (1回 2 g 8 時間毎) を長時間投与法 (1回あたり 3 時間かけて投与) で 用いることが望ましい ¹⁶ 。重症 例でも長時間投与法を検討。 電子添文上最大 4 g/日 特に腎機能障害患者で、過量投 与による意識障害・痙攣等の精 神神経症状を起こすことがあ る。

抗菌薬名	推奨投与量	AmpC 過剰産生のリスクが相対的に高い菌種 (<i>E. cloacae</i> 、 <i>K. aerogenes</i> 、 <i>C. freundii</i> 等)	AmpC 過剰産生のリスクが相対的に低いか、リスクの程度がよく分かっていない菌種 (<i>S. marcescens</i> 、 <i>M. morganii</i> 、 <i>P. rettgeri</i> 、 <i>H. alvei</i> 等)	留意点
タゾバクタム/ピペラシリン	点滴静注 1回 4.5 g 6時間毎 ^{¶19}	△	△	長時間投与法に十分な臨床的根拠があるわけではないが、グラム陰性桿菌感染症において、長時間投与法と通常投与法を比較した臨床研究のメタ解析（ただし、 <i>P. aeruginosa</i> 感染症例が最多）では、長時間投与法によって、臨床予後が改善する可能性が示唆されている ²⁰ 。このため1回あたり4時間かけて投与する長時間投与法を検討。 電子添文では疾患ごとに推奨用量が異なり、1回 4.5 g 6 時間毎の投与は発熱性好中球減少症の場合の用法用量であり、肺炎の場合は症状、病態に応じて1回 4.5 g 6 時間毎の投与に增量できると記載されている。
メロペネム	点滴静注 1回 1 g 8時間毎	○	○	過去、第一選択薬と捉えられてきたが、カルバペネム耐性グラム陰性桿菌が臨床を席巻している現在では、カルバペネムを温存する治療戦略の構築が望ましい。したがって、他剤で治療可能な場合には極力使用を控える。重症例では1回あたり3時間かけて投与する長時間投与法を検討 バルブロ酸との併用は禁忌
レボフロキサシン	点滴静注/ 経口投与 1回 500 (~750) mg 24 時間毎 ^{¶21,22} 点滴時間 500 mg の場合は 1 時間 FDA の添付文書では 750 mg の場合 90 分以上かけてと記載	○	○	経口吸収率が高いため、状態が安定すれば、経口への切り替えを検討できる ⁸ 。痙攣の発症や重篤な心疾患のある患者における QT 延長、高齢者における腱断裂に留意する。国内電子添文上の上限は 500 mg/回 1 日 1 回

抗菌薬名	推奨投与量	AmpC 過剰産生のリスクが相対的に高い菌種 (<i>E. cloacae</i> 、 <i>K. aerogenes</i> 、 <i>C. freundii</i> 等)	AmpC 過剰産生のリスクが相対的に低いか、リスクの程度がよく分かっていない菌種 (<i>S. marcescens</i> 、 <i>M. morganii</i> 、 <i>P. rettgeri</i> 、 <i>H. alvei</i> 等)	留意点
ST 合剤	<p>膀胱炎： <経口投与> 2錠/回（トリメトプリム [80 mg/錠] として 160 mg/回)、 1日 2回</p> <p>その他の感染症： <経口投与> 2~4錠/回（トリメトプリム [80 mg/錠] として 4~6 mg/kg/回)、1日 2回²² <点滴静注> 2~4 アンプル（トリメトプリム [80 mg/アンプル] として 4~6 mg/kg/回) を 12 時間毎¹¹</p>	○	○	<p>膀胱炎には 2 アンプル（トリメトプリム [80 mg/アンプル] として 160 mg/回) を 12 時間毎も可能。 経口吸収率が高いため、状態が安定すれば、経口スイッチを検討できる⁸。</p> <p>皮膚障害、肝障害、血液障害の出現に注意。急性腎障害や電解質異常に留意。 ニューモシスチス肺炎や <i>S. maltophilia</i> 感染症で推奨される 12~15 アンプル/日ほどの高用量は要さないため、副作用の頻度も低減できる。</p> <p>ST 合剤の点滴静注は 1 アンプル（トリメトプリム 80 mg）あたり 5%ブドウ糖液又は生理食塩水 125 mL（輸液量に制限がある場合、75 mL）の割合で混合して投与。</p> <p>ST 合剤（経口）国内電子添文上的一般感染症への治療用量は 1 日 4 錠（2錠/回、1日 2回）。適応菌種に <i>S. marcescens</i> は含まれていない。点滴静注では適応症はニューモシスチス肺炎のみ。</p>
アミカシン	<p>膀胱炎： 15 mg/kg/回 単回点滴静注 腎孟腎炎・複雑性 UTI： 初回 15 mg/kg で点滴静注後、 TDM (peak/MIC 8-10、トラフ値 <5 µg/mL)⁸</p> <p>抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 を参照²³</p>	○	○	<p>アミノグリコシド系抗菌薬は非 UTI での臨床実績が乏しく、予後が悪化し腎障害のリスクも上昇する可能性があるため、少なくとも単剤治療は避ける²⁴。</p> <p>アミノグリコシド系抗菌薬の中で最も感性が維持されやすいのはアミカシンである²⁵ため、ここではアミカシンを取り上げたが、トブラマイシンやゲンタマイシンも感性が確認できれば同様に利用可能である。</p> <p>抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドラインでは AMK1 日単回投与の場合の目標トラフ値<4 µg/mL だが²³、IDSA ガイダンスに従って、目標トラフ値<5 µg/mL とした⁸。</p>

(5) CRE

(i) 感染症法の定義する CRE と世界標準での CRE との違い

2014 年 9 月以降、5 類感染症で定義する CRE 感染症の届出基準は、イミペネム MIC \geq 2 µg/mL かつセフメタゾール MIC \geq 64 µg/mL、又はメロペネム MIC \geq 2 µg/mL のいずれかを満たした株と定義されていた。しかし、イミペネムかつセフメタゾール耐性基準で届け出られる CRE 株の多くは non-CP-CRE、一方で、メロペネム耐性で届け出られる CRE 株は約 2/3 が CPE であり²⁶、イミペネムかつセフメタゾール耐性の基準による CPE 検出に対して特異度が低いことが指摘されていた。2025 年 4 月以降、この基準を削除し、メロペネム MIC \geq 2 µg/mL か、あるいはメロペネムの MIC 基準を満たさない場合であっても、イムノクロマト法によるカルバペネマーゼ産生やカルバペネマーゼ遺伝子が確認された株へと変更された²⁷。

(ii) CRE 獲得のリスク因子

CRE 獲得（定着/感染いずれも含む）のリスク因子は、海外渡航歴（特に現地での医療曝露や抗菌薬曝露歴）、広域抗菌薬（特に過去 3 か月以内のカルバペネム系を含む広域な β-ラクタム系、フルオロキノロン系抗菌薬）の使用歴、濃厚な医療曝露歴（長期入院や施設入所、尿路や血管内カテーテル等医療デバイスの使用、手術や人工呼吸器管理等侵襲的処置歴）、ADL 低下、併存疾患が多いこと、等が挙がる^{28,29}。特に日本では CRE に占めるカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌（Carbapenemase-producing *Enterobacteriales* : CPE）の頻度は低く、かつ CPE の 80~90% を IMP 型が占めるため、IMP 型以外の CPE に関しては海外渡航歴が重要なリスク因子となる。

(iii) CRE 感染症における併用療法のエビデンス

IDSA による治療ガイドライン（以下、IDSA ガイダンス）⁸ 及び欧州臨床微生物学会（European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases : ESCMID）による多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドライン（以下、ESCMID ガイドライン）³⁰ はいずれも、2015 年以降に海外で承認されているアビバクタム/セフタジジム、メロペネム/バボルバクタム（国内未承認）、レレバクタム/イミペネム/シラスタチン、セフィデロコルを含む新規 β-ラクタム系抗菌薬の感性が確認され、これらの新規 β-ラクタム系抗菌薬で CRE 感染症を治療する場合、併用療法を支持していない。実際、最も使用実績の豊富なアビバクタム/セフタジジムに関しては、CRE 感染症においてメタ解析で単剤治療と併用療法で予後に差がないことが示されている^{31,32}。ただし、含まれる CRE 感染症の大半が KPC 型 CPE あるいは non-CP-CRE 感染症である点に

は注意が必要である。残念ながら、IMP型を含むMBL産生CPE感染症に関しては、新規β-ラクタム系抗菌薬の中で単剤でも活性が期待できるのはセフィデロコルに限られており、MBL産生菌を含むCRE感染症においてセフィデロコルを単剤で使用すべきなのか、併用療法で使用すべきなのかという命題については、まだデータがない。カルバペネム耐性グラム陰性桿菌による重症感染症を対象として既存薬とセフィデロコルを比較した第3相試験³³では併用療法が許容されていたが、実際にはMBL型CPE症例の8/10例(80%)ではセフィデロコル単剤で治療が行われていた³⁴一方で、その後にイタリアで実施されたMBL型CPE感染症を対象とした観察研究ではセフィデロコル治療群の29/33例(87.9%)で併用療法がおこなわれていた³⁵。いずれの検討でもセフィデロコル治療群における単剤治療と併用療法での治療成績の比較は成されていない。また、含まれるMBL型CPEの大半はNDMあるいはVIM型である点には注意が必要である。

ESCMIDガイドライン³⁰ではCRE感染症において、これらの新規β-ラクタム系抗菌薬が利用できない重症感染症では、既存薬の中から2剤以上の活性のある抗菌薬での治療を条件付きで推奨している。一方で軽症感染症においては、単剤治療を有益性の高い医療行為(good practice statement)として推奨している。

観察研究ではメロペネムのMIC≤8 μg/mLの場合にはメロペネムを併用レジメンに含むことによって³⁶、特に重症患者³⁷では予後が改善する可能性が示唆されている。カルバペネム耐性グラム陰性桿菌菌血症において、コリスチンとメロペネムの併用療法とコリスチン単剤治療を比較した2つのランダム化比較試験^{38,39}内のCRE菌血症のみでのサブ解析では、症例数が少なく統計学的有意差には至らないものの、数字上は併用療法で死亡率が低下することがいずれの研究でも示されている。注意が必要なのは、併用療法と単剤治療を比較した各研究において対象となっているCRE感染症はKPC型CPE感染症が大半を占めているという点で、残念ながら、日本で最も頻度の高いIMP型を含むMBL産生CPE感染症において併用療法と単剤治療を比較した研究はない⁴⁰。

(iv) CRE感染症における新規β-ラクタム系抗菌薬のエビデンス

アビバクタム/セフタジジムはKPC型を中心としてCRE感染症における治療実績が最も豊富であり、既にメタ解析(含まれるのは観察研究のみ)で、CRE感染症⁴¹、KPC型CPE感染症⁴²においてポリペプチド系やアミノグリコシド系を軸としたbest available therapy(BAT)と比して死亡リスクが低下し、腎毒性のリスクが減少することが示されている。また、OXA-48-like型CPE菌血症においても、BATと比して死亡率が低下することが複数の観察研究で示されている⁴³。

アビバクタム/セフタジジムとアズトレオナムの併用療法は、メタ解析（含まれるのは観察研究のみ）⁴⁴で、MBL型CPE（殆どがNDM型）菌血症においてBAT群と比して死亡リスクが低下することが示されている⁴⁵。

一方でその他の新規β-ラクタム系抗菌薬に関してはまだCRE感染症においてBATと比して予後が改善するのか分かっていない。レレバクタム/イミペネム/シラスタチンに関しては、イミペネム耐性グラム陰性桿菌感染症を対象としてイミペネムとコリスチンの併用療法と比較した第3相試験⁴⁵中には、腸内細菌目細菌症例は僅か7例（うち2例がレレバクタム/イミペネム/シラスタチン群）しか含まれておらず、市場導入後はCRE感染症においてBATと比較した臨床研究もない。

セフィデロコルに関しては、カルバペネム耐性グラム陰性桿菌感染症を対象としてBATと比較した第3相試験内でのCRE症例のサブ解析で、BAT群と死亡率に差を認めなかつた³³。この第3相試験と、院内肺炎を対象としてメロペネムと比較した第3相試験⁴⁶の2つのRCT内のMBL型CPE症例20例のみ（うち15例がセフィデロコル群）を抽出して統合して、対照薬（BATあるいはメロペネム）と比較した検討では、数字上はセフィデロコル群で死亡率は低かった（13.3 vs 60.0%）³⁴。

なお、MBL型CPE感染症においてアビバクタム/セフタジジムとアズトレオナムの併用療法とセフィデロコルによる治療を比較した検討はないが、イタリアでのMBL産生CPE感染症（NDM型が殆ど）での治療予後に関する検討では、各治療群での未調整の30日死亡率が示されており、アビバクタム/セフタジジムとアズトレオナム併用療法群での死亡率は48/215例（22.3%）、セフィデロコル群での死亡率は11/33例（33.3%）であった³⁵。

(v) Non-CP-CREのカルバペネム耐性機序

カルバペネマーゼを産生しなくとも、AmpCやESBL等の広域β-ラクタマーゼ産生に加えて、β-ラクタム系抗菌薬の外膜透過性を低下させる耐性機序が相加的・相乗的に作用することでカルバペネム系抗菌薬に耐性を示すようになる。

(vi) 表 5. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例（留意点を含む）

付録表 2. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例（留意点を含む）⁸

抗菌薬名	推奨投与量 (肝腎機能正常者)	In vitro での活性		留意点
		Non- CP- CRE	CPE (IMP 型を想 定)	
レボフロキサン	AmpC 産生腸内細菌 目細菌の項を参照	○	○	感性が確認されれば、カルバペネム感性腸内細菌 目細菌感染症と同様の効果が期待できる。経口吸 収率も高く、状態が安定すれば経口スイッチを検 討する ⁸ 。国内電子添文上の上限は 500 mg/回 1 日 1 回
ST 合剤	AmpC 産生腸内細菌 目細菌の項を参照	○	○	感性が確認されれば、カルバペネム感性腸内細菌 目細菌感染症と同様の効果が期待できる。経口吸 収率も高く、状態が安定すれば経口スイッチを検 討する ⁸ 。 ST 合剤（経口）国内電子添文上的一般感染症へ の治療用量は 1 日 4 錠（2 錠/回、1 日 2 回）。点滴静注では適応症はニューモシスチス肺炎のみ。
アミカシン	AmpC 産生腸内細菌 目細菌の項を参照	○	○	アミノグリコシド系抗菌薬は非 UTI での臨床実績 が乏しく、予後が悪化し腎障害のリスクも上昇す る可能性があるため、少なくとも単剤治療は避け る ²⁴ 。 アミノグリコシド系抗菌薬の中で最も感性が維持 されやすいのはアミカシンである ⁴⁷ ため、ここではアミカシンを取り上げたが、トブラマイシンや ゲンタマイシンも感性が確認できれば同様に利用 可能である。
コリスチン ^{*1,*2}	点滴静注 900 万単位 (300 mg に相当) を負荷投与後、 1 回 450 万単位 (150 mg に相当) 12 時間毎 [¶] 国内電子添文では 1 回 1.25～ 2.5 mg/kg を 1 日 2 回、30 分以上かけ て点滴静注	○	○	腎otoxicity と神経毒性の 2 大有害事象のために、 1980 年代に市場から衰退した薬剤であるが、 2000 年代に入り、コリスチンしか活性が期待で きない多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が出現した ために、最後の砦（last resort）として、2015 年 に再承認された背景がある。 同じポリペプチド系である polymyxin B と比較して 血中濃度が不安定で、腎otoxicity のリスクも高い ⁴⁸ 。 また、ポリペプチド系は肺移行性が悪く、気道感 染症においては、全身投与する場合でも吸入療法の 併用が望ましい ⁴⁹ が、日本では静注投与でしか 利用できない。また、電子添文には記載がない が、血中濃度が不安定であることもあり、国際ガ イドラインでは、初回投与時は高用量 (300 mg) のローディングが推奨されている ⁴⁹ 。 より安全性の高い他剤が選択できる場合には選択 すべきではない。

抗菌薬名	推奨投与量 (肝腎機能正常者)	In vitro での活性		留意点
		Non-CP-CRE	CPE (IMP型を想定)	
ホスホマイシン	海外推奨量 1回 4 g 6 時間毎、又は 1回 6 g 8 時間毎 点滴静注 [¶]	○	○	静注製剤であるホスホマイシン・ナトリウムは CRE 感染症におけるデータが相対的に乏しく、また耐性化リスクが高いため、非 UTI では単剤治療は控える ⁵⁰ 。また、国内電子添文では 2~4 g が最大投与量であるが、CRE 感染症の治療に関する臨床研究において、この投与量での検討は皆無である。ただし、特に高用量で投与する場合にはナトリウム負荷による心不全に注意が必要である ⁵¹ 。米国ではホスホマイシンの経口製剤が、耐性グラム陰性桿菌による膀胱炎での治療選択肢となるが、経口製剤は日本ではホスホマイシン・カルシウム、米国ではホスホマイシン・トロメタモールと国内外で製剤が異なっており、日本の製剤は経口吸収率や尿路移行性が低く、臨床実績も乏しいため、多剤耐性腸内細菌目細菌感染症における治療選択肢とならない。
チゲサイクリン ^{※1}	点滴静注初回 100~200 mg 単回投与後、1 回 50~100 mg 12 時間毎 [¶] ⁵² 電子添文上の用量： 100 mg 単回投与後、1 回 50 mg を 12 時間毎点滴静注 30~60 分かけて ⁵³	○	○	投与後すぐに組織に分布するため安定した血中濃度が得にくく、また尿路移行性が乏しいため、血流感染症と UTI では、(少なくとも単剤では) 治療選択肢とならない ⁸ 。 CRE 感染症（特に肺炎や血流感染症）では、1 回 100 mg 12 時間毎の高用量投与が望ましい ⁵⁴ 。
メロペネム	膀胱炎：点滴静注 1 回 1 g 8 時間毎 (1 回あたり 30 分かけて投与) その他の感染症： 点滴静注 1 回 2 g 8 時間毎 [¶] ^{39,55} (1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討) 電子添文上は化膿性髄膜炎の場合のみ上記用量の適応あり	△	×	イミペネム非感性でもメロペネム感性の場合は、高用量メロペネムが治療選択肢となる（非膀胱炎例では 1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討） ⁸ 。 CPE 感染症では、メロペネム感性であっても、少なくとも単剤治療は避ける。 バルプロ酸との併用は禁忌
レレバクタム/ イミペネム/ シラスタチン	点滴静注 1 回 1.25 g 6 時間毎 (1 回あたり 30 分かけて投与)	○	×	室温での安定性に限界があることから、長時間投与法は確立していない。 Non-CP-CRE に対する感性率はアビバクタム/セフタジジムやセフィディロコルと比べるとやや下がる ⁵⁶ が、感性が確認できれば治療選択肢となる。 バルプロ酸との併用は禁忌

抗菌薬名	推奨投与量 (肝腎機能正常者)	In vitro での活性		留意点
		Non-CP-CRE	CPE (IMP型を想定)	
アズトレオナム	点滴静注 1回 2 g 8時間毎 (1回あたり 3 時間 かけて投与) ⁵⁷ 電子添文 1日最大 4 gまで	×	△	In vitro では、アズトレオナムは IMP 型を含む MBL に対して活性を有する。ただし、CPE の多くはカルバペネマーゼと共に ESBL や AmpC 等別の広域 β-ラクタマーゼを共産生するため、それによってアズトレオナムは加水分解されてしまい、結果的に耐性を示すことが多い。アビバクタム/セフタジジムをアズトレオナムと併用することで、アビバクタム/セフタジジムによって (CPE が共産生する) ESBL や AmpC 等の広域 β-ラクタマーゼを阻害し、アズトレオナムが加水分解されることを回避し、その活性を MBL に発揮させることができることが理論上は成立し、また in vitro のデータでも NDM 型 MBL を中心に両剤の併用による MBL の阻害効果が報告されている ^{58,59} 。臨床研究でも両剤の併用療法は既存薬（コリスチンやアミノグリコシド系を軸とした治療）と比して MBL 型 CPE 感染症の治療予後を改善することが示されている ⁶⁰ 。併用療法は同時投与が原則で、IDSA ガイダンス ⁸ では Y 字管の利用が推奨されている。代替案は 2 つのルートからの同時投与、あるいは中心静脈等の複数ルーメンからの同時投与であるがいずれにせよ煩雑な作業となる。また、併用療法時のアズトレオナムは PK/PD 上は、6→8 g/日への增量（この場合は両剤とともに 24 時間の持続投与）にとって殺菌効果が高まることが指摘されている ⁶¹ が、健康成人を対象とした第 1 相試験では、アズトレオナムの高用量（6~8 g/日）投与群で高頻度（17/32 例）に肝障害が出現している点は懸念される ⁶² 。アズトレオナムの電子添文上の最大投与量は 2~4 g/日であるが、MBL 產生菌感染症において、この投与量での検討は皆無である。
セフィデロコル	点滴静注 1回 2 g 8 時間毎 (1回あたり 3 時間 かけて投与) CCr≥120 mL/min の 患者では 1回 2 g 6 時間毎 (1回あたり 3 時間かけて投 与) に增量	○	○	MBL に対して唯一単剤で活性を有する抗菌薬であり、その活性を MBL に温存するために、他の CPE 及び non-CP-CRE 感染症では使用を控える必要がある。 重症患者等で、腎クリアランスが過剰亢進 (augmented renal clearance : ARC) している患者では、左記のように 1回 2 g 6 時間に增量が必要。
アビバクタム/ セフタジジム	点滴静注 1回 2.5 g 8 時間毎 (1回あたり 3 時間 かけて投与) ⁶³	○	×	Non-CP-CRE に対して、新規 β-ラクタム系抗菌薬の中で最も感性率が高い ⁵⁶ 。 MBL 型 CPE に対するアズトレオナムと併用療法に関しては、アズトレオナムの項を参照。

抗菌薬名	推奨投与量 (肝腎機能正常者)	In vitro での活性		留意点
		Non- CP- CRE	CPE (IMP 型を想 定)	
アビバクタム/ セフタジジムと アズトレオナムの 併用療法	アビバクタム/ セフタジジム 1回 2.5 g 8 時間毎 (1回あたり 3 時間 かけて投与) と アズトレオナム 1回 2 g 8 時間毎 (1回あ たり 3 時間かけて投 与) を (Y字管や複 数ルート、中心静脈 の複数ルーメン等を 用いて) 同時投与	○	○	併用療法のエビデンスに関しては、アズトレオナムの項を参照。

*1 チゲサイクリン及びコリスチンの使用に当たっては、日本化学療法学会が適正使用に関する指針をそれぞれ公開している^{64,65}。

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

(6) 緑膿菌

(i) 感染症法の定義する薬剤耐性綠膿菌と世界標準での MDRP との違い

感染症法の定義する薬剤耐性綠膿菌の耐性と判定される MIC のカットオフは、CLSI の定める判定基準に照らし合わせると、2011 年まで利用されていた基準が採用されており、現行の基準⁶⁶とは異なっている。

(ii) 緑膿菌の β-ラクタム系抗菌薬への耐性機序と日本での疫学

緑膿菌がカルバペネム耐性を示す場合には、①カルバペネマーゼの獲得及び産生、②外膜蛋白 OprD の欠損/変異による透過性低下、③多剤排出ポンプの過剰産生/変異による細胞質から細胞外への汲み出し、のいずれかの機序が関与する。国内で最も頻度の高いカルバペネマーゼは IMP 型⁶⁷であり、その他、近年では VIM 型⁶⁸や GES 型⁶⁹も報告されているが、カルバペネム耐性株のうちカルバペネマーゼ産生株は 5% 未満に過ぎない⁶⁷。

(iii) 耐性緑膿菌感染症における新規 β-ラクタム系抗菌薬のエビデンス

タゾバクタム/セフトロザンに関しては、市販後の耐性緑膿菌感染症を対象としてコリスチンやアミノグリコシド系を軸とした既存薬による最善の治療 (best available therapy : BAT) 群と比較した複数の観察研究（タゾバクタム/セフトロザン群の症例数は 82～100 例程度）では、いずれの研究においてもタゾバクタム/セフトロザン治療群で臨床的治癒率は上昇し、腎障害の頻度は低下することが示されている^{70,71}。

レレバクタム/イミペネム/シラスタチンに関しては、イミペネム非感性のグラム陰性桿菌感染症を対象としてイミペネムとコリスチンの併用療法と比較した第 3 相試験内でのイミペネム非感性緑膿菌感染症のみ（レレバクタム/イミペネム/シラスタチン群の症例数は 16 例）でのサブ解析⁷²では、臨床的奏功率は 81.3 vs 62.5% と症例数は少なく統計学的な有意差は認めなかったが、数字上はレレバクタム/イミペネム/シラスタチン群で高く、かつ研究全体での腎障害の頻度も低かった。

アビバクタム/セフタジジムに関しては、カルバペネム耐性緑膿菌感染症を対象としてポリミキシン B と比較した後方視検討（アビバクタム/セフタジジム群の症例数は 51 例）で、アビバクタム/セフタジジム群で死亡率が低下することが示されている⁷³。

セフィデロコルに関しては、重症のカルバペネム耐性グラム陰性桿菌感染症を対象として、BAT と比較した第 3 相試験内でのカルバペネム耐性緑膿菌感染症のみ（セフィデロコル群の症例数は 12 例）のサブ解析では、全死亡率は 35 vs 17% と数字上

はセフィデロコル群で高かった。ただし、アシネットバクター属菌が同時に分離された症例を除くと、両群間で死亡率の差は認められなかった(両群とも 18%)³³。

ここまで示したようにタゾバクタム/セフトロザン以外では MDRP あるいは DTR-PA 等の耐性綠膿菌感染症において他剤と比較した臨床研究は極めて限られている。

一方で、MDRP や DTR-PA 感染症を対象として新規 β -ラクタム系抗菌薬同士を比較した研究に関しては現時点ではタゾバクタム/セフトロザンとアビバクタム/セフタジムを比較した観察研究がいくつか存在する⁷⁴⁻⁷⁸。いずれの研究においても両群間で死亡率に差はないが、その他の臨床転帰に関しては、過去最大規模の MDRP 肺炎及び菌血症を対象とした後方視検討では、臨床的治癒率に関してタゾバクタム/セフトロザン群で高かった (61.0 vs 51.9%) ことが報告されている⁷⁴。一方で微生物学的転帰に関しては研究ごとに結果が割れており、特に耐性出現率に関しては、アビバクタム/セフタジムで高いとする研究⁷⁷から、逆にタゾバクタム/セフトロザンで高い⁷⁵とする研究まで様々である。

(iv) 薬剤耐性綠膿菌の分類と定義

付録表 3. 薬剤耐性綠膿菌の分類と定義

分類	定義
難治耐性綠膿菌 (difficult-to-treat resistant <i>P. aeruginosa</i> : DTR-PA)	(新規 β -ラクタム系抗菌薬を除く) 既存の β -ラクタム系とフルオロキノロン系抗菌薬に非感性を示す綠膿菌株
世界標準での多剤耐性綠膿菌 (multidrug-resistant <i>P. aeruginosa</i> : MDRP) ⁷⁹	①抗綠膿菌用ペニシリン系抗菌薬と β -ラクタマーゼ阻害薬の合剤、②抗綠膿菌用セファロスポリン系、③抗綠膿菌用カルバペネム系、④モノバクタム系 (アズトレオナム)、⑤抗綠膿菌用フルオロキノロン系、⑥アミノグリコシド系、⑦ホスピマイシン系 (ホスピマイシン)、⑧ポリペプチド系の 8 カテゴリーのうち ≥ 3 カテゴリーで非感性の抗菌薬が存在する菌株
超多剤耐性綠膿菌 (Extensively drug-resistant <i>P. aeruginosa</i> : XDR-PA)	上記の 8 カテゴリーのうち、全薬剤に感性が残っているのが ≤ 2 カテゴリーの菌株
感染症法で定義される薬剤耐性綠膿菌	イミペネムの MIC $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、アミカシンの MIC $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、シプロフロキサンの MIC $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ の 3 つの基準をすべて満たす菌株

(v) 表 7. カルバペネム耐性綠膿菌感染症の治療例（留意点を含む）

付録表 4. カルバペネム耐性綠膿菌感染症の治療例（留意点を含む）⁸

抗菌薬分類	抗菌薬名	推奨投与量	留意点
既存の β-ラクタム系	セフタジム	点滴静注 1回 2 g 8 時間毎 ^{¶⁸⁰} 重症例では 1回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討 ⁸¹ 添付文書電子添文 1日最大 4 g まで 社会保険診療報酬支払基金の診療情報提供事例において『原則として、「セフタジム水和物【注射薬】」を「発熱性好中球減少症」に対し「1回 2 g を 8 時間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載されている。	既存の β-ラクタム系（すなわち、セフタジム、セフェピム、ピペラシリン、タゾバクタム/ピペラシン、アズトレオナム）やフルオロキノロン系抗菌薬に感性が確認された場合、カルバペネム系よりも、より狭域なこれらの薬剤を優先的に選択する。 カルバペネム耐性の場合でも、既存の β-ラクタム系抗菌薬に感性が確認できれば、これらの薬剤の高用量・長時間投与法による治療が可能である。ただし、重症の場合や、感染巣のコントロールが不良の場合には、新規 β-ラクタム系抗菌薬による治療も考慮される。
	セフェピム	点滴静注 1回 1~2 g 8 時間毎 ^{¶¹⁸} 重症例では 1回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討 ⁸² 電子添文 1日最大 4 g まで	
	ピペラシリン	点滴静注 1回 4 g 6 時間毎 重症例では 1回あたり 4 時間かけて投与する長時間投与を検討 ⁸³ 電子添文では難治性又は重症感染症には 1回 4 g 1 日 4 回に增量できると記載されている	アズトレオナムの電子添文上の最大投与量は 4 g/日であるが、綠膿菌感染症の治療に関する臨床研究において、この投与量での検討は皆無である。 セフェピムについて、特に腎機能障害患者で、過量投与による意識障害・痙攣等の精神神経症状を起こすことがある。
	タゾバクタム/ ピペラシリン	点滴静注 1回 4.5 g 6 時間毎 [¶] 重症例では 1回あたり 4 時間かけて投与する長時間投与法を検討 ^{80,83} 電子添文では疾患ごとに推奨用量が異なり、1回 4.5 g 6 時間毎の投与は発熱性好中球減少症の場合の用法用量であり、肺炎の場合は症状、病態に応じて 1回 4.5 g 6 時間毎の投与に增量できると記載されている。	
	アズトレオナム	点滴静注 1回 2 g 8 時間毎 ^{¶^{84,85}} 重症例では 1回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討 ^{57,86} 電子添文 1日最大 4 g まで	

抗菌薬分類	抗菌薬名	推奨投与量	留意点
フルオロキノロン系	レボフロキサシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	シプロフロキサシンがレボフロキサシンよりも耐性化しにくいこと ⁸⁷ 、またグラム陽性球菌への活性を考慮するシプロフロキサシンの方がより狭域であることから、緑膿菌単一による感染症において、レボフロキサシンをシプロフロキサシンに優先して選択すべきではない。
	シプロフロキサシン	膀胱炎： 点滴静注 1 回 400 mg 12 時間毎 1 時間かけて投与 あるいは、 経口投与 1 回 500 mg 12 時間毎 ^{¶22} その他の感染症： 点滴静注 1 回 400 mg 8 時間毎 1 時間かけて投与 あるいは、 経口投与 1 回 500～750 mg 12 時間毎 ^{¶22} 国内電子添文上の用法用量 シプロフロキサシン注 1 回 400 mg 12 時間毎 点滴静注 1 時間かけて投与 患者の状態に応じて 8 時間毎に增量可 シプロフロキサシン錠 1 回 100～200 mg 8～12 時間毎 経口投与（適宜増減） 成人の場合、シプロフロキサシン注射薬の電子添文上の適応症は敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、炭疽に限られているが、社会保険診療報酬支払基金の診療情報提供事例において、『シプロフロキサシン【注射薬】』を「膿胸・肺膿瘍・肺化膿症・慢性呼吸器疾患の二次感染」、「好中球減少時の不明熱」、「子宮内感染症」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めることとしている。	シプロフロキサシンの電子添文上の最大投与量は経口の場合 600 mg/日であるが、緑膿菌感染症の治療に関する臨床研究において、この投与量での検討は極めて限られている。
新規 β-ラクタム系	タゾバクタム/セフトロザン	膀胱炎： 点滴静注 1 回 1.5 g 8 時間毎 (1 回あたり 1 時間かけて投与) その他の感染症： 点滴静注 1 回 1.5～3 g 8 時間毎 (1 回あたり 1 時間かけて投与) 重症例では 1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討	PK/PD 理論上、特に気道感染症では高用量投与が推奨される ⁸⁸ 。
	レレバクタム/イミペネム/シラスタチン	点滴静注 1 回 1.25 g 6 時間毎 (1 回あたり 30 分かけて投与)	室温での安定性に限界があることから、長時間投与法は確立していない。 バルブロ酸との併用は禁忌

抗菌薬分類	抗菌薬名	推奨投与量	留意点
新規 β-ラクタム系	アビバクタム/セフタジジム	点滴静注 1回 2.5 g 8時間毎 (1回あたり 3時間かけて投与) ⁶³	MBL 產生綠膿菌では、アビバクタム/セフタジジムとアズトレオナムの併用療法は治療選択肢とはならない。これは綠膿菌でのアズトレオナム耐性機序が、β-ラクタマーゼ非依存性の場合が多く、その結果アビバクタム/セフタジジムではアズトレオナムの活性を回復することが困難なためである ⁸⁹ 。
	セフィデロコル	点滴静注 1回 2 g 8時間毎 (1回あたり 3時間かけて投与) CCr≥120 mL/min の患者では 1回 2 g 6時間毎 (1回あたり 3時間かけて投与) に增量	MBL 產生綠膿菌における唯一の治療選択肢であるため、MBL 以外のカルバペネマーゼ產生綠膿菌や DTR-PA で他剤が利用できる場合には他剤を優先する。 重症患者等で、腎クリアランスが過剰亢進 (augmented renal clearance : ARC) している患者では、左記のように 2 g 6 時間毎に增量が必要
アミノグリコシド系	アミカシン	AmpC 產生腸内細菌目細菌の項を参照	アミノグリコシド系抗菌薬は非 UTI での臨床実績が乏しく、予後が悪化し腎障害のリスクも上昇する可能性があるため、少なくとも単剤治療は避ける ²⁴ 。
	トブラマイシン	膀胱炎： 5 mg/kg/回 単回点滴静注 その他の感染症： 初回 7 mg/kg で点滴静注後、 peak/MIC 8~10、 トラフ値<1 µg/mL になるよう調整 ⁸ 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 を参照 ²³	アミノグリコシド系抗菌薬の中で最も感性が維持されやすいのはアミカシンである ⁹⁰ 。一方で最も抗綠膿菌活性が高いのはトブラマイシンである ⁹¹ 。したがって、感性が確認できている場合には、トブラマイシンを優先する。
	ゲンタマイシン	膀胱炎： 5 mg/kg/回 単回点滴静注 その他の感染症： 初回 7 mg/kg で点滴静注後、 peak/MIC 8~10、 トラフ値<1 µg/mL になるよう調整 ⁸ 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 を参照 ²³	
ポリペプチド系	コリスチン	CRE の項参照	コリスチンの有害事象、投与量に関する注意に関しては、CRE の項参照のこと。

(7) アシнетバクター属菌（主に *A. baumannii*）

(i) アシнетバクター属菌における薬剤耐性の問題とその機序

全世界での薬剤耐性菌が寄与する死亡を推定した報告では、2021 年にカルバペネム耐性 *A. baumannii* (CRAB) が寄与した死亡は 78,100 人で、1990 年と比べて約 1.5 倍に増加した⁹²。

特に、東南アジア・南アジア諸国、南米諸国、ロシアを含む東欧諸国における CRAB の広がりが問題となっている⁹²⁻⁹⁵。また、欧州・北米でも CRAB が問題で、臨床分離株におけるメロペネム感性率は、1997～2000 年に欧州で 55.7%、北米で 88.8% であったが、2013～2016 年ではそれぞれ 13.7%、54.9% まで悪化したと報告された⁹⁴。

カルバペネム耐性には主に β-ラクタマーゼ、特に Oxacillinase (OXA) が関わり、OXA-23、-40/24、-51、-58 が主要なものと知られる⁹⁶⁻⁹⁸。このうち、OXA-51 は通常染色体性に保有しプロモーター活性を有す挿入配列を獲得することにより発現する。一方、OXA-23、-40/24、-58⁸ はプラスミド性に伝播・獲得する。メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) も関与する⁹⁹。MBL はプラスミド等を介して種を超えて伝播可能で¹⁰⁰、カルバペネム耐性が広がる機序の一つとなっている。ペニシリン結合蛋白 (PBP) の変異、細胞外膜のポーリンの減少や排出ポンプが関与することもある⁹⁹。カルバペネム耐性に寄与する機序は地域ごとに分布が異なり、欧州では OXA-23 が 80%以上を占めるのに対して、米国では OXA-23 は 50%程度で、OXA-24 も約 30% に、カルバペネマーゼ陰性のものも 10%以上で認められた¹⁰¹。

(ii) 微生物検査に関する留意事項

発生届上の「薬剤耐性」の定義は、広域 β-ラクタム系抗菌薬（基準上はカルバペネム系）・アミノ配糖体（アミノグリコシド系）・フルオロキノロン系抗菌薬の 3 系統の薬剤に対して耐性を示す（イミペネムの MIC≥16 μg/mL、アミカシンの MIC≥32 μg/mL、シプロフロキサシンの MIC≥4 μg/mL）ことである¹⁰²。これらの耐性と判定される MIC のカットオフは、CLSI の定める判定基準に照らし合わせると、2011 年まで利用されていた基準が採用されており、現行の基準⁶⁶とは異なる点には注意を要する¹⁰³。また、JANIS の MDRA の基準では、イミペネム又はメロペネムの MIC≥16 μg/mL、アミカシンの MIC≥32 μg/mL、シプロフロキサシンの MIC≥4 μg/mL 又はレボフロキサシンの MIC≥8 μg/mL と規定されている（厚生労働省院内感染対策サーベイランス：薬剤耐性菌判定基準 [ver3.2]）¹⁰⁴。さらに、国内でも使用されることの多い微生物感受性検査装置等、リファレンス法以外の方法を用

いて薬剤感受性検査を実施した場合、スルバクタム/アンピシリンの感受性検査結果は不確実である可能性が指摘されている^{105,106}。

カルバペネマーゼの検出においては、腸内細菌目細菌で頻用される mCIM の感度が低く使用が勧められず、CIMTris 法が有用と報告されている^{107,108}。一方、イムノクロマト法 (NG-Test CARBA5) についてアシнетバクター属は対象菌種外であり、非常に高い確率で IMP が偽陽性に出るため¹⁰⁸、注意が必要である。

(iii) 治療薬に関する既存のエビデンス

① スルバクタム/アンピシリン及びその併用療法

CRAB に対する治療レジメンを比較した複数の研究では、いずれも小規模で各々の研究で有意な差を認めていないものの、スルバクタム/アンピシリンを含むレジメンで共通して死亡率が同等か低い傾向にあった¹⁰⁹⁻¹¹³。しかし、根拠となる研究の多くが比較的小規模な観察研究で、さまざまなレジメンがさまざまな用量で用いられており、結果の解釈を難しくしている¹¹³。近年報告された、network meta-analysis の手法を用いて併用治療の有効性を検討した複数の研究では、主にコリスチンを主体とした治療と比較した場合のスルバクタムを含む併用療法の死亡率に与える影響について、相反した結果が得られている¹¹⁴⁻¹¹⁶。このように混沌とした状況ではあるが、PK/PD データや腎毒性はコリスチンより有利である。CRAB に対して 2024 年の IDSA ガイダンスではスルバクタムをベースとした併用療法を代替レジメンとして推奨しており¹⁰⁶、ESCMID ガイドラインでも感性であればスルバクタム/アンピシリンを第一選択として推奨している（重症や高リスクの場合は併用療法を推奨）³⁰。ただし、*A. baumannii* complex におけるスルバクタム/アンピシリンの感性率は 50% 未満と報告されており¹¹⁷、使用においては感受性検査結果を確認する必要がある。

② テトラサイクリン系抗菌薬、コリスチン

テトラサイクリン系抗菌薬の忍容性は比較的高いものの、速やかに組織移行し分布容積が大きいことにより、血中濃度が上がりにくいことが菌血症を伴う重症感染症に用いる場合の懸念点である¹¹⁸。チゲサイクリンについて、観察研究で他剤を用いた治療に比し治療効果が劣ると報告されている^{119,120}。また、MDRA による肺炎に対するチゲサイクリンと他の治療を比較したメタアナリシスで、治療成功率や死亡率に差はなかったが、微生物学的效果が有意に劣ったと報告されている¹²¹。さらに、CLSI 及び EUCAST はアシнетバクター属菌のチゲサイクリンに対する感受性判定のブレイクポイントを定めていない^{66,122}。そのため、IDSA ガイダンスではテトラサイクリン系抗菌薬を併用薬の一つとして位置付けており、中でもミノサイクリンがよ

り好ましいとしている。コリスチンは、腎障害の発現頻度が高く治療域が狭いことが懸念点であり¹²³⁻¹²⁴、特に高齢者では腎機能の慎重なフォローが求められる¹²⁴。

③ セフィデロコル

セフィデロコルは高い感性率を誇るが、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対し、他の治療薬と比較した第3層試験において、アシнетバクター属菌が分離された症例では28日死亡率が高かったと報告されており³³、ESCMIDガイドラインでは、データが少ないため条件付きではあるが使用を推奨していない³⁰。また、別の試験においても、症例数の限られたサブグループ解析の結果ではあるが、CRABによる肺炎で非感性であるメロペネムによる治療と比較し死亡率が同等であった⁴⁶。さらに、CRAB感染症においてコリスチンを主体とした治療と比較した観察研究では、30日死亡率はセフィデロコル群で有意に少なかったものの、微生物学的治療失敗がセフィデロコル群で多い傾向にあり、さらにその半数でセフィデロコル耐性の出現が認められた⁴⁶。複数の観察研究ではセフィデロコルがコリスチンを含むレジメンを中心とした他の治療と同等か低い死亡率を示した^{126,127}。これらの結果を鑑み、2024年版のIDSAガイダンスでは、セフィデロコルは他の薬剤が使用できないか他の薬剤治療に反応しない場合に、併用療法の一部として用いることを推奨している¹⁰⁶。

④ スルバクタムを含まない併用療法

多くのランダム化比較試験(RCT)において単剤治療に対する併用療法の優位性が示せておらず^{38,39,128-131}、例えば、コリスチンとメロペネムの併用については2つのRCTで優位性が認められなかつた^{38,39}。また、優位性の示されたRCTは非盲検で対象患者が39名と比較的少数であった¹³²。さらに、コリスチン(ポリペプチド系抗菌薬)を主軸とした併用療法が用いられることが多いが¹³³、先述のように副作用の懸念が大きく、また、併用療法の適切な組み合わせも明確ではない。

⑤ 国内未承認薬

国内未承認であるが、スルバクタムにβ-ラクタマーゼ阻害薬であるデュロバクタムを組み合わせたスルバクタム/デュロバクタムは、in vitroで高い感性率を示し¹¹⁷、治療薬として有望視され¹³⁴、近年報告された、CRABに対する有効性をコリスチンと比較した第3層試験(両群ともイミペネム/シラスタチンを併用)で非劣性を示し、腎障害も少なかつた¹³⁵。さらに、スルバクタム単剤に耐性だった *A. baumannii-calcoaceticus complex* の95%がスルバクタム/デュロバクタムには感性だった¹³⁶。

そのため、2024 年度版の IDSA ガイダンスではスルバクタム/デュロバクタムとカルバペネム系抗菌薬の併用が CRAB 治療の第一選択として提示されている¹⁰⁶。

その他の国内未承認薬剤では、エラバサイクリン¹³⁷等が有望視されているが十分な臨床データがなく、今後のデータの蓄積が待たれる^{138,139}。

(iv) 表 10 アシнетバクター属菌に対する抗菌薬の主な選択肢と注意点（補足）

メロペネムの 1 回 2 g を 1 日 3 回での投与は電子添文では化膿性髄膜炎の場合にのみ適応となっている。また、メロペネム電子添文の適応菌種に、アシнетバクター属は含まれていない。

セフェピムの電子添文上限は最大 4 g/日である。

スルバクタム/アンピシリンについては、IDSA ガイダンスでは 1 日投与量 27 g と記載されているが⁸、電子添文上限は最大 12 g/日である（ただし、電子添文上の適応菌種にアシнетバクター属は含まれていない）。社会保険診療報酬支払基金の審査情報事例には、『原則として、「スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム【注射薬】」を「脳膿瘍」に対して「1 回 3~4.5 g を 6 時間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載がある。

ミノサイクリンは、IDSA では 200 mg 12 時間毎を推奨しているが⁸、電子添文上の最大投与量 200 mg/日を超える。

チゲサイクリンの電子添文での用法用量は、「通常、成人には、チゲサイクリンとして初回用量 100 mg を 30~60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間毎に 50 mg を 30~60 分かけて点滴静脈内投与する。」である⁶⁵。

(8) *S. maltophilia*

(i) 微生物検査に関する留意事項

ST 合剤・レボフロキサシンにおいて、ディスク拡散法や E-test、及び頻用されている微生物感受性分析装置において再現性に懸念があることが報告されており^{140,141}、解釈に注意を要す。また、ST 合剤以外の薬剤に関しては薬剤感受性結果と治療アウトカムの関連を支持するデータが乏しいことにも留意する必要がある^{8,142}。

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

(ii) 薬剤耐性の機序

S. maltophilia は内因性に L1・L2 と呼ばれる 2 種類の β-ラクタマーゼを保有する¹⁴³。L1 はメタロ-β-ラクタマーゼでカルバペネム系を含む幅広い β-ラクタム系抗菌薬（アズトレオナムを除く）を分解することが可能で、一方、L2 は Class A に分類される β-ラクタマーゼで広域スペクトラムのセファロスポリン系抗菌薬及びアズトレオナムを分解可能である。また、アミノグリコシド系抗菌薬についても内因性に保有する薬剤排泄ポンプ等複数の耐性機構を備えている¹⁴³。フルオロキノロン系抗菌薬に対しても、薬剤排泄ポンプの過剰発現や変異、薬剤の作用点である DNA gyrase・トポイソメラーゼ IV を保護する Smqnr の過剰発現等複数の耐性機構をもつ^{144,145} 治療の第一選択とされるスルファメトキサゾール/トリメトプリム（ST 合剤）に対しても、薬剤排泄ポンプの過剰発現やプラスミドを介した class I integron による *sul*・*dfrA* の獲得により耐性化することが知られている^{146,147}。

薬剤感受性について、近年報告された日本での多施設研究では（78 株）、レボフロキサシン・ミノサイクリン・ST 合剤に対する感性率はそれぞれ、65%・87%・100% であった¹⁴⁸。また、2013～2023 年に分離された *S. maltophilia* 146 株を対象とした単施設検討では、レボフロキサシン・ミノサイクリン・ST 合剤・セフィデロコルに対する感性率はそれぞれ、78%・100%・94.5%・99.3% であった¹⁴⁹。ただし、ミノサイクリンに対する感性はいずれも MIC ≤ 4 μg/mL を基準に判定されている。

(iii) 治療薬に関する既存のエビデンス

S. maltophilia の治療レジメンの有効性を比較したランダム化比較試験はなく、エビデンスは観察研究によるものである。

① ST 合剤

薬剤感受性について、259 施設が参加し 1997～2016 年まで実施された国際研究では、ST 合剤の感性率は 2001～2004 年が 97.2% に対して 2013～2016 年が 95.7% と、大きな悪化がなかった⁹⁴。一方、薬物動態に関する近年の研究からは、ヒトでの高用量（トリメトプリム 15～20 mg/kg/day）に相当する量を用いても、十分な殺菌力が得られないことがわかってきた^{150,151}。また、観察研究において他剤が臨床的な有効性で同等であるとする報告が複数ある（以下、各薬剤の項目に詳述）。そのため、*S. maltophilia* 感染症治療における ST 合剤の位置付けは相対的に低下している。

② レボフロキサシン

ST 合剤との有効性を比較した複数の観察研究では^{152-157,159}、死亡率や臨床治癒率等のアウトカムが同等であったと報告されている。また、14 の観察研究・663 例を対象としたメタ解析において、フルオロキノロン（シプロフロキサシン又はレボフロキサシン）は ST 合剤よりも有意に死亡率が低かったが（25.7% vs 33.4%、[オッズ比 (OR) : 0.62、95%信頼区間 : 0.39～0.99]）、菌血症に限ると死亡率の差は有意ではなかった¹⁵⁸。

③ テトラサイクリン系抗菌薬

ミノサイクリン^{155,160-162} 及びチゲサイクイリン^{160,163} は複数の観察研究において、ST 合剤と比較して死亡率や臨床治癒率に差がなかったと報告されている。一方、報告によっては、再燃が ST 合剤よりも多いとするもの¹⁶¹、フルオロキノロンと比べ死亡率は変わらないものの臨床的・微生物学的な有効性が劣ったとするものもある¹⁶⁴。

④ セフィデロコル

S. maltophilia 感染症における他剤との比較研究は執筆時点で見つからなかった。免疫不全患者の多剤耐性グラム陰性菌感染症におけるセフィデロコルの治療効果を調べた研究 (CEFI-ID) では、114 例中 24 例を *S. maltophilia* が占め（うち 13 例は単独感染）、他の菌と比較して死亡率や治療奏功率に差がなかったと報告している¹⁶⁵。

⑤ 併用療法

主に ST 合剤とフルオロキノロンやミノサイクリン等による併用療法と単剤治療の効果について、複数の小規模な観察研究間で相反する結果が得られ評価が一定していない¹⁶⁶⁻¹⁶⁸。近年報告された、*S. maltophilia* による院内肺炎における併用療法と単剤治療をプロベンシティ・スコア・マッチングを用いて比較した多施設観察研究では、全体では併用療法は 30 日死亡率を低下させなかつたが、免疫不全患者及び重症患者では有意に 30 日死亡のリスクを低下させた¹⁶⁹。

⑥ アビバクタム/セフタジジムとアズトレオナムの併用療法

MBL である L1 による分解を受けないが L2 による分解は受けるアズトレオナムに、L2 を不活化するアビバクタムを併用することにより抗菌力を発揮する¹⁴³。サーベイランスデータでは高い感性率を誇るが、有効性の根拠となる臨床データは限られており^{170,171}、また肝障害が 40%で生じたとする報告もされている⁶²。なお、CLSI はアビバクタム/セフタジジムとアズトレオナムの併用療法の感受性検査には broth disk elution 法を用いることを推奨している^{66,172}。

⑦ 国内未承認薬剤

エラバサイクリン^{170,173}、も治療の選択肢として有望視されているが、臨床データの十分な蓄積がない。

なお、電子添文上の適応菌種に *S. maltophilia* が含まれているのは、ミノサイクリン注とセフィデロコルのみである。ST 合剤（経口）国内電子添文上的一般感染症への治療用量は 1 日 4 錠（2 錠/回、1 日 2 回）となっており、点滴静注の適応症はニューモシスチス肺炎のみである。

(9) *C. difficile*

(i) 表 11. CDI の治療例（留意点を含む）

付録表 5. CDI の治療例（留意点を含む）¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

薬剤	投与量	留意点
非重症・非劇症例（初回）		
フィダキソマイシン	経口投与 1 回 200 mg、 12 時間毎、10 日間	欧米のガイドラインでは第 1 選択 治癒率では、バンコマイシンと差がないが、バンコマイシンよりも再発率が低いため、日本のガイドラインでは再発リスクが高い症例で推奨されている。 バンコマイシン（約 800～900 円/500 mg）に比較して薬価は高い（4012.8 円/日：2025 年 4 月現在）
バンコマイシン	経口投与 1 回 125 mg、 6 時間毎、10 日間	再発リスクが少ない症例では、治癒率はフィダキソマイシンと差がないためコストを考慮すると選択肢となる
メトロニダゾール	経口投与 1 回 500 mg、 8 時間毎、10 日間	再発リスクがない軽症例には考慮されるが、欧米ガイドラインでは、上記 2 剤が手に入らない時のレジメンとされている
非重症・非劇症例（初回再発）		
フィダキソマイシン	経口投与 1 回 200 mg、 12 時間毎、10 日間	
バンコマイシン	経口投与 1 回 125 mg、 6 時間毎、10 日間	
バンコマイシン	パルス・漸減療法	欧米ガイドラインでは記載されている 治療を完遂する困難さがある 治療レジメンの 1 つを下記に示す（経口投与） 1 回 125 mg、1 日 4 回、10～14 日間→ 1 回 125 mg、1 日 2 回、1 週間→ 1 回 125 mg、1 日 1 回、1 週間→ 1 回 125 mg、2～3 日に 1 回、2～8 週間
非重症・非劇症例（再々発、難治例）		
フィダキソマイシン	経口投与 1 回 200 mg、 12 時間毎、10 日間	
バンコマイシン	パルス・漸減療法	
重症例		
バンコマイシン	経口投与 1 回 125 mg、 6 時間毎、10 日間	
フィダキソマイシン	経口投与 1 回 200 mg、 12 時間毎、10 日間	
劇症例		
バンコマイシン + メトロニダゾール	バンコマイシン経口投与 1 回 500 mg、 6 時間毎 +メトロニダゾール点滴静注 1 回 500 mg、 8 時間毎（20 分以上かけて点 滴静注）、10～14 日間	米国のがいドラインでは、併用を推奨。イレウス時の経直腸的なバンコマイシンの投与も記載している。一方、ESCMID によるガイドラインではルーチンにメトロニダゾール点滴静注を追加することを推奨していない。ただし、経口内服ができない状況では、バンコマイシン又はフィダキソマイシンの腸管内投与にメトロニダゾール点滴静注の併用を考慮することを推奨している。
フィダキソマイシン	経口投与 1 回 200 mg、 12 時間毎、10 日間	ESCMID によるガイドラインに記載

(ii) 抗菌薬の終了が困難な時の CDI の治療について

データが少ないが、以下のような例が提唱されている¹⁷⁷。

CDI 治療薬ではない抗菌薬の数や期間について確認し、投与する抗菌薬の数を減らす・日数を短縮することを検討、さらにリスクの低い抗菌薬に変更する。

可能であればプロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor : PPI）を中止する。

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

CDI のリスクの高い薬剤としてはフルオロキノロン系抗菌薬、クリンダマイシン、広域ペニシリン系抗菌薬及び第 2 世代以上のセファロスポリン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬等が報告されている¹⁷⁸。

4. 引用文献

1. Baddour LM, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015. 132(15):1435-1486.
2. Cetinkaya Y, et al. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 2000. 13(4):686-707.
3. 抗菌薬生涯教育テキスト. 第3版 環状リポペプチド系抗菌薬 2020.
4. Cairns KA, et al. Therapeutics for Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2023. 36(2):e0005922.
5. Bennett JE, et al. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier. 2019.
6. Shukla BS, et al. Influence of Minimum Inhibitory Concentration in Clinical Outcomes of Enterococcus faecium Bacteremia Treated With Daptomycin: Is it Time to Change the Breakpoint? *Clin Infect Dis.* 2016. 62(12):1514-1520.
7. Harris PNA, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018. 320(10):984-994.
8. Tammaro PD, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis.* 2023. 18:ciad428.
9. Henderson A, et al. Association Between Minimum Inhibitory Concentration, β -lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study. *Clin Infect Dis.* 2021. 73(11):e3842-e3850.
10. Matsumura Y, et al. Emergence and spread of B2-ST131-O25b, B2-ST131-O16 and D-ST405 clonal groups among extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan. *J Antimicrob Chemother.* 2012. 67(11):2612-2620.
11. Hayakawa K, et al. Effectiveness of cefmetazole versus meropenem for invasive urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023. 67(10):e0051023.
12. UMIN-CTR ホームページ. at [https://center6.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000055809.\)](https://center6.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000055809.)
13. Matsumura Y, et al. In vitro activities and detection performances of cefmetazole and flomoxef for extended-spectrum β -lactamase and plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016. 84(4):322-327.
14. アンチバイオグラム作成ガイドライン, 感染症教育コンソーシアム, 2019. 2019. at https://amr.jihs.go.jp/pdf/201904_antibaiogram_guideline.pdf.
15. Lee NY, et al. Cefepime Therapy for Monomicrobial *Enterobacter cloacae* Bacteremia: Unfavorable Outcomes in Patients Infected by Cefepime-Susceptible Dose-Dependent Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015. 59(12):7558-7563.
16. Coyne AJK, et al. High-dose Cefepime vs Carbapenems for Bacteremia Caused by Enterobacteriales With Moderate to High Risk of Clinically Significant AmpC β -lactamase Production. *Open Forum Infect Dis.* 2023. 10(3):ofad034.

17. Hareza D, et al. The Frequency of Extended-Spectrum β -Lactamase Genes Harbored by Enterobacteriales Isolates at High Risk for Clinically Significant Chromosomal ampC Expression. Open Forum Infect Dis. 2023. 10(4):ofad175.
18. Maan G, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review. J Antimicrob Chemother. 2022. 77(11):2908-2921.
19. Stewart AG, et al. Meropenem Versus Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Caused by AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacter spp, Citrobacter freundii, Morganella morganii, Providencia spp, or Serratia marcescens: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial (MERINO-2). Open Forum Infect Dis. 2021. 8(8):ofab387.
20. Falagas ME, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2013. 56(2):272-282.
21. Tamma PD, et al. Association of 30-Day Mortality With Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized With Enterobacteriaceae Bacteremia. JAMA. Intern Med. 2019. 179(3):316-323.
22. Punjabi C, et al. Oral Fluoroquinolone or Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. ss-lactams as Step-Down Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia: Systematic Review and Meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2019. 6(10):ofz364.
23. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本TDM学会. 2022. at
[https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/tdm2022.pdf.\)](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/tdm2022.pdf)
24. Vidal L, et al. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2007. 60(2):247-257.
25. Castanheira M, et al. Activity of Plazomicin Tested against Enterobacteriales Isolates Collected from U.S. Hospitals in 2016-2017: Effect of Different Breakpoint Criteria on Susceptibility Rates among Aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother. 2020. 64(10):e02418-19.
26. Ikenoue C, et al. The importance of meropenem resistance, rather than imipenem resistance, in defining carbapenem-resistant Enterobacteriales for public health surveillance: an analysis of national population-based surveillance. BMC Infect Dis. 2024. 15;24(1):209.
27. 厚生労働省. 健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課. 5類感染症に指定されている薬剤耐性菌感染症の検討. 第92回厚生科学審査会感染症部会 資料2. 2024年12月13日. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001352580.pdf>
28. Saito 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.
29. van Loon K, et al. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2017. 62(1):e01730-17.
30. Paul M, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect. 2022. 28(4):521-547.

31. Onorato L, et al. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019. 54(6):735-740.
32. Hsu W, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy versus monotherapy for treating carbapenem-resistant gram-negative infection: a systemic review and meta-analysis. *Infect.* 2024. 52(5):2029-2042.
33. Bassetti M, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021. 21(2):226-240.
34. Timsit JF, et al. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-B-lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies. *Clin Infect Dis.* 2022. 75(6):1081-1084.
35. Falcone M, et al. Clinical Features and Outcomes of Infections Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacteriales: A 3-Year Prospective Study From an Endemic Area. *Clin Infect Dis.* 2024. 78(5):1111-1119.
36. Tumbarello M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015. 70(7):2133-2143.
37. Gutierrez-Gutierrez B, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017. 17(7):726-734.
38. Kaye KS, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evid.* 2023. 2(1):10.1056/evidoa2200131.
39. Paul M, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018. 18(4):391-400.
40. Perez F, et al. Polymyxins: To Combine or Not to Combine? *Antibiotics (Basel).* 2019. 8(2):38.
41. Chen J, et al. Ceftazidime-avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2024. 52(1):19-28.
42. Chen Y, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriales Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbiol Spectr.* 2022. 27;10(2):e0260321.
43. Lima O, et al. Ceftazidime-avibactam treatment in bacteremia caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. 2022. 41(9):1173-1182.
44. Gupta N, et al. Ceftazidime-avibactam and aztreonam combination for Carbapenem-resistant Enterobacteriales bloodstream infections with presumed Metallo- β -lactamase production: a systematic review and meta-analysis. 2024. 22(4):203-209.
45. Kaye KS, et al. Comparison of Treatment Outcomes between Analysis Populations in the RESTORE-IMI 1 Phase 3 Trial of Imipenem-Cilastatin-Relebactam versus Colistin plus Imipenem-Cilastatin in Patients with Imipenem-Nonsusceptible Bacterial Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020. 64(5):e02203-19.

46. Wunderink RG, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2021. 21(2):213-225.
47. Castanheira M, et al. In Vitro Activity of Plazomicin against Gram-Negative and Gram-Positive Isolates Collected from U.S. Hospitals and Comparative Activities of Aminoglycosides against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Isolates Carrying Carbapenemase Genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018. 62(8):e00313-18.
48. Vardakas KZ, et al. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2017. 49(2):233-238.
49. Tsuji BT, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy.* 2019. 39(1):10-39.
50. Falagas ME, et al. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):321-347.
51. Sojo-Dorado J, et al. Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant Escherichia coli Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022. 5(1):e2137277.
52. Zha L, et al. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020. 37(3):1049-1064.
53. De Pascale G, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care.* 2020. 10(1):94.
54. Ni W, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016. 95(11):e3126.
55. Pascale R, et al. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019. 17(10):819-827.
56. Kayama S, et al. In vitro activity of cefiderocol against carbapenemase-producing and meropenem-non-susceptible Gram-negative bacteria collected in the Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance. *J Glob Antimicrob Resist.* 2024. 38:12-20.
57. Vinks AA, et al. Pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects and patients with cystic fibrosis and evaluation of dose-exposure relationships using monte carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007. 51(9):3049-3055.
58. Biagi M, et al. Aztreonam in combination with imipenem-relebactam against clinical and isogenic strains of serine and metallo-β-lactamase-producing enterobacteriales. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2022. 103:115674.
59. Maraki S, et al. Ceftazidime-avibactam, meropenen-vaborbactam, and imipenem-relebactam in combination with aztreonam against multidrug-resistant, metallo-β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021. 40(8):1755-1759.
60. Falcone M, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-β-lactamase-Producing Enterobacteriales. *Clin Infect Dis.* 2021. 72(11):1871-1878.

61. Lodise TP, et al. Determining the optimal dosing of a novel combination regimen of ceftazidime/avibactam with aztreonam against NDM-1-producing Enterobacteriaceae using a hollow-fibre infection model. *J Antimicrob Chemother.* 2020. 75(9):2622-2632.
62. Lodise TP, et al. Safety of Ceftazidime-Avibactam in Combination with Aztreonam (COMBINE) in a Phase I, Open-Label Study in Healthy Adult Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022. 66(12):e0093522.
63. Tumbarello M, et al. Ceftazidime-Avibactam Use for Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):1664-1676. doi: 10.1093/cid/ciab176.
64. コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—, 日本化学療法学会. 2015. at [https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin_guideline_update.pdf.\)](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin_guideline_update.pdf.)
65. チゲサイクリン適正使用のための手引き 2014 日本化学療法学会雑誌. 2014. 62:311-66.
66. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 35th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2025.
67. Yano H. Nationwide genome surveillance of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024. 68(5):e0166923.
68. Hishinuma T, et al. Emergence and spread of VIM-type metallo-β-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa clinical isolates in Japan. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020. 23:265-268.
69. Hishinuma T, et al. Spread of GES-5 carbapenemase-producing Pseudomonas aeruginosa clinical isolates in Japan due to clonal expansion of ST235. *PLoS One.* 2018. 13(11):e0207134.
70. Pogue JM, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis.* 2020. 71(2):304-310.
71. Almangour TA, et al. Ceftolozane-tazobactam vs. colistin for the treatment of infections due to multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa: a multicentre cohort study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022. 28:288-294.
72. Motsch J, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2020. 70(9):1799-1808.
73. Chen J, et al. Ceftazidime/Avibactam versus Polymyxin B in the Challenge of Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infection. *Infect Drug Resist.* 2022. 15:655-667.
74. Shields RK, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections in the USA (CACTUS): a multicentre, retrospective, observational study. *Lancet Infect Dis.* 2025. 25(5):574-584.
75. Hareza DA, et al. Clinical outcomes and emergence of resistance of Pseudomonas aeruginosa infections treated with ceftolozane-tazobactam versus ceftazidime-avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024. 68(10):e0090724.
76. Almangour TA, et al. Ceftolozane-Tazobactam Versus Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa: a Multicenter Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023. 67(8):e0040523.

77. Shah S, et al. Rates of Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Among Patients Treated for Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia or Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2025. 80(1):24-28.
78. Lodise TP, et al. Comparative evaluation of early treatment with ceftolozane/tazobactam versus ceftazidime/avibactam for non-COVID-19 patients with pneumonia due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2024. 79(11):2954-2964.
79. Magiorakos AP, 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.
80. Hong LT, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion β -lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2023. 43(8):740-777.
81. Gill CM, et al. Elevated MICs of Susceptible Antipseudomonal Cephalosporins in Non-Carbapenemase-Producing, Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Implications for Dose Optimization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021. 65(11):e0120421.
82. Bauer KA, et al. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013. 57(7):2907-2912.
83. Lodise TP, et al. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007. 44(3):357-363.
84. Ramsey C, et al. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother.* 2016. 71:2704-12.
85. Scully BE, et al. Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multiresistant gram-negative organisms, including *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Med.* 1985. 78(2):251-261.
86. Moriyama B, et al. High-dose continuous infusion β -lactam antibiotics for the treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients. *Ann Pharmacother.* 2010. 44(5):929-935.
87. Zhao L, et al. Development of in vitro resistance to fluoroquinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020. 9(1):124.
88. Xiao AJ, et al. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* 2016. 56(1):56-66.
89. Terrier CL, et al. In vitro activity of aztreonam in combination with newly developed β -lactamase inhibitors against MDR Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2022. 78(1):101-107.
90. Mensa J, 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.

91. Kluge RM, et al. Comparative activity of tobramycin, amikacin, and gentamicin alone and with carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1974. 6(4):442-446.
92. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024. 404(10459):1199-1226.
93. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022. 399(10325):629-655.
94. Gales AC, et al. 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.
95. Hsu L-Y, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clin Microbiol Rev*. 2017. 30(1):1-22.
96. Iovleva A, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in U.S. Hospitals: Diversification of Circulating Lineages and Antimicrobial Resistance. *mBio*. 2022. 3(2):e0275921.
97. Higgins PG, et al. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2010. 65(2):233-238.
98. Evans BA, et al. OXA β-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2014. 27(2):241-263.
99. Lee CR, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017. 7:55.
100. Yamamoto M, et al. Interspecies dissemination of a novel class 1 integron carrying blaIMP-19 among *Acinetobacter* species in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2011. 66(11):2480-2483.
101. Castanheira M, Mendes RE, et al. Global Epidemiology and Mechanisms of Resistance of *Acinetobacter baumannii*-*calcoaceticus* Complex. *Clin Infect Dis*. 2023. 76(Suppl 2):S166-S178.
102. 薬剤耐性アシネットバクター感染症. at <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html>.)
103. 国立感染症研究所 感染症法に基づく薬剤耐性アシネットバクター感染症の届出状況. 2019. at <https://www.niid.go.jp/niid/ja/mdra-m/mdra-idwrs/10322-mdra-210423.html>.
104. 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス 薬剤耐性菌 判定基準 (Ver.3.2) . 2019. at https://janis.mhlw.go.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver3.2_20190109.pdf.
105. Fernández-Cuenca F, et al. Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Reporting antimicrobial susceptibilities and resistance phenotypes in *Acinetobacter* spp: a nationwide proficiency study. *J Antimicrob Chemother*. 2018. 73(3):692-697.
106. Tamma PD, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024. ciae403.
107. Uechi K, et al. A Modified Carbapenem Inactivation Method, CIMTris, for Carbapenemase Production in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* Species. *J Clin Microbiol*. 2017. 55(12):3405-3410.

- 108.Khoo BY, et al. Evaluation of NG-Test CARBA 5 version 2, Cepheid Xpert Carba-R, and carbapenem inactivation methods in comparison to whole-genome sequencing for the identification of carbapenemases in non-fermenting Gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol.* 2023. 61(9):e0031623.
- 109.Betrosian AP, et al. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis.* 2007. 39(1):38-43.
- 110.Betrosian AP, et al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect.* 2008. 56(6):432-6.
- 111.Khalili H, et al. Meropenem/colistin versus meropenem/ampicillin-sulbactam in the treatment of carbapenem-resistant pneumonia. *J Comp Eff Res.* 2018. 7(9):901-911.
- 112.Mosaed R, et al. Interim Study: Comparison Of Safety And Efficacy of Levofloxacin Plus Colistin Regimen With Levofloxacin Plus High Dose Ampicillin/Sulbactam Infusion In Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Due To Multi Drug Resistant *Acinetobacter*. *Iran J Pharm Res.* 2018;17(Suppl2):206-213.
- 113.Shields RK, et al. Navigating Available Treatment Options for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex Infections. *Clin Infect Dis.* 2023. 76(Suppl 2):S179-S193.
- 114.Liu J, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021. 24:136-147.
- 115.Jung SY, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care.* 2017. 21(1):319.
- 116.Kengkla K, et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018. 73(1):22-32.
- 117.Karowsky JA, et al. In Vitro Activity of Sulbactam-Durlobactam against Global Isolates of *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex Collected from 2016 to 2021. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022. 66(9):e0078122.
- 118.Piperaki ET, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2019. 25(8):951-957.
- 119.Liang CA, et al. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect.* 2018. 24(8):908.e1-908.e7.
- 120.Chuang YC, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin- based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis.* 2014. 14:102.
- 121.Kengkla K, et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018. 73(1):22-32.
- 122.Government of South Australia. *Staphylococcus aureus Bacteraemia Management Clinical Guideline Version 2.0.* 2023.

123. Kwon KH, et al. Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2015. 45(6):605-609.
124. Sadyrbaeva-Dolgova S, et al. Incidence of nephrotoxicity associated with intravenous colistimethate sodium administration for the treatment of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Sci Rep.* 2022. 12(1):15261.
125. Falcone M, et al. Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022. 66(5):e0214221.
126. Russo A, et al. Efficacy of cefiderocol- vs colistin-containing regimen for treatment of bacteraemic ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2023. 62(1):106825.
127. Pascale R, et al. Cefiderocol treatment for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in the ICU during the COVID-19 pandemic: a multicentre cohort study. *JAC Antimicrob Resist.* 2021. 3(4):dla174.
128. Durante-Mangoni E, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2013. 57(3):349-358.
129. Park HJ, et al. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: A randomised controlled trial. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019. 17:66-71.
130. Aydemir H, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect.* 2013. 141(6):1214-1222.
131. Sirijatuphat R, et al. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. 58(9):5598-5601.
132. Makris D, et al. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study. *Indian J Crit Care Med.* 2018. 22(2):67-77.
133. Perez F, et al. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2014. 59 Suppl 5:S335-9.
134. Papp-Wallace KM, et al. a Broad-Spectrum Serine β -lactamase Inhibitor, Restores Sulbactam Activity Against *Acinetobacter* Species. *Clin Infect Dis.* 2023. 76(Suppl 2):S194-S201.
135. Kaye KS, et al. Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). *Lancet Infect Dis.* 2023. 23(9):1072-1084.
136. Miller AA, et al. Characterization of *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex isolates and microbiological outcome for patients treated with sulbactam-durlobactam in a phase 3 trial (ATTACK). *Antimicrob Agents Chemother.* 2024. 68(5):e0169823.
137. Alosaimy S, et al. Clinical Outcomes of Eravacycline in Patients Treated Predominately for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbiol Spectr.* 2022. 10(5):e0047922.

138. Isler B, et al. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec;63(1):e01110-18.
139. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019. 69(Suppl 7):S565-S575.
140. Khan A, et al. Evaluation of the Performance of Manual Antimicrobial Susceptibility Testing Methods and Disk Breakpoints for *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023. 95(5):e02631-20.
141. Khan A, et al. Evaluation of the Vitek 2, Phoenix, and MicroScan for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Clin Microbiol*. 2021. 59(9):e0065421.
142. Mojica MF, et al. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. *JAC Antimicrob Resist*. 2022. 4(3):dlac040.
143. Brooke JS. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev*. 2021. 34(3):e0003019.
144. Garcia-Leon G, et al. High-level quinolone resistance is associated with the overexpression of smeVWX in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2015. 21(5):464-467.
145. Garcia-Leon G, et al. Interplay between intrinsic and acquired resistance to quinolones in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Environ Microbiol*. 2014. 16(5):1282-1296.
146. Toleman MA, et al. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. *Emerg Infect Dis*. 2007. 13(4):559-65.
147. Hu LF, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole mediated by acquisition of sul and dfrA genes in a plasmid-mediated class 1 integron. *Int J Antimicrob Agents*. 2011. 37(3):230-234.
148. Hase R, et al. Clinical characteristics and genome epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2024. 79(8):1843-1855.
149. Sakoh T, et al. Cefiderocol susceptibility of 146 *Stenotrophomonas maltophilia* strains clinically isolated from blood in two Japanese hospitals over a 10-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024. 43(12):2485-2488.
150. Lasko MJ, et al. In Vitro Time-Kill Studies of Trimethoprim/Sulfamethoxazole against *Stenotrophomonas maltophilia* versus *Escherichia coli* Using Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth and ISO-Sensitest Broth. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022. 66(3):e0216721.
151. Lasko MJ, et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole pharmacodynamics against *Stenotrophomonas maltophilia* in the in vitro chemostat model. *J Antimicrob Chemother*. 2022. 77(11):3187-3193.
152. Wang YL, et al. Monotherapy with fluoroquinolone or trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. 58(1):176-82.
153. Watson L, et al. Sulfamethoxazole/trimethoprim versus fluoroquinolones for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018. 12:104-106.
154. Nys C, et al. Clinical and Microbiologic Outcomes in Patients with Monomicrobial *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019. 63(11):e00788-19.

- 155.Junco SJ, et al. Clinical outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* infection treated with trimethoprim/sulfamethoxazole, minocycline, or fluoroquinolone monotherapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2021. 58(2):106367.
- 156.Almangour TA, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus levofloxacin for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: A multicentre cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024. 38:42-48.
- 157.Cho SY, et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. 58(1):581-583.
- 158.Ko JH, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019. 25(5):546-554.
- 159.Sarzynski SH, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Levofloxacin for *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Retrospective Comparative Effectiveness Study of Electronic Health Records from 154 US Hospitals. *Open Forum Infect Dis*. 2022. 9(2):ofab644.
- 160.Alhayani T, et al. Comparison of Doxycycline or Minocycline to Sulfamethoxazole-Trimethoprim for Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2024. 58(1):21-27.
- 161.Graves ET, et al. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole versus minocycline monotherapy for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2025. 80(4):988-995.
- 162.Hand E, et al. Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2016. 71(4):1071-1075.
- 163.Tekçe YT, et al. Tigecycline as a therapeutic option in *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Chemother*. 2012. 24(3):150-4.
- 164.Zha L, et al. Tigecycline in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Due to *Stenotrophomonas maltophilia*: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2021. 10(4):2415-2429.
- 165.Soueges S, et al. G2I (Groupe Immunodepression et Infections) network. Real-world multicentre study of cefiderocol treatment of immunocompromised patients with infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: CEFI-ID. *J Infect*. 2025. 90(1):106376.
- 166.Muder RR, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clin Infect Dis*. 1996. 22(3):508-12.
- 167.Araoka H, et al. Evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole based combination therapy against *Stenotrophomonas maltophilia*: in vitro effects and clinical efficacy in cancer patients. *Int J Infect Dis*. 2017. 58:18-21.
- 168.Shah MD, et al. Efficacy of combination therapy versus monotherapy in the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2019. 74(7):2055-2059.
- 169.Chen L, et al. Assessment of the relative benefits of monotherapy and combination therapy approaches to the treatment of hospital-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia: a multicenter, observational, real-world study. *Ann Intensive Care*. 2023. 13(1):47.

170. Biagi M, et al. Activity of Potential Alternative Treatment Agents for *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Nonsusceptible to Levofloxacin and/or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *J Clin Microbiol.* 2020. 58(2):e01603-19.
171. Mojica MF, et al. Population Structure, Molecular Epidemiology, and β -Lactamase Diversity among *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates in the United States. *mBio.* 2019. 10(4):e00405-19.
172. Harris H, et al. Evaluation of an MIC-Based Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Broth Disk Elution Test. *J Clin Microbiol.* 2023. 61(5):e0164722.
173. Morrissey I, et al. In Vitro Activity of Eravacycline against Gram-Negative Bacilli Isolated in Clinical Laboratories Worldwide from 2013 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020. 64(3):e01699-19.
174. Johnson S, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021. 73(5):755-757.
175. *Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 CDI 診療ガイドライン作成委員会編. 2022. at [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_cdi_230125.pdf.\)](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_cdi_230125.pdf.)
176. van Prehn J, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021. 27 Suppl 2:S1-S21.
177. Fitzpatrick F, et al. How can patients with *Clostridioides difficile* infection on concomitant antibiotic treatment be best managed? *Lancet Infect Dis.* 2022. 22(11):e336-e340.
178. Slimings C, et al. Antibiotics and healthcare facility-associated *Clostridioides difficile* infection: systematic review and meta-analysis 2020 update. *J Antimicrob Chemother.* 2021. 76(7):1676-1688.

「抗微生物薬適正使用の手引き 第四版」作成の経緯

本手引きは、平成 29 年 6 月 1 日に公表された「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」、乳幼児編の項目を新たに加筆して令和元年 12 月 5 日に公表された「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」、入院患者編の項目を新たに加筆して令和 5 年 9 月 28 日に公表された「抗微生物薬適正使用の手引き 第三版」をさらに改訂し、歯科編の項目を新たに加筆したものである。第 6 回（令和 6 年 11 月 19 日）抗微生物薬適正使用（AMS）等に関する作業部会（座長 大曲 貴夫）において議論が行われ、その後、第 7 回（令和 7 年 5 月 26 日、持ち回り開催）、第 8 回（令和 7 年 6 月 24 日）、第 9 回（令和 7 年 9 月 19 日、持ち回り開催）を経て、第 12 回 薬剤耐性（AMR）に関する小委員会（委員長 大曲 貴夫、令和 7 年 10 月 8 日）及び第 99 回 厚生科学審議会感染症部会（部会長 脇田 隆字、令和 7 年 10 月 22 日）での審議を経て、令和 8 年 1 月 16 日に公表された。

微生物薬適正使用（AMS）等に関する作業部会委員（敬称略・五十音順 ○：座長）

○大曲 貴夫	国立健康危機管理研究機構 危機管理・運営局 感染症臨床政策部 部長
伊藤 正明	（公社）日本歯科医師会 理事（第6回、第7回）
金子 心学	医療法人社団美心会 黒沢病院 ISO事務局 事務局長（～第6回）
北野 夕佳	聖マリアンナ医科大学 救急医学准教授／横浜市西部病院救命救急センター副センター長（第7回～）
北原 隆志	（一社）日本病院薬剤師会 理事
清祐 麻紀子	九州大学病院 検査部 副臨床検査技師長（第7回～）
具 芳明	東京科学大学大学院 医歯薬総合研究科 統合臨床感染症学分野 教授
菅野 みゆき	東京慈恵会医科大学柏病院 感染対策室 副室長
徳田 安春	群星沖縄臨床研修センター長（第6回）
早川 佳代子	国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター 総合感染症科 医長
林 淑朗	亀田総合病院集中治療科 主任部長
本田 仁	藤田医科大学病院 感染症科 教授
宮入 烈	浜松医科大学 小児科学講座 教授
山本 舜悟	大阪大学大学院 医学系研究科 変革的感染制御システム開発学寄付講座 准教授
吉野 耕司	公益社団法人 日本歯科医師会 理事（第9回）（第8回は参考人）

参考人（微生物薬適正使用【AMS】等に関する作業部会）

菅井 基行	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター長（第6回）
中村 龍也	京都橘大学 健康科学部 臨床検査学科 教授（第6回、第8回）
松永 展明	国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター AMR 臨床リファレンスセンター 副センター長 臨床疫学室長（第6回～）
松野 智宣	日本歯科大学附属病院 口腔外科 教授（第8回、第9回）

執筆協力者（敬称略・五十音順 ☆：リーダー）

<医科・外来編：成人編>	
北 和也	医療法人やわらぎ会やわらぎクリニック 院長
本田 仁	藤田医科大学病院 感染症科 教授
☆山本 舜悟	大阪大学大学院 医学系研究科 変革的感染制御システム開発学寄付講座 准教授

<医科・外来編：小児・乳幼児編>

笠井 正志	兵庫県立こども病院 小児感染症科 科長
永田 理希	医療法人社団希惺会ながたクリニック 院長
堀越 裕歩	東京都立小児総合医療センター 感染症科 医長
☆宮入 烈	浜松医科大学 小児科学講座 教授

<医科・入院編、薬剤耐性菌感染症の抗菌薬適正使用編>

狩野 恵彦 厚生連高岡病院 総合診療科・感染症内科 診療部長
篠原 浩 京都大学医学部附属病院 検査部・感染制御部 助教
鈴木 早苗 国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター AMR臨床リファレンスセンター
特任研究員
谷崎 隆太郎 市立伊勢総合病院 総合診療教育研究センター長
中村 龍也 京都橘大学 健康科学部 臨床検査学科 准教授
西村 翔 兵庫県立はりま姫路総合医療センター 感染症内科 診療科長
☆早川 佳代子 国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター 総合感染症科 医長
牧野 淳 東京都立墨東病院 集中治療科 部長

<歯科編>

伊藤 真 かくたま歯科医院 院長
太田 耕司 広島大学大学院 医系学研究科 口腔健康科学講座 教授
金子 明寛 池上総合病院 歯科口腔外科・口腔感染センター長
岸本 裕充 兵庫医科大学歯科口腔外科講座 教授
田頭 保彰 東京科学大学大学院 医歯薬総合研究科 統合臨床感染症学分野 講師
沼部 幸博 日本歯科大学 生命歯学部 歯周病学講座 教授
☆松野 智宣 日本歯科大学附属病院 口腔外科 教授

事務局（厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課）

木庭 愛 感染症対策課 課長
小谷 聰司 エイズ対策推進室/結核対策推進室 室長
亀谷 航平 課長補佐
栗島 彬 主査
山路 正登 主査

抗微生物薬適正使用の手引き 第四版 令和8年1月16日発行

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

厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課編. 抗微生物薬適正使用の手引き 第四版. 東京: 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課; 2026.

Manual of Antimicrobial Stewardship. The 4th Edition
Division of Infectious Disease Prevention and Control, Department of Infectious Disease Prevention and Control, Public Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare,
ed. Manual of Antimicrobial Stewardship. The 4th Edition. Tokyo: Division of Infectious Disease Prevention and Control, Department of Infectious Disease Prevention and Control, Public Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare; 2026