グラム陰性薬剤耐性菌治療ガイダンス

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
薬剤耐性（AMR）治療ガイダンス作成委員会

委　員

委員長	柳原　克紀	（長崎大学大学院病態解析・診断学/同病院臨床検査科）
委　員	石和田稔彦	（千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野）
	大毛　宏喜	（広島大学病院感染症科）
	賀来　敬仁	（長崎大学病院臨床検査科）
	金子　幸弘	（大阪公立大学大学院医学研究科細菌学）
	北原　隆志	（山口大学医学部附属病院薬剤部）
	髙橋　　聡	（札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座）
	藤村　　茂	（東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室）
	保富　宗城	（和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
	三鴨　廣繁	（朝日大学病院感染症内科/愛知医科大学）
	宮下　修行	（関西医科大学内科学第一講座呼吸器感染症・アレルギー科）
執筆協力委員	荒川　　悠	（高知大学医学部臨床感染症学講座）
	飯沼　由嗣	（金沢医科大学臨床感染症学講座）
	市原　浩司	（札幌中央病院泌尿器科）
	井本　和紀	（大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学）
	植田　貴史	（兵庫医科大学感染制御学）
	浦上　宗治	（佐賀大学医学部附属病院感染制御部）
	惠谷　俊紀	（名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野）
	岡　　圭輔	（名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部）
	岡田　直人	（山口大学医学部附属病院薬剤部）
	加藤　秀雄	（三重大学医学部附属病院薬剤部）
	川村　英樹	（鹿児島大学医歯学域医学系医歯学総合研究科感染症専門医養成講座）
	草野　泰造	（千葉県こども病院感染症科）
	國島　広之	（聖マリアンナ医科大学医学部感染症学講座）
	河野　正充	（和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
	小宮　幸作	（大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座）
	佐藤　　匠	（東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室）
	高野　知憲	（聖マリアンナ医科大学医学部感染症学講座）
	谷河　　翠	（宮城県立こども病院リウマチ・感染症科）
	畑　　啓昭	（京都医療センター外科・感染制御部）
	桧山　佳樹	（富山大学学術研究部医学系腎泌尿器科学講座）
	平井　　潤	（日本医科大学千葉北総病院感染制御部）
	前田　真之	（昭和医科大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門）
	三宅　　淳	（久留米大学医学部小児科学講座/感染制御学講座）
	森永　芳智	（富山大学学術研究部医学系微生物学講座）
	八木　哲也	（名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学）
	山岸　由佳	（高知大学医学部臨床感染症学講座）
	山田　康一	（市立大村市民病院救急総合診療科・感染制御部）
	和田耕一郎	（島根大学医学部泌尿器科学講座）
アドバイザー	松本　哲哉	（国際医療福祉大学医学部感染症学講座）

50 音順

目　次

序文…… 318

腸内細菌目細菌

Ⅰ．基質特異性拡張型 β–ラクタマーゼ産生菌 …… 319
1. 耐性機序…… 319
2. 疫学…… 319
3. 呼吸器感染症…… 320
①成人での治療…… 320
②小児での治療…… 321
③ Question …… 322
4. 尿路感染症…… 324
①成人での治療…… 324
②小児での治療…… 324
③ Question …… 325
5. 腹腔内感染症…… 328
①成人での治療…… 328
②小児での治療…… 330
③ Question …… 331
Ⅱ．AmpC β–ラクタマーゼ産生菌 …… 332
1. 耐性機序，疫学…… 332
2. 成人での治療…… 333
① β–ラクタム系薬 …… 333
② β–ラクタマーゼ阻害薬配合抗菌薬 …… 334
③非 β–ラクタム系薬 …… 335
3. 小児での治療…… 335
4. Question…… 336
Ⅲ．カルバペネム耐性腸内細菌目細菌…… 337
1. 定義…… 337
2. 耐性機序…… 337
3. 疫学…… 337
4. 治療…… 338
① CPE …… 338
② Non-CP CRE…… 338
③ MBL 産生株（IMP 型と NDM 型） …… 338
④ MBL 以外の CPE…… 340
⑤小児での治療…… 341
5. Question…… 341

ブドウ糖非発酵菌

Ⅰ．多剤耐性 *Pseudomonas aeruginosa*，多剤耐性 *Acinetobacter* spp. …… 344
1. 定義…… 344
2. *Pseudomonas aeruginosa* の疫学と耐性機序 …… 344
3. *Acinetobacter* spp. の疫学と耐性機序 …… 345
4. 治療…… 345
①新規抗 AMR 薬の位置づけ…… 345
②新規抗 AMR 薬の *in vitro* での効果 …… 345
③新規抗 AMR 薬の臨床効果の比較…… 345

④ DTR-P を含む *Pseudomonas aeruginosa* 感染症における治療 …… 346
⑤ *Acinetobacter* spp. 感染症における治療 …… 346
⑥小児での治療 …… 346
5. Question …… 347
Ⅱ. *Stenotrophomonas maltophilia* …… 348
1. 特徴，疫学 …… 349
2. リスク因子 …… 349
3. 耐性機序 …… 349
①β–ラクタム系薬 …… 349
②アミノグリコシド系薬 …… 350
③キノロン系薬 …… 350
④テトラサイクリン系薬 …… 350
⑤ ST 合剤 …… 350
4. 成人での治療 …… 350
5. 小児での治療 …… 351
6. Question …… 351

***Bacteroides* spp.**
Ⅰ. 細菌学的分類・特徴 …… 353
Ⅱ. 耐性機序と疫学 …… 354
1. 耐性機序 …… 354
2. 疫学 …… 355
Ⅲ. 治療 …… 355
1. 成人での治療 …… 355
2. 小児での治療 …… 362
Ⅳ. Question …… 362

Haemophilus influenzae
Ⅰ. 耐性機序，定義，疫学 …… 369
Ⅱ. 治療 …… 370
1. 急性中耳炎 …… 370
2. 急性鼻副鼻腔炎 …… 372
3. 細菌性肺炎 …… 372
4. 侵襲性感染症 …… 372
Ⅲ. Question …… 372

薬剤解説
Ⅰ. セフィデロコル …… 375
Ⅱ. アビバクタム/セフタジジム …… 375
Ⅲ. タゾバクタム/セフトロザン …… 375
Ⅳ. レレバクタム/イミペネム/シラスタチン …… 375
Ⅴ. メロペネム …… 376
Ⅵ. セフメタゾール …… 376
Ⅶ. フロモキセフ …… 377
Ⅷ. コリスチン …… 377
Ⅸ. チゲサイクリン …… 377
Ⅹ. ST 合剤 …… 378
Ⅺ. ホスホマイシン …… 378
Ⅻ. トスフロキサシン …… 378

引用文献…… 379

略語一覧…… 407

Conflict of interest（COI）…… 409

序文

本ガイダンスは，日本化学療法学会および日本感染症学会が中心となり，「薬剤耐性（AMR）治療ガイダンス作成委員会」によって策定された，グラム陰性薬剤耐性菌に対する最新の治療指針です。なお，本ガイダンスは経験的治療を示すものではなく，AMR が検出された，あるいは強く疑われる場合の標的治療における治療選択肢を提示することを目的としています。

対象となる菌種は，ESBLs 産生菌，AmpC β–ラクタマーゼ産生菌，CRE，*Pseudomonas aeruginosa*，*Acinetobacter* spp.，*Stenotrophomonas maltophilia*，*Bacteroides* spp.，*Haemophilus influenzae* と多岐にわたり，それぞれの耐性機序や疫学的動向，成人および小児における治療法が詳細にまとめられています。また，新規抗菌薬の臨床的位置づけや，感受性試験に基づいた抗菌薬選択，カルバペネム系薬の温存戦略など，実臨床を強く意識した内容が特徴です。さらに，本ガイダンスは小児領域における特有の病態や薬剤選択の課題についても配慮しており，成人とは異なる治療指針を明確にしています。なお，抗菌薬の選択に際しては，各医療機関のアンチバイオグラム（antibiogram）を活用し，感染制御チーム（ICT）または抗菌薬適正使用支援チーム（AST）が推奨する薬剤がある場合には，それに従うことが推奨されます。これにより，地域に即した合理的かつ効果的な治療戦略が実現され，薬剤耐性菌の制御に寄与することが期待されます。

本ガイダンスが，現場の診療において信頼される実践的な指針として広く活用され，抗菌薬の適正使用に貢献することを心より願っております。

薬剤耐性（AMR）治療ガイダンス作成委員会　委員長　柳原克紀

腸内細菌目細菌

I. 基質特異性拡張型 β–ラクタマーゼ産生菌

1. 耐性機序

ESBLs は，Ambler 分類でクラス A または D に属するセリン型 β–ラクタマーゼである。ESBLs 遺伝子はプラスミドにコードされており，グラム陰性菌間で接合伝達することで拡散するため，感染対策上も重要な耐性機構である。ESBLs は，ペニシリン系薬やセファロスポリン系薬の多く，さらにモノバクタム系薬を不活化できる[1]。一方，セファマイシン系薬，オキサセフェム系薬，カルバペネム系薬など，一部の β–ラクタム系薬は ESBLs による不活化を受けにくい。また，ESBLs は β–ラクタム系薬以外のフルオロキノロン系薬，ST 合剤，アミノグリコシド系薬には直接影響を及ぼさない。しかし，ESBLs 産生菌の一部は，これらの抗菌薬に対する追加の耐性を獲得している場合がある。例えば，CTX-M 型 ESBLs を産生する *Escherichia coli* は，フルオロキノロン系薬にも耐性を示す株が多いことが知られている。そのため，非 β–ラクタム系薬を使用する際も，感受性試験の結果を確認することが重要である。

ESBLs 産生菌の代表的な菌種として，*E. coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Klebsiella oxytoca*，*Proteus mirabilis* などの腸内細菌目細菌が挙げられる。これらの菌が尿検体や血液検体で検出されるリスク因子として，入院歴，過去の抗菌薬使用歴，カテーテル留置，侵襲的医療行為が報告されている[2,3]。呼吸器検体における ESBLs 産生菌の検出リスクについての報告は限られているが，尿および血液検体でのリスク因子と大きな違いはないと考えられる[4]。これらのリスク因子により，接触伝播や ESBLs 産生の誘導が生じ，保菌や感染の契機となる可能性がある。

2. 疫学

ESBLs にはさまざまな遺伝子型が存在する。わが国および米国では CTX-M 型が最も多く検出されている[5~7]。CTX-M 型以外にも，TEM 型および SHV 型の β–ラクタマーゼの変異型があり，それぞれ独自の加水分解能力をもつ[8,9]。1980 年代に ESBLs が初めて報告された際には，TEM 型や SHV 型が多かったが，2000 年以降は CTX-M 型へと置き換わった。米国では CTX-M-15 が多くを占めるが[7]，2023 年にわが国で実施された大規模調査によると，わが国では *E. coli* において CTX-M-27（28.2%），CTX-M-15（26.0%），CTX-M-14（19.2%）が主要な型であった[5]。ただし，*K. pneumoniae* では CTX-M-15（45.1%），CTX-M-14（24.0%），CTX-M-2（10.2%），CTX-M-3（10.2%）と，*E. coli* とは異なる傾向がみられた[5]。

自動同定・感受性検査システムでは，ESBLs 産生の有無を判定する専用アルゴリズムが組み込まれている。しかし，AmpC β–ラクタマーゼやカルバペネマーゼとの鑑別が困難な場合があるため，CVA を用いた double disk synergy test や，第四世代セフェム系薬を活用した確認試験や PCR 法などでの ESBLs 遺伝子の検出が必要となる[10]。そのため，多くのサーベイランスでは，第三世代セファロスポリン系薬である CTX の耐性菌を集計し，ESBLs 産生菌の指標として用いている。JANIS の報告によると，*E. coli* における CTX 耐性率は 2011 年に 14.8%，2014 年に 23.3%と上昇したが，2023 年は 27.0%とほぼ横ばいで推移している[11]。一方，*K. pneumoniae* の CTX 耐性率は，2011 年の 5.2%から 2023 年は 13.7%へと緩やかに増加している。*P. mirabilis* の CTX 耐性率は，2015 年の 22.2%から 2023 年の 17.6%と，ほぼ変化がみられなかった。欧州では地域差があるものの，第三世代セファロスポリン系薬耐性の割合は *E. coli* よりも *K. pneumoniae* で高いと報告されており[12]，わが国でも *K. pneumoniae* における第三世代セファロスポリン系薬耐性の動向に注意が必要である。

なお，第三世代セファロスポリン耐性菌における ESBLs 産生菌の割合については，わが国で 2019 年から 2020 年にかけて行われた 175 施設の調査（The Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance：JARBS）で，その割合が明らかとなった[5]。同調査で，CTX，CAZ，CTRX のいずれかに耐性を示した 4,088 株の *E. coli* および *K. pneumoniae* のうち，2,314 株（56.6%）が ESBLs 遺伝子を有していたものの，プラスミド性の *ampC* 遺伝子（19.3%）やカルバペネマーゼ遺伝子（5.1%）を有している菌も一定の割合で認めた[5]。したがって，第三世代セファロスポリン系薬に耐性を示した場合，ESBLs 産生の確認試験を行うことが重要になる[13]。一方で，米国の調査では，カルバペネム系薬に耐性がなくセファロスポリン系薬に耐性を示した *E. coli* および *K. pneumoniae* のうち ESBLs 産生が確認されたのは，88%と非常に高く[7]，国や地域によって第三世代セファロスポリン耐性菌における ESBLs 産生の割合は異なる可能性がある。

これらの疫学情報は，採取された検体の種類別に解析されたものではないが，複雑性尿路感染症，腹腔内感染症，呼吸器感染症については，三学会（現：四学会）合同抗菌薬感受性サーベイランス（日本化学療法学会，日本感染症学会，日本臨床微生物学会）で ESBLs 産生菌の割合が報告されている。複雑性尿路感染症を対象とした 2020 年 7 月から 2021 年 12 月にかけて行われた三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスでは，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. mira-*

bilis における ESBLs 産生菌の割合は，それぞれ 24.8%，16.2%，15.4%であった[14]。また，*E. coli* における ESBLs 産生菌の割合は，2008 年の 5.1%から 2015 年に 24.3%まで上昇し，その後は横ばいとなっている[14]。一方で，腹腔内感染症では *E. coli* における ESBLs 産生菌の割合が 2010 年の 9.5%から 2014～2015 年に 23.0%と上昇したのが，2018～2019 年には 8.7%と低下したことが報告されている[15]。ただし，2021～2023 年の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスデータでは，ESBLs 産生菌の割合は 21.0%と報告されていることに注意が必要である[16]。*K. pneumoniae* における ESBLs 産生菌の割合は 2010 年の 0%から 2014～2015 年には 10.7%まで増加したが，その後は 2018～2019 年が 10.7%，2021～2023 年が 9.6%と横ばいになっている[15,16]。2019～2020 年の呼吸器感染症での三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスでは，*K. pneumoniae* における ESBLs 産生菌の割合は 5.0%であった[17]。時系列では 2006 年に 2.7%であったのが 2014 年には 9.2%まで増加していたが，2016 年には 4.5%まで低下し，その後は横ばいであると考えられる[17]。

小児領域においても，成人と同様に ESBLs 産生菌の増加が認められており，世界的には CTX-M-15 が小児集団で優勢になりつつあるとされる[18,19]。一方，わが国の小児に特化した酵素群の分布に関する報告は乏しいが，CTX-M-9 が最も多かったとの報告がある[20]。

小児の ESBLs 産生菌感染症は，限られた抗菌薬の選択肢，治療失敗のリスク，薬物動態上の課題，感染伝播のリスクなど，特有の課題を伴い，入院期間の延長，合併症の頻発，死亡率の上昇と関連している[21]。特に基礎疾患を有する患者や長期入院患者において ESBLs 産生菌の定着が問題となるが，集団保育が保菌のリスク要因であるといった報告もあり，健康小児の保菌は家庭内感染，地域社会への感染伝播に寄与している可能性が示唆されている[22]。近年，小児尿路感染症における ESBLs 産生菌の割合は欧米で 5～15%，アジアでは 20%を超えるとの報告や，新生児集中治療室（NICU）におけるアウトブレイク事例などもあり，小児における ESBLs 産生菌の管理は依然として重要な課題である[23]。

3. 呼吸器感染症

Executive summary

- ESBLs 産生腸内細菌目細菌にはカルバペネム系薬が第 1 選択薬とされてきたが，CMZ，TAZ/CTLZ，AVI/CAZ も選択肢となり得る。
- CMZ は ESBLs によって分解されにくい特徴を有しており，非重症例を中心に ESBLs 産生腸内細菌目細菌による肺炎に使用可能である（現在，血流感染症を対象とした MEPM との介入比較試験が行われている）。
- TAZ/CTLZ および AVI/CAZ は，ESBLs 産生腸内細菌目細菌による肺炎に使用可能である（ESBLs 産生腸内細菌目細菌を含む院内肺炎において MEPM に対し非劣性が示されている）。
- TAZ/PIPC は，ESBLs 産生菌による尿路感染および血流感染において MEPM より死亡率が高いことが示されている（ただし，重症例を除いた症例に有効である可能性があり現在介入試験が実施中である）。TAZ による阻害を受けない β–ラクタマーゼ（OXA-1 など）の共産生によって，TAZ/PIPC の有効性が変化することが示唆されている。
- REL/IPM/CS および CFDC は，ESBLs 産生腸内細菌目細菌による各種感染症に効果を示すことが期待されるが，わが国ではカルバペネム耐性菌による感染症に使用が限定される。

①成人での治療（図 1）

これまでに実施された RCT の結果に準じると，カルバペネム系薬が第 1 選択薬となる。CTRX 耐性の *E. coli* および *K. pneumoniae* による尿路または血流感染患者 391 名を対象とした，TAZ/PIPC 1 回 4.5 g・6 時間ごとと MEPM 1 回 1 g・8 時間ごとの比較試験の結果がその主な根拠となっている（MERINO 試験）[24]。主要評価項目である 30 日死亡率は TAZ/PIPC 群で 12.3%，MEPM 群で 3.7%であり，TAZ/PIPC の MEPM への非劣性が証明されなかった。肺炎など血流感染以外の集団を対象にした比較試験結果は得られておらず，呼吸器感染症に対してもこの結果に準じることが原則とされる。なお，IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では ertapenem も同時に推奨されているがわが国では未承認である[25]。

一方で，カルバペネム系薬の汎用によるカルバペネム耐性菌の誘導が懸念される。そのため，ESBLs 産生腸内細菌目細菌におけるカルバペネム系薬の代替となる抗菌薬の有効性の検証が急務となっている[26]。その候補として，TAZ/PIPC のほかに CMZ，TAZ/CTLZ，AVI/CAZ が検討されている。これらは配合される β–ラクタマーゼ阻害薬の ESBLs に対する効果，または ESBLs に安定なセファマイシン系薬の特徴に期待するものである。ESBLs 産生腸内細菌目細菌による各種感染症を対象とした RCT としては，先述した血流感染症における TAZ/PIPC と MEPM の比較（MERINO 試験[24]）以外に，血流感染のうち重篤例を除いた TAZ/PIPC と MEPM の比較（PeterPen 試験[27]）および

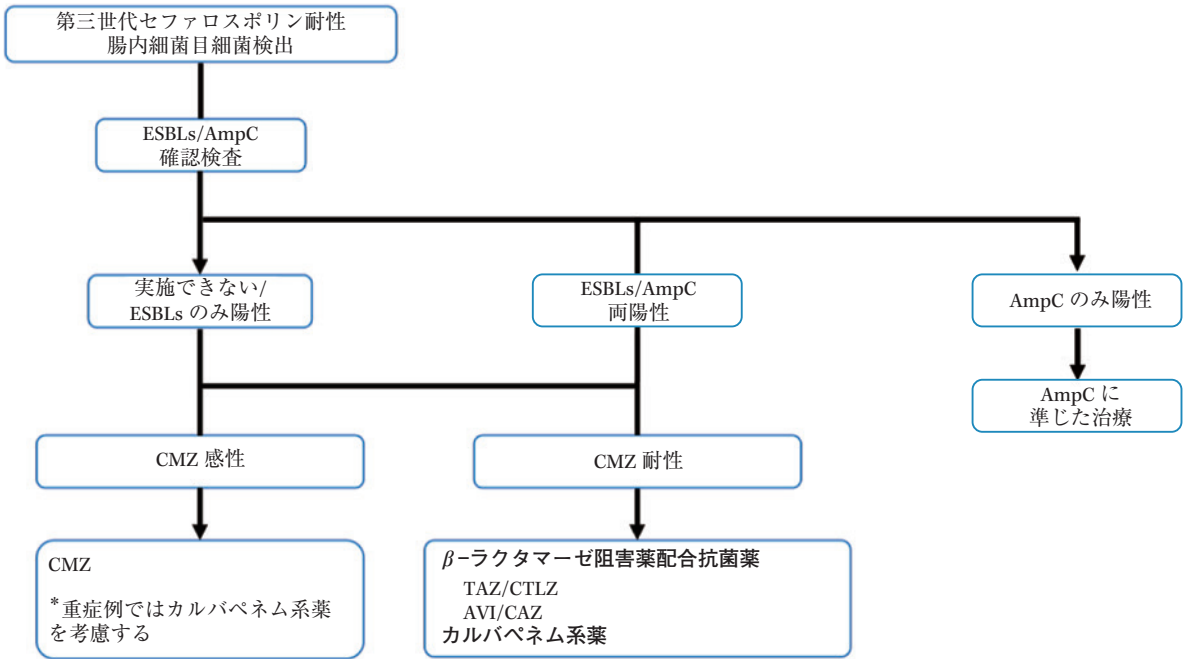


図 1.　ESBLs 産生腸内細菌目細菌による呼吸器感染症治療薬選択のフローチャート

CMZ と MEPM の比較（CEFMEC 試験[28]）が 2024 年 12 月現在実施されている。ESBLs 産生腸内細菌目細菌による血流感染症を対象にした TAZ/CTLZ と MEPM の比較試験（MERINO-3 試験[29]）が開始されたものの，薬剤の供給問題と COVID-19 パンデミックの影響により 2022 年に中止されている。ESBLs 産生腸内細菌目細菌を含むものの菌種を限定しない院内肺炎の治療においては，TAZ/CTLZ は MEPM に非劣性が証明されている（ASPECT-NP 試験[30]）。AVI/CAZ においても ESBLs 産生腸内細菌目細菌に限定した集団ではないものの，尿路感染や腹腔内感染を対象にした比較試験（REPRISE 試験[31]）や院内肺炎を対象にした比較試験（REPROVE 試験[32]）が終了している（詳細は後述）。すなわち，カルバペネム系薬以外にこれらの新規薬剤の効果が期待される。

IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では，いくつかの観察研究の結果をもとに初期治療への良好な反応が確認された後の経口薬へのステップダウンを提案している[25]。具体的には，ST 合剤やフルオロキノロン系薬は高いバイオアベイラビリティがあることから，これらの薬剤に感受性があり，患者の血行動態が安定している，感染源がコントロールされている，腸管からの吸収不全が懸念されない場合には，ESBLs 産生腸内細菌目細菌の感染症に対し，経口薬へのステップダウンを考慮する必要があると記述されている。ただし，この提案は血流感染症や呼吸器感染症といった感染臓器を限定しているものではなく，十分なエビデンスに基づいていないことに加え，高い耐性率を示していることに留意する必要がある。

②小児での治療

小児の呼吸器感染症，とくに下気道感染症において，ESBLs 産生菌は一般には主要な原因菌とはされない。健常児における市中肺炎の原因微生物としてはウイルスが圧倒的に多く，そのほかでは *Streptococcus pneumoniae*，マイコプラズマなどが一般的であり，ESBLs 産生菌の検出頻度はきわめて低い[33]。しかしながら，気道に構造的異常や慢性疾患を有する小児，あるいは長期入院・抗菌薬曝露歴を有する小児では，ESBLs 産生菌による下気道への定着および感染のリスクが増加することが知られている[18,19]。特に，気管切開下に管理されている患児や神経筋疾患に伴う気道クリアランス障害を有する小児では，反復する下気道感染の過程で ESBLs 産生菌が常在化することがあり，気管支肺炎や慢性呼吸器感染症の再燃例で同菌が検出される例がある。ただし，このような背景を有する患児では，気道分泌物からのグラム陰性桿菌の検出が必ずしも感染を意味するとは限らず，定着との鑑別が困難である。治療の適応を判断するにあたっては，臨床症状や画像所見，炎症反応の推移を総合的に評価する必要がある。

成人の研究に追従する形で，小児においても尿路感染症などの非重症例を中心にカルバペネム系薬の温存を試みる戦略が検討されているが[34~36]，小児の呼吸器感染症に限定したそれら代替薬の使用経験や薬剤投与量に関するエビデンスは乏しいのが現状である。また，成人では ESBLs 産生菌に対する経口治療薬として重要な選択肢となりうるフルオロキノロン系薬も，小児では関節軟骨への毒性懸念から原則として使用が制限されている。わが国を含む多くの国

において，小児に対するフルオロキノロン系薬の使用は生命にかかわる感染症，またはほかに有効な選択肢がない場合に限定して慎重に行うべきとされており[37]，ESBLs 感染症に対する長期的・経口維持療法の選択肢が限られる一因となっている。このような背景から，現時点ではカルバペネム系薬が第 1 選択とされることが多い。

ESBLs 産生菌による呼吸器感染症は，小児では基礎疾患や医療的ケアが関与する症例に多くみられるが，臨床的には重症化や治療難渋を来すことがある。小児における耐性菌の影響を最小限に抑えるためには，適切な感染対策および抗菌薬使用の最適化が不可欠である。わが国における小児呼吸器感染症に関連した ESBLs 産生菌の疫学データは未だ限られており，今後は症例の集積に基づいた病態解析と，抗菌薬選択に関するガイドラインの整備が強く望まれる。

③Question

Question 1. ESBLs 産生腸内細菌目細菌に対する TAZ/PIPC の使用について

TAZ/PIPC は，*in vitro* で ESBLs 産生腸内細菌目細菌に効果を示す。しかし，IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では，β–ラクタマーゼ阻害薬としての TAZ の効果について，以下の 4 つの理由で懸念されている[25]。(1) TAZ/PIPC の MIC は ESBLs などの β–ラクタマーゼ産生下では不正確あるいは再現性が低く，感受性が高いと示されてもその真実は不明である。(2) 臨床データではないが，膿瘍を形成するような菌量の多い病態では，MEPM に比較して TAZ/PIPC のほうが有意に再増悪することが示されている。(3) TAZ は ESBLs や AmpC の発現量によっては β–ラクタマーゼによって効果が減弱する場合がある。ただしこれには，TAZ/PIPC の配合比が 1：8 であるのに対し，TAZ/CTLZ の配合比は 1：2 であり，前者では TAZ の用量が少ないことが影響している可能性がある。(4) TAZ/PIPC の腸内細菌目細菌におけるブレイクポイントは PIPC の PK/PD に基づいているため，MIC 測定時の固定された TAZ 濃度（4 μg/mL）が ESBLs 産生下で PIPC の効果にどのように影響するのか検証されていない。さらに，2022 年に CLSI は腸内細菌目細菌における TAZ/PIPC のブレイクポイントを低く設定した（MIC が 4/8 μg/mL 以下で感性，4/16 μg/mL で濃度依存性の感性）。しかし，MERINO 試験では分離菌の 94％が感性の定義を満たしていないものの，多くの症例が良好な転帰となっている[24]。すなわち，TAZ/PIPC の薬剤感受性と臨床効果が相関しない可能性が示唆されている。

既述のように，MERINO 試験では尿路感染および血流感染を呈した患者において，TAZ/PIPC 群は MEPM 群よりも 30 日死亡率が高い結果であった（3.7％ vs 12.3％）[24]。そのため，各治療指針では ESBLs 産生腸内細菌目細菌における血流感染に対し TAZ/PIPC の使用を原則推奨していない[25, 38]。しかし，サブグループ解析によると，血流感染よりも尿路感染において MEPM 群の優位性が減弱する可能性が示されている（リスク比として，血流感染で 14.1％であるのに対し尿路感染では 3.7％）。そのため，敗血症性ショックなどの重症例を除いた血流感染症例を対象にした TAZ/PIPC と MEPM の比較試験が現在行われている（PeterPen 試験[27]）。さらに，MERINO 試験で分離された株の 67.6％は TAZ/PIPC に偽感性を示す（TAZ による阻害を受けない）β–ラクタマーゼ：OXA-1 を産生することが後に示された[39]。そのため，非感性菌（TAZ/PIPC MIC：＞16 μg/mL，MEPM MIC：＞1 μg/mL CLSI あるいは＞2 μg/mL　EUCAST）を除いた症例を対象に追加解析を行うと，30 日死亡率は両群間において有意差がみられない結果となった（TAZ/PIPC 群で 13/134，9.7％ vs MEPM 群で 6/149，4.0％）。したがって，ESBLs 産生腸内細菌目細菌において OXA-1 の共産生が低い地域では，MEPM の代替として TAZ/PIPC を考慮できる。また，OXA-1 の共産生は ESBLs の型と関連する可能性が調査されている。特に，米国で多い CTX-M-15（CTX-M-1 group）に OXA-1 の共産生が多くみられるとする報告がある[7, 40]。わが国では ESBLs 全体では CTX-M-27（CTX-M-9 group）が多くを占めるものの，直近の報告では菌種別でみると *E. coli* の 26.0％，*K. pneumoniae* の 45.1％を CTX-M-15 が占めていた[5]。そのため，ESBLs 産生腸内細菌目細菌感染症に対する TAZ/PIPC の使用にあたっては，OXA-1 の共産生の割合を考慮して検討する必要がある。

ただし，これらの臨床試験は尿路感染あるいは血流感染を対象に実施されたものであり，肺炎症例においては検証されておらず，pathogen-based 試験の対象にも含まれていない。そのため，IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では，尿路や血流感染以外の ESBLs 産生腸内細菌目細菌による感染症に TAZ/PIPC の使用は推奨していない。しかし，前述したような終了した臨床試験結果および今後発表される比較試験の結果によっては，カルバペネム系薬の代替として使用できる可能性が残されている。

Question 2. ESBLs 産生腸内細菌目細菌に対する CMZ の使用について

セファマイシン系薬は ESBLs によって分解されにくい特徴を有しており，わが国においては注射剤である CMZ が使用可能である。そのため，ESBLs 産生腸内細菌目細菌による各種感染症におけるカルバペネム系薬の代替として，CMZ が注目されている。IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 でも紹介されているように，ESBLs 産生腸内細菌目細菌による尿路や血流感染症を対象に，セファマイシン系薬とカルバペネム系薬の臨床効果を比較した観察研究がわが国発のものも含めてこれまでに複数報告されている[25]。その多くは両群間で効果に有意差がなかっ

たとしている一方で，一部はセファマイシン系薬が劣性であったと報告している。ESBLs 産生腸内細菌目細菌による肺炎においては，カルバペネム系薬に対し CMZ を含めた代替抗菌薬は臨床的治癒に差がなかったことが示されている[41]。ただし，これらはいずれも観察研究であるために選択および評価バイアスが非常に大きく，さらには適切な投与方法などについても検討する必要がある。現在，わが国では ESBLs 産生腸内細菌目細菌による血流感染症を対象とし，CMZ とカルバペネム系薬の比較試験が行われている[28]。IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では，セファマイシン系薬は十分なデータが揃うまでは推奨しないとしている[25]。

Question 3. ESBLs 産生腸内細菌目細菌に対する新規 β–ラクタム・β–ラクタマーゼ阻害薬の使用について（TAZ/CTLZ，AVI/CAZ）

これらの薬剤は ESBLs 産生腸内細菌目細菌への効果が想定されるため，同菌による各種感染症におけるカルバペネム系薬の代替，もしくはカルバペネム系薬耐性例における候補薬として注目されている。IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では，これらの新規薬剤は ESBLs 産生腸内細菌目細菌に有効であるものの，カルバペネム系薬に耐性となった際に使用することを提案している[25]。しかし，ここでもカルバペネム系薬の使用が増加することで，カルバペネム系薬への耐性を誘導することが懸念される。必ずしもカルバペネム系薬を優先させるものではなく，肺炎症例における *Pseudomonas aeruginosa* などの混合感染，あるいはカルバペネム系薬を含む各種抗菌薬の薬剤感受性を勘案したうえで，薬剤選択を検討する必要がある。

TAZ/CTLZ は TAZ/PIPC より薬剤中の TAZ の配合割合が多いことも影響し，CTLZ の MIC は PIPC より低い傾向にある[42]。さらに，CTLZ は CTX-M-15 に対し TAZ の存在によらず PIPC より加水分解を受けにくいことも示されている[43, 44]。肺炎症例については原因菌を限定しない院内肺炎を対象とした試験において，28 日死亡が MEPM 群で 25.3%（92/364），TAZ/CTLZ 群で 24.0%（87/362）と，MEPM に対し TAZ/CTLZ の非劣性が示された（ASPECT-NP 試験[30]）。この試験における ESBLs 産生腸内細菌目細菌の割合は，TAZ/CTLZ 群で 21%，MEPM 群で 29%であった。この群間においても，28 日死亡，臨床的治癒，細菌学的効果は同等であることが示されている。なお，TAZ/CTLZ の薬剤感受性は *E. coli* のほうが *K. pneumoniae* より良好なことも示唆されており[45]，ESBLs 産生腸内細菌目細菌の種類により臨床的反応性が異なる可能性がある。その後，ESBLs 産生腸内細菌目細菌による血流感染に対する TAZ/CTLZ と MEPM の比較試験が開始されたが，薬剤供給や COVID-19 パンデミックの影響を受けて 2022 年 5 月に中止となっている（MERINO-3 試験[29]）。

新規 β–ラクタマーゼ阻害薬である AVI は，ESBLs に結合しその作用を阻害することで，CAZ の加水分解を防ぐ効果がある。CAZ 耐性腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* による尿路感染または腹腔内感染症を対象とし，AVI/CAZ と最適治療の RCT が行われている（REPRISE 試験[31]）。CAZ 耐性腸内細菌目細菌が対象の約 90%を占めており，最適治療の 90%以上は MEPM によって治療された群であった。その結果，主要評価項目である臨床的反応性において両群間に差はなく，有害事象においても有意差を認めなかった。菌種を限定しない肺炎症例に対しては，879 名の院内肺炎を対象に MEPM に対する AVI/CAZ の非劣性試験が行われている（REPROVE 試験[32]）。第三世代セファロスポリン系薬に耐性を示した症例が 100 例含まれており，実際に *K. pneumoniae* の 29.9%（46/154），*E. coli* の 29.8%（14/47）に ESBLs 産生が確認されている[46]。サブグループにおける各抗菌薬投与群の有効性は記述されていない。ほかの統合解析においても，107 名と比較的少数ながら人工呼吸器関連肺炎を含めた院内肺炎例における AVI/CAZ の有効性が示されている[47]。

Question 4. ESBLs 産生腸内細菌目細菌に対するその他の抗菌薬（CFPM，フルオロキノロン系薬，REL/IPM/CS，CFDC）

IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では，ESBLs 産生腸内細菌目細菌による複雑性尿路感染・腎盂腎炎や尿路以外の感染症において，たとえ感性であっても CFPM を推奨していない[25]。そもそも ESBLs が CFPM を不活化することに加え，仮に感性を示したとしてもその正確性や再現性が乏しいことが指摘されている。そのため，ESBLs 産生腸内細菌目細菌に限定した CFPM とカルバペネム系薬との介入比較試験は行われていない。菌種を限定しない院内肺炎に対する CFPM（1 回 2 g・8 時間ごと）と IPM/CS（1 回 500 mg・6 時間ごと）のランダム化試験では，ESBLs 産生腸内細菌目細菌を検出した症例として，CFPM 群で 13 人中 4 人，IPM/CS 群で 10 人中 0 人が臨床的に無効であることが示された[48]。このことから，ESBLs 産生腸内細菌目細菌による肺炎症例において CFPM は推奨されない。フルオロキノロン系薬は，既述のように ESBLs を産生する *E. coli* において高率に耐性を示す可能性がある。尿路感染における LVFX の有効性[49]，尿路または血流感染においてカルバペネム系薬と比較した試験[50]が報告されているものの十分な有効性は示されていない。REL/IPM/CS および CFDC は，ESBLs 産生腸内細菌目細菌による各種感染症に効果を示すことが期待されるが，わが国ではカルバペネム耐性菌による感染症に使用が限定される。ESBLs 産生腸内細菌目細菌に対し，これらの薬剤を安易に使用することは控える必要がある。

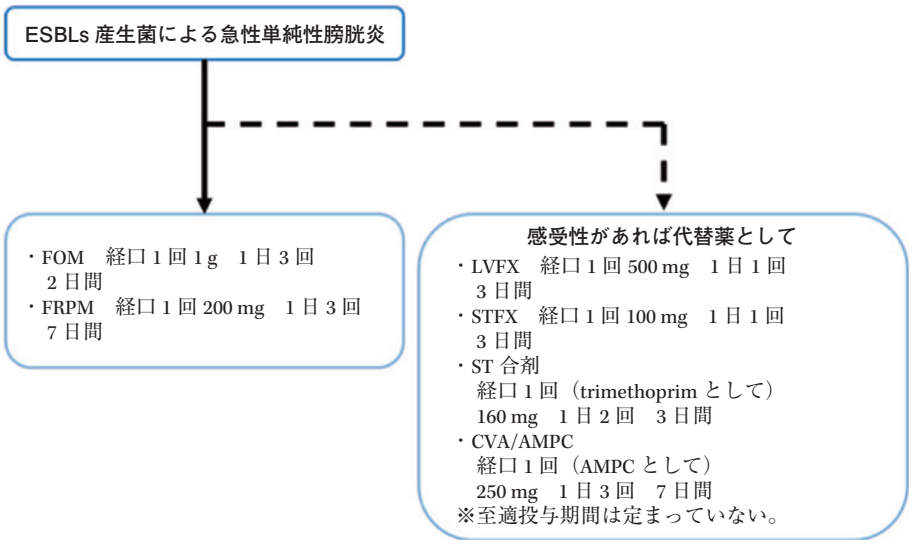


図 2.　ESBLs 産生腸内細菌目細菌による急性単純性膀胱炎の治療

4. 尿路感染症

Executive summary

・急性単純性膀胱炎に対しては FOM，FRPM，感受性があればフルオロキノロン系薬や ST 合剤の投与を検討する。そのほかの候補としては，CVA/AMPC が挙げられる。
・急性腎盂腎炎および複雑性尿路感染症に対してはカルバペネム系薬が第 1 選択薬であるが，全身状態を加味して代替薬を検討する。具体的には TAZ/PIPC，セファマイシン系薬，TAZ/CTLZ の投与を検討する。そのほかの候補としては，FOM，アミノグリコシド系薬，感受性があればフルオロキノロン系薬や ST 合剤が挙げられる。
・尿流に鬱滞を伴う場合，ドレナージを行うことで代替薬の有効性が高まることが期待される。そのため，積極的なドレナージが重要である。

①成人での治療（図 2，3）

ESBLs 産生菌に対する標準治療はカルバペネム系薬である。ST 合剤やフルオロキノロン系薬も感受性があれば，第 1 選択薬になりうる。しかし，ESBLs 産生にかかわる遺伝子を有する菌は，しばしば，それらの抗菌薬に対する耐性遺伝子も保有し，多剤耐性傾向にある。そのため，感受性結果にて ST 合剤やフルオロキノロン系薬に感受性を認めた場合でも，細菌叢内にはすでに耐性菌が存在し，治療中に選択されて顕性化しうるということも念頭に置く必要がある。

カルバペネム系薬の適正投与方法であるが，PK/PD 理論より，血中の濃度が MIC を上回っている時間（time above MIC：TAM）が重要である。そのため，1 回の投与時間を 1 時間から 1 時間半程度にし，投与回数を多くすべきである。しかし，カルバペネム系薬においても，変異阻止濃度（mutation prevention concentration：MPC）が報告されている[51]。これは MIC よりも高い濃度で，耐性菌出現を予防する濃度のことである。そのため，腎機能に応じた投与可能な最大量を投与することを推奨する（例：尿路感染症を有する腎機能正常患者に対して，MEPM 1 回 1 g を 1 日 3 回投与）。

また，カルバペネム系薬の過剰使用は CRE 出現のリスク因子となる。そのため，代替薬を適切に使用する必要がある。具体的には，ESBLs 産生菌による急性単純性膀胱炎に対しては FOM，FRPM，感受性があればフルオロキノロン系薬や ST 合剤を検討する。また，ESBLs 産生菌による急性腎盂腎炎および複雑性尿路感染症に対しては TAZ/PIPC，セファマイシン系薬，TAZ/CTLZ，FOM，アミノグリコシド系薬，感受性があればフルオロキノロン系薬や ST 合剤を検討する。しかし，標準治療はカルバペネム系薬であり，菌血症や敗血症，気腫性腎盂腎炎，尿路閉塞を伴う腎盂腎炎などの重症感染症[52]に対しては，その使用を制限するものではない。

②小児での治療

カルバペネム系薬は，小児における ESBLs 産生細菌感染症の治療においても，依然としてゴールドスタンダードとされている[19]。一方で，成人と同様に CRE の出現を抑制する目的から，尿路感染症などの非重症例を中心にカルバペ

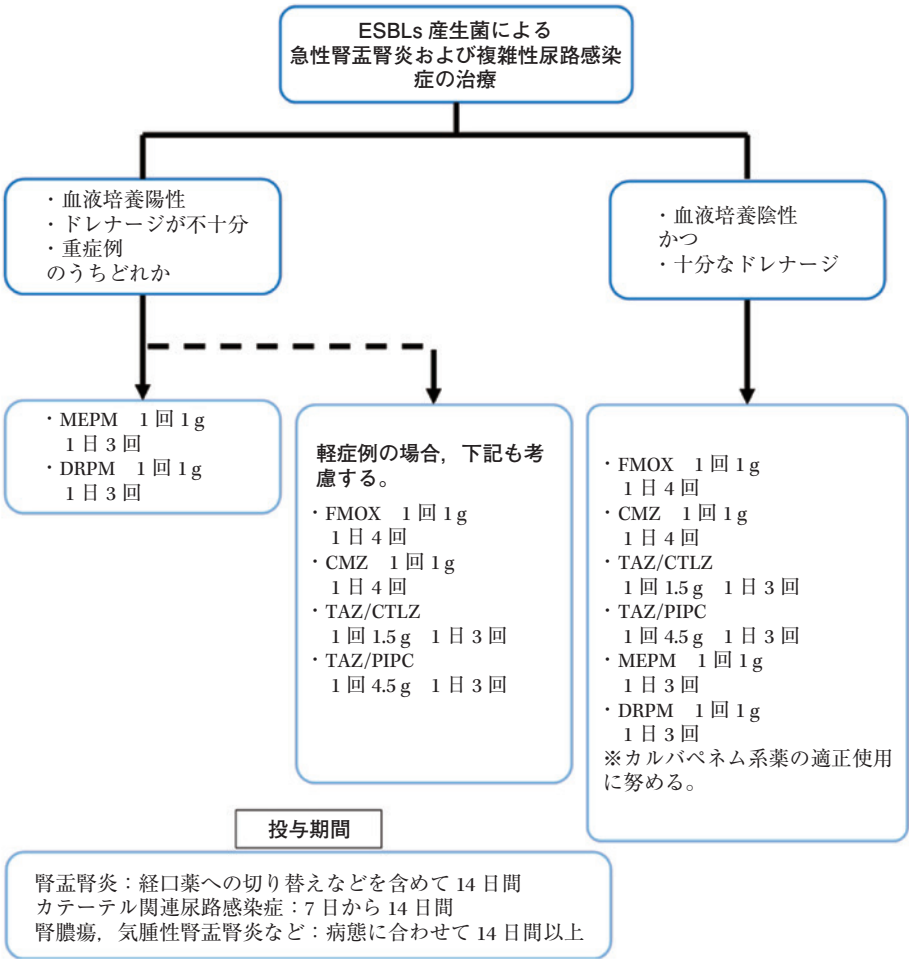


図 3.　ESBLs 産生腸内細菌目細菌による急性腎盂腎炎および複雑性尿路感染症の治療

ネム系薬の温存を検討する選択肢も考慮されている[34~36]。非カルバペネム系薬に関しては，後述の IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 の推奨内容[25]が，小児にも一部適用される場合もあるが，例えば骨関節への有害事象の観点からフルオロキノロン系薬を小児に処方する際には注意を要する[53]。また小児における経口 FOM の使用経験は小児および青年の膀胱炎に単回投与を用いた数件の研究に限られている[54]。

カルバペネム代替薬の非劣性に関する研究の多くは成人を対象としており，小児に特化したエビデンスは未だ乏しいのが現状である。そのため，より厳密な比較研究が蓄積されるまでは，侵襲性 ESBLs 感染症の治療に対してはカルバペネム系薬の使用が推奨される。実際の治療にあたっては，小児感染症専門医と相談のうえ，個々の症例に応じて慎重に治療方針を決定することが望ましい。

③Question

Question 1.　ESBLs 産生菌による急性単純性膀胱炎の治療は？

JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023 では ESBLs 産生菌による膀胱炎に対して FOM 経口 1 回 1 g　1 日 3 回　2 日間および FRPM 経口 1 回 200 mg　1 日 3 回　7 日間が推奨されている（表 1）。

FOM の経口投与は，ESBLs 産生 *E. coli* による急性単純性膀胱炎に対しては有効性が報告されている[55]。2018 年時のわが国での急性単純性膀胱炎のサーベイランスにおける ESBLs 産生 *E. coli* の感受性率は 95.7％であった[56]。また，*K. pneumoniae* およびそのほかのグラム陰性菌に対しては FOM 耐性にかかわる *fosA* 遺伝子などを有することが多く，臨床的失敗につながる可能性があり，積極的な使用は推奨されていない[57, 58]。また，FOM のわが国での内服薬製剤はホスホマイシンカルシウム水和物であるが，海外ではホスホマイシントロメタミン塩が使用されている。ホスホマイシントロメタミン塩に比べ，ホスホマイシンカルシウム水和物は血中および尿中濃度が低い，すなわちバイオアベイラビリティが低い傾向があるので注意が必要である[59]。

FRPM は ESBLs に不活化されにくく，安定的に抗菌薬作用を示し，感受性が保たれている場合が多い。サーベイ

表 1. ESBLs 産生菌による急性単純性膀胱炎に対する抗菌薬

抗菌薬	用法・用量・投与期間
FOM	経口 1 回 1 g　1 日 3 回　2 日間
FRPM	経口 1 回 200 mg　1 日 3 回　7 日間

ランスにおいても，ESBLs 産生 *E. coli* の 98.4%に感受性があったと報告されている[56]。臨床的に有効であったという症例が報告されているが[60]，再燃時にも ESBLs 産生菌が分離される傾向があるので，注意が必要である。

そのほかの薬剤として，IDSA は，ST 合剤は感受性があれば ESBLs 産生菌による急性単純性膀胱炎の治療に，有効な選択肢であることを示している[25, 61]。その根拠としては，薬剤感受性試験にて感受性が証明されていれば，ST 合剤は尿中濃度が適切かつ持続的に維持されており，臨床試験結果，および臨床経験に基づいたものとしている。しかし，日本人においては皮疹などの合併症が比較的多い傾向にあり，さらに耐性化傾向にあるので注意が必要である。

カルバペネム系薬や，感受性があればフルオロキノロン系薬である CPFX や LVFX は ESBLs 産生菌による急性単純性膀胱炎に有効な薬剤となりうるが[62, 63]，ほかの有効な選択肢がある場合には，抗菌薬の適正使用の観点から推奨されない。また，サーベイランスにおいて，*E. coli* のフルオロキノロン耐性率は 15.4%であるが，ESBLs 産生株に限ると，60.4%と耐性傾向にあった[56]。フルオロキノロン耐性菌自体，増加傾向にあるので過剰使用には注意が必要である。

また，ESBLs 産生 *E. coli* は尿路上皮内に寄生（intracellular bacterial communities：IBCs）し，薬剤耐性化することが知られている。これらの菌に対しては細胞内移行が良好である，ST 合剤や STFX が有効とされている[64]。CPFX や LVFX と比較し STFX の MIC は低い傾向にあり，フルオロキノロン耐性菌においても STFX に感受性を示す株も存在する[65]。FOM が無効であった ESBLs 産生 *E. coli* による無症候細菌尿に対して STFX が有効である可能性も示唆されている[66]。尿路操作を伴う泌尿器科手術前など，除菌が必要な場合は考慮してよい。

アミノグリコシド系薬の単回投与も選択肢の一つである。アミノグリコシド系薬は，ほぼ腎経路で排泄されるため，単回投与は有効であるとされている[67]。しかし，臨床試験データは不十分なため注意が必要である。

CVA/AMPC の積極的な使用は，IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では推奨されていない[25]。*In vitro* では CVA が ESBLs に対して有効であるというデータが示されているが，臨床的有効性には結びつかない可能性がある[62]。しかし，比較的少数（CVA/AMPC 投与群が 26 例に対して標準治療群が 33 例）を対象としているが，カルバペネム系薬と比較し，臨床的治療失敗は 19.2%対 30.3%（p＝0.332）と同等であると報告されている[68]。また，ESCMID のガイドラインでは[69]，軽症の尿路感染症に対しては考慮してよいとされている。そのため，耐性または毒性によりほかの代替の抗菌薬を使用できない場合や静脈内投与を避けたいという状況においては，潜在的な感染再発リスクの増加について十分な説明をしたうえで投与する。

Question 2. ESBLs 産生菌による急性腎盂腎炎および複雑性尿路感染症の治療は？

ESBLs 産生菌は多剤耐性である傾向があり，ST 合剤やフルオロキノロン系薬が使用できない場合も多い。そのため，特に重症患者においては，標準治療薬であるカルバペネム系薬が第 1 選択薬である[24]。しかし，抗菌薬適正使用の観点から重症化リスクを有する患者以外では，可能な限り，カルバペネム系薬以外の選択肢も考慮するべきである。そのため，ESBLs 産生菌による感染症に対して後述する代替薬を考慮すべきである（表 2）。IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では，ST 合剤や CPFX，LVFX などのフルオロキノロン系薬の使用が推奨されている[25]。膀胱炎と同様，尿中濃度が適切かつ持続的に維持され，臨床試験結果，および臨床経験に基づくものとしている。カルバペネム系薬の使用が開始され，ST 合剤やフルオロキノロン系薬に感受性がある場合は，患者の重症度を慎重に検討しつつ，カルバペネム系薬を温存する目的で，これらの抗菌薬への切り替えを考慮してよい。

STFX については，血液培養陰性症例に対してカルバペネム系薬である ertapenem と STFX の比較が報告されている。17 例ずつと少数であるが，臨床的有効率は同等（94.1%対 100%）であったと報告されている[70]。

Question 3. TAZ/PIPC，セファマイシン系薬，オキサセフェム系薬，TAZ/CTLZ，FOM，アミノグリコシド系薬は，カルバペネム系薬の代替薬になりうるか？

前述のごとく，カルバペネム系薬を優先的に投与すべき状態の患者以外への投与は十分に検討されるべきである。臨床研究および薬剤感受性の観点より，代替薬として TAZ/PIPC，セファマイシン系薬，オキサセフェム系薬，TAZ/CTLZ，FOM，アミノグリコシド系薬が挙げられる。

TAZ/PIPC は，薬剤感受性試験においてしばしば ESBLs 産生菌に対して感受性を示し，尿路感染症においては，カルバペネム系薬と同等の効果を示す報告が散見される[71, 72]。その機序は，TAZ が ESBLs の働きを阻害することであ

表 2. ESBLs 産生菌による急性腎盂腎炎もしくは複雑性尿路感染症に対する抗菌薬

抗菌薬	用法・用量
FMOX	1 回 1 g　1 日 4 回
CMZ	1 回 1 g　1 日 4 回
TAZ/CTLZ	1 回 1.5 g　1 日 3 回
TAZ/PIPC	1 回 4.5 g　1 日 3 回
MEPM	1 回 1 g　1 日 3 回
DRPM	1 回 1 g　1 日 3 回
投与期間	
腎盂腎炎	経口薬への切り替えなどを含めて 14 日間
カテーテル関連尿路感染症	7 日から 14 日間
腎膿瘍，気腫性腎盂腎炎など	病態に合わせて 14 日間以上

る。しかし，TAZ が有効的に β–ラクタマーゼ阻害薬として機能しない場合があることに注意が必要である。その理由として第一に，ESBLs 産生菌は多様な薬剤耐性にかかわる遺伝子を有することがあり，OXA-1 や AmpC のようなほかの β–ラクタマーゼが存在する場合，または ESBLs 産生が亢進されている状況下では TAZ/PIPC の薬剤感受性結果と臨床的有効性が乖離することがある[73,74]。第二に，膿瘍腔内など細菌量が多い状況下において，有効性が低下する現象（inoculum effect）が報告されている[75]。CTRX 非感性の *E. coli* または *K. pneumoniae*（後に 87% が ESBLs 遺伝子を有することが確認された）による菌血症を有する患者 391 人を対象に MEPM と TAZ/PIPC の比較試験が行われた。尿路由来の ESBLs 産生菌による血流感染症患者 231 人のサブグループでの解析では，TAZ/PIPC 群のほうが，死亡率が高い（3%対 7%）傾向を認めたが，統計学的有意差は認められなかった[24]。

これらの結果から，IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では，経験的治療として TAZ/PIPC を開始し，後に ESBLs 産生菌と同定された急性腎盂腎炎および複雑性尿路感染症において，臨床的改善を認めていれば，十分注意したうえで，TAZ/PIPC を継続してもよいとしている[25]。また，TAZ/PIPC はペニシリン系薬であり，回腸導管造設後の有熱性尿路感染症などにおいて *Enterococcus faecalis* などグラム陽性球菌が関与している症例に対しても検討する。

セファマイシン系薬の CMZ やオキサセフェム系薬の FMOX は，ESBLs の不活化作用に対して安定的であり，薬剤感受性試験においても感受性を示す[76]。ESBLs 産生菌による感染症（主に尿路結石または尿路由来の血流感染症）患者の臨床転帰を，セファマイシン系薬とカルバペネム系薬で比較した観察研究において，臨床的な転帰に差がなかったとする報告が散見される[76~79]。しかし，*K. pneumoniae* 血流感染症患者 57 人を対象とした検討で，14 日後の死亡率はセファマイシン系薬投与群で 55%，カルバペネム系薬投与群で 39% であった。さらには，380 人の *E. coli* および *K. pneumoniae* 血流感染症患者を対象とした試験における 30 日死亡率は，FMOX 投与群で 29%，カルバペネム系薬投与群で 13% と FMOX の効果は限定的であるとの報告もある。しかし，これらは観察研究が中心である。また，わが国の医療機関の診療データベースを用いた研究では，FMOX による治療を受けた尿路感染症患者は，CMZ を使用した患者と比較して，入院期間が短く，腎不全などの有害事象の発生頻度も低かったと報告されている[80]。

TAZ/CTLZ は抗 *P. aeruginosa* 活性をもつセフェム系薬である CTLZ に TAZ を付加した薬剤であり，ESBLs 産生菌に対する有効性が期待されている。その要因として TAZ/PIPC との比較において，CTLZ の MIC は TAZ の添加により PIPC の MIC よりも数倍低くなり，CTLZ は PIPC と比較して，一般的な ESBLs 酵素（CTX-M-15 など）による加水分解に対する安定性が高いため，CTLZ は PIPC よりも TAZ への依存度が低いとされている。また，製剤として CTLZ と TAZ の比率（2：1）は，PIPC と TAZ の比率（8：1）に比べて，TAZ の濃度が高いことも挙げられる。このことにより，TAZ の血中濃度が高く維持され，ESBLs 過剰産生に対しても比較的対応できると考えられている。しかし，新規薬剤であり，カルバペネム系薬と同様に，抗菌薬適正使用に努めるべき薬剤に位置づけられる。

FOM に関しては，尿路感染症の患者を対象とし，FOM の静脈内投与と TAZ/PIPC の有効性を比較した研究におけるセファロスポリン耐性または ESBLs 産生菌が原因菌であった患者のサブグループにおいて，FOM と TAZ/PIPC との間に臨床的または微生物学的治癒における有意差は認められなかった[81]。しかし，FOM は前述のようにわが国において経口薬はホスホマイシンカルシウム水和物を使用しており，バイオアベイラビリティが低いとされているので，経口 FOM に置き換えることについての十分なエビデンスはない。FOM は，感受性試験の結果などから，ほかに選択肢が限られる状況において十分注意して使用すべきである。

アミノグリコシド系薬は腎盂腎炎や複雑性尿路感染症に対する代替薬となりうる。効果は期待できるが，腎毒性や

聴神経障害のリスクがあるため，注意が必要である。薬剤感受性試験の結果にて感受性があれば，ESBLs 産生菌による尿路感染症の治療に有効である可能性がある[82]。アミノグリコシド系薬は，腎皮質での活性持続時間が長く，1 日 1 回投与が PK/PD 理論的に理想であることを考慮し[83]，実臨床においては外来治療時や点滴治療薬から経口抗菌薬へスイッチする時に併用療法として使用される。また，わが国における保険適用の最大投与可能量は治療において十分ではない可能性があることに留意が必要である。

Question 4. そのほかの代替薬になりうる抗菌薬は？

AVI/CAZ，REL/IPM/CS も ESBLs 産生菌に対する感受性を有しているため[83]，治療薬の候補に挙げられる。特に AVI/CAZ においては，ESBLs および AmpC 産生菌による感染性に対して最適治療と比較して臨床的，細菌学的効果が同等であったと報告されている[47]。カルバペネム系薬の使用量を減らすという観点では代替薬となりうるが，これらの抗菌薬は多剤耐性 *P. aeruginosa* や CRE をターゲットとした抗菌薬である。そのため，ESBLs 産生菌に対する積極的な使用は推奨されない。

Question 5. 抗菌薬のみで治療ができるのか？

尿路感染症治療において，抗菌薬選択と同様に，尿閉であれば尿道カテーテル，上部尿路であれば尿管ステントや腎瘻といったドレナージも重要である。特に尿路閉塞を伴う急性腎盂腎炎において，十分なドレナージが確保されれば，初期治療において不適切な抗菌薬を選択した場合でも，重症化を回避しうる可能性がある。また，ESBLs 産生菌による尿路感染症に対してドレナージを行うことで，腎機能の改善などによって尿中の抗菌薬濃度を上昇させ代替薬の有効性が高まることが期待される。これにより，結果的にカルバペネム系薬使用量の減少に寄与することになり，抗菌薬適正使用に貢献できる。そのため，尿流の鬱滞を伴う場合には積極的なドレナージが重要である。

5. 腹腔内感染症

Executive summary

- 腹腔内感染症の治療では，抗菌薬治療だけでなく，適切なソースコントロールを行うことが重要である。ソースコントロールの効果が良好であれば抗菌薬の使用量を減らすことが可能であり，ソースコントロールの効果と抗菌薬治療の担う役割を考慮して治療選択をすることが重要である。
- カルバペネム系薬が第 1 選択薬であるが，耐性菌対策として，セファマイシン系薬，オキサセフェム系薬，または TAZ/PIPC の使用も検討すべきである。特に適切なソースコントロールが行われている場合，軽症から中等症の患者においては，カルバペネム系薬を温存することが可能と考えられる。
- 経口抗菌薬は，FOM，ST 合剤，フルオロキノロン系薬などが考慮されるが，近年耐性化が報告されており，感受性の確認が必須である。感受性があり，臨床的な改善，消化管機能が保たれているなどの条件を満たす場合には，治療の選択肢となる。

①成人での治療（図 4）

ESBLs 産生菌による腹腔内感染症に対する治療薬は，カルバペネム系薬が第 1 選択となる。ただし，AMR 対策としての抗菌薬適正使用の観点から，症例ごとにソースコントロールの効果も考慮して，セファマイシン系薬（CMZ など）やオキサセフェム系薬（FMOX），TAZ/PIPC の使用が可能かを検討する。

腹腔内感染症の治療では，抗菌薬治療だけでなく，適切なソースコントロールを行うことが重要であり[84]，ソースコントロールの効果が良好であれば抗菌薬の使用量を減らすことが可能である[85]。したがって，ソースコントロールの効果と抗菌薬治療の担う役割を考慮して治療選択をすることが重要である。

ESBLs 産生菌による腹腔内感染症のみを対象として，カルバペネム系薬との非劣性を検証した RCT はほとんどない。TAZ/PIPC，TAZ/CTLZ，AVI/CAZ については血流感染症の原因として腹腔内感染症が考えられる症例を含むものや，対象症例の一部に腹腔内感染症を含むものの結果を参考にする必要がある[24, 31, 47, 86~90]。CFDC については，尿路感染と呼吸器関連感染症の RCT のみが報告されている[91, 92]。また，CMZ や FMOX については，検証的な RCT が行われていない。

TAZ/PIPC の MEPM に対する非劣性を検証した MERINO 試験では，菌血症を対象としており，感染源は過半数が尿路感染症であるが，62/379 例（16.3%）で腹腔内感染症が原因となる症例が含まれている。30 日死亡率は TAZ/PIPC 群で 23/187 例（12.3%），MEPM 群で 7/191 例（3.7%）で非劣性が示されなかった（risk difference，8.6%［1-sided 97.5%CI，$-\infty$ to 14.5%］；$P = .90$ for noninferiority）ことから[24]，標準治療を TAZ/PIPC とすることは困難である。一方で，本試験では，TAZ/PIPC の MIC：＞16 μg/mL となった症例が予後を悪化させる因子であり，これらの症例は OXA-1 型 β–ラクタマーゼをもったものが多かったことから，OXA-1 を産生する ESBLs 産生菌が少ない

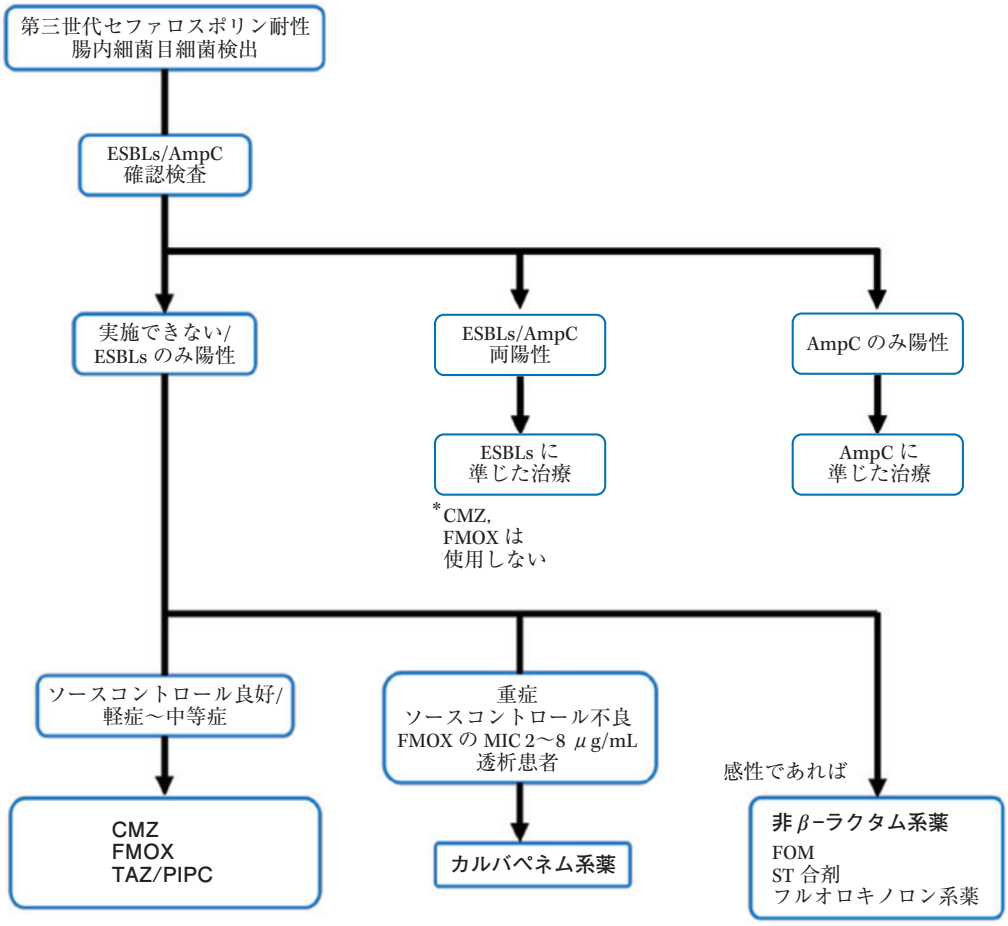


図 4.　ESBLs 産生腸内細菌目細菌における腹腔内感染症治療薬選択のフローチャート

地域では，TAZ/PIPC を使用した場合のリスクが下がるとする追加解析が報告されている[39]。わが国からも，菌血症が対象だが，原因の 45%が腹腔内感染である対象において，OXA-1 産生菌の頻度が低ければ，TAZ/PIPC が有効と考えられるとする報告がある[93]。わが国では，疫学に記載があるように，ESBLs と同時に OXA-1 をもつ割合は *E. coli* で 11.2%，*K. pneumoniae* で 17.8%であり[5]，無視はできない頻度ではあるが，ソースコントロールの効果や治療経過を評価しながら抗菌薬を選択できる状況であれば，TAZ/PIPC を治療選択肢とすることは可能と考えられる。

TAZ/CTLZ については，ESBLs 産生菌を含む多剤耐性グラム陰性桿菌感染症において，MEPM に対する非劣性を検証した試験が行われている。ASPECT-cIAI 試験では，ESBLs 産生菌による症例を 58/806 例（7.2%）含んだ複雑性腹腔内感染症で TAZ/CTLZ＋MNZ は MEPM に非劣性であることが示された[86]。また，ASPECT-cIAI と cUTI の 2 つの試験における ESBLs 産生菌 159 名を統合解析した結果でも TAZ/CTLZ の非劣性が示された[87]。そのほか，中国でも 32/176 例（18.2%）の ESBLs 産生菌を含む患者において TAZ/CTLZ＋MNZ は MEPM に非劣性であることが示された[88]。現在のところ，同じ TAZ の合剤であるが，TAZ/PIPC の MERINO 試験[24]のような懸念すべき報告はない。これについては実験系ではあるが，TAZ は CTLZ と組み合わせることで PIPC よりも CTX-M-15 産生の *E. coli* により低い MIC を示すことが報告されており[43,44]，有効性を示す根拠となっている可能性がある。一方で，TAZ/CTLZ は AmpC 産生による多剤耐性グラム陰性桿菌にも有効であることから，ESBLs 以外の β-ラクタマーゼ産生菌に対する治療選択肢として温存する必要性も考えなくてはならない。

AVI/CAZ については，CAZ 耐性菌による感染症において MEPM に対する非劣性試験が行われている。CAZ 耐性の細菌感染症で 21/333 例（6.3%）の腹腔内感染症患者を含む RCT や[31]，CAZ 耐性の腸内細菌目細菌感染症で 106/823 例（12.9%）の腹腔内感染症患者を含む RCT で[89]，AVI/CAZ の MEPM に対する非劣性が示されている。また，尿路感染症と腹腔内感染症における RCT から ESBLs 産生菌が原因の患者についてメタ解析を行った結果からも，AVI/CAZ のカルバペネム系薬に対する非劣性が示されている[90]。さらに，RCT から，2 つ以上の β-ラクタマーゼを産生する細菌が原因となっている患者の統合解析を行った結果からも，231/813 例（28.4%）が腹腔内感染症患者であり，

AVI/CAZ のカルバペネム系薬に対する非劣性が示された[47]。一方で，AVI/CAZ は，ESBLs 以外にも，AmpC，KPC，OXA-48 などの β-ラクタマーゼによる多剤耐性菌にも有効であることから，多剤耐性グラム陰性桿菌に対する治療選択肢として有用な薬剤であり，温存する必要性が高い薬剤と考えられる。

CFDC については，腹腔内感染症患者を含む検証的な RCT は行われていない。多剤耐性菌による尿路感染症のみを対象としたものでは，ESBLs 産生菌による感染症患者が CFDC 群に 70/300 例（23.3%），IPM/CS 群に 36/148 例（24.3%）含まれる試験において，CFDC が IPM/CS に非劣性であることを示したランダム化 II 相試験がある[91]。また，呼吸器関連感染症患者において，CFDC 群 69/145 例で腸内細菌目細菌が検出され，うち 36 人が ESBLs 産生菌，MEPM 群 67/147 例で腸内細菌目細菌が検出され，うち 25 人が ESBLs 産生菌であるような対象患者の RCT で CFDC の MEPM に対する非劣性が示されている[92]。現時点では，CFDC は腹腔内感染症に対する有効性に関する十分なデータはなく，また，ESBLs 以外にも，AmpC，KPC，OXA-48，MBL などの β-ラクタマーゼによる多剤耐性菌やそのほかの機序による多剤耐性 *P. aeruginosa* などにも有効な治療薬であることから，温存する必要性が非常に高い薬剤と考えられる。

セファマイシン系薬・オキサセフェム系薬については検証的な RCT は行われておらず，後方視的研究が主である[76~79, 94~100]。これらのうち，2 件はオキサセフェム系薬の予後が悪かったとする報告であり，透析患者を対象とした研究で FMOX がカルバペネム系薬より予後が悪いとする報告と[94]，腹腔内感染症症例を約 16% 含む菌血症患者において FMOX がカルバペネム系薬より予後が悪く，特に FMOX の MIC：2~8 μg/mL の症例で多かったとする報告がある[96]。残りの 9 件では，カルバペネム系薬との間に有効性に差がなかったとしており，4 件はわが国からの報告で，尿路感染症に対する CMZ の有効性の報告[78]，菌血症に対する CMZ の有効性の報告[100]，29/104 例で腹腔内感染症症例を含んだ菌血症症例で CMZ・FMOX で死亡率に差がなかったとする報告[76]，尿路感染症を対象とし，ESBLs の内訳が CTX-M-27 47.6%，M-15 24.2%，M-14 20.2% であるような症例において傾向スコア解析で有意な差がなかったとする報告がある[99]。後方視的研究であるため患者の選択バイアスが大きいが，日常臨床で適切に症例選択を行ってセファマイシン系薬・オキサセフェム系薬を使用した結果，予後に差がなかったともいえる。カルバペネム系薬の使用量が増えることによる薬剤耐性菌の選択圧を上げるデメリットを考慮すると，わが国において症例を選択してセファマイシン系薬・オキサセフェム系薬を使うことを検討してもよい。

②小児での治療

小児の腹腔内感染症における ESBLs 産生菌の割合は，地域や施設によりばらつきがある。欧州の小児患者を対象とした 2008~2010 年の SMART 研究では，腹腔内感染症から分離された菌株のうち，*E. coli* の約 6%，*K. pneumoniae* の約 38.9% が ESBLs 産生株であったと報告されている[101]。小児における ESBLs 産生菌による腹腔内感染症の頻度は成人と比較して高くはないものの，特定の臨床状況では重要な病原体となる。たとえば，長期入院，抗菌薬曝露歴を有する医療依存度の高い患児のほか，胆道奇形，腸回転異常，Hirschsprung 病などの先天性消化管疾患の術後などに，医原性，解剖学的背景により，腸管内に定着した ESBLs 産生菌が感染源となりうる。

腹腔内感染症に ESBLs 産生菌の関与が疑われる場合には，経験的治療としてカルバペネム系薬が選択される。例として，新生児集中治療室（neonatal intensive care unit：NICU）における壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis：NEC）では，初期治療の遅れが生命予後に直結し，培養結果を待つ時間的猶予もないことから，経験的治療としてカルバペネム系薬を使用せざるをえない場合がある。大規模コホート研究で，ESBLs 産生菌保菌児における NEC の発症率は対照群より高かったものの，臨床的に重要なステージ（IIa 以上）との関連は統計的に有意ではなかったとの報告もあり[102]，NEC に対する経験的治療において ESBLs 産生菌をルーチンにカバーすることは推奨されていないが，標準的レジメン（ABPC，GM，および MNZ または CLDM）は ESBLs 産生菌に無効であることには留意が必要である。

また，小児の穿孔性虫垂炎や腹腔内膿瘍に対しては，一般的に β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬が広く使用されているが，ESBLs 産生菌が原因の場合には無効となる可能性があり，その場合にはカルバペネム系薬への変更が求められる。また成人と同様，抗菌薬治療と並行して，腹腔内膿瘍に対する外科的ドレナージの適応を適切に判断することが重要である。さらに，小児では経口抗菌薬への切り替えが難しい症例も多く，静脈内投与の期間が長期化する傾向にある点も臨床的課題となる。

耐性菌対策の観点からは，すべての腹腔内感染においてカルバペネム系薬を第 1 選択とすることは避けるべきであり，リスク評価に基づいた抗菌薬選択が求められる。現在，小児の ESBLs 産生菌による腹腔内感染症の診療においては，明確な治療ガイドラインが存在せず，各施設の経験や成人のエビデンスに依存する部分が大きい。小児を対象とした疫学調査および治療指針の整備が望まれる。

③Question

Question 1. 重症度によって抗菌薬の選択は変わるのか？

重症患者においてはカルバペネム系薬の使用が推奨される。軽症から中等症の標的治療においては，ソースコントロールの効果も考慮して，広域抗菌薬を温存する観点から，治療効果を評価しながらセファマイシン系薬・オキサセフェム系薬や TAZ/PIPC の使用を検討する。

ESBLs 産生菌による腹腔内感染症治療に関して重症度に応じた治療選択を検討した検証的な研究は見当たらない。そこで，ESBLs 産生菌による腹腔内感染症に対する標的治療においては，さまざまな要素を考慮して治療薬を選択することが必要となる。通常，感受性のある抗菌薬の中で，患者の状態・臓器移行性・アレルギー・腎機能などを考慮したうえで，抗菌薬適正使用の観点から薬剤耐性菌を誘導しにくい狭域な抗菌薬から優先して選択する。同時に，腹腔内感染症の治療では，抗菌薬治療だけでなく，適切なソースコントロールを行うことも重要であり[84]，ソースコントロールの効果も抗菌薬選択の要素になると考えられる。ESBLs 産生菌治療においては，感受性を示す抗菌薬であっても TAZ/PIPC は MEPM より予後が悪いとする RCT の報告があり[24]，現状ではカルバペネム系薬による治療がもっとも信頼性が高い。しかし，IPM/CS のわずか 1〜3 日間の投与でも IPM/CS 耐性グラム陰性桿菌の保菌リスクが 5.9 倍になるとする報告があるように[5, 40, 103, 104]，有効性と同時にリスクも考慮した使用が必要である。β–ラクタマーゼの遺伝子型の地域性や[5, 40, 103, 104]，わが国からの後方視的研究の結果報告を考慮すると[76, 78, 99, 100]，セファマイシン系薬・オキサセフェム系薬や TAZ/PIPC も選択肢となるが，これらの薬剤を使い分ける基準で確固たるものはない。したがって，ソースコントロールの効果も合わせて重症度を評価して使い分けることが一つの方法になると考えられる。

Question 2. セファマイシン系薬やオキサセフェム系薬はどのような症例で適応となるか？

FMOX の MIC が 2〜8 μg/mL の ESBLs 産生菌が原因の症例と透析患者を除く，軽症から中等症の症例で適応を考慮する。

Q. 1 から，軽症〜中等症の症例でセファマイシン系薬やオキサセフェム系薬の使用が考慮できる。ただし，海外からの後方視的研究の報告であるが，透析患者において FMOX を使用した場合と[94]，FMOX の MIC が 2〜8 μg/mL の ESBLs 産生菌が原因菌であった場合にカルバペネム系薬より予後が悪かったとの報告があることから[96]，これらの場合では注意が必要である。ESBLs 産生菌に対する腎機能に応じた抗菌薬の投与量・投与間隔については，わが国からの報告がある。CMZ では，クレアチニンクリアランス（Ccr）（mL/min）≦30，31〜59，≧60，それぞれについて 1 回 1 g・12 時間ごと，1 回 1 g・8 時間ごと，1 回 1 g・6 時間ごとを，FMOX では，Ccr（mL/min）≦10，10〜50，≧50，それぞれについて 1 回 1 g・24 時間ごと，1 回 1 g・8 or 12 時間ごと，1 回 1 g・6 時間ごとを推奨するものや[105]，モノグラムから，体重 60 kg，Alb 25 g/L，Ccr 60 mL/min では，1 回 2 g・6 時間ごと（1〜3 時間での投与）を推奨するものがある[106]。

Question 3. カルバペネムスペアリングは可能か？

ソースコントロールの効果を確認しながら，軽症〜中等症の症例でセファマイシン系薬やオキサセフェム系薬，TAZ/PIPC の使用を考慮することでカルバペネムスペアリングが可能である。

Q. 1，Q. 2 より，ESBLs 産生菌による腹腔内感染症においては，カルバペネム系薬の使用量が増えることによる薬剤耐性菌の選択圧を上げるデメリットを考慮すると[107]，カルバペネムスペアリングは重要な課題である。したがって，TAZ/PIPC は MEPM より予後が悪いとする RCT の報告はあるが[24]，ソースコントロールの効果や重症度，β–ラクタマーゼの遺伝子型の地域性[5, 40, 103, 104]，わが国からの後方視的研究の結果報告[76, 78, 99, 100]を考慮して症例を選択し，セファマイシン系薬やオキサセフェム系薬や TAZ/PIPC を使用することでカルバペネムスペアリングが可能である。一方，TAZ/CTLZ，AVI/CAZ，CFDC は，非カルバペネム系薬であるが，ESBLs 以外の β–ラクタマーゼ産生菌に対する治療選択肢として温存することがより重要と考えられる。

Question 4. 推奨される経口抗菌薬は？

ソースコントロールの効果を確認し，FOM，ST 合剤，フルオロキノロン系薬などが考慮できるが，近年耐性化が報告されており，感受性を確認することが必要である。

ESBLs 産生菌による腹腔内感染症に対する経口抗菌薬の治療効果を検討した報告は多くはない。5/42 例が腹腔内感染症由来の ESBLs 産生菌による菌血症症例で，25 例が ST 合剤で，9 例が CPFX で治療を行い，カルバペネム系薬に比して死亡率は増加しなかった報告があるが[108]，そのほかは ESBLs 産生菌による尿路感染症に対して FOM で治療を行い傾向スコア分析で ertapenem 群に対して 30 日時点での合併症の増加がみられなかったとする報告[109]や，尿路感染症において FOM の静注から経口へのスイッチで標準治療薬に対する非劣性が示されなかった報告[110]など尿路感染によるものが多い[111]。一方で，FOM はわが国と海外で製剤が異なることに注意が必要である。わが国の内服薬製剤は，ホスホマイシンカルシウム水和物，欧米の製剤はホスホマイシントロメタミン塩であり，バイオアベイラビリ

ティはそれぞれ12%と40%，尿中への排泄率はそれぞれ9～18%と30～60%と大きく異なること[112]を前提に海外の研究報告をわが国に外挿することが必要である。

2000～2009年に収集された検体のデータからは，FOMのESBLs産生菌に対する感受性は，*E. coli*で93%，*K. pneumoniae*で83%であった[113]。一方，日本化学療法学会による2020年4月から2021年3月に収集された検体のサーベイランスデータでは，ESBLs産生菌の抗菌薬感受性をみると，ST，CPFX，LVFXの感受性は，*E. coli*で53.3%，20.3%，19.7%，*K. pneumoniae*で0%，50.0%，50.0%となっている[114]。以上から，腹腔内感染症においては，ソースコントロールの効果も評価し，(a) 静注抗菌薬で臨床的に改善がえられている（経口抗菌薬で初期治療が行われて臨床的に改善がえられている場合は継続が可能），(b) 感染源の診断がついている，(c) 経口抗菌薬の感受性が確認できている，(d) 消化管機能に問題がない，とする条件を満たした場合に[115]，FOM，ST合剤，フルオロキノロン系薬などの使用が考慮できる。

II. AmpC β–ラクタマーゼ産生菌

Executive summary

- AmpC β–ラクタマーゼは，クラスCのβ–ラクタマーゼであり，ペニシリン系薬およびセファロスポリン系薬を分解する。染色体上に存在する*ampC*遺伝子は通常は低発現だが，抗菌薬刺激で過剰産生（誘導耐性）が起こる。また，主に非誘導耐性であるプラスミド性*ampC*遺伝子の拡散が問題となっている。
- 薬剤感受性試験において，第三世代セファロスポリン系薬およびセファマイシン系薬に耐性を示し，第四世代セファロスポリン系薬に感性およびsusceptible dose dependent（SDD）（4～8 μg/mL）を示す場合にAmpC β–ラクタマーゼ過剰産生を疑う。
- CFPMのMICが2 μg/mL以下の場合は，CFPMが第1選択薬であり，SDD領域ではカルバペネム系薬投与を考慮する。ただし，カルバペネム系薬は，カルバペネム耐性菌増加を防ぐために慎重に使用する。
- TAZ/PIPC，TAZ/CTLZ，AVI/CAZなどのβ–ラクタマーゼ阻害薬配合抗菌薬，フルオロキノロン系薬，ST合剤，アミノグリコシド系薬などの非β–ラクタム系薬も治療の選択肢となる。
- いずれの薬剤も，薬剤感受性試験の結果を確認し，患者の病態・重症度に応じて適切に選択することが重要である。

1. 耐性機序，疫学

AmpC β–ラクタマーゼは，Ambler分類においてクラスCに分類され，活性部位にセリン残基を有する酵素である。この酵素はペニシリン系薬やセファロスポリン系薬を効率よく分解するため，セファロスポリナーゼとも呼ばれる。また，β–ラクタマーゼとしての活性があるだけでなく，ペプチドグリカン代謝や細胞壁のリモデリングに関与していることが示されている[116]。*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*などの腸内細菌目細菌や*P. aeruginosa*などのブドウ糖非発酵菌では，染色体上に*ampC*遺伝子が存在している[117]。これらの細菌では通常，染色体上の*ampC*遺伝子は非常に低いレベルに発現が抑制されている。しかし，β–ラクタム系薬によって細胞壁分解産物が蓄積すると*ampC*遺伝子の制御機構に変化が起こり，AmpC β–ラクタマーゼを過剰に産生するようになる[118]。このような現象は「誘導耐性」と呼ばれ，抗菌薬の刺激がなくなるとAmpC β–ラクタマーゼの産生は再び抑制される。*E. coli*は染色体上に*ampC*遺伝子を保有するがそれを十分量発現させる機構はない。しかし，CEZの負荷により*E. coli*の染色体性AmpC β–ラクタマーゼが過剰発現することが報告されている[119]。また，*ampC*遺伝子のプロモーターとアテニュエーターに変異が起こると，β–ラクタム系薬の刺激がなくてもAmpCが過剰に産生されるようになる「非誘導耐性」が生じることもある[120]。染色体性AmpC β–ラクタマーゼは特定の菌種に限定されているが，染色体上の*ampC*遺伝子がプラスミドに取り込まれたプラスミド性AmpC β–ラクタマーゼが発見されて以降，*E. coli*，*K. oxytoca*，*K. pneumoniae*，*Salmonella* spp.，*Proteus mirabilis*などの腸内細菌目細菌での拡散が問題となっている[118, 121, 122]。プラスミド上の*ampC*遺伝子は，一部の例外（DHA-1，DHA-2など）を除いて，β–ラクタマーゼ系薬による誘導なしで常に発現している非誘導耐性である[123]。

耐性機構の多様性およびルーチン検査で検出が困難であることから，AmpC β–ラクタマーゼの疫学は十分に解明されていない。染色体性AmpC β–ラクタマーゼを対象とした欧州での検討では，菌種により違いがあるが，4.8%（*S. marcescens*）～32.1%（*K. aerogenes*）がAmpC β–ラクタマーゼ過剰産生を示していて，ESBLs産生菌より割合が高かった[124]。わが国ではJANISなどの各種サーベイランスにおいて，AmpC β–ラクタマーゼ産生菌はESBLs産生菌とともに第三世代セファロスポリン耐性としてまとめて集計されている。わが国での第三世代セファロスポリン耐性の*E. coli*と*K. pneumoniae*およびMEPMのMIC：0.25 μg/mL以上の腸内細菌目細菌を対象とした遺伝子解析では，解析対象となった菌株の19.3%が*ampC*遺伝子を保有しており，そのうち53%が染色体性と考えられた[5]。また，同研

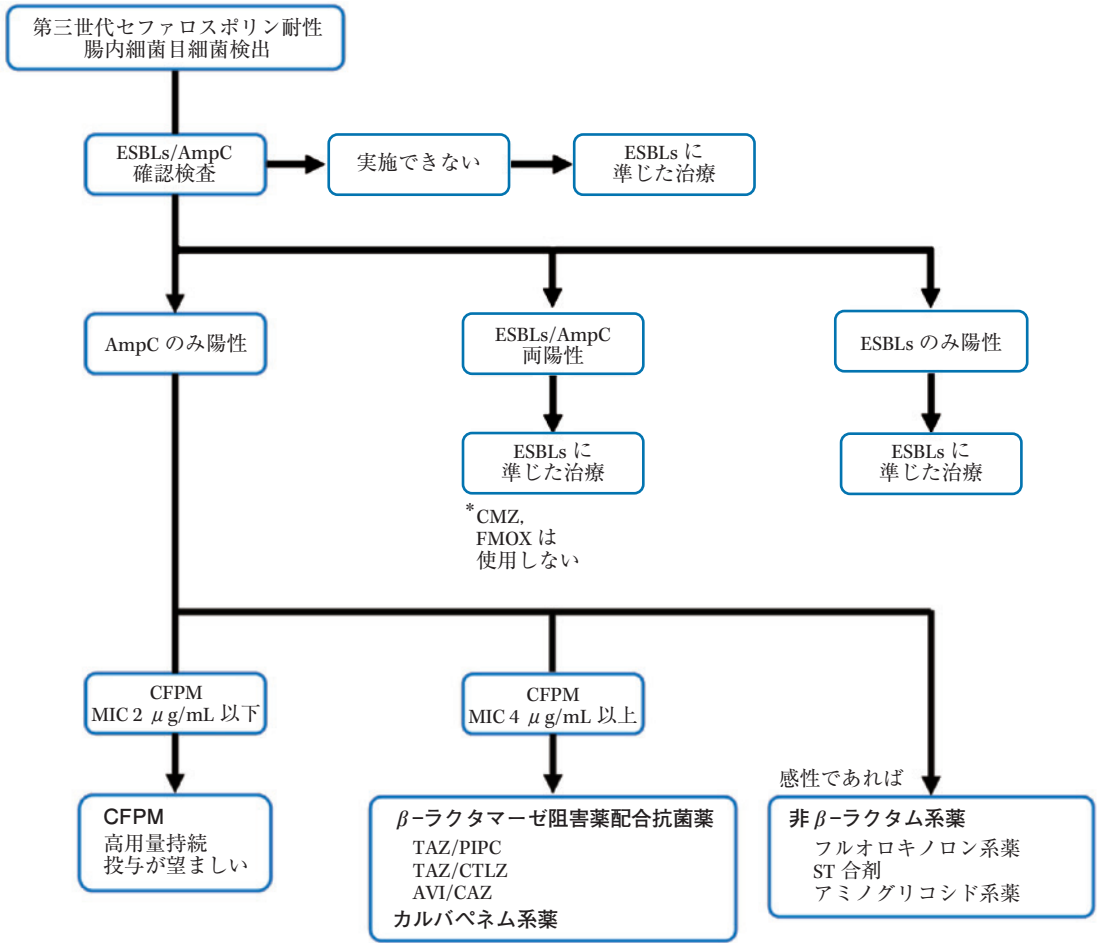


図 5.　AmpC β-ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌における治療薬選択のフローチャート

究の *E. coli* と *K. pneumoniae* の解析結果から，わが国における主要なプラスミド性 AmpC β-ラクタマーゼは CMY-2 と DHA-1 であることが明らかとなっている[5]。

2. 成人での治療（図 5）

前述したように *ampC* 遺伝子を保有する菌であっても，すべての菌株が AmpC β-ラクタマーゼを過剰産生するわけではなく，菌種によってその割合は異なる[5, 124]。また，産生する菌種も多岐にわたり，検出のために確立された手法・体制がない。そのため，IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 および「抗微生物薬適正使用の手引き　第三版」（厚生労働省 2023 年 11 月 16 日発行）では，AmpC β-ラクタマーゼを産生する可能性がある腸内細菌目細菌に対する経験的治療での抗菌薬の選択が提案されている[13, 25]。本ガイダンスでは，経験的治療ではなく，AmpC β-ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌（AmpC-E）が同定された場合（Q. 1）の標的治療について述べる。なお，ブドウ糖非発酵菌については，該当項目を参考に治療薬の選択を行う。

①β-ラクタム系薬

AmpC β-ラクタマーゼ存在下においても，CFPM およびカルバペネム系薬は単剤で良好な薬剤感受性を示す[125]。CFPM とカルバペネム系薬を比較した RCT はないが，AmpC β-ラクタマーゼ過剰産生が確認された *Enterobacter* spp.，*Serratia* spp.，*Citrobacter* spp. による感染症の観察研究では，CFPM 治療群と MEPM 治療群に 30 日死亡率および入院期間で有意な差は認められなかった[126]。血流感染症の観察研究の多変量解析で，院内死亡率には有意な差がなく，入院期間が CFPM 治療群で有意に短かったことが報告されている[127]。染色体性 AmpC-E による血流感染症についてのメタ解析では，CFPM がカルバペネム系薬よりも 30 日死亡率が低かったと報告されている[128]。これらの結果と CRE の増加が懸念される現状を鑑みて，AmpC-E ではカルバペネム系薬ではなく CFPM を使用することが望ましい。一方で，CFPM の MIC が 4〜8 μg/mL の SDD の場合は ESBLs を共産生する可能性が高く，CFPM で治療すると死亡率が高いことが台湾から報告されている[129]。IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では，米

国の最新の疫学調査で SDD 領域の MIC を示す AmpC-E で ESBLs 共産生菌の割合が低かったことから[130]，SDD 領域の MIC の場合は CFPM の高用量（2 g，8 時間ごと）かつ持続投与（3 時間以上で投与）で治療することが提案されている[25]。詳細は Q. 2 で述べるが，わが国では SDD 領域の MIC を示す AmpC-E での ESBLs 共産生について十分な疫学データがないため，現時点では CFPM は MIC で感性（2 μg/mL 以下）を示す場合に第 1 選択とすることを推奨する。カルバペネム系薬は，ESBLs を共産生する AmpC-E でも良好な薬剤感受性を示すことが報告されており[131～133]，そのような場合に標的治療として使用することを考慮する。

なお，CFDC も AmpC β–ラクタマーゼに安定かつ過剰産生を誘発しないと報告されているが[134]，この薬剤は CRE の治療薬として重要な薬剤であり，AmpC-E ではなく CRE に対して使用する。

＜成人での投与例＞

・CFPM の MIC：2 μg/mL 以下の場合
　CFPM 点滴静注 1 回 2 g・1 日 3 回
・CFPM の MIC：4 μg/mL 以上の場合
　MEPM 点滴静注 1 回 1 g・1 日 3 回
　IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5～1 g・1 日 2～4 回（添付文書最大 2 g/日）

②β–ラクタマーゼ阻害薬配合抗菌薬

わが国で従来から使用されている β–ラクタマーゼ阻害薬としては，CVA，SBT，TAZ がある。CVA は，AmpC β–ラクタマーゼを含むセファロスポリナーゼに対する阻害効果が低く[135]，AmpC β–ラクタマーゼ過剰産生を誘導することが報告されている[136]。SBT も AmpC β–ラクタマーゼの阻害効果が低く，かつ AmpC β–ラクタマーゼによって加水分解される[137]。そのため，これら 2 つの β–ラクタマーゼ阻害薬を AmpC-E の治療のために使用することは推奨されない。

TAZ は，CVA と SBT が阻害できない AmpC β–ラクタマーゼの一部で阻害活性を示す[138]。さらに，PIPC との配合薬である TAZ/PIPC では，過剰産生を比較的誘導しにくいと考えられている[25, 118, 139]。AmpC-E 血流感染症の標的治療の RCT においても，TAZ/PIPC は MEPM と比較して予後に違いはなかった[74]。しかし，同試験では微生物学的評価で治療失敗の割合が TAZ/PIPC で高かった[74]。さらに，TAZ/PIPC 治療群で予後が不良であった観察研究が複数あったことから，IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 において重症例では使用しないことが推奨されている。スペインからの報告では，AmpC β–ラクタマーゼ過剰産生腸内細菌目細菌での TAZ/PIPC の感性率が EUCAST v13.1 の基準で 22.1％と低かったことが報告されている[124]。わが国では，CMY-2 もしくは DHA-1 を保有する *E. coli* の TAZ/PIPC の感性率は 90％程度，DHA-1 保有 *K. pneumoniae* では 68.1％と報告されており，感受性は比較的良好であった[5]。しかし，その報告では *ampC* 遺伝子陽性の菌株が AmpC β–ラクタマーゼを過剰産生しているかは不明である。また，β–ラクタマーゼ産生量が多い場合には，TAZ/PIPC が分解されうる[118, 140]。そのため，AmpC-E の標的治療として TAZ/PIPC を使用する場合は，薬剤感受性試験の結果を確認して慎重に検討し，重症例では使用しない。

新規セファロスポリン系薬である CTLZ も TAZ との配合薬がある。CTLZ は *P. aeruginosa* をターゲットに開発されたセファロスポリン系薬である[141]。CTLZ は CAZ と比較して，*P. aeruginosa* における AmpC β–ラクタマーゼ過剰産生を誘導しにくく，かつ加水分解されにくい[142]。臨床的な効果についても，AmpC β–ラクタマーゼ産生を含む薬剤耐性 *P. aeruginosa* を対象とした多施設共同観察研究でその有効性が示されている[143]。AmpC-E に対する臨床的な有効性については，まだデータがなく，実施されている RCT の結果が待たれる[29]。AmpC β–ラクタマーゼ過剰産生腸内細菌目細菌での *in vitro* におけるデータはいくつかあり，欧州からの報告では感性率が 45.5～70.0％であった[124, 144]。わが国からの報告でも AmpC β–ラクタマーゼ過剰産生を示す *P. aeruginosa* での感性率は 100％であったのに対して，*E. cloacae* では 66.7％とやや低かった[145]。そのため，TAZ/CTLZ は，薬剤感受性試験の結果で感性であることを確認してから AmpC-E に使用することを推奨する。

近年，REL や AVI などの新規 β–ラクタマーゼ阻害薬の配合薬が使用可能になっている。REL は AmpC β–ラクタマーゼを含むクラス C β–ラクタマーゼの活性を阻害する[146]。REL は AmpC β–ラクタマーゼ存在下でも安定した活性を示す IPM との配合薬（REL/IPM/CS）が販売されているが，カルバペネム耐性菌をターゲットとした薬剤であり，カルバペネム非耐性の AmpC-E で標的治療として使用することは推奨されない。AVI も AmpC β–ラクタマーゼの活性を阻害し[147, 148]，AVI/CAZ は AmpC β–ラクタマーゼ過剰産生菌で 98.1％と高い感性率を示す[124]。また，検証した菌株数は少ないものの，わが国での臨床分離株でも AVI/CAZ の抗菌活性は良好であった[149]。臨床における効果としては，複雑性尿路感染症を対象とした第 3 相臨床試験で，AVI/CAZ は AmpC-E での臨床治癒率が DRPM と同じ 87.5％であった[150]。別の ESBLs 共産生菌を含む AmpC-E 複雑性尿路感染症の検討でも，臨床治癒率では AVI/CAZ が既存

薬を用いた最適治療群よりもやや低かったものの（80.0% vs 89.5%），微生物学的治癒率は逆に非常に高かった（80.0% vs 57.9%）[151]。これらの結果から，AmpC-E による尿路感染症での AVI/CAZ の使用は推奨される。一方で，複雑性腹腔内感染症の第 3 相臨床試験では，AVI/CAZ に MNZ を併用した場合の臨床治癒率は MEPM よりも低かったことが報告されている（75.0% vs 86.7%）[152]。また，血流感染症などの重症な病態における有効性は不明であり，さらなるデータの蓄積が必要である。また，頻度は不明であるが AVI/CAZ に高度耐性を示す AmpC-E も報告されているため注意が必要である[25]。

＜成人での投与例＞

・TAZ/CTLZ 点滴静注 1 回 3 g・1 日 3 回

・AVI/CAZ 点滴静注 1 回 2.5 g・1 日 3 回

・TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5 g・1 日 3〜4 回（中等症までの感染症）

③非 β–ラクタム系薬

AmpC β–ラクタマーゼは β–ラクタム系薬を分解する酵素であり，非 β–ラクタム系薬の活性は阻害しない。そのため，腸内細菌目細菌に感受性を有するフルオロキノロン系薬，ST 合剤，FOM，アミノグリコシド系薬，CL，TGC は使用できる可能性がある。

フルオロキノロン系薬と ST 合剤は注射薬だけでなく経口薬もあり，*E. coli* による腎盂腎炎で有効性を示している抗菌薬である[153, 154]。また，ESBLs 共産生の AmpC-E 菌血症のうち尿路感染症が原因である場合や臨床的に安定している患者でカルバペネム系薬の代替薬になることが示されている[108]。しかし，わが国で検出された *ampC* 遺伝子陽性 *E. coli* では，感性率が CPFX で 31.7〜41.3%，LVFX で 40.6〜62.8%，ST 合剤で 64.5〜69.5%と高くはない[5]。さらに，*ampC* 遺伝子陽性 *K. pneumoniae* では，感性率が CPFX で 6.6%，LVFX で 60.4%，ST 合剤で 17.6%と低い[5]。これらのことから，フルオロキノロン系薬と ST 合剤は，AmpC-E 尿路感染症において薬剤感受性を確認したうえで使用する。FOM については，AmpC-E に対して活性はあるものの，十分な臨床データがない[155]。わが国の AmpC-E における薬剤感受性も不明であり，現時点では FOM の使用は推奨しない。アミノグリコシド系薬は，腎障害などの重篤な有害事象を起こす可能性があり，IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 でも代替薬としての位置づけになっている[25]。わが国でのデータでは，*ampC* 遺伝子陽性 *E. coli* および *K. pneumoniae* で高い感性率を示している（91.2〜99.6%）[5]。そのため，アミノグリコシド系薬は AmpC-E に対して有効な治療薬であるが，治療期間や投与方法について慎重に検討したうえで使用することを推奨する。

CL は，わが国で検出された *ampC* 遺伝子陽性 *E. coli* および *K. pneumoniae* でかなり高い感性率を示すが[5]，CRE で使用される抗菌薬であり AmpC-E では使用しない。TGC も *E. coli* および *K. pneumoniae* では AmpC β–ラクタマーゼ産生株でも良好な感受性を示し[156]，マウスを用いた基礎的検討でもその有効性は示されている[157]。ただし，TGC の臨床的有効性についてのデータはなく，また CRE などほかの耐性機序でも使用される抗菌薬である。そのため，CL と同様に AmpC-E では使用しない。

＜成人での投与例＞

点滴静注

・LVFX 点滴静注 1 回 500 mg・1 日 1 回

・ST 合剤点滴静注 1 回（trimethoprim として）5 mg/kg・1 日 2〜4 回

・AMK 点滴静注 1 回 15 mg/kg・1 日 1 回

内服治療（尿路感染症）

・LVFX 経口 1 回 500 mg・1 日 1 回

・ST 合剤経口（trimethoprim として）160 mg・1 日 2 回

3. 小児での治療

小児における AmpC β–ラクタマーゼ産生菌に対する治療は成人に準ずるが，使用できる薬剤が限られることに留意する必要がある。

新規 β–ラクタム系薬である TAZ/CTLZ や AVI/CAZ などはわが国での小児適応はない。欧米からは小児においても安全に使用できたとする論文は散見される[158, 159]。しかしながら，安全性の面から MEPM や CZOP など小児適応があり，かつ感受性を有する抗菌薬を優先的に使用する。TAZ/PIPC に関しては成人と同様に AmpC β–ラクタマーゼ過剰産生の場合は分解されるため，基本的には治療薬とはしない。ただし，軽症で感受性を有する場合は考慮してもよい[160]。

非 β–ラクタム系薬では ST 合剤と CPFX が選択肢として挙げられる[160]。小児において AmpC β–ラクタマーゼ産生

菌治療を行う症例は重症症例であることが予想され，ST 合剤はバイオアベイラビリティが比較的良好ではあるが，内服で治療する場面は少ないと思われる。注射剤（バクトラミン：保険適応はニューモシスチス肺炎のみ）は溶解法が特有で水分投与量が多くなることに注意が必要である。また，アレルギー（薬疹）や血球減少などの有害事象に注意する。新生児期は核黄疸のリスクがあるため使用できない。CPFX は小児適応を有するフルオロキノロン系薬ではあるが，関節障害や成長障害などの有害事象はあるため，極力使用は避ける。

まとめると，小児においては MEPM あるいは CZOP を第 1 選択とし，β–ラクタムアレルギーなどのやむをえない理由がある場合は ST 合剤あるいは CPFX を選択する。抗菌薬併用療法に関しては小児に特化したエビデンスのある論文はない。重症かつ難治な症例に対してのみ考慮される。

＜小児での投与例＞

・MEPM 1 回 20〜40 mg/kg 1 日 3 回（最大投与量 1 回 1 g）
・CZOP 1 回 50 mg/kg 1 日 3 回（最大投与量 1 回 2 g）
・TAZ/PIPC 1 回 112.5 mg/kg 1 日 3 回（最大投与量 1 回 4.5 g）
・ST 合剤 trimethoprim として 1 回 5 mg/kg 1 日 3 回
・CPFX 1 回 10 mg/kg 1 日 3 回

4. Question

Question 1. AmpC β–ラクタマーゼ産生菌をどのように同定するのか？

薬剤感受性試験で，第三世代セファロスポリン系薬およびセファマイシン系薬に耐性を示し，第四世代セファロスポリン系薬が感性および SDD を示す場合に AmpC β–ラクタマーゼ産生を疑う。ただし，抗菌薬刺激による AmpC β–ラクタマーゼ過剰産生の誘導もあるため，当初は第三世代セファロスポリン系薬に感性を示していたのが，抗菌薬治療中に耐性となることには注意が必要である。また，ESBLs 産生菌が第四世代セファロスポリン系薬に非耐性を示すこともあるため[118,122]，AmpC β–ラクタマーゼ産生菌であるかについては，確認試験が必要となる。

AmpC β–ラクタマーゼ産生菌の確認試験としては，セフォキシチンディスクを使用した三次元拡散法，アミノフェニルボロン酸および oxacillin を用いたボロン酸法がある[10]。また，AmpC β–ラクタマーゼと ESBLs を鑑別するディスクのセットも市販されており，これを使用すれば両方の薬剤耐性を検出することが可能である[10]。*ampC* 遺伝子を PCR 法で検出することも可能であるが，*ampC* 遺伝子には多くの種類があるため，PCR 法で検出できなくても AmpC-E は否定できない。ハイスループットシーケンス法を用いて網羅的な *ampC* 遺伝子の検出が可能であるが[5]，作業の煩雑さとコストの問題から日常検査として実施することは難しい。また，遺伝子検査では AmpC β–ラクタマーゼを過剰産生しているかはわからないという問題点もある。

Question 2. CFPM の MIC が SDD 領域の場合に CFPM は使用できるか？

CFPM は AmpC β–ラクタマーゼ存在下でも安定した抗菌活性をもち，かつ第三世代セファロスポリン系薬と比較して外膜透過性が高い[161]。CLSI では，CFPM のブレイクポイントは感性（2 μg/mL 以下），SDD（4〜8 μg/mL），耐性（16 μg/mL 以上）と定義され，SDD では CFPM を高用量持続投与（2 g・8 時間ごと・3 時間以上かけて投与）することが推奨されている[162]。しかし，台湾から SDD 領域の MIC を示した *E. cloaca* のうち 89% が ESBLs 産生菌であり，そのような菌が血流感染症で検出された場合には，CFPM 治療群で 30 日以内に全例が死亡したと報告されている[129]。そのため，IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2023 では，CFPM の MIC：4 μg/mL 以上の場合は ESBLs 共産生を考慮してカルバペネム系薬がより適しているとされていた[163]。しかし，その後に 2018〜2021 年に米国で検出された菌株の解析で SDD 領域での ESBLs 遺伝子保有率が非常に低かったこと[130]，そして CFPM の高用量投与（2 g，8 時間ごと）が SDD 領域でも MEPM と比較して 30 日死亡率のリスク増加と関連しないという報告があった[164]。そのため，IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では記載内容が変更され，SDD 領域の場合は CFPM の高用量（2 g，8 時間ごと）かつ持続投与（3 時間以上で投与）で治療することが提案されている[25]。先述した台湾からの報告でも SDD 領域で ESBLs 非産生であれば CFPM 治療群で死亡例はなかったと報告されており[129]，SDD 領域における ESBLs 産生の割合が低ければ米国と同じ高用量持続投与も選択肢となると考えられる。

わが国での 2019〜2020 年に全国から収集した第三世代セファロスポリン耐性の *E. coli* と *K. pneumoniae* および MEPM の MIC：0.25 μg/mL 以上の腸内細菌目細菌を解析した研究では，*ampC* 遺伝子陽性菌株での ESBLs 遺伝子保有率は 11.5% であった[5]。ただし，菌種によって差があり，プラスミド性 *ampC* もしくは *ampC* 発現 *E. coli* では ESBLs 遺伝子陽性率が 6.5% と低かったのに対して，*ampC* 遺伝子陽性 *K. pneumoniae* では 39% と比較的高く，CFPM 非感性率もその割合と矛盾しないため *ampC* 遺伝子陽性 *K. pneumoniae* では CFPM の使用は適切でないとしている[5]。しかし，この研究では SDD 領域の菌株がどの程度含まれているか不明である。2005〜2011 年に単施設で分離された CAZ

2 μg/mL 以上，CFPM 8 μg/mL 以下の *E. coli*，*Klebsiella* spp. および *Proteus* spp. を対象とした研究では，AmpC-E の 15.9%（23/145）が ESBLs 産生菌と考えられた[122]。SDD 領域に特化した研究ではないものの，この 2 つの研究から ESBLs 共産生 AmpC-E の割合が一定数存在すると考えられる。そのため，現時点では SDD 領域の AmpC-E で CFPM を使用することは推奨されない。

III. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌

Executive summary

・CRE にはカルバペネマーゼを産生する CPE と，産生しない non-CP CRE がある。CRE 感染症において抗菌薬選択を行う場合は，薬剤感受性試験の結果に加え，両者の判別が必要となり，また患者の病態・重症度に応じて治療方針を決定することが重要である。
・カルバペネマーゼ産生の有無を自施設で検査できない場合は，外部委託もしくは連携医療機関にて検査を行ってから抗菌薬選択を行うことが望ましい。
・わが国で分離される CPE の約 80%が IMP 型，約 15%が NDM 型で，合計で約 95%が MBL 産生菌である。わずかながらそのほかの遺伝子型のカルバペネマーゼも分離され，使用可能な抗菌薬の幅が拡がるため，可能ならカルバペネマーゼの型別判定検査も行うことが望ましい。
・MBL 産生菌感染症の治療では，CFDC 単剤もしくは AVI/CAZ＋AZT の併用療法が推奨される。可能な限り，事前に薬剤感受性検査を行うことが望ましい。わが国で分離の多い IMP 型カルバペネマーゼ産生菌に対する両薬剤の臨床成績のデータは不足しており，今後の検討が必要である。

1. 定義

わが国での CRE 感染症の届出基準は，2025 年 4 月 7 日より「MEPM の最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）≧2 μg/mL，又は MEPM の感受性ディスク（KB）の阻止円直径が 22 mm 以下」または「薬剤感受性試験の結果が前述を満たさない場合であってもカルバペネマーゼ産生，又はカルバペネマーゼ遺伝子が確認される」を満たすもの，に変更となった。CRE の中でカルバペネム系薬を加水分解できる酵素を産生するものを CPE という。すなわち，CRE の中にはカルバペネマーゼを産生する CPE と，カルバペネマーゼを産生しない CRE（non-carbapenemase-producing CRE：non-CP CRE）がある[165]。CPE の中にも，カルバペネム系薬に対する MIC が低い株も存在することには注意を要する。EUCAST では，CPE をスクリーニングする場合のカットオフとして MEPM の MIC：≧0.25 μg/mL を提唱している[166]。なお本項では，CRE の届出基準変更前の疫学情報に基づいた記述を含んでいる。

2. 耐性機序

腸内細菌目細菌がカルバペネム系薬に耐性となる機序で最も重要なものは，カルバペネマーゼの産生である。主なカルバペネマーゼは，Ambler の分類によりクラス A，B と D に分けられる。クラス A に分類されるものには，KPC 型，GES 型カルバペネマーゼなどが，クラス B には NDM 型，VIM 型，IMP 型などの MBL が，クラス D には，OXA-48 型とその類縁型のカルバペネマーゼが含まれる[3]。

そのほかのカルバペネム系薬に対する耐性機序としては，AmpC β–ラクタマーゼ過剰産生に膜透過性の低下が加わる場合が知られている[167]。*Proteus* spp.，*Morganella* spp.，*Providencia* spp. の菌は生来膜透過性の低下によりカルバペネム系薬，特に IPM に軽度耐性となる。

3. 疫学

CPE の産生するカルバペネマーゼの疫学をみてみると，KPC 型は北米，中南米，欧州，イスラエルなどでの報告が多いが世界的に広く検出されている。NDM 型はインドなどの南アジアを中心に，欧州，中国，東南アジア，米国などでも報告されており，世界的に拡がりつつある。OXA-48 型およびその類縁の β–ラクタマーゼは，トルコ，北アフリカ諸国など地中海沿岸国や欧州，インドでの報告が多い。わが国の疫学は非常に特徴的で，検出されるカルバペネマーゼはほとんど IMP 型の MBL である[165, 168]。この IMP 型 MBL は，わが国のほかに中国や東南アジアでの報告がみられ（IMP-1 のほかに IMP-4 や IMP-8 など），そのほかの地域でも報告がみられるようになってきている[169, 170]。

国立感染症研究所からの報告によれば[168]，2022 年の 1 年間に届け出られた感染症患者由来と考えられる CRE 株は 1,426 株（1,376 名の患者由来）あり，その菌種の内訳は，*K. aerogenes*（39.8%），*E. cloacae* complex（29.1%），*K. pneumoniae*（9.6%），*E. coli*（5.3%），*S. marcescens*（4.3%），*C. freundii*（2.2%）および *K. oxytoca*（2.2%）となっ

ている。この上位5菌種の傾向は2017年から変化がみられていない。この1,426株のうち212株（14.9%）がCPEであり，カルバペネマーゼの型別では，IMP型173株（81.6%），NDM型33株（15.6%），KPC型2株（0.9%），OXA-48型2株（0.9%），GES型2株（0.9%）であった。このようにカルバペネマーゼの型別では，わが国ではIMP型が8割以上の大部分を占めるが，NDM型が少しずつ増えてきていることには注意が必要である。NDM型やKPC型など諸外国に多いカルバペネマーゼを産生するCPEも，海外渡航歴のない日本人からもすでに検出されており，今後の動向に注目する必要がある。IMP型MBLを産生するCPEの菌種は，*E. cloacae* complex（50.9%），*K. pneumoniae*（20.2%），*E. coli*（13.9%），*K. oxytoca*（5.2%）となっており，*K. aerogenes*ではカルバペネマーゼ産生菌は1株も検出されなかった。

4. 治療（図6）

CREの定義に合致した菌が分離された場合，以下のQuestionで述べられているようにCPEかnon-CP CREかを明らかにすることが望ましい。「抗微生物薬適正使用の手引き 第三版」[13]では，海外のガイドライン[38]やIDSAグラム陰性耐性菌における治療ガイダンス2023[163]同様に，尿路感染症と非尿路感染症に分け，さらに非尿路感染症を重症度によって分けている。加えてCPEを① KPC型，② OXA-48-like型，③ MBL型に分類して，重症の非尿路感染症での推奨治療を記載している。

①CPE

わが国で主に分離されるMBLのIMP型およびNDM型に対しても，非重症例かつ感受性があればフルオロキノロン系薬，ST合剤，CL，アミノグリコシド系薬，TGC，FOMが選択肢となり得る。ただし重症例もしくはこれらの非β–ラクタム系薬に感受性のない菌種が分離された場合は，AVI/CAZ＋AZTの併用療法もしくはCFDCの単剤治療を選択する。

両者の比較試験は現時点で存在しないが，わが国で分離されるCPEの多くがMBLに加えてESBLsやAmpC β–ラクタマーゼを併せて産生する点や，NDM型においてはCFDC耐性*E. coli*が海外で報告されている点[171]に注意が必要である。詳細は後述の③および④項を参照されたい。

② Non-CP CRE

非重症例では，感受性があればフルオロキノロン系薬，ST合剤，CL，アミノグリコシド系薬，TGC，FOMが選択肢となり得る。フルオロキノロン系薬とST合剤は感染臓器に関係なく第1選択となる。CLとアミノグリコシド系薬は腎機能障害への懸念から尿路感染症以外では積極的に選択しない。TGCは腹腔内感染症や皮膚軟部組織感染症で主に使用され，肺炎では倍量投与（1回100 mg 1日2回）を行う。FOMは*E. coli*による尿路感染で選択肢となり得るが単剤での使用は避ける。AmpC β–ラクタマーゼ産生，ESBLs非産生菌では，感性であれば第四世代セファロスポリン（CFPM）も第1選択となる。MEPM感受性ありの場合，軽症例や尿路感染症において選択肢となり得る。ただし高用量（1回2 g 1日3回），長時間投与（1回あたり3時間）を行う。またMEPM非感性であってもMICが≦8 μg/mLの場合は，ほかの薬剤との併用で使用可能で，その際も高用量・長時間投与とする。

ただし以上の非重症例に対する推奨は，有効性を評価した報告に乏しい点に留意が必要である。例えば単純性膀胱炎に対するフルオロキノロン系薬については，抗菌薬の尿中移行が良好なため，感受性があれば有効であろうという推定にすぎない。

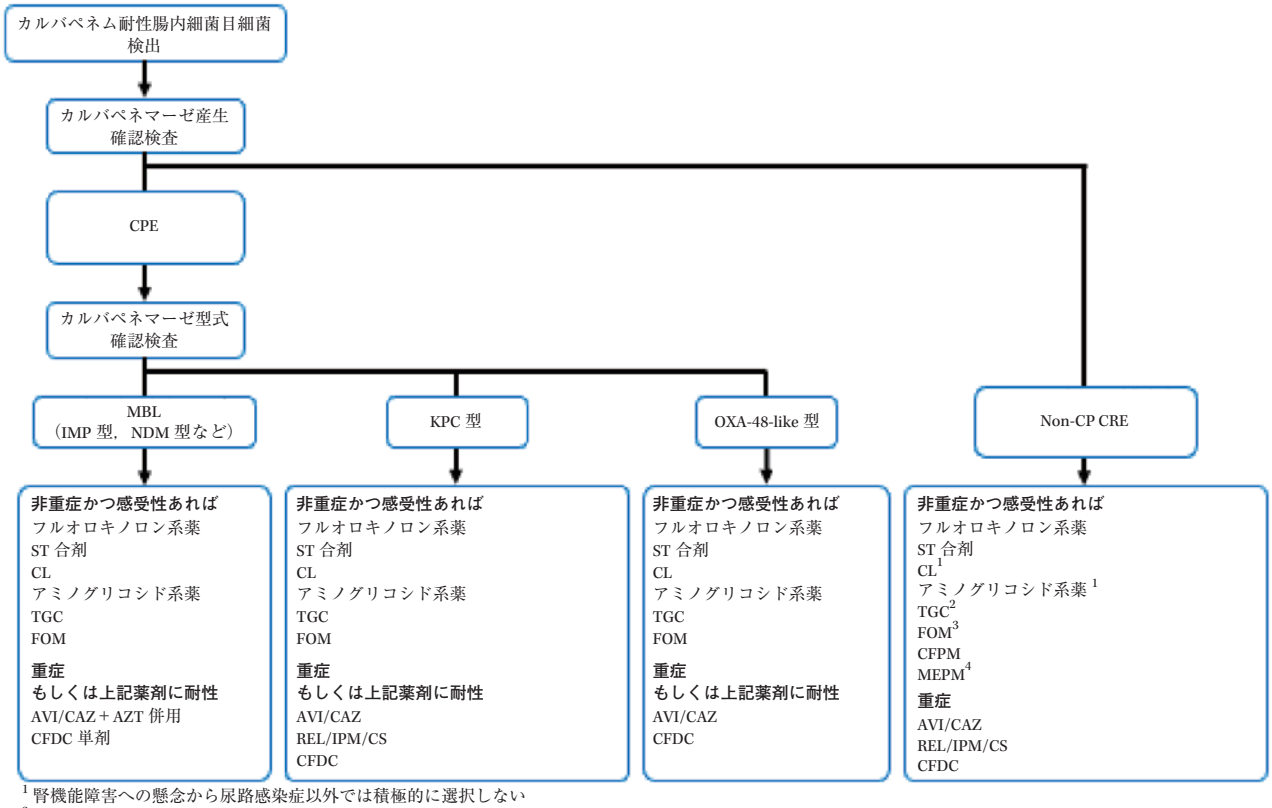
重症例ではAVI/CAZ[172~174]，REL/IPM/CS[175]，CFDC[91]に感受性がある菌種であれば選択肢となる。ただし後述するように，CFDCは現在MBL産生菌に対して唯一単剤で有効な薬剤であることから，ほかに選択肢がない場合に使用を検討する。

③MBL産生株（IMP型とNDM型）

AVI/CAZ＋AZTの併用またはCFDC単剤の使用を推奨する。

AVI/CAZ＋AZTの併用またはCFDC単剤治療に関して，どちらがIMP型やNDM型カルバペネマーゼ産生菌に対して優れているかについては，データが不足しているため，現時点では定かでない。IMP型カルバペネマーゼ産生菌による感染症の軽症例に対しては，薬剤感受性検査の結果に基づいて既存薬が使用可能である場合がある。

腸内細菌目細菌が産生するMBLは主にIMP型，NDM型，VIM型などが知られており，わが国ではIMP型が大半を占めるが，近年NDM型が増加傾向である[168]。MBLによる耐性に対して確実に有効とされる薬剤またはその組み合わせは少なく，MBL産生菌による感染症の治療選択肢は少ない[176]。ESCMIDの多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドライン[38]とIDSAグラム陰性耐性菌における治療ガイダンス2023[163]では，ともにAVI/CAZ＋AZTの併用，またはCFDC単剤での治療が推奨されている。MBLに対してAZTは活性を有するが，多くのMBL産生菌は同時にESBLsやAmpC β–ラクタマーゼなどを産生するため，それらによりAZTは分解されてしまう。AVI/CAZとAZTを同時



[1] 腎機能障害への懸念から尿路感染症以外では積極的に選択しない
[2] 肺炎では倍量投与
[3] 単剤での使用は避ける
[4] MEPM 感受性ありの場合，軽症例や尿路感染において選択肢となり得るが，高用量（1 回 2 g 1 日 3 回），長期間投与（1 回あたり 3 時間）を行う。MEPM MIC≦8 μg/mL の場合は，高用量・長時間投与でほかの薬剤と併用も選択肢となる。

図 6.　カルバペネム耐性腸内細菌目細菌における治療薬選択のフローチャート

に投与することにより，ESBLs や AmpC β–ラクタマーゼを阻害し，MBL に対して AZT の効果を発揮することができる。分離株が MBL 産生菌であると疑われた場合または産生菌と確定した場合の治療薬選択にあたり，AVI/CAZ と AZT の相乗効果の試験に関していくつかの報告があるが，通常の微生物検査室では実施が困難であることが想定される[177, 178]。

CFDC は（1）グラム陰性桿菌に能動的に取り込まれることで外膜透過性低下を回避および排出ポンプの影響を受けにくい（「トロイの木馬」戦略），（2）クラス A，B，D のすべてのカルバペネマーゼを含む各種 β–ラクタマーゼに対して高い安定性を示すという 2 つの特徴を有している[179]。CFDC は MBL 産生菌感染症に対し単剤で治療できる薬剤であるが，近年耐性株の報告もあり，MBL 産生菌以外の腸内細菌目細菌による感染症に対しては，ほかに選択肢がない場合に使用を検討する[180, 181]。なお，IMP 型カルバペネマーゼに対して臨床的に有効な β–ラクタマーゼ阻害薬は 2024 年 12 月時点で存在しない。

臨床での有効性について報告されてきており，イタリアからの MBL 産生菌による感染症の臨床的特徴と転帰に関する前向き研究では，NDM 型 328 株と VIM 型 15 株が含まれていたが，30 日死亡率は AVI/CAZ と AZT 併用が 22.3%（48/215），CFDC を含むレジメンが 33.3%（11/33）と報告されている[182]。MBL 産生菌に対する CFDC の有効性に関する臨床試験では，治癒率 70.8%（17/24），菌陰性化率 58.3%（14/24），28 日の全死亡率 12.5%（3/24）であり，これらは最適治療および高用量 MEPM の対照群と比較して良好だった[183]。

AVI/CAZ および CFDC の MBL 産生菌に対する *in vitro* での薬剤感受性の報告はいくつかある。国立感染症研究所からの報告では，IMP 型 249 株，NDM 型 23 株が含まれ，AVI/CAZ の感性率はそれぞれ 12.1%，4.2%で，CFDC の感性率はそれぞれ 99.2%，83.3%と報告されている[180]。わが国未承認である AVI/AZT に関する中国からの報告では，NDM 型 74 株，IMP 型 42 株に対して，AVI/AZT と CFDC の感性率はそれぞれ 95.8%，86.0%であった[184]。MBL の種類ごとの AVI/AZT と CFDC の感性率は，NDM 型では 93.2%，78.4%で，IMP 型では 100%，92.9%であった。またこの報告では，inoculum effect に関しても報告されており，AVI/AZT では 94.7%，CFDC では 83.6%で菌量が多い場合に感性から耐性に MIC が上昇していたため，菌量が多い MBL 産生菌による感染症に使用する際には単剤治

療では微生物学的失敗のリスクがあることを指摘している。スイスからの AZT と複数の β-ラクタマーゼ阻害薬の併用に関して検討した報告では，MBL 産生菌のうち NDM 型 53 株，VIM 型 10 株，IMP 型 1 株に対して，AVI/AZT と CFDC の感性率は，NDM 型では 67.9%，37.7%，VIM 型では 80.0%，80.0%で，IMP 型では 100%，100%であった[185]。この報告では NDM 型の中には，CFDC の MIC が 128 μg/mL 以上となる株が複数存在していた。

いずれの治療が有効かについてはデータが不足している。ESCMID の多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドラインと IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2023 では，AVI/CAZ と AZT の併用，または CFDC 単剤での治療が推奨されている[38, 163]。IMP 型カルバペネマーゼ産生菌の治療に関して，新規抗菌薬を含めた最適な抗菌薬を実証した研究は現時点で存在しない。先にも述べたが，MBL 産生菌（NDM 型 328 株と VIM 型 15 株）による感染症の臨床的特徴と転帰に関する前向き研究では，30 日死亡率は AVI/CAZ と AZT 併用が 22.3%（48/215），CFDC を含むレジメンが 33.3%（11/33）と報告されている[182]。ただしこの報告は患者の割付バイアスが含まれているため解釈には注意を要する。

AVI/CAZ と AZT の併用については同時または連続で 2〜3 時間かけて点滴する必要があり，投与の煩雑性や点滴ルートのトラブルに注意する必要がある[186]。また AZT は用量依存的に肝酵素が上昇し，AZT を中止すると改善することが報告されており，特に高用量を持続注入する場合は注意が必要である[187]。CFDC の安全性についての検討では，いずれの試験も 100 例以上が CFDC 群に組み込まれていたが，有害事象の発現頻度は 9.0%から 14.9%と報告され，3 例以上に発現した有害事象としては，AST 増加，ALT 増加，下痢が報告されている[91, 92, 188]。

IMP 型カルバペネマーゼ産生菌による感染症の軽症例に対しては，薬剤感受性検査の結果に基づいて既存薬が使用可能である場合がある。前提として重症例/軽症例に限らず，最適な感染症診療を行ううえでは，感染臓器の推定，感染/保菌の判定，適切な菌種同定および抗菌薬感受性検査，耐性メカニズムの特定や，必要に応じて，体内留置デバイスの除去や，感染巣のドレナージや洗浄が重要である。

AVI/CAZ，CFDC が使用可能となる以前の報告では，わが国での IMP 型カルバペネマーゼ産生菌の治療に関する複数の報告がある。全国の大学病院から収集した CRE の治療と予後の解析では，感受性のある既存薬が使用されている例も含まれていたが，CPE（IMP 型 37 株）と non-CP CRE による感染症との間に 28 日死亡率で差はなかった[189]。また，症例数は限定されているが，単剤治療と併用療法で死亡率に差はなかった。わが国の別の多施設共同研究では CPE（IMP 型 25 株）と non-CP CRE 株による感染症の治療において死亡率に差はなかった[190]。

一般的に MBL 産生菌を含む CPE については，ほかの β-ラクタム系薬に感受性があると報告されている場合でも，通常は β-ラクタム系薬を使用することは推奨されない。これは多くのカルバペネマーゼが，カルバペネム系薬のみならずほかの β-ラクタム系薬を加水分解できるためとされる。IMP 型カルバペネマーゼ産生菌については，ほかのカルバペネマーゼ産生菌と比較して，β-ラクタム系薬以外の抗菌薬の感受性が保たれていることが多いと報告されており，感受性結果に応じてフルオロキノロン系薬，ST 合剤，アミノグリコシド系薬，CL，TGC などの使用も選択肢になると考える[5]。しかし，そうした薬剤の有効性は十分確立していないため，使用する際には患者の病態を注意深く吟味する必要があり，また他剤との併用療法が検討されている[38]。ただし CL や TGC は副反応の観点から十分注意して使用する必要がある。

④MBL 以外の CPE

KPC 型などのクラス A に属するカルバペネマーゼによる感染症に対しては，AVI/CAZ，REL/IPM/CS または CFDC の使用を推奨する。OXA-48-like 型などのクラス D に属するカルバペネマーゼによる感染症に対しては，AVI/CAZ または CFDC の使用を推奨する。

MBL 以外のカルバペネマーゼについてはわが国ではまだ検出例は少ないが，主に KPC 型，GES 型，OXA-48-like 型が報告されている。KPC 型および OXA-48-like 型カルバペネマーゼ産生菌については，欧米で多くの検出があるため，複数の新規 β-ラクタム系薬が開発されている。MBL 産生菌と同様に，カルバペネマーゼの型に応じて抗菌薬選択を行うことが重要と考える。

クラス A に属する KPC 型カルバペネマーゼ産生菌に対しては，*in vitro* で高い感性率を示している AVI/CAZ，REL/IPM/CS，CFDC の使用が推奨される[191]。AVI/CAZ はより早期に開発されたため，ほかの新規抗菌薬よりもその使用を裏付ける臨床データが多くある。カルバペネム耐性 *K. pneumoniae*（分離株の 97%が KPC 型カルバペネマーゼを産生）による菌血症に対する AVI/CAZ の有効性に関する報告では，ほかのレジメンよりも治療成功率および生存率が高かった[172]。別の KPC 型カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* による菌血症患者 142 人を対象とした観察研究では，AVI/CAZ による治療が生存に寄与したと報告されている[174]。

KPC 型カルバペネマーゼ産生菌の治療における REL/IPM/CS に関する臨床データは限られており，4 例に投与した報告では 4 例とも治療反応性がよくなかった[175]。REL/IPM/CS に対する薬剤感受性に関する台湾からの KPC 型カ

ルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 121 株の検討では，感性率 82.2%と報告され，線虫（*Caenorhabditis elegans*）を用いた感染モデルでは，非感染群と同じ生存期間に回復した[192]。別の報告では血液培養から検出された KPC 型カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 92 株の薬剤感受性率は，REL/IPM/CS 100%に対し，AVI/CAZ は 98%であり[193]，KPC 型カルバペネマーゼ産生菌に対し，REL/IPM/CS は治療選択肢になり得ると考えられる。

KPC 型カルバペネマーゼ産生菌に対する CFDC の有効性を示す臨床からの報告は限られており，大規模な研究報告は存在しない[194]。CFDC は KPC 型カルバペネマーゼ産生菌の 95%以上で *in vitro* で活性を示すことが確認されている[195,196]。既存薬の使用に関しては，KPC 型カルバペネマーゼ産生菌では IMP 型カルバペネマーゼ産生菌と比較して，フルオロキノロン系薬やアミノグリコシド系薬などの他系統の薬剤に対して耐性となり，使用可能な既存抗菌薬が限られる場合が多い。薬剤感受性結果に応じて使用可能な抗菌薬があれば，その中から治療薬を選択する。

クラス D に属する OXA-48-like 型カルバペネマーゼ産生菌に対する治療成績は，観察研究で AVI/CAZ 使用例が最も死亡例が少なかったことが報告されているため，AVI/CAZ が第 1 選択薬として推奨される[197,198]。また，これらの菌に対して REL/IPM/CS の感性率が低いことが報告されている[199]。

OXA-48-like 型カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* に対する CFDC での治療成績については，10 例中 7 例（70%）が臨床的治癒と判断され，その全例が 28 日目まで生存したと報告されている[200]。*In vitro* のデータでは，OXA-48-like 型カルバペネマーゼ産生菌の 90%程度が CFDC に感受性があると報告されている[195,201,202]。

⑤小児での治療

小児において，CRE は JANIS の報告によると 2022，2023 年と 5，6 例ずつ報告されている[203,204]。全体としては 1%程度であるが，小児においても CRE 感染症を診療することはある。また，地域や病院特性がある耐性菌であるため，頻回に診療にあたるケースもありうる。治療は成人同様に CPE か non-CP CRE かで異なる。mCIM 法や SMA 法など CPE を比較的容易に判断する方法は存在するが，遺伝子型を正確に分類するためには遺伝子検査に頼らざるを得ない。近年であれば GeneXpert などの PCR 法にて早期に診断する方法もあるが，可能な施設が限られている。

Non-CP CRE であれば，薬剤感受性試験結果を参考に，想定される耐性機序によって選択する。詳しくは成人の項を参照されたい。CPE である場合はかなり薬剤が限られる。MEPM は非感性であっても使用し，感受性を有するアミノグリコシド系薬あるいはフルオロキノロン系薬を併用する[160]。新規 β–ラクタム系薬である AVI/CAZ や REL/IPM/CS，CFDC のわが国での小児適応はない。他国からは小児においても安全に使用できたとする論文は散見される[159,205]。TGC（8 歳未満では歯牙黄染の有害事象あり）や FOM（注射剤）は β–ラクタムアレルギーやほかの選択肢がない場合に考慮される[160]。しかしながら，TGC は適応外使用となるため施設長や感染症専門医と協議のうえで使用する。AZT に関しては小児においても選択肢の一つとは考えられる。ただし，成人同様に ESBLs や AmpC β–ラクタマーゼ産生株には効果が限定される。小児におけるほかの β–ラクタマーゼ阻害薬配合薬との併用に関しての論文は見つからなかった。今後のデータの蓄積が望まれる。

＜小児での投与例＞

・MEPM 1 回 20～40 mg/kg・8 時間ごと（最大投与量 1 回 1 g）
・CPFX 1 回 10 mg/kg・8 時間ごと（最大投与量 1 回 400 mg）
・TGC
　8～11 歳：1 回 1.2 mg/kg・12 時間ごと（最大投与量 1 回 50 mg）
　12 歳以上：1 回 50 mg・12 時間ごと
・FOM 注 1 回 50～100 mg/kg・1 日 2 回

5. Question

Question 1. カルバペネマーゼ産生有無の判定は必要か？

CRE の治療選択を考える場合に，カルバペネマーゼ産生の有無の判定は必要と考えられる。CRE に対する新しい治療薬には，β–ラクタム系薬に β–ラクタマーゼ阻害薬を配合したものが多く，β–ラクタマーゼ阻害薬の効果が，CPE が産生するカルバペネマーゼの構造によって異なるからである。IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2023 でも，CRE に対する治療方針を考えるうえで，検査室でカルバペネマーゼの検査が行えるようにすることを強く推奨している[163]。現状では，わが国で検出されるカルバペネマーゼの型は，ほとんどが IMP 型 MBL であるが[168]，今後検出されるカルバペネマーゼにも多様性が出てくる可能性もあり，カルバペネマーゼ産生の有無と Ambler 分類の型の識別を行えるようにしておくことが望ましい。

CRE がカルバペネマーゼを産生する CPE かどうかを判定する方法としては，いくつか報告されたものがあり，Tamma らは，1）modified Hodge test や mCIM などの菌の増殖による表現型検査，2）Carba NP test や MALDI-

TOF MS のようなカルバペネマーゼによるカルバペネム分解を検出する検査，3）イムノクロマト法などで直接カルバペネマーゼを検出する方法について，その特徴や精度を解説している[206]。それらの計 11 種類の検査法を比較検討した報告では，mCIM が検査のリソースを考えたうえで，最も有用であると報告されている[207]。CIM 法にはいくつかの変法があるので，方法や精度などの情報はそれぞれを比較した報告を参照されたい[208]。Carba NP test はカルバペネマーゼによる基質（カルバペネム）の分解を色調の変化でとらえる検査で，いくつかの改良版があるが，わが国でも使用可能なものもある[163, 206]。その他にカルバペネマーゼの阻害薬を用いた表現型試験もいくつかあり，これを用いれば，カルバペネマーゼ産生の有無とそのおおまかな型別を知ることも可能となる[209~211]。

カルバペネマーゼを産生しているにもかかわらず，MEPM-MIC：≧2 μg/mL にならない CPE 株があるため，CPE 株をもれなく検出するためには，MEPM-MIC：≧0.25 μg/mL でスクリーニングする必要があるとされている[166]。日常的に使用している薬剤感受性検査パネルに，この範囲の濃度での測定が可能でなければ，ほかに FRPM などの MIC を基準にスクリーニングする方法も報告されているので参考にされたい[212]。

Question 2. 適切な薬剤感受性検査は？

CRE に対する新しい抗菌薬を使用する場合には，原則として使用する前に薬剤感受性を検査して感性であることを確認しておきたい。しかしながら，こうした新しい抗菌薬が上市された後も，簡便に薬剤感受性を調べる検査方法が追いついておらず，一般的に使用される薬剤感受性検査機器用のパネル上に含まれていない場合もある。CFDC の薬剤感受性や AVI/CAZ＋AZT 併用による相乗効果を調べる方法についても，注意すべき点がいくつかある。

CFDC の薬剤感受性検査では，微量液体希釈法を使用する場合には，鉄を除去した液体培地が必要である[213]。これは CFDC が鉄イオンとともに菌体内に取り込まれて効果を発揮するためである。一方で，寒天培地を使用する場合には，培地内の鉄成分は寒天にトラップされているため，感受性検査結果に影響を及ぼさないとされる[214, 215]。そのため，ディスク拡散法の場合は通常の培地で検査可能である。液体培地での発育の判定では，トレーリングの問題が生じることがある。

CLSI M100-ED34：2024 では，直径 1 mm 以下の点状発育や，コントロールと比較して非常に低下しており，かすかに濁る程度の発育は陽性とはとらないと判定基準を定めている[213]。

AVI/CAZ＋AZT 併用による相乗効果を調べる方法にもいくつかが報告されているが（strip stack 法，strip cross 法，disk stack 法，disk elution 法など），その中でも disk elution 法が最も相乗効果を判定する精度が高いと報告されている[177]。しかしながら用いる陽イオン調整ミューラー・ヒントン液体培地とディスクの種類によって disk elution 法の判定結果にばらつきが生じることも報告されているので[178]，検査を行う時には一定の精度管理が必要と考えられる。

Question 3. Non-CPE CRE 感染症での治療薬選択は？

- AmpC β–ラクタマーゼ産生，ESBLs 非産生菌では，感性であれば第四世代セファロスポリン（CFPM）が第 1 選択となる。MEPM を使用する場合には，特に侵襲性感染症では十分量（1 回 2 g・8 時間ごと）を 1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法も検討する。
- ESBLs 産生菌あるいは AmpC β–ラクタマーゼと ESBLs の共産生菌で MEPM を使用する場合，特に侵襲性感染症では十分量（1 回 2 g・8 時間ごと）を 1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討する。
- IPM/CS 耐性，MEPM 感性の場合の最適な治療レジメンは確立されていない。重症度や感染症の複雑性により判断する。

①AmpC β–ラクタマーゼ産生，ESBLs 非産生菌を想定した治療

K. aerogenes，*E. cloacae* complex の IPM criteria（IPM の MIC：≧2 μg/mL かつ CMZ の MIC：≧64 μg/mL）のみでの CRE 判定の場合など，AmpC 型 β–ラクタマーゼ産生をベースにした耐性機序が想定される場合には，AmpC 型 β–ラクタマーゼ産生菌として感性の抗菌薬から選択する（抗菌薬選択の詳細は他項参照のこと）。その場合，感性であっても，第三世代セファロスポリン系薬（CTX，CTRX など）は誘導耐性のリスクがあるため侵襲性感染症には推奨されない。また，TAZ/PIPC に含まれる TAZ は，AmpC β–ラクタマーゼに対する阻害作用が，新規の β–ラクタマーゼ阻害薬（AVI，REL，vaborbactam）よりも低く，誘導耐性があることや CFPM やカルバペネム系薬と比較して治療予後不良が報告されており，侵襲性感染症には推奨されない[25]。感性なら第四世代セファロスポリン系薬（CFPM）が推奨される。その場合，ESBLs 非産生であることを確認する。感性のカルバペネム系薬（主に MEPM）を侵襲性感染症に使用する場合には，十分量（1 回 2 g・8 時間ごと）を 1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法も検討する[25]。β–ラクタム系薬以外の抗菌薬（フルオロキノロン系薬，アミノグリコシド系薬など）は感性であれば使用可能である。これらの抗菌薬が耐性あるいは使用できない場合や重篤な感染症では，AVI/CAZ や REL/IPM/CS などの新規の β–ラクタマーゼ阻害薬合剤の使用を検討する。

②ESBLs 産生菌あるいは AmpC β–ラクタマーゼと ESBLs の同時産生菌を想定した治療

ESBLs 産生菌による侵襲性感染症ではカルバペネム系薬が第 1 選択となる（抗菌薬選択の詳細は他項参照のこと）。TAZ/PIPC は ESBLs 産生菌に対して感性率は高いが，血流感染症を対象とした研究において，TAZ/PIPC と MEPM の治療成績（予後）に有意差があり（4%：12%），推奨されない[24]。MEPM が感性（IPM/CS 耐性）であれば，十分量の長期間投与法も検討する。ESBLs 産生菌のフルオロキノロン系薬耐性率は非常に高く通常選択されない。アミノグリコシド系薬は感性であれば使用可能である。これらの抗菌薬が耐性あるいは使用できない場合や重篤な感染症では，上記の新規 β–ラクタマーゼ阻害薬合剤の使用を検討する。

③IPM に自然耐性を示す腸内細菌目細菌

この場合の最適な治療レジメンは確立されていない[25]。*Morganella morganii*，*Proteus* spp.，*Providencia* spp. は IPM に自然耐性を示す株が存在する。これらの菌は ESBLs，AmpC β–ラクタマーゼ，カルバペネマーゼなどさまざまな β–ラクタマーゼによる耐性化も報告されている。MEPM の MIC：≧2 μg/mL に該当する場合には CRE として，ほかの菌種に準じた検査および治療を行う。

Question 4. 併用療法やそのほかの薬剤の位置づけは？

①併用療法

ESCMID の多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドラインと IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では，いずれも MBL 産生菌感染症に対する併用療法として AVI/CAZ＋AZT を推奨している。

各種新薬が登場するまでは，MEPM（長時間投与）とアミノグリコシド系薬との併用が行われてきた。しかしアミノグリコシド系薬を併用する優位性が証明されないばかりか，有害事象の問題があることから，この併用は現在あまり行われない[216]。

②そのほかの薬剤の位置づけ

わが国で分離頻度の高い IMP 型 MBL 産生菌では，フルオロキノロン系薬や ST 合剤などの非 β–ラクタム系薬に感受性がある場合は選択が可能であるが，そのような菌株の頻度は高くない。その他に CL，TGC，アミノグリコシド系薬，FOM が選択肢としてあり得る。

CL は以前使用されることがあったが，近年各種新薬との比較試験が報告され，AVI/CAZ[172, 173, 217, 218]，REL/IPM/CS[175] と比較して腎毒性や死亡率の観点から推奨薬から外れつつある。

ブドウ糖非発酵菌

I. 多剤耐性 *Pseudomonas aeruginosa*，多剤耐性 *Acinetobacter* spp.

Executive summary

・MDRPA と MDRA は感染症法上で定義されているが，国際基準と乖離がある点に注意する。
・DTR（difficult-to-treat resistance）という新しい概念が用いられ，カルバペネム系薬，抗 *Pseudomonas aeruginosa* 作用のある β–ラクタム系薬，キノロン系薬すべてに非感性を示すものと定義される。
・*P. aeruginosa* 感染症では DTR の有無とカルバペネマーゼの型に応じた治療薬選択が必要である。
・わが国の CRPA では，カルバペネマーゼ保有率が低く，DTR の場合でもカルバペネマーゼの有無により治療薬選択が異なるため，可能な限りカルバペネマーゼの有無を確認する。
・治療困難な耐性 *P. aeruginosa*（DTR-P）に対しては，新規抗 AMR 薬を考慮するが，カルバペネマーゼ非産生では TAZ/CTLZ，AVI/CAZ，REL/IPM/CS を，カルバペネマーゼ産生では CFDC を考慮する。
・初期治療が遅れると致命的になるような重症例で経験的治療を開始した場合には，その後の検査結果などにより de-escalation を検討する。
・*Acinetobacter* spp. 感染症では，重症度と感受性の評価によって治療薬を選択する。
・*Acinetobacter* spp. には SBT/ABPC の有効性が期待できるが，SBT 換算で 6〜9 g/日の高用量が必要（保険適用外）であることに注意する。

1. 定義

P. aeruginosa と *Acinetobacter* spp. は，ブドウ糖非発酵菌で，主に環境から分離される。日和見感染病原体であり，易感染性宿主に感染症を起こす。アミノペニシリン系薬などに自然耐性を示すほか，カルバペネム耐性をはじめとする二次耐性が近年問題となっている。

MDRPA と MDRA はそれぞれ，感染症法上の薬剤耐性 *P. aeruginosa* と薬剤耐性 *Acinetobacter* spp. に相当する[219, 220]。しかしながら，国際的な基準と異なるため注意が必要である。2026 年 4 月に感染症法上の届出基準が改正され，薬剤耐性 *P. aeruginosa* 感染症は MDRPA 感染症として全数把握疾患となる。近年は，DTR という概念が提唱されており，標準治療を考慮する際の基準となりつつある（表 3）[221]。

2. *Pseudomonas aeruginosa* の疫学と耐性機序

JANIS の報告によれば，わが国における *P. aeruginosa* のカルバペネム耐性率は約 10％で，徐々に低下傾向にあるがほぼ横ばいである。また，MDRPA（感染症法上の基準）も低下傾向にあり，2016 年以降は 1％未満である[222]。

わが国の 78 病院から収集された MEPM に耐性を示す 382 株の CRPA の全国的なゲノムサーベイランス調査（2019〜2020 年）での主な抗菌薬の耐性率は，CAZ 34.0％，CFPM 25.4％，AZT 51.8％，TAZ/PIPC 35.3％，CPFX 38.0％，AMK 12.5％であった。このことから，カルバペネム耐性であっても半数程度はカルバペネム系薬以外の β–ラクタム系薬に感受性を示していることがわかる[223]。

また，CRPA のうち 27.7％は DTR-P に分類された。multilocus sequence typing では 148 種類に分類され，最も多かったのは ST274（9.7％），次いで ST235（7.6％）であった。口腔・気道由来は ST274 が，尿路・生殖器由来は ST235 が多くみられている。カルバペネムに対する耐性機序として，カルバペネマーゼ遺伝子（*blaGES*，*blaIMP*）の保有は 4.1％であり，多くは OprD の不活性化や MexAB-OprM エフラックスポンプの制御遺伝子（*mexR*，*nalC*，*nalD*）の

表 3.　DTR の定義

以下の抗菌薬すべてに非感性を示す場合
カルバペネム系薬：
IPM/CS，MEPM，DRPM
ほかの抗 *Pseudomonas aeruginosa* 活性をもつ β–ラクタム系薬：
CAZ，CFPM，TAZ/PIPC，SBT/ABPC*1，AZT*2
キノロン系薬：
CPFX，LVFX

*1 *Acinetobacter* spp. の場合
*2 *Acinetobacter* spp. を除く

変異によるものであった[222]。カルバペネマーゼ産生の有無は治療薬選択を考慮するうえで重要な因子であり，わが国ではCRPAにおけるカルバペネマーゼ保有率が低いことは，診療上の判断や薬剤選択において今後も注視しておきたい知見である。

3. *Acinetobacter* spp. の疫学と耐性機序

わが国では，*Acinetobacter* spp. は *P. aeruginosa* の約10分の1程度と分離自体が少ないため，多剤耐性菌に関する知見も *P. aeruginosa* に比べて少ない。また，*Acinetobacter* spp. は，*P. aeruginosa* と異なり，複数の菌種に分類される。*Acinetobacter baumannii* グループには *Acinetobacter pittii*，*Acinetobacter nosocomialis*，*Acinetobacter seifertii* など複数の菌種が存在し，*A. baumannii* が最も病原性が高い。正確な同定を行うためにはRNA polymerase β-subunit B（*rpoB*）などのシーケンスが必要である。

Acinetobacter spp. の産生するカルバペネマーゼは，OXA型が多く，染色体性のOXA-51-like遺伝子にISAba1などのプロモーター活性を有する配列が上流に挿入されることや，プラスミド性のOXA-23-like, OXA-24/40-like, OXA-58-like遺伝子の獲得により，カルバペネム系薬への耐性が生じることが多い[224]。わが国でのアウトブレイク事例の初発は海外からの持ち込み例がほとんどであり，院内感染を起こしやすい流行型International clone II（IC II）によるものが多い。IC II株にはISAba1-bla oxa-23-likeやISAba1-bla oxa-51-likeを保有する株が多いとされる。一部にはIMP-1型カルバペネマーゼを産生するものも報告されている[225]。なお，*P. aeruginosa* とは異なり，*Acinetobacter* spp. に対しては，SBTに抗菌活性が期待できる点が特徴である。SBTは本来，β-ラクタマーゼ阻害薬として知られているが，*Acinetobacter* spp. に対しては，PBP（PBP1およびPBP3）を阻害することにより，直接的な抗菌作用を発揮することが報告されている[226]。

4. 治療

①新規抗AMR薬の位置づけ

従来，CLがMDRPAやMDRAに対する標準的な治療薬の位置づけであったが，近年，新たな治療選択肢が登場し，標準的治療の見直しが必要となっている。なお，本稿でいう新規抗AMR薬とは，TAZ/CTLZ，AVI/CAZ，REL/IPM/CS，CFDCの4薬剤とする。

②新規抗AMR薬の *in vitro* での効果

米国のサーベイランスデータによれば，TAZ/CTLZ，AVI/CAZ，REL/IPM/CSおよびCFDCは，それぞれカルバペネム非感性 *P. aeruginosa* 分離株に対して約90%，85%，86%，および99%の活性を示している[227]。CFDCは，カルバペネマーゼ産生 *P. aeruginosa* および *Acinetobacter* spp. に対する *in vitro* の効果はきわめて高く，感受性が100%と91.2%と報告されている[180, 228]。わが国のMDRA分離株に対するCFDCの感受性として，2009年から2010年にかけてわが国で発生した院内感染の際に収集された10株の臨床分離株を対象とした検討では，MICの範囲は0.12〜1 μg/mLであり，すべての株がCFDCに感受性を示したことが報告されている[229]。

③新規抗AMR薬の臨床効果の比較

・TAZ/CTLZとAVI/CAZ

MDRPAによる肺炎350例（83%）または菌血症70例（17%）の治療におけるTAZ/CTLZ（210例）とAVI/CAZ（210例）の多施設後方視的観察研究（CACTUS）では，死亡率や耐性化には差がみられなかったものの，TAZ/CTLZがAVI/CAZと比較し，有意に臨床的効果が優れていた。特に臨床的効果の差は肺炎群で顕著であった[230]。

・REL/IPM/CS

米国で行われたREL/IPM/CSとCLとの比較試験（RESTORE-IMI 1）では，CLと比較し，REL/IPM/CSのほうが腎機能障害発現頻度は低く（12.9% vs 37.5%），また *P. aeruginosa* を含むIPM耐性グラム陰性桿菌感染症に対する臨床効果（71.4% vs 40.0%），28日死亡率（10.7% vs 23.1%）においても有用性が認められた[231, 232]。RELはセリン型β-ラクタマーゼを阻害するため，GES型などのカルバペネマーゼに対しては有効である一方，わが国に多いMBLには無効であり，薬剤選択に際しては注意が必要である。

・CFDC

CFDCは，広範なグラム陰性菌に対して活性を示す新規のシデロフォアセファロスポリンである。カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対するCFDCの臨床効果を評価したCREDIBLE-CR試験では，最適治療と比較し，院内肺炎や血流感染症では同等の臨床的効果が，複雑性尿路感染症では高い微生物学的消失効果が得られている[188]。一方，*Acinetobacter* spp. 感染症ではCFDC群で死亡者が多かったことから，さらなる検討が必要である[229]。

④DTR-P を含む *Pseudomonas aeruginosa* 感染症における治療

DTR-P を含む *P. aeruginosa* 感染症における治療薬選択のフローチャートを図 7 に示す。抗 *P. aeruginosa* 作用のあるペニシリン系薬またはセファロスポリン系薬に感受性がある場合には，それらを考慮する。次に，DTR の定義をもとに評価し，DTR-P に該当しない場合には，キノロン系薬，通常のカルバペネム系薬，または AZT について，感受性結果を考慮したうえで選択する。一方，DTR-P に該当する場合には，カルバペネマーゼ産生の有無を確認し，その結果に基づいて，新規抗 AMR 薬の使用を含めた治療戦略を検討する。

カルバペネマーゼ非産生株に対しては，TAZ/CTLZ，AVI/CAZ および REL/IPM/CS が選択肢に挙げられる[25]。

カルバペネマーゼ産生株に対しては，わが国では IMP 型 MBL 産生株がほとんどであることから，CFDC が治療薬となる。ただし，セリン型で感受性があれば，カルバペネマーゼ非産生株に準じた治療薬の選択も考慮する。特に，欧米とわが国では分子疫学的に相違があるため，海外のガイドラインをそのまま推奨できないことに注意が必要である。わが国ではセリン型 β–ラクタマーゼとして GES 型にも留意する必要がある[233, 234]。

CFDC の使用はあくまでカルバペネマーゼが確認された場合，あるいはカルバペネマーゼの関与が強く疑われる症例に限って慎重に検討されるべきである。このためカルバペネム系薬に耐性を示す *P. aeruginosa* が検出された場合は mCIM 法などのカルバペネマーゼ産生確認試験の実施，および各薬剤の感受性試験の実施が望まれる。一方で，感染症の進行が速く，初期治療の遅れが致命的となり得るような重症例では，感染症の重症度や患者背景，過去の微生物学的データを総合的に評価し，やむを得ず経験的な投与を選択せざるを得ない場合もある。こうしたケースにおいても，使用開始後は速やかに耐性機構の評価を行い，感受性結果や臨床経過によっては，de-escalation を行うことが求められる。

カルバペネマーゼの確認検査ができない場合には，重症度を治療薬選択の目安とする。また，尿路感染症でアミノグリコシド系薬に感受性がある場合には，TOB や AMK も考慮する。

CL も状況に応じて考慮する。ただし，CL は，二成分制御系やリポ多糖体の変異などによる耐性が知られており，難治性の場合には感受性の推移にも注意する必要がある。また，腎障害を来しやすいため，慎重に使用されるべきである[235]。

⑤ *Acinetobacter* spp. 感染症における治療

感受性と重症度によって，初期治療の選択を考慮する（図 8）。SBT/ABPC，TAZ/PIPC，CAZ，CFPM，MINO のいずれかに感受性があり，非重症の場合にはそれらを第 1 選択とする。ただし，SBT/ABPC で十分な効果を期待するには，SBT 換算で 6〜9 g/日の高用量が必要であるが，保険適用外となっていることに注意する。

軽症例では，SBT/ABPC，CFPM，MINO のいずれかに感受性があれば，それを第 1 選択とする。ただし，SBT/ABPC で効果を得るには 6〜9 g/日の高用量が必要だが，保険適用外である点に留意する。

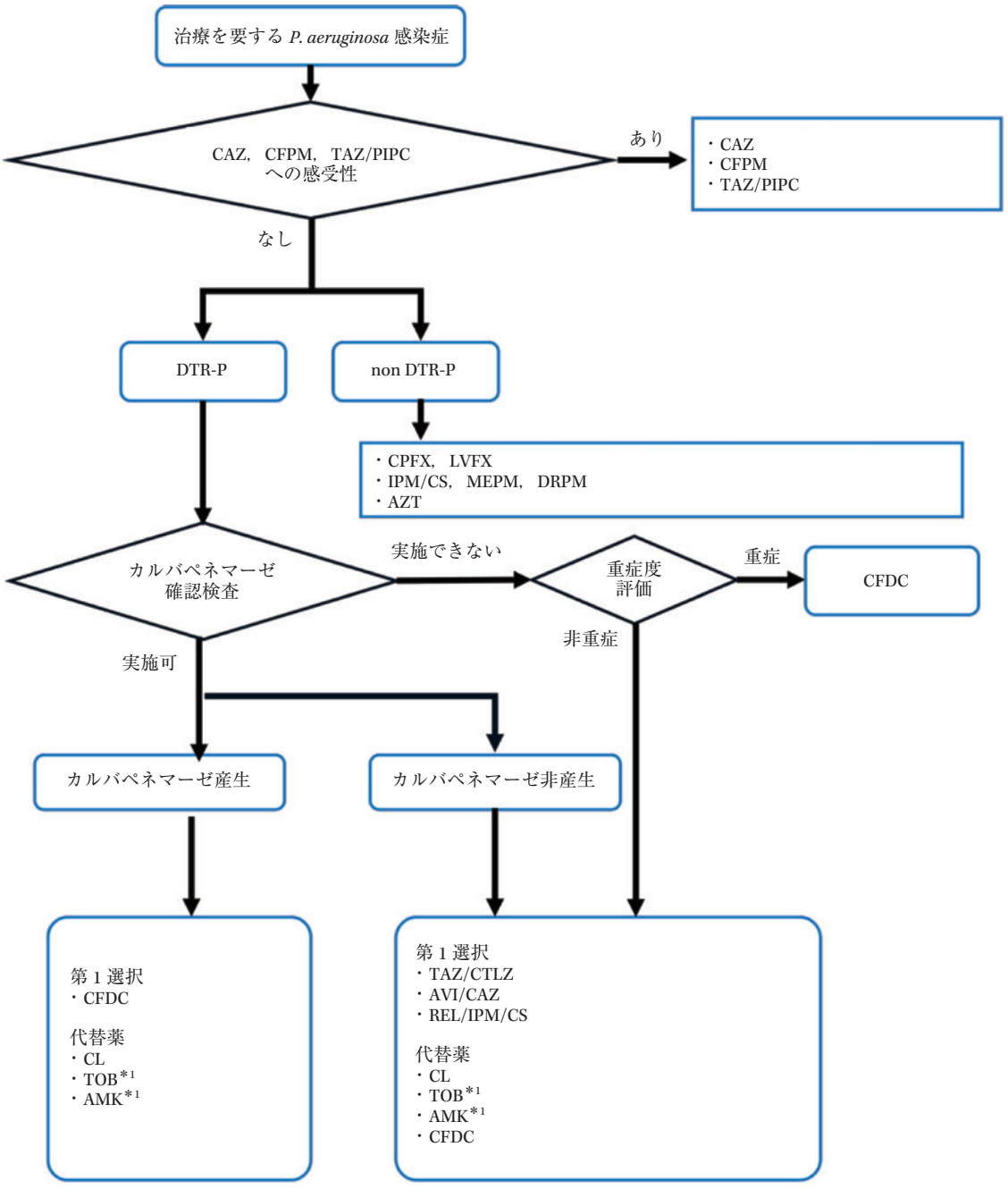
中等症以上では，キノロン系薬およびカルバペネム系薬に対する感受性を確認し，感受性に基づいて治療薬を選択する。キノロン系薬およびカルバペネム系薬のいずれにも耐性がある場合は，SBT/ABPC に，CL，MINO，TGC，または CFDC などを併用する。

重症の場合には，キノロン系薬とカルバペネム系薬の感受性を確認して，治療薬を選択する。キノロン系薬とカルバペネム系薬のいずれにも耐性を示す場合には，SBT/ABPC に，CL，MINO，TGC，または CFDC などの他剤と併用し使用する[25]。

一方，カルバペネム系薬に耐性を示す *Acinetobacter* spp. のうち，SBT に感受性を示すのは半数に満たないとの報告もある[236, 237]。なお，米国では SBT と durlobactam（多剤耐性 *A. baumannii* で問題となる OXA 型 β–ラクタマーゼを含む Ambler 分類 A，C，D のセリン型 β–ラクタマーゼに阻害作用を示す）との合剤が認可されており，カルバペネム系薬との併用における有効性が確認されている[238]。

⑥小児での治療

小児科領域では，特に新生児集中治療室や医療的ケア児において MDRPA/MDRA の分離例が報告されているが，JANIS の報告では成人と比べて罹患率は低く[222]，わが国における小児の正確な疫学データは限られているのが現状である。また，治療薬としての TAZ/CTLZ，AVI/CAZ，REL/IPM/CS，CFDC，CL などの薬剤は，いずれもわが国では小児に対する適応が承認されていない。海外を含めても，使用経験や安全性に関するデータは限られており，慎重な対応が求められる。小児への使用を検討する際には，院内外の小児感染症専門医と連携し，個別に適応やリスクを評価することが推奨される。



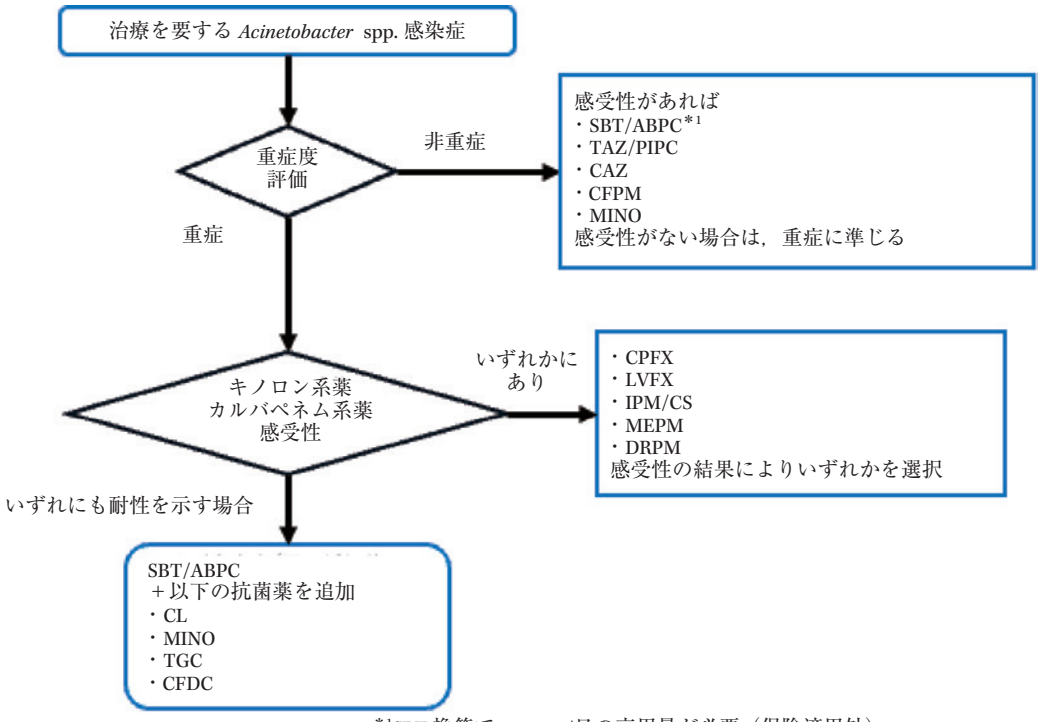
*1 尿路感染症でアミノグリコシド系薬に感受性がある場合

図 7.　DTR-P を含む *P. aeruginosa* 感染症における治療薬選択のフローチャート
抗 *P. aeruginosa* 作用のあるペニシリン系薬またはセファロスポリン系薬に感受性がある場合には，それらを考慮する。次に，DTR の基準を考慮し，DTR であればカルバペネマーゼの確認を行う。カルバペネマーゼには，メタロ型とセリン型があるが，多くがメタロ型であるため，メタロ型を考慮した治療薬を選択する。ただしセリン型で感受性があれば，カルバペネマーゼ非産生に準じた治療薬の選択も考慮する。カルバペネマーゼの確認検査ができない場合には，重症度を治療薬選択の目安とする。

5. Question

Question 1. 2 剤耐性（カルバペネム＋キノロン耐性）での治療戦略は？

AMK や TOB などのアミノグリコシド系薬に感受性を残している場合には，アミノグリコシド系薬も選択肢として考慮する。ただし，全身投与では有害事象としての腎機能障害や聴神経障害に留意をする必要があること，血中濃度モニタリングの実施が推奨されること，臓器移行性が悪いことに注意を払う必要があり，TAZ/CTLZ など他剤に感



*1SBT 換算で 6 ～ 9 g/日の高用量が必要（保険適用外）

図 8.　多剤耐性 *Acinetobacter* spp. を含む *Acinetobacter* spp. 感染症における治療薬選択のフローチャート

受性を示す場合はそちらを優先して使用する。呼吸器系の場合には，局所治療として，吸入薬も利用可能である。

Question 2.　新規抗 AMR 薬の *P. aeruginosa* に対する獲得耐性の機序とそのリスクは？

TAZ/CTLZ および AVI/CAZ は AmpC の過剰産生にかかわる突然変異や OprD など膜タンパクの変化による耐性化が報告されている[239, 240]。

DTR-P 感染症に対する TAZ/CTLZ と AVI/CAZ での治療による臨床効果を多施設で後方視的に比較した研究では，30 日死亡率には両群間に差はなく（21% vs 17%），有意差はないものの，TAZ/CTLZ 群が AVI/CAZ 群と比較し耐性化がみられやすく（38% vs 25%），耐性化のリスク因子として治療期間の延長と持続血液浄化療法の実施が挙げられている[241]。また TAZ/CTLZ の耐性化を防ぐため 3 時間の投与時間延長とソースコントロールが重要であるという報告もある[242]。

Question 3.　カルバペネム系薬に感受性を示さないが，カルバペネマーゼ非産生株でほかの従来型の β–ラクタム系薬に感受性を示す *P. aeruginosa* に対する治療薬は？

CRPA の中には，カルバペネマーゼを産生せず，ほかの従来型の β–ラクタム系薬に感受性を示す場合がある。通常はポーリン（OprD）の欠損もしくは限定的産生による表現型である。そのため既存の β–ラクタム系薬のいずれかに感受性が保たれていれば，前述の DTR-P に対する治療薬のほか，TAZ/PIPC，CAZ，CFPM，AZT などの感受性の確認された β–ラクタム系薬も考慮する。IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 ではそれらの高用量持続投与も選択肢としている（8 時間おきに CFPM 2 g を 3 時間で投与するなど）[25]。

II.　*Stenotrophomonas maltophilia*

Executive summary

・*Stenotrophomonas maltophilia* は，高度免疫抑制状態においては重症感染（例：出血性肺炎）を引き起こすことがある。
・環境中や医療機器からしばしば分離されるため，喀痰など非無菌検体からの分離では，定着か感染かをリスク因子や全身状態から慎重に判断する必要がある。
・L1（メタロ型）および L2（セリン型）β–ラクタマーゼを有し，ほぼすべての β–ラクタム系薬が無効となる。
・ST 合剤，LVFX，MINO，CFDC が治療薬候補とされるが，十分な治療効果を得るには通常の保険適用用量を超える投与（保険適用外）が必要となる場合があり，感受性，毒性，投与可否を慎重に評価する必要がある。

・小児では成人と同様に医療関連感染が多く，ST 合剤が第 1 選択だが，キノロン系薬やテトラサイクリン系薬の使用には慎重な判断が必要である。

1. 特徴，疫学

S. maltophilia はグラム陰性ブドウ糖非発酵菌であり，通常は病原性が低い日和見感染症の原因である[243]。菌血症や呼吸器感染症を主に発症し[243~246]，まれに眼感染[247~255]，心内膜炎[256~259]，脊髄感染症[260~271]，消化管感染症[272, 273]，肝膿瘍[274]，尿路感染症[275, 276]，軟部組織・骨感染症[277~282]を発症する。また，高度免疫抑制患者においては出血性肺炎と呼ばれる重症肺炎を発症することも報告されている[243, 283~289]。

S. maltophilia が血液培養など無菌的な検体から検出された場合は原因病原体であると判断するが，喀痰培養や尿検体，ドレナージチューブ排液などの無菌ではない検体からの検出の場合には，*S. maltophilia* が真の原因菌であるのか，単なる定着であるのかを慎重に判断する必要がある。呼吸器検体から検出された場合のほとんどが定着であったとの報告もあり[290]，リスク因子や全身状態などから総合的に標的とするかどうか決定する。また，治療においては *S. maltophilia* が有するさまざまな抗菌薬に対する耐性機序によって治療薬選択肢が限定されることから，その耐性機序まで把握したうえでの治療薬選択が望ましい。

S. maltophilia は自然環境中にも広く存在しており，河川などの水源や土壌，植物，動物からも分離され，また，医療環境からも検出されるため，感染源の特定はしばしば困難である[291]。人工呼吸器回路や中心静脈カテーテル，ネブライザーなどが代表的な検出源であり[292]，臨床現場の内外を問わず水に関連する場所から分離される[291]。患者から検出される *S. maltophilia* の遺伝子には多様性があり，患者間での感染ではなく，環境などから患者へ独立して感染が起こっている可能性が考えられている[293~295]。

2. リスク因子

S. maltophilia による呼吸器感染症のリスク因子に関して 3 つのメタ解析が報告されており，うち 1 件は血液悪性腫瘍患者を対象とした出血性肺炎を検討したものであった[296~298]。通常の肺炎に関するメタ解析で共通してリスク因子として報告されている因子は，APACHE II スコア＞20，人工呼吸器管理，気管切開，気管挿管，β–ラクタマーゼ阻害薬配合薬の投与，アミノグリコシド系薬の投与，カルバペネム系薬の投与であった。そのほか，それぞれ長期入院，経鼻胃管留置，中心静脈カテーテルの留置，3 種類以上の抗菌薬投与，悪性腫瘍がリスク因子として報告されていた。血流感染を含め，そのほかの感染症に関してはメタ解析は行われておらず，RCT は呼吸器感染症も含めてすべての感染症に関して行われていない。血流感染（菌血症）に関しては複数の症例対照研究があり[299~301]，抗菌薬の前投与（抗 MRSA 薬，カルバペネム系薬，抗 *P. aeruginosa* 活性のある抗菌薬），集中治療室入室，中心静脈カテーテルの留置，過去の *S. maltophilia* 検出歴がリスク因子として報告されている。これらのメタ解析・症例対照研究から，*S. maltophilia* による感染症は抗菌薬投与によるブレイク・スルー感染として発症し，気道や血管内の人工物留置がそのリスクとなる可能性が考察されている。ただし，上述のように，RCT が行われていないこと，メタ解析に含まれる論文の数が少ないことから，エビデンスが十分であるとはいえず，今後の検討課題である。無菌検体からの検出では本菌種を標的とした治療を開始すべきことに疑いはないが，喀痰など無菌的でない検体から分離された場合は，感染症の発症有無や，感染症を発症している場合においてもこれらのリスク因子，全身状態などを鑑みたうえで *S. maltophilia* を治療標的とするかを決定する必要がある。

3. 耐性機序

①β–ラクタム系薬

S. maltophilia は主に染色体にコードされた 2 つの β–ラクタマーゼ，L1-MBL および L2–セリン β–ラクタマーゼ（CVA 感受性セファロスポリナーゼ）によって多くの β–ラクタム系薬に耐性を示す[291, 302, 303]。そのほかさまざまな β–ラクタマーゼをもつ臨床分離・環境分離 *S. maltophilia* 株が報告されている[304]。L1-MBL は Ambler 分類のクラス B に分類される Zn2＋依存性 β–ラクタマーゼで，モノバクタムを除く β–ラクタム系薬であるペニシリン系薬，セファロスポリン系薬，カルバペネム系薬を分解する[25, 304]。L2–セリン β–ラクタマーゼは Ambler 分類クラス A の β–ラクタマーゼであり，ペニシリン系薬，セファロスポリン系薬，モノバクタム系薬を分解する。これら代表的な 2 つの β–ラクタマーゼによってほぼすべての β–ラクタム系薬への耐性を示す。以前は CLSI によって CAZ のブレイクポイントが示されていたが，CLSI M100-Ed34 からはブレイクポイントが記載されなくなっている。MIC が低くても上記の β–ラクタマーゼによって治療効果が保証できないことから，CAZ の使用は推奨されない。新規の β–ラクタマーゼ阻害薬である AVI は L2 セファロスポリナーゼを阻害することがわかっている[305, 306]。このため作用機序からは AVI と AZT を

併用することで *S. maltophilia* へ効果が得られる可能性がある[307~309]。

②アミノグリコシド系薬

アミノグリコシドアセチルトランスフェラーゼとアミノグリコシドホスホトランフェラーゼを含むアミノグリコシド修飾酵素および多剤排出ポンプが主に耐性に関与する[304, 310, 311]。基本的に *S. maltophilia* は元来アミノグリコシド系薬に耐性であり，使用は推奨されない。

③キノロン系薬

主な耐性機序は排出ポンプと，細菌の DNA ジャイレースとトポイソメラーゼ IV をキノロン系薬より保護する染色体 *qnr* 遺伝子である[304, 312]。排出ポンプの過剰産生が特に重要な役割を果たしているものの[304, 313, 314]，感受性がある場合は使用可能である。

④テトラサイクリン系薬

さまざまな排出ポンプ（*smeDEF*，*smeIJK*，*smeOP*，*smtcrA*，*smeA* など）による耐性化が報告されているものの，耐性化は進行していないとする報告が多く感受性があれば使用可能である[315~319]。ただし，CLSI でのブレイクポイントがこれまでの≦4 μg/mL から≦1 μg/mL に変更されており，ブレイクポイント変更による耐性菌の割合の変化については疫学的データがないことから注意を要する。

⑤ST 合剤

耐性に関与する主遺伝子として *sul1* 遺伝子や *sul2* 遺伝子などが報告されているが具体的な耐性化の機序については判明していない部分も多い[320~323]。またそのほかの遺伝子（*dfrA* 遺伝子など）や複数の排出ポンプが耐性に関与することがわかっている[323~327]。

4. 成人での治療

軽症の *S. maltophilia* 感染症では ST 合剤，LVFX，MINO，CFDC のうち，1 剤の使用を推奨する。中等症以上の感染症では同様の 4 剤より 1 剤を投与する，もしくは感受性判明までは 2 剤を併用し，感受性判明後に感受性のある 1 剤に変更することを推奨する。

IDSA グラム陰性耐性菌における治療ガイダンス 2024 では中等症以上の *S. maltophilia* 感染症では基本的に 2 剤併用療法を推奨している[25]。また，スペインの Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology：SEIMC のサマリーでは免疫抑制患者の重症感染にのみ併用療法を推奨している[328]。現状，併用療法の優位性を示す臨床データは乏しく，一方で併用療法に関するメタ解析では院内肺炎の治療では併用治療と比較して単剤での治療が死亡率の低下と関連しており，サブ解析でも併用療法を指示するデータはなかった[329]。後方視的コホート研究でも単剤治療が 30 日死亡率を改善し，合併症も少なかったことが報告されており[330]，安易な併用療法を指示する根拠には乏しい。本ガイダンスでは基本的には単剤での治療を推奨するが，感受性が未判明の時点では既存治療薬への耐性の懸念も考慮して，また，CFDC については併用に関する臨床データはまだないことから併用療法を完全に否定するものではない。ただし，感受性が判明すれば単剤治療への移行を推奨する。*S. maltophilia* の併用療法に関して RCT が行われておらず，また，観察研究も少なく，研究の背景もばらつきが多いことからメタ解析だけによって判断されるべきではないため，エビデンスの集積が期待される。

治療薬選択の優先順位に関して IDSA によるガイダンスでは CFDC，MINO，ST 合剤，LVFX の順で優先度が高いとされているが[25]，SEIMC のサマリーでは ST 合剤を第 1 選択薬とし，LVFX を代替薬に位置づけている[328]。キノロン系薬と比較して ST 合剤で治療された群では全死亡が有意に多かったとするメタ解析や治療効果に有意差がないとする報告もある[331~333]。一方で ST 合剤の優位性を示す報告もある[334, 335]。MINO に関しても ST 合剤とアウトカムに差がなかったことが報告されている[336, 337]。CFDC については他剤との臨床的な比較がなされていない状況にあり，すべての薬剤で RCT は行われていない。これらより，特定の薬剤を優先使用することは推奨できない。有害事象や耐性化の懸念なども加味したうえで，ST 合剤，LVFX，MINO，CFDC という *S. maltophilia* に使用可能な薬剤から状況に合わせた選択をすることが合理的であると考える。ST 合剤および LVFX に対する耐性が 10% を超えていたとする研究もあることから[338]，各施設でのアンチバイオグラムも考慮した選択が必要である。

＜成人での投与例＞

・CFDC：1 回 2 g　1 日 3 回（1 回の投与は 3 時間以上かけて）
・MINO：1 回 100 mg　1 日 2 回（1 回 200 mg の投与も考慮する　※保険適用外用量）
・LVFX：1 回 500 mg　1 日 1 回（750 mg の投与も考慮する　※保険適用外用量）
・ST 合剤：trimethoprim として 10～15 mg/kg/day　1 日 2～3 回に分割して投与

5. 小児での治療

S. maltophilia は日和見病原体であり，免疫能のある小児に感染を引き起こすことはまれである。定着および感染に関連する素因は成人の場合と同様であり，一般的に院内感染または医療関連感染である。悪性疾患などの基礎疾患を有する患者，免疫不全状態，嚢胞性線維症の患者における有病率が高いことが知られる。

治療データのほとんどは成人を対象とした研究に基づいており，成人と同様に RCT は限られる。ST 合剤が第 1 選択となるが，耐性株の増加には留意が必要である。また ST 合剤にキノロン系薬やテトラサイクリン系薬を併用することに関しては特に重症患者において検討されるが，小児における臨床経験は限られている[339,340]。有害事象の観点からも小児への使用は慎重に検討されるべきであり，患者背景（基礎疾患や年齢），重症度，メリットがリスクを上回るかをふまえ，小児感染症科と相談のうえ治療選択薬を選定することが望ましい。小児患者の耐性 *S. maltophilia* 感染症の治療に有用である可能性が示されている CFDC などの新しい治療選択肢のエビデンス蓄積が待たれる[341,342]。

6. Question

Question 1. 薬剤感受性試験における注意点は？

EUCAST では ST 合剤のみにブレイクポイントが設定されている[343]。一方で CLSI では CFDC，クロラムフェニコール，LVFX，MINO，チカルシリン–CVA，ST 合剤のブレイクポイントを設定している[162]。しかし，クロラムフェニコールは造血器障害の有害事象から近年使用は限られており，チカルシリン–CVA も販売されていないことからこれらの薬剤については本ガイダンスでは解説をしないこととした。また，CLSI では以前は示されていた CAZ のブレイクポイント記載がなくなったこと，MINO のブレイクポイントが変更となった（上述）点には注意が必要である。また，すべての薬剤についてブレイクポイントの設定においてもエビデンスが十分とまではいえない点にも注意が必要である。

Question 2. CAZ の *S. maltophilia* 感染症治療における位置づけは？

S. maltophilia が産生する 2 つの β–ラクタマーゼ（L1-MBL・L2–セリン β–ラクタマーゼ）は CAZ を分解する能力を有するため[291,302,303]，その機序から使用は推奨されない。また，現在 CAZ のブレイクポイントの設定は CLSI・EUCAST ともにされておらず，米国食品医薬品局からも CLSI でのブレイクポイント削除を指示するステイトメントがでていることからも CAZ を治療薬として用いることは推奨しない[162,343,344]。

Question 3. CFDC の *S. maltophilia* 感染症治療における位置づけは？

シデロフォアセファロスポリンである CFDC は *S. maltophilia* が有する β–ラクタマーゼに安定であり[345,346]，*in vitro* で良好な活性を示す[307,346~351]。治療薬選択肢の限定されている *S. maltophilia* 感染症においてはその 1 剤として考慮可能であるものの，ほかの薬剤と比較して実臨床のデータがさらに限られていることから現時点では *S. maltophilia* の治療薬における選択肢の一つであるという事実にとどまる。今後，エビデンスの蓄積が望まれる。

Question 4. *S. maltophilia* 感染症治療においてキノロン系薬はどのように使用すべきか？

CLSI でブレイクポイントの設定がされているキノロン系薬は LVFX のみである[162]。MFLX については *in vitro* や動物実験でその有効性を示唆する報告や治療に用いた症例報告もある[288,352,353]。しかし，現時点では臨床研究のほとんどは LVFX を用いたものであり，*S. maltophilia* に対して LVFX 以外のキノロン系薬は現時点では推奨されない。

また，LVFX の投与量について，わが国の保険適応の 500 mg/日では十分な効果が得られない可能性があり，検討が必要である。マウスを用いたシミュレーションでは，MIC：≦1 μg/mL の分離株において 750 mg/日の投与で生体内活性を示しているものの，現在 CLSI が示しているブレイクポイントでは感受性判定となる MIC：2 μg/mL の株において 750 mg/日の投与であっても不十分な可能性が示唆されている[354]。わが国においては保険適応の問題もあるものの，特に重症感染症では倫理的問題が解決する場合は慎重に有害事象に注意しながら 1 回 750 mg・1 日 1 回の投与を考慮すべきである。

Question 5. *S. maltophilia* 感染症において，テトラサイクリン系薬はどのように使用すべきか？

キノロン系薬と同様に，テトラサイクリン系薬でもエビデンスが少なく，使用可能な抗菌薬は限られている。ブレイクポイントが定められているのは，MINO のみである。

MINO の投与量に関しても，保険適応の 1 回 100 mg 1 日 2 回では十分な効果が得られない可能性があり，検討が必要である。IDSA のガイダンスでは 1 回 200 g 1 日 2 回の投与が推奨されている。MINO の 1 回 100 mg・1 日 2 回投与と 1 回 200 mg 1 日 2 回の投与量についてマウスを用いてシミュレーションを行った研究では，以前の CLSI における MINO のブレイクポイントである MIC：≦4 μg/mL を用いた場合はどちらの用量も細菌学効果に乏しい可能性が示唆された[355]。また，現在のブレイクポイントである MIC：≦1 μg/mL を用いたとしてもその効果が十分とはいえず，MIC：≦0.5 μg/mL が必要である可能性を示している。ただし，MIC と投与量の相違による予後の

差については，ST 合剤や LVFX との比較も含めた複数の報告で異なる結果が得られており，議論の余地がある[356〜358]。

グリシルサイクリン系薬の TGC については，ST 合剤と治療効果が同等であった報告や，キノロン系薬との比較で臨床的・微生物学的効果が劣っていた報告などがあるものの[359, 360]，ブレイクポイントが定められていないため現時点では推奨されない。

Bacteroides spp.

Executive summary

・*Bacteroides* spp. の耐性菌検出率は，感染臓器によって違いを認め菌血症，呼吸器感染，腹部術後において耐性菌の検出率が高い傾向がある。
・わが国における *Bacteroides* spp. の TAZ/PIPC，MEPM に対する感性率は 90％後半を維持しているが，世界的には TAZ/PIPC，MEPM に耐性の株が出現しており今後の薬剤感受性の動向に注意が必要である。
・*Bacteroides* spp. の薬剤耐性は，β–ラクタマーゼ産生，標的部位変異，排出ポンプ活性，膜透過性低下など複数の機構が単独または複合的に関与しており，遺伝子保有と薬剤感受性試験の表現型の間に乖離がみられる。
・カルバペネム耐性に関与する *cfiA* 遺伝子などの発現は IS エレメントの挿入によって調節され，さらに多くの耐性遺伝子が可動性遺伝子要素により伝播しうることから，検出および制御の両面で臨床的課題が大きい。
・現時点では商用の迅速診断法は存在しないが，MALDI-TOF MS を用いたカルバペネム耐性の迅速診断が実用化に近づいており，今後の診療支援ツールとして期待される。
・わが国における研究を中心に，臨床検体から分離された *Bacteroides fragilis* と non-*fragilis Bacteroides* group に分けて確認したところ，MNZ，MEPM，TAZ/PIPC，MINO，TGC に対する耐性株はほとんど検出されておらず，*Bacteroides* spp. の関与を考慮する感染症において経験的治療薬として選択して問題ないと考える。経験的治療に MNZ を選択する場合には好気性菌に対して活性がある抗菌薬と併用して投与する必要があること，MINO や TGC はわが国で嫌気性菌感染症に対する経験的治療の第 1 選択薬になることはほとんどなく，MNZ や MEPM，TAZ/PIPC に対してアレルギーがある場合，MEPM や TAZ/PIPC に対して耐性を認める場合などの選択肢の一つとしてなりうる。
・わが国の疫学上，CMZ，FMOX，SBT/ABPC，CLDM は *Bacteroides* spp. に対する耐性化率が高く，感受性があることを確認後に使用すべき薬剤に位置づけたが，実際の臨床現場での抗菌薬の選択時には，各施設や地域の抗菌薬耐性率や外科的治療の介入が行えるかなどを確認し，慎重に選択されるべきである。
・*Bacteroides* spp. 感染症に対し，カルバペネム系薬と MNZ＋β–ラクタム系薬併用治療の臨床効果は同等であった。メタ解析では有意差は認められず，MEPM 群に治療失敗例はなかったが，症例数が少なく，バイアスリスクの高い文献も含まれていた。
・カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp. に関する 3 文献をもとにリスク因子のメタ解析を実施したが，男性，糖尿病，悪性腫瘍・移植，skin and soft tissue infection（SSTI），60 歳以上のいずれも一貫した有意差は示されず，リスク因子は特定できなかった。

I. 細菌学的分類・特徴

Bacteroides spp.（Genus）は細菌界における分類学上，*Bacteroidota* 門（旧 *Bacteroidetes* 門）（Phylum），*Bacteroidia* 綱（Class），*Bacteroidales* 目（Order），*Bacteroidaceae* 科（Family）に分類される。*Bacteroides* spp. は属の定義が不十分であったため 1980 年代後半までは，*Bacteroides* spp. に 50 を超える菌種が含まれていた[361]。以前，*Bacteroides* spp. に含まれていた *Cytophaga* や *Flavobacterium* は別の門に分類されている（図 9）[362~365]。本章では，現在の分類上の狭義の *Bacteroides* spp. を扱う。*Bacteroides* spp. は感受性の観点から，*B. fragilis* と non-*fragilis Bacteroides* に分類される。また，*B. fragilis* は，*cfiA* 遺伝子の有無により Division I（*cfiA* 遺伝子陰性），Division II（*cfiA* 遺伝子陽性）に分類される[366]。便宜上，本章では *B. fragilis* の近縁種をまとめて non-*fragilis Bacteroides* group（*Bacteroides thetaiotaomicron*，*Bacteroides vulgatus*，*Bacteroides uniformis*，*Bacteroides ovatus*，*Bacteroides caccae* など）と記載する。*Bacteroides* spp. は偏性嫌気性無芽胞グラム陰性桿菌であり，腹腔内常在菌として存在している[367]。特にヒトの大腸細菌叢のうち約 25％が *Bacteroides* spp. で構成されている[368]。腸内細菌叢を構成する *Bacteroides* spp. のうち *B. fragilis* が占める割合は 10％未満である[368]。Non-*fragilis Bacteroides* group では *B. thetaiotaomicron*，*B. vulgatus*，*B. uniformis*，*B. ovatus*，*B. caccae* が分離されることが多い[368~370]。*Bacteroides* spp. は，腹腔内手術，外傷，悪性腫瘍といった正常粘膜の破綻を契機に複数菌種による感染症を生じる[371]。

慣習的に *B. fragilis* group として，*B. fragilis*，*B. thetaiotaomicron*，*Bacteroides distasonis*，*B. ovatus*，*B. vulgatus* を示すこともあるが，*B. distasonis* は坂本らにより 2006 年に *Parabacteroides* spp. に移籍された[361~365]。

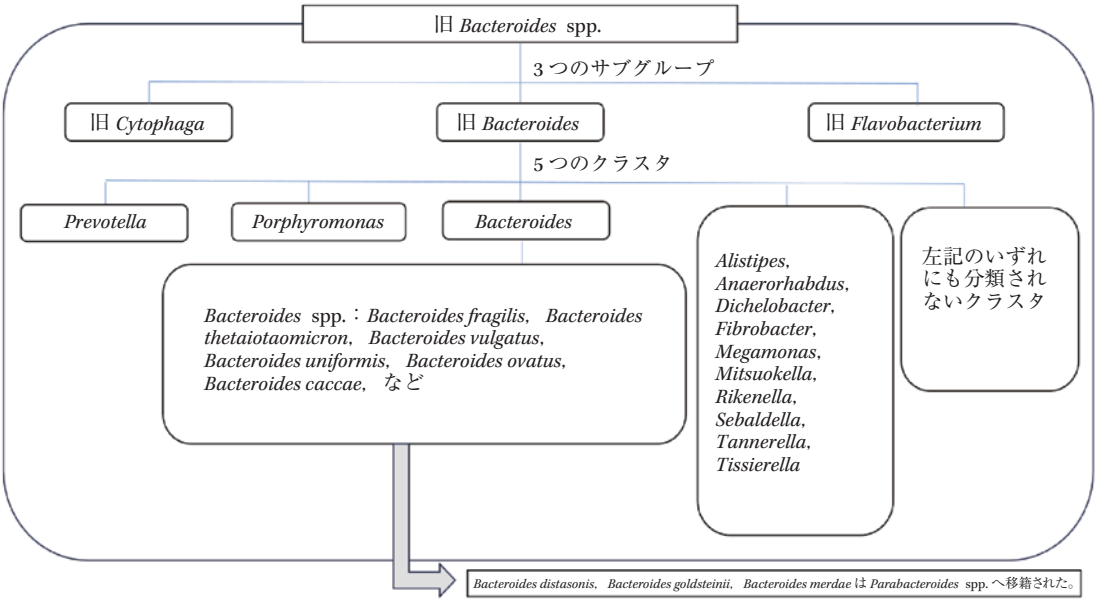


図 9.　*Bacteroides* spp. の分類

表 4.　*Bacteroides* spp. における抗菌薬の耐性機序と対応遺伝子

抗菌薬	耐性機構	対応する主な遺伝子
β-ラクタム系薬	酵素による不活化（β-ラクタマーゼ）	*cepA*, *cfxA*, *cfiA*, *pbbA*, *crxA*
	ペニシリン結合タンパクの変異による標的部位の変化	*pbpBBfr*
	外膜透過性低下	*omp121*, *omp 71*
	排出ポンプ（RND）	*bmeABC*
MNZ	酵素による不活化（ニトロイミダゾールレダクターゼ）	*nimA-H*, *nimJ*, *nimL*
	活性型への変換の抑制	*rhaR*
	排出ポンプ（RND）	*bmeABC*
	RecA タンパク質の過剰発現	*recA*
CLDM	23S リボソーム RNA メチラーゼによる標的部位の変化	*ermF*, *G*, *B*
	酵素による不活性化	*linA*
	排出ポンプ	*msrSA*, *mefA*
キノロン系薬	DNA ジャイレースの変異による標的部位の変化	*gyrA*, *gyrB*
	排出ポンプ（MATE）	*bexA*
テトラサイクリン系薬	排出ポンプ（MFS）	*tetA-E*, *tetK*, *tetL*
	標的部位の保護	*tetQ*, *tetM*, *tetO*, *tetS*
	酵素による不活化	*tetX*, *tetX1*

II. 耐性機序と疫学

1. 耐性機序

Bacteroides spp. の抗菌薬耐性は，複数の遺伝子や機構によって形成される（表 4）。主な耐性機構には，β-ラクタマーゼの産生，標的部位の変化，排出ポンプの発現，膜透過性の変化などがあり，これらが単独または複合的に作用することで薬剤耐性を獲得する。このため，臨床的な薬剤感受性と遺伝子保有状況の間には乖離がみられることが多く，実際の治療において耐性菌の検出が困難となる要因となっている[372]。

β-ラクタム系薬に対する耐性では，β-ラクタマーゼをコードする遺伝子として *cepA*，*cfxA*，*cfiA* が知られている。特に *cfiA* はカルバペネム耐性に関与し，その発現は IS エレメントの挿入によって調節されることが明らかとなっている[373~377]。また，標的部位の変化による耐性として，PBP の変異が報告されており，これがセファロスポリン系薬への耐性に寄与する[378~380]。さらに，RND 型排出ポンプ BmeABC の過剰発現により，多剤耐性株が出現することも確認されている[381, 382]。MNZ に対する耐性機構としては，ニトロイミダゾール還元酵素をコードする *nim* 遺伝子群が知られている。この遺伝子により MNZ のニトロ基がアミノ基へ還元され，薬剤が不活性化される[383, 384]。さらに，電子伝達系の変化による耐性も報告されており，ピルビン酸フェレドキシンオキシドレダクターゼの活性低下や鉄代謝の変

化が MNZ の作用を妨げる要因となっている[385〜388]。

CLDM に対する耐性では，rRNA メチル化を介する *erm* 遺伝子が関与し，23S rRNA の修飾により薬剤の結合が阻害される[389, 390]。また，O–ヌクレオチドトランスフェラーゼをコードする *linA* 遺伝子による CLDM の不活化も報告されている[373, 391]。フルオロキノロン耐性の主な機構は，DNA ジャイレースの変異と排出ポンプの関与である。キノロン耐性決定領域における *gyrA* 遺伝子の変異により，DNA ジャイレースの標的部位が変化し，薬剤の効果が低下する[392, 393]。また，*Bacteroides* spp. において BexA という多剤排出ポンプの関与が示唆されているが，その正確な役割については今後の検討が必要とされる[373, 394]。テトラサイクリン系薬に対する耐性では，主に排出ポンプとリボソーム保護タンパク（RPP）が関与する。*Bacteroides* spp. では，*tetA-E, tetK, tetL* などの遺伝子が報告されており，これらがテトラサイクリン系薬の排出に関与する[395, 396]。また，*tetQ, tetM, tetO* などの RPP をコードする遺伝子がテトラサイクリン系薬の耐性に関与することが知られている[373, 395, 397, 398]。現状，*Bacteroides* spp. の耐性機構を迅速に診断するための商用キットは存在せず，多くの検出手法は研究室レベルで行われている。しかし，質量分析装置（MALDI-TOF MS）を用いたカルバペネム耐性の迅速診断法が報告されており，臨床応用が期待されている[399, 400]。

このように *Bacteroides* spp. の耐性機構はきわめて多様であり，単なる耐性遺伝子の保有だけでなく，IS エレメントの挿入による発現制御が重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。さらに，これらの耐性遺伝子がプラスミドやトランスポゾンといった可動性遺伝子領域にコードされているため，ほかの菌種への伝播の可能性も指摘されている。耐性機構の詳細な解明と耐性 *Bacteroides* spp. への感染対策についてもさらなる検討が必要である。

2. 疫学

Bacteroides spp. に関して耐性菌の検出率は，感染臓器によって違いを認める。具体的には，菌血症［odds ratio（OR），2.3；95% confidence interval（CI），1.0〜5.1］，呼吸器感染（OR，2.1；95% CI，0.5〜11.9），腹部術後（OR，2.05；95% CI，0.81〜5.19），腹腔内感染（OR，1.1；95% CI，0.5〜2.4），泌尿器生殖器感染（OR，0.5；95% CI，0.1〜2.4），頭頚部感染（OR，0.4；95% CI，0.09〜2.0）であり菌血症，呼吸器感染，腹部術後において耐性菌の検出率が高い傾向がある[401, 402]。

さらに *Bacteroides* spp. の薬剤感受性の変化は地理的差異を認める（表 5，6）[403〜407]。わが国では，*B. vulgatus* を除いて，*Bacteroides* spp. の CLDM に対する感性率は低下しており，*Bacteroides* spp. はすべて 70% 未満である[403]。12 カ国での薬剤感受性の推移を 14 年間調査した研究では，*B. fragilis* で MEPM の感性率が約 4% 低下しており，non-*fragilis Bacteroides* group では TAZ/PIPC の感性率が約 17% 低下していた[407]。

III. 治療

1. 成人での治療

従来，嫌気性菌感染症の治療に広く用いられていた CLDM は現在多くの *Bacteroides* spp. に対して耐性を認め，カルバペネム系薬を含む β–ラクタム系薬や MNZ に対する耐性も散見されるようになっている[408]。嫌気性菌は菌種同定や薬剤感受性判明まで時間を要すること，塗抹では菌種の推定が困難であること，培養から検出されないこと，正確な同定が困難なことがあるため，嫌気性菌が関与するほとんどの感染症例においては疫学などをもとに経験的に抗菌薬を選択して投与が行われている[409]。さらに，嫌気性菌単一での感染はまれで好気性菌との混合感染であることが多いため，好気性菌の耐性菌（特に ESBLs や CRE など薬剤耐性菌の関与）も意識した抗菌薬の選択が求められる領域である[409, 410]。本稿はわが国における耐性菌治療に関するガイダンスであり，薬剤耐性化が進む *Bacteroides* spp. の抗菌薬選択について推奨を行うため，*Bacteroides* spp. のわが国の抗菌薬耐性に関する文献をレビューし，*Bacteroides* spp. が関与する感染症に対して，どのような抗嫌気性菌活性を有する抗菌薬が経験的治療薬として候補となりうるか検討を行った。

まず，表 7 にわが国の臨床検体から分離された *Bacteroides* spp. に対する各抗菌薬の感受性を示す[15, 370, 403, 411〜421]。

B. fragilis に対して ABPC はほとんど感受性は認められず，SBT/ABPC，CMZ，CLDM，MFLX の 4 剤の感性率については SBT/ABPC が 61.5〜97.1%，CMZ が 61.5〜94.7%，CLDM が 38.4〜68.0%，MFLX が 64.0〜73.8% と耐性株が多く分離されていた。特徴の一つに SBT/ABPC と CMZ については感性率が 80% を下回る研究と 90% 以上の良好な感性率を示す研究間のばらつきが目立つことが挙げられる。TAZ/PIPC，MEPM，MINO，TGC の 4 剤については耐性株が分離された割合はほぼ数% 程度（柴田らの研究のみ TAZ/PIPC と MEPM の感性率が 84.6%）で，すべての研究において MNZ に対する耐性株は認められなかった。なお，MINO については Hashimoto ら，上山らの 2 つの研究のみ，TGC については Takesue らの研究のみで検討されていた。わが国の研究において GRNX，STFX，LSFX の感受性を測定した研究は認められなかった。

表 5. 国内外の *Bacteroides* spp. の感受性推移（日本，イギリス，ポーランド，米国）[403〜406]

菌種	感性率							
	日本（Kajihara ら，2023）		イギリス（Copsey-Mawer ら，2021）		ポーランド（Kierzkowska ら，2020）		米国（Snydman ら，2017）	
	2011 〜 2015 年	2016 〜 2020 年	2000 年	2016 年	2007 〜 2012 年	2013 〜 2017 年	2008 〜 2009 年	2010 〜 2012 年
Bacteroides fragilis			N = 153	N = 130	N = 111	N = 115	N = 558	N = 455
SBT/ABPC	96.4%	96.7%	—	—	—	—	96.8%	97.8%
TAZ/PIPC	98.5%	98.5%	100.0%	97.7%	—	—	98.7%	98.9%
MEPM	96.5%	96.4%	96.1%	93.1%	—	—	97.5%	97.8%
CLDM	67.9%	67.1%	93.5%	83.8%	77.5%	81.7%	70.3%	75.6%
MFLX	—	—	94.1%	86.2%	—	—	64.6%	80.9%
MNZ	—	—	99.3%	97.7%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
TG	—	—	96.1%	85.4%	—	—	94.6%	97.6%
CMZ	93.4%	94.7%	—	—	—	—	—	—
Bacteroides thetaiotaomicron			N = 23	N = 15	N = 38	N = 53		N = 135
SBT/ABPC	96.7%	95.8%	—	—	—	—		98.5%
TAZ/PIPC	97.4%	97.1%	47.8%	40.0%	—	—		99.3%
MEPM	98.5%	98.1%	100.0%	100.0%	—	—		99.3%
CLDM	53.3%	46.4%	69.6%	46.7%	73.7%	48.1%		51.1%
MFLX	—	—	100.0%	93.3%	—	—		70.4%
MNZ	—	—	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		100.0%
TG	—	—	87.0%	86.7%	—	—		95.6%
CMZ	66.1%	68.3%	—	—	—	—		—
Bacteroides vulgatus			N = 14	N = 5	N = 11	N = 30		N = 43
SBT/ABPC	98.2%	96.6%	—	—	—	—		97.7%
TAZ/PIPC	97.3%	98.1%	100.0%	100.0%	—	—		97.7%
MEPM	99.4%	99.1%	100.0%	100.0%	—	—		97.7%
CLDM	55.4%	58.2%	85.7%	80.0%	72.8%	46.7%		54.2%
MFLX	—	—	85.7%	80.0%	—	—		20.9%
MNZ	—	—	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		100.0%
TG	—	—	92.9%	100.0%	—	—		100.0%
CMZ	92.9%	95.3%			—	—		—
Bacteroides uniformis			N = 9			N = 11		N = 26
SBT/ABPC	95.2%	97.8%	—			—		100.0%
TAZ/PIPC	98.9%	99.1%	100.0%			—		100.0%
MEPM	98.7%	99.3%	100.0%			—		100.0%
CLDM	56.2%	48.4%	88.9%			36.4%		73.1%
MFLX	—	—	88.9%			—		50.0%
MNZ	—	—	100.0%			100.0%		100.0%
TG	—	—	100.0%			—		100.0%
CMZ	90.3%	90.3%				—		—
Bacteroides ovatus			N = 14	N = 7	N = 12	N = 22		N = 53
SBT/ABPC	96.7%	96.3%	—	—	—	—		100.0%
TAZ/PIPC	99.1%	96.3%	100.0%	100.0%	—	—		100.0%
MEPM	98.8%	98.8%	100.0%	100.0%	—	—		100.0%
CLDM	64.8%	58.1%	71.4%	57.1%	50.0%	50.0%		50.9%
MFLX	—	—	85.7%	42.9%	—	—		70.4%
MNZ	—	—	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		100.0%
TG	—	—	85.7%	85.7%	—	—		95.6%
CMZ	79.8%	75.7%			—	—		—
Bacteroides caccae								N = 14
SBT/ABPC	95.6%	96.5%						90.0%
TAZ/PIPC	96.7%	96.9%						100.0%
MEPM	95.3%	97.2%						100.0%
CLDM	67.3%	63.1%						60.0%
MFLX	—	—						30.0%
MNZ	—	—						100.0%
TG	—	—						100.0%
CMZ	91.5%	92.7%						—

表 5. 国内外の *Bacteroides* spp. の感受性推移（日本，イギリス，ポーランド，米国）[403〜406]（続き）

菌種	感性率							
	日本（Kajihara ら，2023）		イギリス（Copsey-Mawer ら，2021）		ポーランド（Kierzkowska ら，2020）		米国（Snydman ら，2017）	
	2011 〜 2015 年	2016 〜 2020 年	2000 年	2016 年	2007 〜 2012 年	2013 〜 2017 年	2008 〜 2009 年	2010 〜 2012 年
Non-*fragilis Bacteroides* group					N＝71	N＝135	N＝459	N＝324
SBT/ABPC					—	—	96.5%	95.6%
TAZ/PIPC					—	—	99.8%	99.1%
MEPM					—	—	98.9%	99.4%
CLDM					64.8%	46.7%	58.6%	54.7%
MFLX					—	—	39.7%	57.9%
MNZ					100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
TG					—	—	96.9%	97.5%
CMZ					—	—	—	—

表 6. 12 カ国の *Bacteroides* spp. の感受性推移 [407]

抗菌薬	菌種	感性率（%）													
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
TAZ/PIPC	*B. fragilis*	99.5	99.1	96.7	98.6	93.8	98.4	98.4	96.8	98.1	97.0	95.1	99.1	100.0	100.0
	Non-*fragilis Bacteroides* group	99.3	90.1	92.2	95.8	84.5	99.0	90.4	95.4	89.8	92.4	91.4	100.0	82.4	82.4
MEPM	*B. fragilis*	98.6	99.1	96.2	94.6	99.2	93.2	97.9	98.1	94.0	95.6	94.1	94.3	95.0	94.3
	Non-*fragilis Bacteroides* group	100.0	99.2	99.0	97.8	99.0	99.4	100.0	99.0	100.0	99.5	100.0	98.3	100.0	100.0
CLDM	*B. fragilis*	79.2	73.5	70.0	80.4	76.2	71.0	72.7	73.8	76.6	78.6	74.3	76.5	66.0	71.0
	Non-*fragilis Bacteroides* group	56.7	54.2	56.5	57.8	56.0	70.8	54.8	44.5	34.4	43.2	37.2	51.7	32.7	33.8
MNZ	*B. fragilis*	99.7	100.0	99.7	98.9	99.2	99.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.1	100.0	100.0
	Non-*fragilis Bacteroides* group	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
TG	*B. fragilis*	98.9	96.9	98.4	99.3	97.5	97.6	99.5	99.1	87.5	91.3	96.0	97.1	81.1	95.8
	Non-*fragilis Bacteroides* group	96.3	93.9	98.4	97.6	98.8	100.0	99.4	95.4	87.0	83.6	91.2	96.6	90.9	89.7

（注釈）各国検体数：ドイツ 1,645 株，フランス 1,033 株，ハンガリー 803 株，ベルギー 502 株，チェコ 499 株，スペイン 331 株，イギリス 83 株，米国 70 株，スウェーデン 51 株，イタリア 50 株，日本 13 株，ギリシャ 10 株

Non-*fragilis Bacteroides* group の代表菌種である *B. thetaiotaomicron* については，ABPC（感性率 2.3〜6.7%），CMZ（感性率 0〜68.3%），CLDM（感性率 12.5〜50.7%），MFLX（感性率 50.0〜66.7%）の 4 剤の耐性率が高かった。SBT/ABPC は 80%以上の感受性を保たれている研究が複数あり（感性率 68.8〜95.8%），TAZ/PIPC，MEPM は数%程度の耐性が認められ，MNZ において耐性株は検出されていなかった。表 7 に含まれる研究において *B. thetaiotaomicron* を標的に MINO，TGC の感受性を報告している文献はなかった。

B. thetaiotaomicron 以外の non-*fragilis Bacteroides* group である *B. caccae*，*B. vulgatus*，*B. uniformis*，*B. ovatus* も各種抗菌薬の薬剤感受性は *B. thetaiotaomicron* と同様の傾向で，ABPC の感性率は数%，CLDM は 50%程度であった。CMZ については *B. ovatus* を除くと 90%以上の良好な感受性を認め，SBT/ABPC，TAZ/PIPC，MEPM の耐性株はまれであった（高野らの報告では *B. caccae* における MEPM の感性率が 82.4%とやや低めの傾向を認めていた）。菌種まで同定を行い MFLX の感受性を報告している研究は Shimura らの報告のみで，*B. vulgatus* の 3 株のみである

表 7. わが国における *Bacteroides* spp. に対する各抗菌薬の感受性[15, 370, 403, 411～421]

	Kajihara ら，2023	高野ら，2022	Hashimoto ら，2023	上山ら，2022	Ueda ら，2021	Ogane ら，2020	柴田ら，2019	Fujita ら，2019	Shimura ら，2019	Takesue ら，2018	Takesue ら，2017	Umemura ら，2016
Bacteroides fragilis	N = 5,344-7,824	N = 217	N = 86	N = 23	N = 33	N = 50	N = 98	N = 20	N = 42	N = 32	N = 53	N = 13
ABPC	3%	—	—	0%	—	0%	—	0%	2.4%	—	—	—
SBT/ABPC	96.7%	97.1%	—	93%	81.8%	70.0%	61.5-91.3%	65.0%	85.7%	81.3%	88.7%	—
TAZ/PIPC	98.5%	98.4%	—	不明	87.9%	94.0%	84.6-100%	—	97.6%	90.6%	94.3%	—
CMZ	94.7%	92.8%	—	96%	78.8%	84.0%	61.5-76.9%	75.0%	81.0%	75.0%	79.2%	90.9%
MEPM	96.4%	98.1%	96.5%	100%（IPM/CS）	84.8%	90.0%	84.6-92.3%	—	85.7%（DRPM）	87.5%	88.7%	100%（IPM/CS）
CLDM	67.1%	58.9%	51.0%	61%	45.5%	68.0%	47.8-50.0%	—	57.1%	56.3%	60.4%	38.4%
MINO	—	—	96.5%	91%	—	—	—	—	—	—	—	—
MFLX	—	—	—	—	72.7%	64.0%	—	—	73.8%	65.6%	67.9%	72.7%
MNZ	—	—	—	—	100%	100%	—	—	100%	100%	100%	—
TGC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	96.9%	—	—
Bacteroides thetaiotaomicron	N = 1,432-2,190	N = 75			N = 18				N = 15	N = 16	N = 26	N = 5
ABPC	2.3%	—	—	—	—	—	—	—	6.7%	—	—	—
SBT/ABPC	95.8%	89.3%	—	—	88.9%	—	—	—	80.0%	68.8%	73.1%	—
TAZ/PIPC	97.1%	98.6%	—	—	100%	—	—	—	93.3%	100%	100%	—
CMZ	68.3%	60.0%	—	—	0%	—	—	—	6.7%	6.3%	3.8%	20.0%
MEPM	98.1%	97.3%	—	—	100%	—	—	—	93.3%（DRPM）	100%	100%	100%（IPM/CS）
CLDM	46.4%	50.7%	—	—	44.4%	—	—	—	40.0%	12.5%	19.2%	20.0%
MFLX	—	—	—	—	66.7%	—	—	—	—	50.0%	61.5%	—
MNZ	—	—	—	—	100%	—	—	—	100%	100%	100%	—
Bacteroides caccae	N = 76-335	N = 17							N = 1			
ABPC	4.3%	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—
SBT/ABPC	96.5%	88.2%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
TAZ/PIPC	96.9%	100%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
CMZ	92.7%	81.3%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
MEPM	97.2%	82.4%	—	—	—	—	—	—	100%（IPM/CS）	—		—
CLDM	63.1%	52.9%	—	—	—	—	—	—	100%	—		—
Bacteroides vulgatus	N = 593-816	N = 37							N = 3			
ABPC	3.8%	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—
SBT/ABPC	96.6%	88.9%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
TAZ/PIPC	98.1%	97.1%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
CMZ	95.3%	88.9%	—	—	—	—	—	—	0%	—		—
MEPM	99.1%	97.2%	—	—	—	—	—	—	100%（IPM/CS）	—		—

表 7.　わが国における *Bacteroides* spp. に対する各抗菌薬の感受性[15, 370, 403, 411～421]（続き）

	Kajihara ら，2023	高野ら，2022	Hashimoto ら，2023	上山ら，2022	Ueda ら，2021	Ogane ら，2020	柴田ら，2019	Fujita ら，2019	Shimura ら，2019	Takesue ら，2018	Takesue ら，2017	Umemura ら，2016
CLDM	58.2	69.4%	—	—	—	—	—	—	33.3%	—		—
MFLX	—	—	—	—	—	—	—	—	0%	—		—
Bacteroides uniformis	N＝135-586	N＝17										
ABPC	4.8%	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—
SBT/ABPC	97.8%	94.1%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
TAZ/PIPC	99.1%	93.8%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
CMZ	90.3%	100%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
MEPM	99.3%	94.1%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
CLDM	48.4%	35.3%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
Bacteroides ovatus	N＝137-608	N＝12										
ABPC	3.9%	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—
SBT/ABPC	96.7%	100%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
TAZ/PIPC	96.7%	100%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
CMZ	75.7%	81.8%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
MEPM	98.8%	100%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
CLDM	58.1%	45.4%	—	—	—	—	—	—	—	—		—
Non-*fragilis Bacteroides* group		N＝158	N＝58	N＝11	N＝39					N＝37	N＝60	
ABPC	—	—	—	0%	—	—	—	—	—	—	—	—
SBT/ABPC	—	92.1%	—	57%	79.5%	—	—	—	—	70.3%	71.7%	—
TAZ/PIPC	—	97.9%	—	不明	92.3%	—	—	—	—	100%	100%	—
CMZ	—	82.4%	—	55%	20.5%	—	—	—	—	29.7%	23.3%	—
MEPM	—	94.2%	94.8%	100%（IPM/CS）	94.9%	—	—	—	—	100%	100%	—
CLDM	—	50.7%	43.0%	64%	33.3%	—	—	—	—	35.1%	35.0%	—
MINO	—	—	100%	100%	—	—	—	—	—	—	—	—
MFLX	—	—	—	—	59.0%	—	—	—	—	45.9%	56.7%	—
MNZ	—	—	—	—	100%	—	—	—	—	100%	100%	—
TGC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100%	—	—

（注釈）

Kajihara ら：研究対象期間は 2011 ～ 2020 年，臨床検体は血液のみ（n＝41,949）。高野ら：研究対象期間は 2011 ～ 2020 年，臨床検体は血液（n＝208），尿（n＝9），喀痰（n＝1），膿瘍（n＝243），胸水（n＝18），腹水（n＝39），創部の浸出液（n＝21），膣分泌液（n＝6）。Hashimoto ら：研究対象期間は 2011 年 1 月～ 2021 年 11 月，臨床検体は腹腔内膿瘍（n＝53），血液（n＝16），腹水（n＝13），泌尿生殖器感染症（n＝17），その他（n＝45）。上山ら：研究対象期間は 2014 年 1 月～ 2018 年 12 月，臨床検体は血液のみ（n＝23）。Ueda ら：研究対象期間は 2018 ～ 2019 年，臨床検体は surgical site infection から分離された検体。柴田ら：研究対象期間は 2012 ～ 2017 年，臨床検体は血液（n＝29），腹水（n＝21），膿瘍（n＝12），尿（n＝4），生殖器分泌物（n＝4），胆汁（n＝3），胸水（n＝3），その他（n＝1）。Ogane ら：研究対象期間は 2014 ～ 2019 年，臨床検体は血液のみ（n＝50）。Fujita ら：研究対象期間は 2008 ～ 2015 年，臨床検体は喀痰，扁桃腺膿瘍，肺組織，腹水。Shimura ら：研究対象期間は 2017 年 8 ～ 11 月，膿瘍（n＝57），血液（n＝26），血栓（n＝1），便（n＝19），胆汁（n＝6），消化管粘膜（n＝2），胸水・腹水（n＝20），膣分泌液（n＝7），その他（n＝6）。Takesue ら：研究対象期間は 2014 年 1 月～ 2015 年 2 月，臨床検体は術後腹腔内感染症における腹膜炎や膿瘍（n＝474），胆道系感染（n＝30）で提出された検体（検体の詳細は不明）。Takesue ら：研究対象期間は 2010 年と 2014 ～ 2015 年，臨床検体は SSI から分離された *B. fragilis* group 113 株（表層・深部が 44 株，臓器・体腔が 69 株）。Umemura ら：研究対象期間は 2005 ～ 2014 年，臨床検体は血液培養のみ。

表 8.　わが国における *Bacteroides* spp. が関与する市中発症の感染症治療に対して経験的もしくは標的治療に選択されうる抗菌薬

経験的治療	コメント
第 1 選択薬	
● MNZ＋β-ラクタム系薬（CTRX, CTX など） ● MNZ＋キノロン系薬（CPFX，LVFX など） ● CMZ ● FMOX ● TAZ/PIPC ● MEPM	・抗菌薬選択の前に必ずドレナージなど外科的介入が必要かを確認する。 ・CTRX や CTX は ESBLs 産生菌には抗菌活性が低く，ESBLs 産生菌の関与が疑われる場合には CTRX や CTX は選択しない。 ・MNZ＋キノロン系薬のレジメンを選択する場合には，*Escherichia coli* などの腸内細菌がキノロン系薬に対して耐性の場合があり注意を要する。 ・患者背景（ESBLs 産生菌の検出歴など），ローカルファクター，重症度などを参考に，ESBLs 産生菌をカバーするかどうかを検討する。 ・ESBLs 産生菌の関与を考慮する場合には CMZ や FMOX も候補となるが，*B. fragilis* と non-*fragilis Bacteroides* group に対する CMZ や FMOX の耐性化が進行していることに注意する（表 7 から *B. fragilis* は 3〜38.5%，non-*fragilis Bacteroides* group では 45〜100% に耐性がある）。 ・市中においても直近の入院歴などがあり，院内関連感染を疑う場合や，敗血症性ショックを伴う場合などは抗 *Pseudomonas aeruginosa* 作用を有する TAZ/PIPC や MEPM も選択肢となりうる。ただし，AMR 対策のため原因菌と薬剤感受性が判明した後は，積極的に de-escalation を行う。 ・ショックを伴うなどの重症症例や，*Enterococcus* spp. のカバーが必要な場合には，グリコペプチド系薬（vancomycin や teicoplanin）の併用も考慮する。
第 2 選択薬	コメント
● MINO	・MINO は *Bacteroides* spp. に対して感受性が良好に保たれている（表 7）。 ・第 1 選択薬にアレルギーがある場合などの選択肢になり得る。ただし，軽症例や敗血症性ショックがない症例で使用を考慮する。
標的治療	コメント
● MNZ＋β-ラクタム系薬（CTRX, CTX など） ● MNZ＋キノロン系薬（CPFX，LVFX など） ● CMZ ● FMOX ● SBT/ABPC ● CLDM ± 抗好気性菌薬 ● MINO ● TAZ/PIPC ● MEPM ● MFLX，STFX	・検出菌や薬剤感受性，感染源が適切にコントロールされているかどうかを参考に，可能な限り de-escalation となる標的抗菌薬へ変更を行う。 ・感受性があれば，SBT/ABPC や CLDM も標的治療の抗菌薬の候補となる。 ・MINO は菌血症がない症例で使用を考慮する。 ・TAZ/PIPC や MEPM を標的治療で選択する場合には，AMR 対策を考慮する。 ・MFLX や STFX の適応菌種には *Bacteroides* spp. が含まれていない。また，使用する際には保険適応症も確認すること。

が，すべて耐性であった。また，non-*fragilis Bacteroides* group でみると，MFLX に対しての感性率は 45.9〜59.0% となった。

上山ら，Hashimoto ら，Ueda ら，Takesue らの検討において，具体的な菌種は記載されていなかったが non-*fragilis Bacteroides* group の MINO，MNZ，TGC に対する耐性株は認められなかった。

Non-*fragilis Bacteroides* group においてもわが国の研究において GRNX，STFX，LSFX の感受性を測定した研究は認められなかった。

なお，FMOX については，阿南らの 2014 年に全国の 15 施設から分離された *B. fragilis* 52 株（臨床検体は呼吸器由来検体 1 株，尿由来検体 2 株，血液由来検体 19 株，その他由来検体 30 株）での検討では MIC range は 0.5〜＞64 で，MIC_{50} 2，MIC_{90} 16 という結果であった[422]。また，Fujita らの研究（研究内容は表 7 の注釈を参照）における *B. fragilis* 20 株における検討では FMOX の感性率は 60.0%[416]，Takesue らが多施設で検討した 2010 年と 2014〜2015 年に SSI から分離された *B. fragilis* 113 株の FMOX に対する感性率も Fujita らの研究とほとんど同様で 58.4% であった[370]。

Non-*fragilis Bacteroides* group においては上述した阿南らの検討において 34 株（臨床検体は呼吸器由来検体 1 株，尿由来検体 1 株，血液由来検体 5 株，その他由来検体 27 株）を確認した結果，MIC range は 0.5〜＞64 で，MIC_{50} 16，MIC_{90} 64 と MIC_{50} と MIC_{90} 共に高めであった[422]。

本ガイダンスでは *Bacteroides* spp. が関与する市中感染症と院内感染症に分け，経験的治療に対して選択されうる抗菌薬を検討した（表 8，9）。*Bacteroides* spp. は主に腹腔内感染症の原因菌となり，病原性の高い好気性菌との混合感染を起こすことから，腹腔内に存在する腸内細菌目細菌，医療関連感染であれば *Pseudomonas aeruginosa* や *Enterococcus* spp.，MRSA などの関与を考慮した抗菌薬の選択が必要となる。実際の臨床現場では，*Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* が ESBLs を産生するか，AmpC 産生が問題となる *Enterobacter* spp. や *Citrobacter* spp. など

表 9.　わが国における *Bacteroides* spp. が関与する院内発症の感染症治療に対して経験的もしくは標的治療に選択されうる抗菌薬

経験的治療	コメント
第 1 選択薬	
● MNZ＋β-ラクタム系薬（CFPM，CAZ など） ● MNZ＋キノロン系薬（CPFX など） ● TAZ/PIPC ● MEPM ● MNZ＋β-ラクタマーゼ阻害薬/β-ラクタム系薬（TAZ/CTLZ, AVI/CAZ, CFDC［適応外］など）	・市中感染と同様に抗菌薬選択の前に必ずドレナージなど外科的介入が必要かを確認する。 ・患者背景（ESBLs 産生菌や AmpC 産生菌，CRE の検出歴など），各施設のアンチバイオグラム，重症度などを参考に経験的治療として投与する抗菌薬を選択する。 ・CAZ は AmpC により不活化される抗菌薬である。 ・TAZ/CTLZ や AVI/CAZ などを選択する場合には，薬剤耐性（AMR）対策を考慮する。 ・重症症例や *Enterococcus* spp. のカバーが必要な場合にはグリコペプチド系薬の併用も考慮する。
第 2 選択薬	コメント
● MINO ● TGC	・MINO と同様に TGC も *Bacteroides* spp. に対して感受性が良好に保たれている（表 7）。 ・敗血症性ショックがない症例で使用を考慮する。 ・TGC を選択する場合には，AMR 対策を考慮する。
標的治療	コメント
● CMZ ● FMOX ● SBT/ABPC ● CLDM ± 抗好気性菌薬 ● MNZ＋β-ラクタム系薬（CFPM，CAZ，AZT など） ● MNZ＋キノロン系薬（CPFX など） ● MNZ＋ST 合剤 ● MINO ● TAZ/PIPC，MEPM ● MFLX，STFX	・検出菌や薬剤感受性，感染源が適切にコントロールされているかどうかを参考に，可能な限り de-escalation となる標的抗菌薬へ変更を考慮する。 ・MNZ＋ST 合剤は *Bacteroides* spp. に加え，ESBLs 産生菌や AmpC 産生菌，MRSA などの関与がある場合には選択肢の一つとなるレジメンである。 ・MINO は菌血症がない症例で使用を考慮する。 ・TAZ/PIPC や MEPM を標的治療として継続する場合には，AMR 対策を考慮する。 ・MFLX や STFX は適応菌種に *Bacteroides* spp. が含まれていない。また，使用する際には保険適応症も確認すること。

も原因菌として含めるか，医療関連感染では *P. aeruginosa* や *Enterococcus* spp.，MRSA までカバーを拡げるかなども検討して抗菌薬を選択しており，*Bacteroides* spp. を中心に考えて治療抗菌薬を選択することはほとんどないものの，本ガイダンス作成委員会の立ち位置として，表 8，9 は *Bacteroides* spp. に対する治療抗菌薬（感染臓器は腹腔内感染症）を中心に推奨していることを理解していただきたい。

まず，表 8 にわが国における *Bacteroides* spp. が関与する市中発症の感染症治療に対して経験的もしくは標的治療に選択されうる抗菌薬を示す。第 1 選択薬には MNZ＋β-ラクタム系薬（CTX，CTRX など），MNZ＋キノロン系薬（CPFX，LVFX など），CMZ，FMOX，TAZ/PIPC，MEPM を選択肢の候補とした。ESBLs 産生菌の関与を考慮する場合には CMZ や FMOX も候補となりうるものの，*B. fragilis* と non-*fragilis Bacteroides* group に対する CMZ や FMOX の耐性化が進行していることには注意を要する（表 7 より *B. fragilis* は 3〜38.5%，non-*fragilis Bacteroides* group は 45〜100%の耐性がある）。なお，ローカルファクターや各施設のアンチバイオグラムにおいて，SBT/ABPC が *Bacteroides* spp. や *E. coli* に対して感受性が良好の場合や，過去の検出歴などから腸球菌（*E. faecalis*）の関与が疑われる場合には，主治医の判断で経験的治療薬として SBT/ABPC も第 1 選択薬になりうると考える。MNZ は *Bacteroides* spp. の耐性株はまれであるが，嫌気性菌による感染症は好気性菌との混合感染であることが多く（MNZ は好気性菌には感受性をもたないため），好気性菌に対して活性がある抗菌薬と併用して使用すべき薬剤であることに注意を要する。

また，わが国では MINO は実際の臨床現場で *Bacteroides* spp. に対する経験的治療薬として使用されることはほとんどないが，MNZ や MEPM，TAZ/PIPC に対してアレルギーがある場合，原因菌が MNZ や MEPM，TAZ/PIPC に対して耐性を認める場合，敗血症性ショックがない腹膜炎や腹腔内膿瘍などには治療抗菌薬の選択肢の一つになりうる薬剤として第 2 選択薬に位置づけた。

標的治療薬には感染臓器や検出された菌種の薬剤感受性を参考に表 8 に示すいずれかの抗菌薬を選択してよいと考える。ただし，TAZ/PIPC や MEPM を標的治療で継続する場合には AMR 対策を考慮すること，薬剤アレルギーや内服薬の選択肢が限られるなどで MFLX や STFX を選択する場合にわが国におけるこれらのキノロン系薬の適応菌

種には *Bacteroides* spp. が含まれていないことや保険適応症も確認して使用することが必要である。

次に，わが国における *Bacteroides* spp. が関与する院内発症の感染症治療に対して経験的もしくは標的治療に選択されうる抗菌薬を表 9 に示す。*Bacteroides* spp. と共感染を引き起こす菌種として ESBLs 産生菌や AmpC 産生菌に加え，*P. aeruginosa* の関与を考慮する必要があるため，第 1 選択薬のすべての抗菌薬はそれらの菌種のカバーが行える薬剤を選択肢に含めた。なお，新規の β–ラクタム系薬である TAZ/CTLZ，AVI/CAZ などは AMR 対策を考慮して使用を厳密に制限する必要がある。わが国では MINO に加え，TGC も実際の臨床現場で *Bacteroides* spp. に対する経験的治療薬として使用されることはほとんどないが，MNZ や MEPM，TAZ/PIPC に対してアレルギーがある場合，原因菌が MNZ や MEPM，TAZ/PIPC に対して耐性を認める場合，敗血症性ショックがない腹膜炎や膿瘍などには治療抗菌薬の選択肢の一つになりうる薬剤として第 2 選択薬に位置づけた。

表 8，9 には各種抗菌薬の選択において，検討すべき事項や注意すべき内容をコメントに記したので参照していただきたい。

治療期間については，感染症の重症度や感染臓器，膿瘍の有無，感染源がドレナージなどで制御されたかどうかなど，多数の臨床的要因に基づいて決定されるべきである。なお，最新の SJS ガイドラインは腹腔内感染症について感染源のソースコントロールができている症例では 4 日間以下，重症患者でも感染源がコントロールできた場合には 8 日間の治療期間を推奨している[84]。

2. 小児での治療

小児における *Bacteroides* spp. に対する治療は成人に準ずるが，使用できる薬剤が限られることに留意する必要があり，特にテトラサイクリン系薬（8 歳未満）やキノロン系薬は使用しづらい。*Bacteroides* spp. 感染症は成人と同様に腹腔内膿瘍や脳膿瘍などの膿瘍性病変の原因菌になることが多く，一般細菌との混合性感染である場合が多い。よって感染臓器ごとに抗菌薬を考慮する必要がある。初期抗菌薬としては腹腔内感染症であれば MEPM や TAZ/PIPC が選択肢となるが，脳膿瘍の場合は中枢神経系への移行性を考慮し，MEPM（髄膜炎量）を選択する。非中枢神経感染症の場合に限るが，CMZ や CLDM，SBT/ABPC は成人同様に感受性があれば選択肢となる。TAZ/CTLZ や AVI/CAZ などの新規 β–ラクタム系薬は小児適応がなく，感受性試験の報告もまだ集積されていない。β–ラクタム系薬へのアレルギーがある場合，MNZ は小児でも使用可能である。しかし，中枢神経移行性が良好な抗菌薬であるため，1 週間を超える長期使用時は MNZ 脳症などに注意する。特に小児は症状などが言えず，神経診察が困難なこともあるため，より慎重に投与すべきである。また，前述のとおり膿瘍性疾患は一般細菌との混合感染が多いため，抗嫌気性菌薬である MNZ や CLDM 単剤での治療は推奨されない。

IV. Question

本章では 2 つの Question についてシステマティックレビューとメタ解析を行った。

Question 1. *Bacteroides* spp. による感染症に対して，カルバペネム系薬もしくは MNZ＋ β–ラクタム系薬の併用治療ではどちらが臨床効果は高いか？

解析対象となった症例数が少ないものの，*Bacteroides* spp. による感染症に対して，カルバペネム系薬もしくは MNZ ＋ β–ラクタム系薬の併用治療の臨床効果は同等であった。

1. 調査方法

①設定

P：Patients（患者）；*Bacteroides* spp. による感染症患者

I：Interventions（介入）；カルバペネム系薬投与患者

C：Comparisons（比較対照）；MNZ＋ β–ラクタム薬の併用治療患者

O：Outcomes（アウトカム）；臨床症状の改善と微生物学的効果

②探索

2024 年 10 月 10 日までの PubMed，Cochrane，医中誌 Web，Web of Science，Scopus のデータベースを下記検索式で検索した。

（“bacteroides”［MeSH Terms］OR “bacteroides”［All Fields］）AND（“carbapenemes”［All Fields］OR “carbapenems”［MeSH Terms］OR “carbapenems”［All Fields］OR “carbapenem”［All Fields］）AND（“metronidazole”［MeSH Terms］OR “metronidazole”［All Fields］OR “metronidazol”［All Fields］OR “metronidazoles”［All Fields］）

2. 結果

上記探索から 478 の文献が検出され，2 名でタイトルと抄録を確認した。470 の文献が除外され，残った 8 つの文

表 10.　文献の概要（Question 1）

Study	Study design	Infection site	Carbapenem	MNZ＋β-lactam combined therapy	Duration（days）*	Number of patients	Age*（mean, years）	Gender*（male %）	APACHE II*	Outcomes considered for analysis
Huizinga W K	open RCT, multicenter	IAI	MEPM	CTX＋MNZ	Mean 6.5 vs 6.0	Overall: 77 vs 83 Eligible: 5 vs 10	38.0 vs 35.5	71.0 vs 76.0	≦5; 53.0% vs ≦5; 58.0%	Microbiological success
Kempf P	open RCT, single-center	IAI	MEPM	CTX＋MNZ	Mean 7.3 vs 6.9	Overall: 43 vs 40 Eligible: 6 vs 3	61.5 vs 56.6	51.0 vs 60.0	≦10; 60.0% vs ≦10; 70.0%	Clinical success
Lucasti C, 2013	double-blind RCT, multicenter	IAI	MEPM	TAZ/CTLZ＋MNZ	Mean 6.5 vs 6.0	Overall: 102 vs 101 Eligible: 3 vs 6	42.6 vs 43.0	79.4 vs 69.3	≦10; 83.3% vs ≦10; 83.2%	Microbiological success
Lucasti C, 2014	double-blind RCT, multicenter	IAI	MEPM	TAZ/CTLZ＋MNZ	Median 6.0 vs 5.7	Overall: 39 vs 82 Eligible: 5 vs 9	46.4 vs 48.5	61.5 vs 54.9	＜10; 85.7% vs ＜10; 75.0%	Microbiological success

*：既報で報告されているすべての患者のデータ（overall: *Bacteroides* spp. 以外による感染症患者も含まれる）
IAI：腹腔内感染症

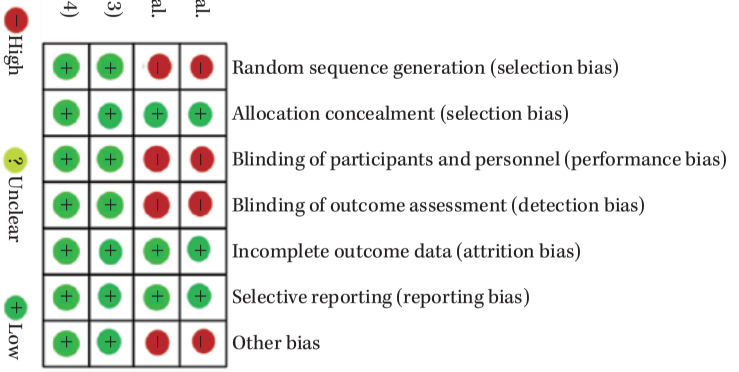


図 10.　Risk of bias

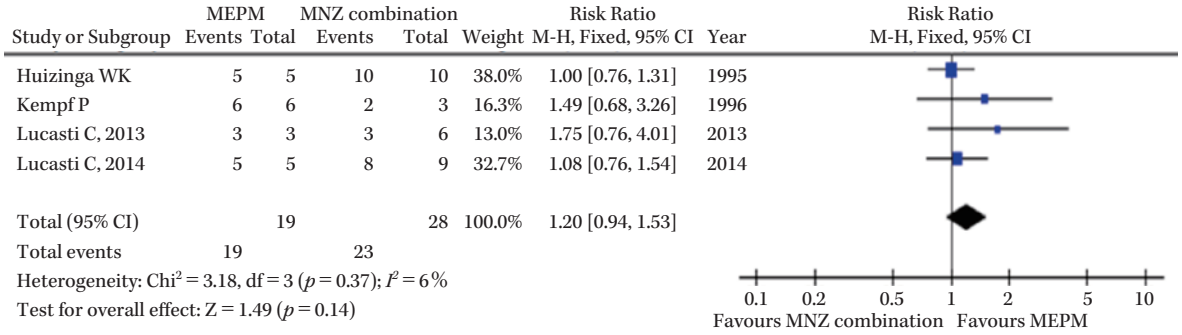


図 11. *Bacteroides* spp. による感染症患者に対する MEPM 投与群と MNZ＋β–ラクタム系薬の併用治療群の臨床効果（Forest Plot）

献[423〜430]について全文確認を行い，*Bacteroides* spp. による感染症患者の治療抗菌薬を報告していない 4 文献[423, 424, 429, 430]が除外された。判断に迷う文献は，すべての過程で執筆責任者を含めた 3 名以上で議論し確定した。4 文献の RCT 研究[425〜428]が選択基準を満たし，メタ解析を行った。

①Literature review

・RCT が 4 文献であり，open RCT が 2 文献[425, 426]，double-blind RCT が 2 文献[427, 428]であった。多施設共同研究が 3 文献[425, 427, 428]，単施設研究が 1 文献[426]であった。
・症例はすべて腹腔内感染症であった。
・分離された *Bacteroides* spp. の菌種は，*B. fragilis* と *B. vulgatus* が 1 文献[425]，*B. fragilis* と *Bacteroides capillosus* が 1 文献[426]，*B. fragilis* のみが 1 文献[427]，*B. fragilis* と non-*fragilis Bacteroides* が 1 文献[428]であった。
・Huizinga らの文献[425]では，カルバペネム系薬投与群 77 例，MNZ 併用治療群 83 例のうち，対象症例数はそれぞれ 5 例と 10 例であった。Kempf らの文献[426]では，カルバペネム系薬投与群 43 例，MNZ 併用治療群 40 例のうち，対象症例数はそれぞれ 6 例と 3 例であった。Lucasti（2013）らの文献[427]では，カルバペネム系薬投与群 102 例，MNZ 併用治療群 101 例のうち，対象症例数はそれぞれ 3 例と 6 例であった。Lucasti（2014）らの文献[428]では，カルバペネム系薬投与群 39 例，MNZ 併用治療群 82 例のうち，対象症例数はそれぞれ 5 例と 9 例であった。
・対象症例数は，4 文献の RCT[425〜428]から 47 例の患者データが抽出された。そのうち，カルバペネム系薬投与群 19 例，MNZ 併用治療群 28 例であった。投与された抗菌薬の内訳について，カルバペネム系薬は MEPM が 4 文献[425〜428]（合計 19 例），MNZ と併用された抗菌薬は CTX が 2 文献[425, 426]（合計 13 例），TAZ/CTLZ が 2 文献[427, 428]（合計 15 例）であった。抗菌薬の投与期間は 6〜7 日程度であった。
・患者の平均年齢は 30〜50 歳代であり，男性の割合は 50％以上占めていた。
・重症度に関しては，APACHE II が 10 以下の症例が多くを占めていた。
・Risk of bias に関して，2 文献[425, 426]において選択バイアス（ランダム化されていない）と検出バイアス（盲検化がされていない）が高リスクを示した。

上記内容を表 10 と図 10 に示す。

②メタ解析

Bacteroides spp. による感染症患者に対するカルバペネム系薬もしくは MNZ＋β–ラクタム系薬の併用治療の臨床効果

腹腔内感染症患者から検出された *Bacteroides* spp. による感染症に対する 4 件の RCT が解析対象となり，カルバペネム系薬投与患者は全例 MEPM が投与されていた。全 RCT から抽出した臨床効果は，MEPM 投与群と MNZ＋β–ラクタム系薬の併用治療群の間に有意な差は認められなかった（risk ratio（RR）＝1.20，95％ CI 0.94〜1.53，$p = 0.14$；$I^2 = 6\%$］，図 11）。しかし，MEPM 投与群で治療失敗症例は認められなかった（100％，19/19）。

③まとめ

本解析では，*Bacteroides* spp. 感染症に対する MEPM と MNZ＋β–ラクタム系薬の併用治療の臨床効果において，4 つの RCT[425〜428]のメタ解析を実施し，その結果では有意な差は認められなかったが，MEPM 投与群で治療失敗症例は認められなかった。

MNZ と併用されたβ–ラクタム系薬は CTX と TAZ/CTLZ と異なった抗菌薬が使用されており，さらに，Risk of bias も高リスクの文献が含まれていた。また，検出菌が *B. fragilis* と non-*fragilis Bacteroides* group とさまざまであ

表 11.　文献の概要（Question 2）

Study	Study design	Study period	Infectious types (number of samples)	Identified method	Antibiotic susceptibility testing	Detected isolates (number of samples)
Smith JM	Retrospective case-control, USA	2007-2013	Bacteremia (n = 101)	Prior to 2012: the RapID ANA II System (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) Starting in 2012: matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) using a Bruker microflex instrument, Biotyper software v3.0, and database v3.1.66 (Bruker Daltonics, Billerica, MA)	CLSI	*B. fragilis* (n = 71), *B. caccae* (n = 12), *B. thetaiotaomicron* (n = 43), *B. uniformis* (n = 15), *B. vulgatus* (n = 3), *B. distasonis* (n = 6), *B. eggerthii* (n = 4), *B. loescheii* (n = 1), *B. melaninogenicus* (n = 1), *B. stercortis* (n = 1), *B. ureolyticus* (n = 2)
Shafquat Y	Cross-sectional, Pakistan	2014-2017	IAI (n = 66), bacteremia (n = 41), brain abscess (n = 12), necrotizing fasciitis and osteomyelitis (n = 19), diabetic foot (n = 11), SSI (n = 10), perianal fistula and ischiorectal abscess (n = 12), ovarian and uterine abscesses (n = 11), gluteal abscess (n = 7), empyema lung (n = 6), necrotizing otitis media (n = 1), abscesses from other body sites and other pus samples (n = 27)	API® 20A system (bioMerieux®, Marcy l'Etoile, France)	CLSI	*B. fragilis* (n = 97), *Bacteroides* spp. (n = 74)
Ulger Toprak N	Retrospective case-control, Turkey	2014-2015	Adult patients in intensive care units (ICU), neurosurgery and internal medicine departments (n = 180)	MALDI-TOF MS (Vitek MS, bioMerieux, France)	EUCAST	*B. fragilis* (n = 30), *B. ovatus* (n = 34), *B. thetaoitomicron* (n = 19), *B. uniformis* (n = 9), *B. vulgatus* (n = 35), *Bacteroides* spp. (n = 5), *Parabacteroides* spp. (n = 48)

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute, IAI: intra-abdominal infections, SSI: surgical site infections, MALDI-TOF MS: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry

り，さらに，その感受性も報告されていなかった。一方で，カルバペネム系薬の種類，抗菌薬の投与期間，患者背景（年齢，性別，感染症）および重症度が文献間で大きく異なることはなかった。

これらの結果から，本 Question では，*Bacteroides* spp. 感染症に対して，カルバペネム系薬と MNZ＋β–ラクタム系薬の併用治療の臨床効果は同等であると考えた。

④Future research question

・*Bacteroides* spp. による感染症に対する最適な抗菌薬（カルバペネム系薬，TAZ/PIPC，CMZ，FMOX，MNZ＋セファロスポリン系薬またはキノロン系薬）を検証する。

・*B. fragilis* と non-*fragilis Bacteroides* group で治療抗菌薬別の予後を比較検討する。

Question 2. *Bacteroides* spp. がカルバペネム耐性となるリスク因子は何か？

カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp. のリスク因子は特定できなかった。

1. 調査方法

①設定

P：Patients（患者）；カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp.

I：Interventions（介入）；カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp.(R)

C：Comparisons（比較対照）；カルバペネム感性 *Bacteroides* spp.(S)

O：Outcomes（アウトカム）；リスク因子

②探索

2024 年 10 月 3 日までの PubMed，Cochrane，医中誌 Web のデータベースを下記検索式で検索した。

（“bacteroides”［MeSH Terms］OR “bacteroides”［All Fields］）AND（（“carbapenemes”［All Fields］OR “carbapenems”［MeSH Terms］OR “carbapenems”［All Fields］OR “carbapenem”［All Fields］）AND（“resist”［All Fields］OR “resistance”［All Fields］OR “resistances”［All Fields］OR “resistant”［All Fields］OR “resistants”［All Fields］OR “resisted”［All Fields］OR “resistence”［All Fields］OR “resistences”［All Fields］OR “resistent”［All Fields］OR “resistibility”［All Fields］OR “resisting”［All Fields］OR “resistive”［All Fields］OR “resistively”［All Fields］OR “resistivities”［All Fields］OR “resistivity”［All Fields］OR “resists”［All Fields］））AND（“risk factors”［MeSH Terms］OR（“risk”［All Fields］AND “factors”［All Fields］）OR “risk factors”［All Fields］OR（“risk”［All Fields］AND “factor”［All Fields］）OR “risk factor”［All Fields］）

2. 結果

上記探索から 89 の文献が検出され，2 名でタイトルと抄録を確認した。86 の文献が除外され，残った 3 つの文献[401, 402, 431]について全文確認を行った。判断に迷う文献は，すべての過程で執筆責任者を含めた 3 名以上で議論し確定した。3 文献の後方視的研究が選択基準を満たし，メタ解析を行った[401, 402, 431]。

①Literature review

・後方視的研究が 3 文献であり，ケースコントロール研究が 2 文献[402, 431]，横断的研究が 1 文献[401]であった。すべての文献は単施設研究であった。実施地域は，北米[402]，パキスタン[401]，トルコ[431]であった。*Bacteroides* spp. は，敗血症患者[401, 402]，腹腔内感染症[401]，脳膿瘍[401]，皮膚軟部組織感染症[401]，婦人科関連感染症[401]，集中治療室入室の脳神経外科および内科の患者[431]から検出された。検出菌は，*B. fragilis*[401, 402, 431]，*B. caccae*[402]，*B. thetaiotaomicron*[402, 431]，*B. uniformis*[402, 431]，*B. vulgatus*[402, 431]，*B. distasonis*[402]，*Bacteroides eggerthii*[402]，*Bacteroides loescheii*[402]，*Bacteroides melaninogenicus*[402]，*Bacteroides stercortis*[402]，*Bacteroides ureolyticus*[402]，*Bacteroides* spp.[401, 402]，*B. ovatus*[431]，*Parabacteroides* spp.[431]であった。

・検出菌の同定方法は，2012 年以前が RapID ANA II System，2012 年以降が MALDI-TOF MS[402, 431]，API® 20A system[401]であった。感受性試験は，CLSI[401, 402]または EUCAST[431]であった。

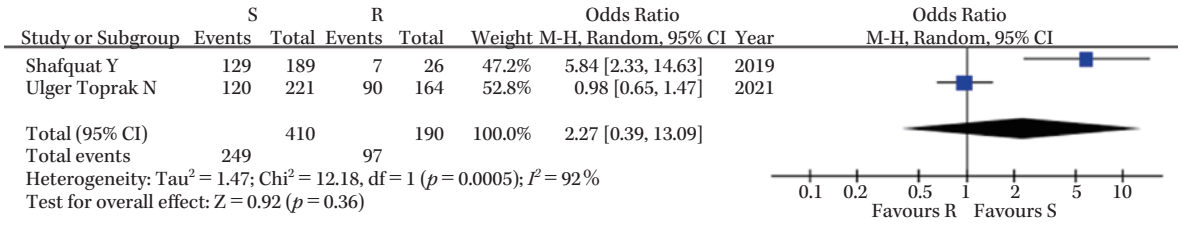
・カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp. のリスク因子として，Smith らの文献[402]ではβ–ラクタマーゼ阻害薬配合β–ラクタム系薬の投与期間が，Ulger Toprak N らの文献[431]では Charlson’s score，過去 3 カ月以内の手術歴，入院歴と抗菌薬の使用が挙げられていた。一方，Safquat らの研究[401]では，カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp. に対するリスク因子を複数挙げて検討したものの，関連するような因子を特定することができていなかった。

・該当した 3 文献で検討されていたリスク因子のうち，2 文献以上で報告しているリスク因子を抽出したところ，男性[401, 431]，60 歳以上[401, 431]，diabetes[401, 402]，malignancy/transplant[401, 402]および SSTI[401, 402]であった。

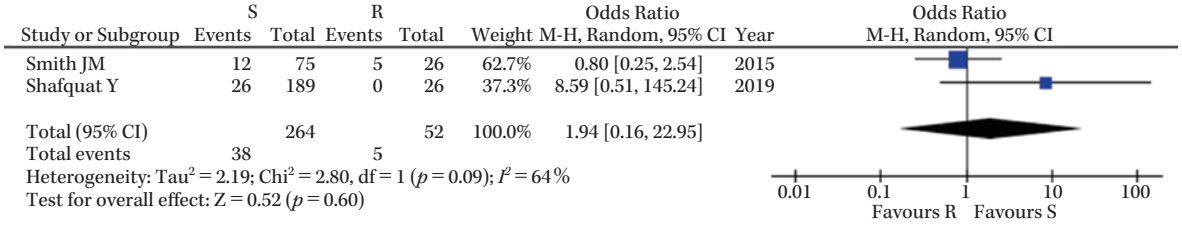
・Risk of bias に関して，すべての文献で Newcastle-Ottawa scale 7 であった。

上記内容を表 11 に示す。

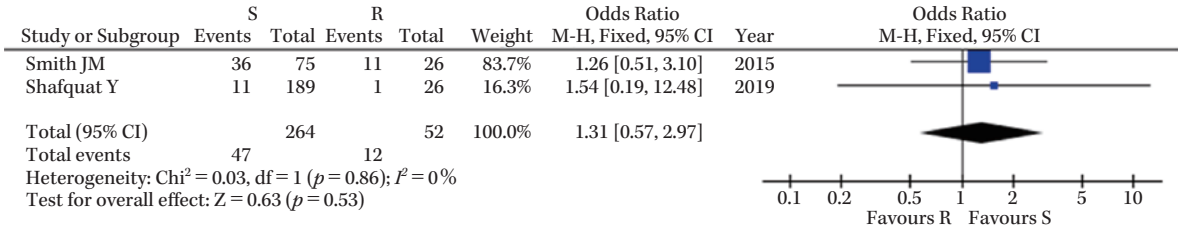
（A）男性



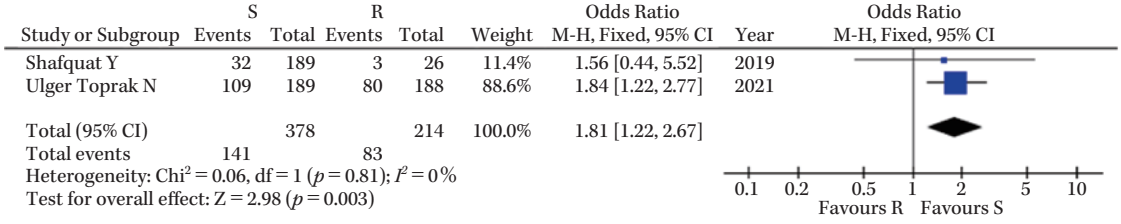
（B）diabetes



（C）malignancy/transplant



（D）60 歳以上



（E）SSTI

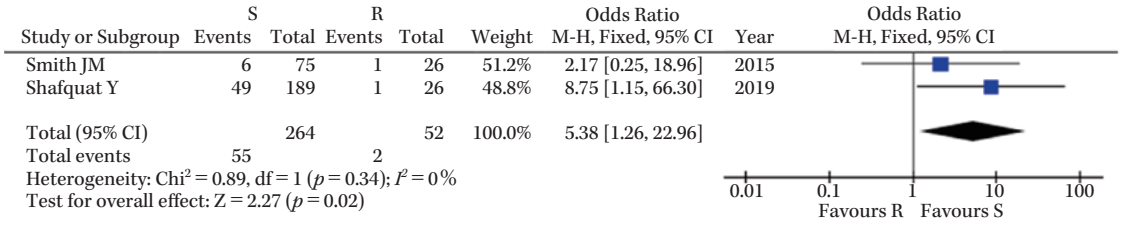


図 12.　カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp. のリスク因子（Forest Plot）

②メタ解析

カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp. に対する 3 件の後方視的研究で検討されたリスク因子のうち，2 文献以上で共通のリスク因子である，男性[401, 431]，60 歳以上[401, 431]，diabetes[401, 402]，malignancy/transplant[401, 402] および SSTI[401, 402] が解析対象となった。男性，diabetes，malignancy/transplant において有意な差は認められなかったが（男性，OR = 2.27，95% CI 0.39～13.09，$p = 0.36$；$I^2 = 92\%$］，図 12-A；diabetes，OR = 1.94，95% CI 0.16～22.95，$p = 0.60$；$I^2 = 64\%$］，

図 12-B；malignancy/transplant，OR＝1.31，95% CI 0.57～2.97，$p=0.53$；$I^2=0\%$］，図 12-C），60 歳以上および SSTI では，カルバペネム感性 *Bacteroides* spp. で有意に高い割合を示した（60 歳以上，OR＝1.81，95% CI 1.22～2.67，$p=0.003$；$I^2=0\%$］，図 12-D；SSTI，OR＝5.38，95% CI 1.26～22.96，$p=0.02$；$I^2=0\%$］，図 12-E）。

③まとめ

今回，カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp. のリスク因子を報告した 3 文献[401, 402, 431]で共通のリスク因子である，男性，60 歳以上，diabetes，malignancy/transplant および SSTI についてメタ解析を実施した。その結果，カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp. のリスク因子は特定できなかった。

④Future research question

カルバペネム耐性 *Bacteroides* spp. のリスク因子（菌種，感染臓器および抗菌薬の使用など）を検証する必要がある。

Haemophilus influenzae

Executive summary

・欧米では BLPAR の分離頻度が高いのに対し，わが国では BLNAR の分離頻度が高い。
・BLNAR の ABPC 耐性化には，分裂時に形成される隔壁合成酵素の *pbp3*（*ftsI*）遺伝子領域の変異が関与する。
・抗菌薬治療は，AMPC 高用量が第 1 選択となる（図 13）。
・急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎では，二次治療としては，CDTR-PI などの第三世代セファロスポリン系薬高用量，TFLX，TBPM-PI も選択肢となる。
・小児細菌性肺炎では BLNAR あるいは BLPACR に対しては，TFLX 経口投与，CTX あるいは CTRX 静注/点滴静注が推奨される。
・成人細菌性肺炎では，レスピラトリーキノロン経口投与，SBT/ABPC，CTX 点滴静注が，BLNAR に対して PIPC 点滴静注，BLPACR に対して TAZ/PIPC 点滴静注が推奨される。
・成人細菌性肺炎に対する第 2 選択薬として LSFX などのキノロン系薬の点滴静注も選択肢となる。
・侵襲性 *Haemophilus influenzae* 感染症に対しては，CTX，MEPM，TAZ/PIPC が選択肢となる。
・髄膜炎に対しては，CTX を第 1 選択薬とし，薬剤感受性結果判明後，de-escalation を行う。

I. 耐性機序，定義，疫学

H. influenzae の β–ラクタム系薬に対する薬剤耐性は，CLSI 標準法に準拠し定義される（表 12）。

β–ラクタム系薬に対する薬剤耐性化機構には，β–ラクタマーゼ産生と β–ラクタム系薬の作用標的である PBP の構造変化による薬剤親和性低下の 2 つの機構がある。欧米では BLPAR の分離頻度が高いのに対し，わが国では BLNAR の分離頻度が高い。

BLNAR の ABPC 耐性化には，分裂時に形成される隔壁合成酵素の *pbp3*（*ftsI*）遺伝子領域の変異が関与する。トランスペプチダーゼ領域中の保存性アミノ酸配列である Ser-Ser-Asn（SSN）モチーフおよび Lys-Thr-Gly（KTG）モチーフ近傍に変異が生じることにより，β–ラクタム系薬に耐性を示す。Group I/II gBLNAR では，517 位の Arg が His に変異あるいは 526 位の Asn が Lys に変異している。一方で，Group III gBLNAR では，377 位の Met が Ile に，385 位の Ser が Thr に，389 位の Leu が Phe に変異している。Group I/II gBLNAR と比較して，Group III gBLNAR では変異領域に高頻度に認められる特定の遺伝子変異が検出されるため，より薬剤耐性化が進んでいる[432〜434]。

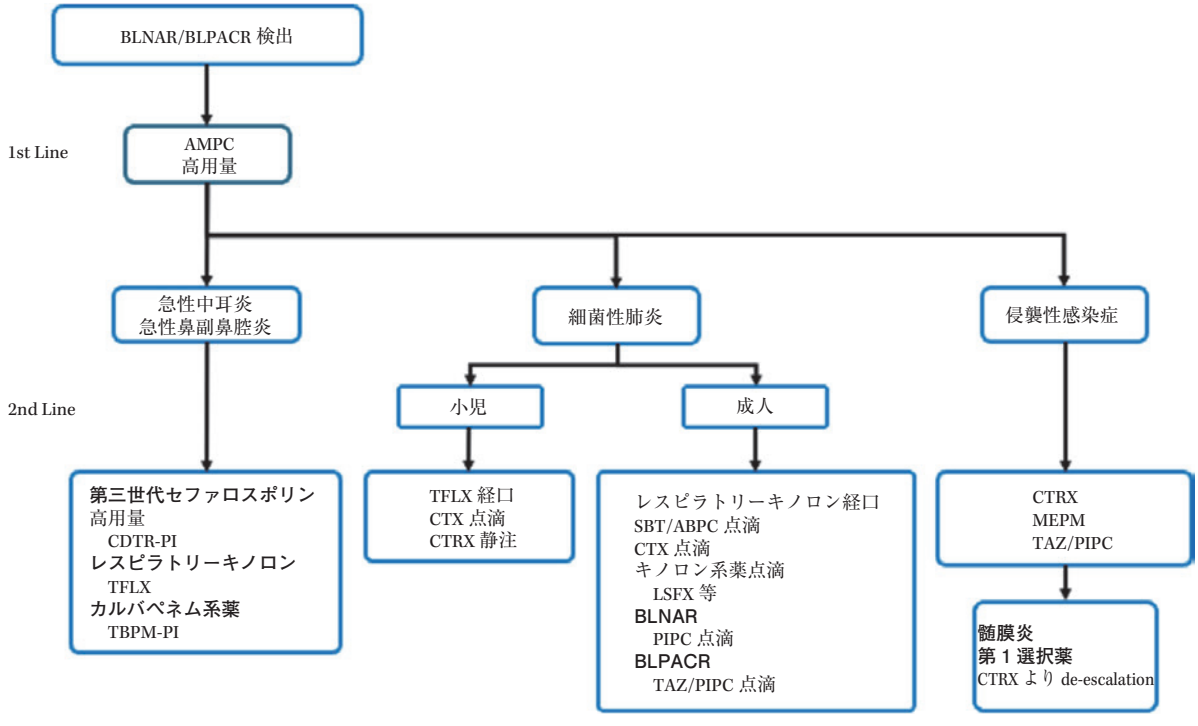


図 13.　BLNAR，BLPACR における治療薬選択のフローチャート

表 12.　*H. influenzae* のβ-ラクタム系薬に対する薬剤耐性の分類

定義	β-lactamase	抗菌薬 MIC（μg/mL）	
β-lactamase negative ABPC susceptible（BLNAS）	非産生	ABPC	＜1 μg/mL
β-lactamase negative ABPC intermediate resistant（BLNAI）	非産生	ABPC	2 μg/mL
β-lactamase negative ABPC resistant（BLNAR）	非産生	ABPC	≧4 μg/mL
β-lactamase producing ABPC resistant（BLPAR）	産生	CVA/AMPC	＜4 μg/mL
β-lactamase producing CVA/AMPC resistant（BLPACR）	産生	CVA/AMPC	≧8 μg/mL

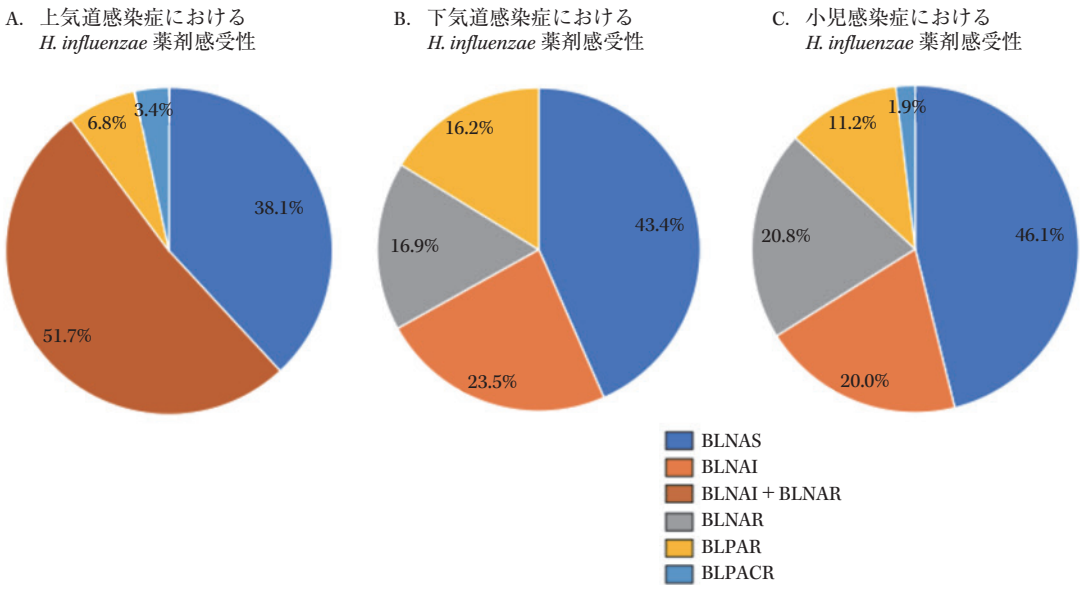


図 14.　気道および小児感染症における *H. influenzae* 薬剤感受性（文献 17，435，436 より作図）

上気道感染症（上気道感染症サーベイランス 2017 年）では，*H. influenzae* は急性中耳炎（38.0%）および急性鼻副鼻腔炎（20.4%）において，最も多く検出されている。61.9%が ABPC に対して中間耐性以上を示し，51.7%が BLNAR あるいは BLNAI，3.4%が BLPACR であった（図 14A）[435]。

下気道感染症（下気道感染症サーベイランス 2019～2020 年）では，*H. influenzae* は 14.6%であった。その中で，56.6%が ABPC に対して中間耐性以上を示し，16.9%が BLNAR，23.5%が BLNAI，16.2%が BLPAR であった（図 14B）[17]。

小児感染症（小児感染症サーベイランス 2017～2018 年）では，*H. influenzae* は 38.9%であった。その中で，53.9%が ABPC に対して中間耐性以上を示し，20.8%が BLNAR，20.0%が BLNAI，1.9%が BLPACR であった（図 14C）[436]。

II. 治療

H. influenzae は，上気道では中耳炎，鼻副鼻腔炎，下気道では気管支炎，肺炎などの原因菌となる。いずれの疾患においても，初診時（抗菌薬投与前）における細菌培養検査を行うことが重要である。急性中耳炎では耳漏や中耳貯留液などの中耳検体が採取できない場合，鼻咽腔検体の結果から原因菌の推定が可能である。ただし，定着菌との区別・ウイルス感染の可能性を十分考慮し，総合的に判断する必要がある。気管支炎，肺炎症例で喀痰採取が可能な場合には，抗菌薬投与前に喀痰培養検査を行う。一方で，侵襲性 *H. influenzae* 感染症に関して，急性喉頭蓋炎の原因菌はほとんどが Hib であり，Hib ワクチン導入後に激減している。細菌性髄膜炎，菌血症に関しては，Hib ワクチン導入後，発症数は激減したものの，Hib 以外の莢膜株，無莢膜株が原因菌の主体となっている。

抗菌薬治療は，ペニシリン系薬（とりわけ AMPC 高用量）が第 1 選択となるが，重症度と薬剤感受性を参考に，抗菌薬の変更を検討することが多い。

1. 急性中耳炎

BLNAR あるいは BLPACR が検出された際の二次治療としては，CDTR-PI などの第三世代セファロスポリン系薬

表 13.　小児急性中耳炎に対する標準治療（文献 437 より引用・改編）

急性中耳炎

二次治療（耐性 *H. influenzae* を検出）　小児		
初診時　軽症（5 点以下）		
AMPC（高用量）		経口 1 回 25 ～ 30 mg/kg・1 日 3 回・3 ～ 5 日間
初診時　中等症（6 ～ 11 点）　以下のいずれかを 3 ～ 5 日間		
CVA/AMPC（1：14 製剤）		経口 1 回 48.2 mg/kg・1 日 2 回
AMPC（高用量）		経口 1 回 25 ～ 30 mg/kg・1 日 3 回＋鼓膜切開
CDTR-PI（高用量）		経口 1 回 6 mg/kg・1 日 3 回
初診時　重症（12 点以上）		
感受性を考慮して抗菌薬を変更し，以下のいずれかを 3 ～ 5 日間＋鼓膜切開を考慮		
CVA/AMPC（1：14 製剤）		経口 1 回 48.2 mg/kg・1 日 2 回
CDTR-PI（高用量）		経口 1 回 6 mg/kg・1 日 3 回
TBPM-PI		経口 1 回 4 ～ 6 mg/kg・1 日 2 回
TFLX		経口 1 回 6 mg/kg・1 日 2 回

二次治療（耐性 *H. influenzae* を検出）　成人		
初診時　軽症（5 点以下）		
AMPC（高用量）		経口 1 回 500 mg・1 日 3 ～ 4 回・5 日間 ＋鼓膜切開を考慮
初診時　中等症（6 ～ 11 点）　以下のいずれかを 5 日間＋鼓膜切開を考慮		
第 1 選択	AMPC（高用量）	経口 1 回 500 mg・1 日 3 ～ 4 回
第 2 選択*	LSFX	経口 1 回 75 mg・1 日 1 回
	STFX	経口 1 回 100 mg・1 日 1 ～ 2 回
	GRNX	経口 1 回 400 mg・1 日 1 回
	MFLX**	経口 1 回 400 mg・1 日 1 回
	LVFX	経口 1 回 500 mg・1 日 1 回
	TFLX	経口 1 回 150 mg・1 日 2 ～ 3 回
	CTRX	点滴静注 1 回 1 ～ 2 g・1 日 1 回
その他の選択*	CDTR-PI（高用量）	経口 1 回 200 mg・1 日 3 回
	CFPN-PI（高用量）	経口 1 回 150 mg・1 日 3 回
	CFTM-PI（高用量）	経口 1 回 200 mg・1 日 3 回
初診時　重症（12 点以上）原因菌の薬剤感受性を考慮し，抗菌薬を変更して 5 日間＋鼓膜切開		
	CTRX　点滴静注	1 回 1 ～ 2 g・1 日 1 回
	SBT/ABPC**　静注または点滴静注	1 回 30 ～ 50 mg/kg・1 日 3 回

急性鼻副鼻腔炎

二次治療（耐性 *H. influenzae* を検出）　小児		
初診時　軽症（1 ～ 3 点）		
AMPC（高用量）		経口 1 回 25 ～ 30 mg/kg・1 日 3 回・5 日間
初診時　中等症（4 ～ 6 点）　以下のいずれかを 5 日間		
AMPC（高用量）		経口 1 回 25 ～ 30 mg/kg・1 日 3 回
CVA/AMPC（1：14 製剤）		経口 1 回 48.2 mg/kg・1 日 2 回
初診時　重症（7 ～ 8 点）　以下のいずれかを 5 日間		
第 1 選択	CVA/AMPC（1：14 製剤）	経口 1 回 48.2 mg/kg・1 日 2 回
	AMPC（高用量）	経口 1 回 25 ～ 30 mg/kg・1 日 3 回
その他の選択*	CDTR-PI（高用量）	経口 1 回 6 mg/kg・1 日 3 回
	CFPN-PI（高用量）	経口 1 回 4.5 mg/kg・1 日 3 回
	CFTM-PI（高用量）	経口 1 回 6 mg/kg・1 日 3 回
	TBPM-PI	経口 1 回 4 ～ 6 mg/kg・1 日 2 回

二次治療（耐性 *H. influenzae* を検出）　成人		
初診時　軽症（1 ～ 3 点）		
AMPC（高用量）		経口 1 回 500 mg・1 日 3 ～ 4 回・5 日間
初診時　中等症（4 ～ 6 点）　以下のいずれかを 5 日間		
第 1 選択	AMPC（高用量）	経口 1 回 500 mg・1 日 3 ～ 4 回
	LSFX	経口 1 回 75 mg・1 日 1 回
	STFX	経口 1 回 100 mg・1 日 1 ～ 2 回
	GRNX	経口 1 回 400 mg・1 日 1 回
	MFLX	経口 1 回 400 mg・1 日 1 回
	LVFX	経口 1 回 500 mg・1 日 1 回
	TFLX	経口 1 回 150 mg・1 日 2 ～ 3 回
その他の選択*	CDTR-PI（高用量）	経口 1 回 200 mg・1 日 3 回
	CFPN-PI（高用量）	経口 1 回 150 mg・1 日 3 回
	CFTM-PI（高用量）	経口 1 回 200 mg・1 日 3 回
初診時　重症（7 ～ 8 点）　原因菌の薬剤感受性を考慮し，抗菌薬を変更して 5 日間 ＋上顎洞穿刺を考慮		
	CTRX	点滴静注 1 回 1 ～ 2 g・1 日 1 回

*投与の必要性を判断したうえで，適切とされる場合に投与する。
**保険適用外

表 14. 小児 *H. influenzae* 性肺炎に対する標準治療（文献 437 より引用）

薬剤感受性結果を見て，治療薬を決定する
AMPC 経口 1 回 10 ～ 15 mg/kg・1 日 3 回
ABPC 静注または点滴静注 1 回 30 ～ 50 mg/kg・1 日 3 ～ 4 回
BLPAR に対して
CVA/AMPC*（1：14 製剤）経口 1 回 48.2 mg/kg・1 日 2 回
SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75 mg/kg・1 日 3 ～ 4 回*（添付文書最大 150 mg/kg/日）
CTRX 静注または点滴静注 1 回 25 ～ 30 mg/kg・1 日 2 回 または 1 回 50 ～ 60 mg/kg・1 日 1 回
BLNAR または BLPACR に対して
TFLX 経口 1 回 6 mg/kg・1 日 2 回
CTX 静注または点滴静注 1 回 30 ～ 40 mg/kg・1 日 3 回
CTRX 静注または点滴静注 1 回 50 ～ 60 mg/kg・1 日 1 回

*保険適用外

高用量，TFLX，TBPM-PI も選択肢となる（表 13）。その使用には臨床経過と原因菌と薬剤感受性を十分に考慮することが重要である。また，ピボキシル基を有する抗菌薬投与においては，血中カルニチンの低下に伴う低血糖が起こることがあり，特に乳幼児では血中カルニチンが少ないため，低カルニチン血症に注意が必要になる。一次治療あるいは二次治療で改善しない場合には，耳鼻咽喉科専門医へのコンサルトを行うことが推奨されている[437]。

2. 急性鼻副鼻腔炎

BLNAR あるいは BLPACR が検出された際の二次治療としては，その感受性を考慮して CDTR-PI などの第三世代セファロスポリン系薬高用量や TBPM-PI も選択肢となる（表 13）。

3. 細菌性肺炎

小児では，BLPAR に対しては β–ラクタマーゼ阻害薬配合抗菌薬である CVA/AMPC 経口投与あるいは SBT/ABPC 静注/点滴静注が推奨される。また CTRX 静注/点滴静注も選択肢となる。BLNAR あるいは BLPACR に対しては，TFLX 経口投与，CTX あるいは CTRX 静注/点滴静注が推奨される[437]。TFLX は小児の肺炎，中耳炎に対し承認されているキノロン系薬であるが，抗菌スペクトラムの広さ，有害事象に留意し，適正使用を心がける（表 14）。

成人では，BLPAR に対しては CVA/AMPC あるいは SBTPC の経口投与が第 1 選択となるが，第 2 選択薬としてレスピラトリーキノロンを考慮することもある。入院治療としては，SBT/ABPC，CTX，CTRX 点滴静注を行う。第 2 選択薬として LSFX などのキノロン系薬の点滴静注も選択肢となる。BLNAR あるいは BLPACR に対しては，外来治療としてはレスピラトリーキノロン経口投与を行う。入院治療としては，SBT/ABPC，CTX 点滴静注，BLNAR に対して PIPC 点滴静注，BLPACR に対して TAZ/PIPC 点滴静注を行う。第 2 選択薬として LSFX などのキノロン系薬の点滴静注も選択肢となる（表 15）[437]。

4. 侵襲性感染症

菌血症や菌血症を伴う肺炎などの侵襲性 *H. influenzae* 感染症に対する治療薬剤を考えるにあたっては，BLPAR，BLNAR，BLPACR すべてに対して感受性良好な薬剤選択が必要となる。現在，これらの条件を満たす小児適用のある注射薬としては CTRX，MEPM，TAZ/PIPC が挙げられる。髄膜炎に対しては，CTRX（60 mg/kg 1 日 2 回：最大投与量 2 g/回 1 日 2 回）を第 1 選択薬とし，薬剤感受性結果判明後，de-escalation を行う。

III. Question

Question 1. 薬剤感受性検査の結果が出る前にどの程度 BLNAR/BLPACR を考慮すべきか？

近年のわが国における疫学調査では，上気道感染症において *H. influenzae* の検出率が高く，急性中耳炎では 38.0%，急性鼻副鼻腔炎では 20.4%であるのに対し，下気道感染症では 14.6%である。一方で，薬剤感受性には大きな差がみられない。このことから，上気道感染症とりわけ急性中耳炎では BLNAR の関与が比較的高いと考えるべきである。さらに抗菌薬の前投薬歴を有する場合には，BLNAR あるいは BLPACR が選択されている可能性を十分考慮した治療

表 15.　成人 *H. influenzae* 性肺炎に対する標準治療（文献 437 より引用）

BLNAR		
外来治療		
LSFX	経口 1 回 75 mg・1 日 1 回	
GRNX	経口 1 回 400 mg・1 日 1 回	
MFLX	経口 1 回 400 mg・1 日 1 回	
STFX	経口 1 回 100 mg・1 日 1 ～ 2 回	
LVFX	経口 1 回 500 mg・1 日 1 回	
TFLX	経口 1 回 300 mg・1 日 2 回	
入院治療		
第 1 選択		
CTX	点滴静注	1 回 1 ～ 2 g・1 日 2 ～ 3 回*（添付文書最大 4 g/日）
CTRX	点滴静注	1 回 2 g・1 日 1 回または 1 回 1 g・1 日 2 回
PIPC	点滴静注	1 回 2 g・1 日 3 ～ 4 回
第 2 選択		
LSFX	点滴静注	初日 300 mg・1 日 1 回 投与 2 日目以降 150 mg・1 日 1 回
LVFX	点滴静注	1 回 500 mg・1 日 1 回
CPFX	点滴静注	1 回 300 ～ 400 mg・1 日 2 回（1 回 400 mg・1 日 3 回まで増量可）
PZFX	点滴静注	1 回 500 ～ 1,000 mg・1 日 2 回

BLPACR		
外来治療		
LSFX	経口 1 回 75 mg・1 日 1 回	
STFX	経口 1 回 100 mg・1 日 1 ～ 2 回	
GRNX	経口 1 回 400 mg・1 日 1 回	
MFLX	経口 1 回 400 mg・1 日 1 回	
LVFX	経口 1 回 500 mg・1 日 1 回	
TFLX	経口 1 回 300 mg・1 日 2 回	
入院治療		
第 1 選択		
CTX	点滴静注	1 回 1 ～ 2 g・1 日 2 ～ 3 回*（添付文書最大 4 g/日）
CTRX	点滴静注	1 回 2 g・1 日 1 回または 1 回 1 g・1 日 2 回
TAZ/PIPC	点滴静注	1 回 4.5 g・1 日 3 ～ 4 回
第 2 選択		
LSFX	点滴静注	初日 300 mg・1 日 1 回 投与 2 日目以降 150 mg・1 日 1 回
LVFX	点滴静注	1 回 500 mg・1 日 1 回
CPFX	点滴静注	1 回 300 ～ 400 mg・1 日 2 回（1 回 400 mg・1 日 3 回まで増量可）
PZFX	点滴静注	1 回 500 ～ 1,000 mg・1 日 2 回

BLPAR		
外来治療		
第 1 選択		
CVA/AMPC*	経口 1 回（AMPC として） 500 mg・1 日 3 ～ 4 回	
SBTPC	経口 1 回 750 mg・1 日 3 ～ 4 回	
第 2 選択		
LSFX	経口 1 回 75 mg・1 日 1 回	
STFX	経口 1 回 100 mg・1 日 1 ～ 2 回	
GRNX	経口 1 回 400 mg・1 日 1 回	
MFLX	経口 1 回 400 mg・1 日 1 回	
LVFX	経口 1 回 500 mg・1 日 1 回	
TFLX	経口 1 回 300 mg・1 日 2 回	
入院治療		
第 1 選択		
SBT/ABPC	点滴静注	1 回 3 g・1 日 3 ～ 4 回
CTX	点滴静注	1 回 1 ～ 2 g・1 日 2 ～ 3 回*（添付文書最大 4 g/日）
CTRX	点滴静注	1 回 2 g・1 日 1 回または 1 回 1 g・1 日 2 回
第 2 選択		
LSFX	点滴静注	初日 300 mg・1 日 1 回 投与 2 日目以降 150 mg・1 日 1 回
LVFX	点滴静注	1 回 500 mg・1 日 1 回
CPFX	点滴静注	1 回 300 ～ 400 mg・1 日 2 回（1 回 400 mg・1 日 3 回まで増量可）
PZFX	点滴静注	1 回 500 ～ 1,000 mg・1 日 2 回

*保険適用外

方針の策定が必要である。わが国における急性中耳炎に関する前向き研究では，1カ月以内の抗菌薬投与歴を有し，*H. influenzae* 抗原が検出された症例では，鼓膜所見の改善が遅くなる傾向があり，薬剤耐性 *H. influenzae* の関与が考えられる[438]。BLNAR あるいは BLPACR は AMPC だけではなく，CDTR-PI を除く第三世代セファロスポリン系薬にも耐性を有しており，これらの薬剤の投薬歴を確認することが強く推奨される。

Question 2. 推奨される経口抗菌薬は？

BLPAR による感染症に対する標的治療においては，CVA/AMPC が第1選択薬として考慮される。一方で，BLNAR あるいは BLPACR による感染症に対する標的治療においては，経口レスピラトリーキノロンが第1選択薬として考慮される。また，いずれの耐性菌に対しても，薬剤感受性検査の結果を考慮し，経口第三世代セファロスポリン系薬の高用量投与も選択肢となる。わが国における下気道感染症サーベイランスにおいて分離された ABPC 耐性株においても，経口レスピラトリーキノロンに対する感受性は良好である[17]。また *H. influenzae* の非特異的な薬剤耐性機構の一つとしてバイオフィルム形成が挙げられるが，*in vitro* の研究において，臨床濃度の AMPC に曝露した *H. influenzae* は，バイオフィルム産生を活性化させるのに対し，レスピラトリーキノロンはバイオフィルムの破壊とともに強い殺菌作用を示すことが確認されている[439]。レスピラトリーキノロンの注意点としては，小児急性鼻副鼻腔炎に対する保険適用がないことが挙げられ，その場合には経口カルバペネム系薬（TBPM-PI）が使用されることがある。一方で，近年キノロン系薬に対する耐性遺伝子を保有する *H. influenzae* の出現も報告されており[440]，BLNAR あるいは BLPACR による難治性の感染症に対する症例に使用を限定するなど，抗菌薬適正使用に沿った治療方針の策定が重要である。

薬剤解説

I. セフィデロコル

CFDCは，従来のセファロスポリン系薬とは異なる菌体内への取り込み経路を有するシデロフォアセファロスポリン系薬である。その経路はグラム陰性菌が生命維持のために必要な鉄を取り込む際に用いられる鉄トランスポーターを介してCFDCがペリプラズム間隙に取り込まれ，鉄が解離した後，PBP 3に結合して細胞壁合成を阻害する[441]。従来，薬剤耐性グラム陰性桿菌の耐性メカニズムは，MBLやESBLsなどのβ-ラクタマーゼによる薬剤の不活化，ポーリン欠損などによる膜透過性の低下，排出ポンプの過剰産生による菌体内からの薬剤排出の増加などであるが，これらの影響を受けにくいことから，各種薬剤耐性グラム陰性桿菌に抗菌力を示す[442]。適応菌種は，本剤に感性の*Escherichia coli*，*Citrobacter* spp.，*Klebsiella pneumoniae*，*Klebsiella* spp.，*Enterobacter* spp.，*Serratia marcescens*，*Proteus* spp.，*Morganella morganii*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Burkholderia* spp.，*Stenotrophomonas maltophilia*，*Acinetobacter* spp.のうち，カルバペネム系薬に耐性を示す菌株である。各種CPEに優れた抗菌活性を示すが，ニューデリーMBL（NDM）産生株に対しても85%の感性率を有する[228]。

安全性に関し，日本人を含む国際共同試験における副作用報告として，AST，ALT，γ-GTP値の上昇などを伴う肝機能障害があり，注意する必要がある[92]。

II. アビバクタム/セフタジジム

主成分は抗*P. aeruginosa*活性を示す第三世代セファロスポリン系薬であるCAZとジアザビシクロオクタン系β-ラクタマーゼ阻害薬であるAVIである。AVIはカルバペネムを分解するクラスA型（KPC-2およびKPC-3），クラスC型（AmpC），および一部のクラスD型（OXA-48）β-ラクタマーゼを可逆的に阻害する[443]。一方で，クラスB型β-ラクタマーゼ（MBL）は阻害しない。AVI/CAZはAVIが阻害可能なβ-ラクタマーゼ産生カルバペネム耐性菌に対して抗菌活性を示す。嫌気性菌に対しては抗菌活性を示さず，腹腔内感染症に使用する場合はMNZを併用する。また，*Acinetobacter baumannii*はAVI/CAZに耐性傾向を示す[444]。

AVI/CAZに対する耐性機序はβ-ラクタマーゼの点突然変異，膜透過タンパクポーリンの発現低下やエフラックスポンプの変異が報告されているが，特にβ-ラクタマーゼの点突然変異によるAVIの阻害活性の低下が主な耐性要因である[240]。また，薬剤の曝露により耐性を生じる可能性が指摘されており，本剤の長期使用による耐性化に注意が必要である[445]。

主な有害事象は下痢や嘔吐などの消化管症状，*Clostridioides difficile*感染である。CAZおよびAVIは腎排泄型薬剤であり，腎機能低下患者では投与量の減量や投与間隔の延長が必要である。

III. タゾバクタム/セフトロザン

2001年にわが国の製薬会社により創製されたセファロスポリン系薬のCTLZは，基本構造の3位にピラゾール環を配置することによりAmpC高発現のグラム陰性桿菌に対しても安定な薬剤である[446]。元々ESBLsにも安定であるが，β-ラクタマーゼ阻害薬のTAZを配合することによりESBLs産生腸内細菌目細菌に対する抗菌力がさらに強くなった[446]。適応菌種は，本剤に感性の*Streptococcus* spp.，*E. coli*，*Citrobacter* spp.，*Klebsiella* spp.，*Enterobacter* spp.，*Serratia* spp.，*Proteus* spp.，*Haemophilus influenzae*，*P. aeruginosa*であり，*Acinetobacter* spp.は含まれていない。各種耐性菌に抗菌力があり，特にカルバペネム耐性*P. aeruginosa*（カルバペネマーゼ産生株を除く）やESBLs産生腸内細菌目細菌に対し高い感性率を示す[447]。わが国の臨床分離株におけるTAZ/CTLZ耐性の報告はきわめて少ないが[114]，海外では本剤の耐性機序として，AmpC-AmpR領域およびDNAポリメラーゼサブユニットγ，τの変異が報告されている[242]。このほかOXA型β-ラクタマーゼやMBL，GES型β-ラクタマーゼはTAZで阻害されないため，CTLZが加水分解される。安全性に関し，尿路感染症，腹腔内感染症のわが国第III相臨床試験において共通する副作用にALTおよびAST増加が認められるので注意が必要である[448, 449]。

IV. レレバクタム/イミペネム/シラスタチン

成分はレレバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムで，カルバペネム系薬，β-ラクタマーゼ阻害薬，dehydropeptidase-I阻害剤の配合剤である。IPMが主に抗菌活性を示し，RELはAmblerクラスAおよびクラスCのβ-ラクタマーゼを阻害し，IPMがこれらにより加水分解されるのを防ぐ[450]。加えて，RELはR1側鎖にピペリジン環を有することで陽性に荷電しており，排出ポンプによる菌体外排出を受けにくい特徴を有する[451]。CSは腎臓におけるIPMの代謝・不活性化および腎毒性を抑制する。なお，RELとCSは基本的に抗菌活性を示さない。

Ambler クラス A に属する KPC 型のカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌，あるいは，*P. aeruginosa* における Ambler クラス C の AmpC 型 β–ラクタマーゼ産生および排出ポンプや外膜タンパクの変異・欠損による複合的な耐性機構を有する耐性株における有効性が期待される[452]。

注射薬が承認されており，適応症および適応菌種は，本剤に感性の *E. coli*，*Citrobacter* spp.，*Klebsiella* spp.，*Enterobacter* spp.，*Serratia* spp.，*P. aeruginosa*，*Acinetobacter* spp. による各種感染症で，カルバペネム系薬に耐性を示す菌株に限られている[450]。

耐性機序は，REL が阻害効果を示さない IMP 型や NDM 型などの Ambler クラス B の MBL が代表的である。なお，わが国の CRE のカルバペネマーゼ遺伝子陽性株における遺伝子型の大半が IMP 型（81.6%）と NDM 型（15.6%）で占められており，KPC 型の分離割合は 1%以下である[168]。

副作用は既存のイミペネム水和物・シラスタチンナトリウムに準ずるものだが，本剤のわが国での使用経験は限られており，今後の情報収集が必要である。

V. メロペネム

カルバペネム系薬である MEPM の作用機序はほかの β–ラクタム系薬と同様に PBP と結合し，細胞壁の合成を阻害することで殺菌的に作用する[453]。グラム陽性菌，グラム陰性菌，*Bacteroides* spp. などの偏性嫌気性菌にも活性を示し，さらに ESBLs や AmpC 型 β–ラクタマーゼにも分解されにくい特徴を有するため，β–ラクタム系薬の中で最も広域のスペクトルを有する。カルバペネム系薬が無効の菌としては *Stenotrophomonas maltophilia*，CRE，MRSA，*Enterococcus faecium* などである。耐性機序としてポーリン孔の減少，エフラックスポンプ（薬剤排出ポンプ）の増加，作用点である PBP の変異，そしてカルバペネム系薬を分解するカルバペネマーゼの産生が挙げられる[454]。

わが国の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにおける呼吸器感染症の原因菌（2019～2020 年）では，カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* は 0%（0/141 株）[17]，手術部位感染症の原因菌では 2010 年，2014～2015 年および 2018～2019 年におけるカルバペネマーゼ産生の割合は，*K. pneumoniae* で 1.9%（1/53 株），1.8%（1/56 株）および 0.0%（0/28 株），*Enterobacter cloacae* では 1.7%（1/58 株），1.0%（1/96 株）および 2.0%（1/49 株）だった[15]。2022 年の国立健康危機管理研究機構の CRE 病原体サーベイランスでは 1,426 株の CRE の中で CPE は 14.9%であり[168]，米国では 2017～2019 年の間に収集した 42,006 株の CRE 分離株の中で CPE は約 35%だったことが報告されている[455]。

カルバペネム系薬は中枢神経系の抑制性神経伝達物質である γ–アミノ酪酸の受容体への結合を阻害することで痙攣を誘発する。痙攣のリスクは IPM/CS（1～2%）よりも MEPM（0.1～0.3%）のほうが低い[453]。また，カルバペネム系薬はバルプロ酸ナトリウムの血中濃度を著しく低下させるため，併用禁忌となっている。

VI. セフメタゾール

CMZ は β–ラクタム系薬に含まれるサブクラスのセファマイシン系薬で，作用機序はほかの β–ラクタム系薬と同様に細胞壁ペプチドグリカン合成に関与する PBP を阻害することで殺菌作用を呈する。CMZ は第二世代セファロスポリン系薬に嫌気性菌を加えたような抗菌スペクトルを有しており，グラム陽性球菌では *Streptococcus* spp.，メチシリン感性黄色ブドウ球菌（MSSA），グラム陰性菌では腸内細菌目細菌の *Proteus mirabilis*，*E. coli*，*Klebsiella* spp.（いわゆる PEK グループ）や嫌気性菌に対して有効である。嫌気性菌の *Bacteroides* spp. については近年耐性化が増加しており，*Bacteroides fragilis* group における感性は 49.6%であると報告されている[370]。CMZ はセファロスポラン酸の 7 位にメトキシ基を有することでペニシリナーゼやセファロスポリナーゼに対する安定性が増している。耐性機序についての報告は少ないが，CMZ の曝露により耐性を獲得した ESBLs 産生 *E. coli* はポーリンをコードする遺伝子の発現が低下していることが報告されている[456]。そのほか，一般論としてセファロスポリン系薬と同様の β–ラクタマーゼによる不活化や排出ポンプからの薬剤の排出による耐性化が考えられる。

CMZ には N–メチルチオテトラゾール基側鎖によるビタミン K 依存性凝固因子の合成阻害やアルデヒド脱水素酵素の阻害によるジスルフィラムの副作用がある。

ESBLs 産生腸内細菌目細菌による加水分解に対しても安定であり，ESBLs 産生菌に対する MIC_{50} は 1 μg/mL 以下，MIC_{90} は 4 μg/mL であったと報告されている[99]。AmpC 産生を誘導するリスクの高い腸内細菌目細菌である，*Enterobacter cloacae*，*Klebsiella aerogenes*，*Citrobacter freundii*，*Serratia marcescens*，*M. morganii*，*Hafnia alvei* は CMZ に自然耐性であるため無効である。ESBLs 産生菌に対して PK/PD 解析に基づく至適投与量や尿路感染症，胆道感染症，菌血症などに対する臨床効果がカルバペネム系薬と有意な差は認められなかったことが報告されており[76, 100, 106, 457]，非重症例では標準治療薬の一つである。

VII. フロモキセフ

FMOX はβ-ラクタム系薬に含まれるサブクラスのオキサセフェム系薬で，作用機序はほかのβ-ラクタム系薬と同様に細胞壁ペプチドグリカン合成に関与する PBP を阻害することで殺菌作用を呈する。FMOX は第二世代セファロスポリン系薬に嫌気性菌を加えたような抗菌スペクトルを有しており，グラム陽性球菌では *Streptococcus* spp.，MSSA，グラム陰性菌では腸内細菌目細菌の *P. mirabilis*，*E. coli*，*Klebsiella* spp.（いわゆる PEK グループ）や嫌気性菌に対して有効である。CMZ と同様に，近年は嫌気性菌の *Bacteroides* spp. に対する耐性化が進行している。FMOX は 7 位にジフルオロメチルチオアセトミド側鎖を有するため，第一世代セファロスポリン系薬や第二世代セファロスポリン系薬と比べてグラム陽性菌やグラム陰性菌の耐性が少ない。ESBLs 産生腸内細菌目細菌による加水分解に対しても安定であり，ESBLs 産生菌に対する MIC_{50} は 0.12 μg/mL 以下，MIC_{90} は 0.25 μg/mL であったと報告されている[99]。AmpC 産生を誘導するリスクの高い腸内細菌目細菌である *E. cloacae*，*K. aerogenes*，*C. freundii*，*S. marcescens*，*M. morganii* は FMOX に自然耐性であるため無効である。

耐性機序についてはβ-ラクタマーゼによる不活化，PBP の変異，ポーリン孔の減少や欠損，排出ポンプからの薬剤の排出による耐性化が報告されている[458]。

同じオキサセフェム系薬の latamoxef は N-メチルチオテトラゾール基側鎖が含まれているため，ビタミン K 依存性凝固因子の合成阻害やアルデヒド脱水素酵素の阻害による副作用を有するが，FMOX には N-メチルチオテトラゾール基側鎖が含まれていないため，これらの副作用はみられない[458]。

ESBLs 産生菌に対する有効性について菌血症における死亡率はカルバペネム系薬と比べて有意な差がみられなかったことが報告されており[76,77]，非重症例では FMOX は標準治療薬の一つである。一方で，FMOX の MIC が 1 μg/mL を超えた場合はカルバペネム系薬に比べて死亡率が増加するという報告がある[96]。

VIII. コリスチン

主成分はコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムで，ポリペプチド系薬である。内服と点滴静注用があり，適応菌種が前者は *E. coli* と *Shigella dysenteriae* であり，後者が，ほかの抗菌薬に耐性を示した *E. coli*，*Citrobacter* spp.，*Klebsiella* spp.，*Enterobacter* spp.，*P. aeruginosa*，*Acinetobacter* spp. のグラム陰性桿菌となっている。しかしながら，*Serratia* spp.，*Neisseria* spp.，*Proteus* spp. や *Burkholderia* spp. に抗菌力を示さない。グラム陽性菌や嫌気性菌にも自然耐性を示す。

作用機序は，カルシウムとマグネシウムの架橋により安定化されている脂質二重膜からなる外膜および内膜を有するグラム陰性菌に対し，ポリカチオン性ペプチド環が結合し，カルシウムとマグネシウムの架橋構造を崩壊させる。また，CL の側鎖脂肪酸もグラム陰性菌の外膜のリポ多糖体（LPS）と相互作用し，CL が外膜に入り込み，細胞膜の透過性を上昇させ，細胞の内容物を漏洩させ溶菌させる[235]。CL 耐性はこの LPS 構造の修飾により陰性荷電が減少することに起因する。近年，中国など海外で確認されているプラスミド上の *mcr-1* 遺伝子による耐性機構も同様と考えられている[459~461]。

点滴静注用 CL の主な副作用は，腎障害と神経障害（口周囲および末梢の感覚異常，頭痛，視力障害，痙攣，めまいなど）である[462]。

IX. チゲサイクリン

TGC は，MINO の 9 位をグリシルアミド基に置換させたグリシルサイクリン系薬で，注射薬が承認されている[463]。リボソーム 30S サブユニットに結合することにより抗菌作用を発揮するが，結合様式がテトラサイクリン系薬とは異なるため，リボソーム保護や薬剤排出ポンプといったテトラサイクリン系薬の耐性機構を克服すると考えられている[464]。適応菌種は，本剤に感性の *E. coli*，*Citrobacter* spp.，*Klebsiella* spp.，*Enterobacter* spp.，*Acinetobacter* spp. で，β-ラクタム系薬，フルオロキノロン系薬およびアミノグリコシド系薬のうち 2 系統以上に耐性を示した菌株であり，抗菌活性を示す他剤が使用できない場合にのみ使用できる。なお，*P. aeruginosa*，*Proteus* spp.，*Providencia* spp. に対しては無効である[156]。適応症は，深在性皮膚感染症，慢性膿皮症，外傷・熱傷および手術創などの二次感染，びらん・潰瘍の二次感染，腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎である。

耐性機序としては，多剤排出トランスポーターの発現によるものが報告されている[156]。東欧州からの報告では，主要なグラム陰性菌における TGC 耐性株の分離頻度はきわめて低率であることが示されている[465]。

主な副作用は悪心，嘔吐，下痢などの消化器症状である。安全性に関する注意点はテトラサイクリン系薬に準ずる。

X. ST 合剤

ST 合剤は sulfamethoxazole と trimethoprim を 5：1 の割合で配合した薬剤であり，内服製剤（錠剤・顆粒剤）と注射剤がある。適応菌種は，*Enterococcus* spp.，*E. coli*，*S. dysenteriae*，*Salmonella enterica* serovar. Typhi，*Salmonella paratyphi*，*Citrobacter* spp.，*Klebsiella* spp.，*Enterobacter* spp.，*Proteus* spp.，*M. morganii*，*Providencia rettgeri*，*H. influenzae* および *Pneumocystis jirovecii* である。その作用機序は，葉酸の合成阻害を介した DNA 合成の抑制である[466]。葉酸は核酸塩基の生合成に関与しており，菌体内の葉酸が枯渇するとチミジル酸（チミン）の不足により DNA 合成が停止する。ST 合剤耐性の機序として，*folA* や *dfrB* などの標的酵素をコードする染色体遺伝子の変異が知られている[467]。このほかに，*sul* や *dfr* ファミリーなどの薬剤に対して結合親和性の低い酵素をコードするプラスミド介在耐性遺伝子の獲得も関与している[468, 469]。わが国における *E. coli* の ST 合剤耐性率は 10～28％であるが[14, 470]，ESBLs 産生株では 50～58％を示す。こうした傾向は海外においても同様に観察されており，ESBLs 遺伝子を含むクラス 1 インテグロンのカセット領域には *sul* や *dfr* 遺伝子が高率に含まれるためである[471～473]。副作用として血小板減少や溶血性貧血，電解質異常などに注意が必要で，このほかに下痢や頭痛，めまいなどがある。

XI. ホスホマイシン

FOM は，ペプチドグリカン合成反応を触媒する MurA（UDP-GlcNAc エノールピルビン酸トランスフェラーゼ）を阻害し殺菌的な抗菌活性を示す[474]。わが国で使用可能なホスホマイシンカルシウム水和物は，欧米で使用されるホスホマイシントロメタミン塩と比較してバイオアベイラビリティが低く，欧米の臨床研究の結果をわが国に外挿する場合は注意を要する。抗菌スペクトルは比較的広く，グラム陽性菌やグラム陰性菌だけでなく，ESBLs や CRE に対しても抗菌活性を示す場合もある。一方で *Acinetobacter* spp. や *Bacteroides* spp. には耐性を示す。

FOM は糖リン酸経路輸送系により細菌内に輸送されるため，これらトランスポーターの減少および欠失により耐性を示す[475]。さらに，MurA の変異による親和性の低下や FOM 修飾酵素産生による不活性化なども耐性経路として報告されている。FOM はほかの抗菌薬との交差耐性を示さず，比較的感受性は保たれている一方で，FOM の使用量増加と FOM 耐性との関連が指摘されている[476]。さらに FOM 修飾酵素の遺伝子が CTX-M 型 ESBLs や KPC-2 をコードする遺伝子と同じプラスミド上に存在する報告があり，これらプラスミドの拡大は FOM 耐性菌の伝播リスクとなりうる[477, 478]。

FOM の主な有害事象として下痢や嘔吐などの消化管障害，肝臓・胆道系障害，発疹などが報告されている。

XII. トスフロキサシン

キノロン系薬である TFLX の作用機序は，DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV によって切断された DNA 末端に結合することによって，DNA の再合成を阻害/細胞の DNA 複製を阻害することにより殺菌的に作用する[479]。キノロン系薬は *P. aeruginosa* を含めたグラム陰性菌，*Mycobacterium tuberculosis*，マイコプラズマ，*Chlamydia* spp. および *Legionella* spp. にも抗菌活性を示す。TFLX は第三世代に属し，CPFX などの第二世代と比べて *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌へ活性を有する（レスピラトリーキノロン）。一方，*P. aeruginosa* などのグラム陰性菌活性はやや劣り，偏性嫌気菌には活性を有しない。また，TFLX はレスピラトリーキノロンの中で抗 *M. tuberculosis* 作用がないのが特徴である。

わが国の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにおける *K. pneumoniae* に対する TFLX の感受性は呼吸器感染症（141 株）では MIC_{50} は ≦0.06 μg/mL，MIC_{90} は 0.25 μg/mL であり[17]，複雑性尿路感染症（68 株）では MIC_{50} は ≦0.06 μg/mL，MIC_{90} は 2.0 μg/mL であった[14]。わが国における ESBLs 産生菌（131 株）に対する TFLX の MIC_{50} と MIC_{90} は共に＞16 μg/mL で高値であり，特に *K. pneumoniae*（MIC_{50}：0.125 μg/mL，MIC_{90}：8 μg/mL）と比較して，*E. coli*（MIC_{50}：＞16 μg/mL，MIC_{90}：＞16 μg/mL）で高値だった[480]。ESBLs 産生 *E. coli* のキノロン耐性率が高い背景として，H30 と呼ばれる sequence type（ST）131 に分類される菌株集団が染色体性のキノロン耐性変異を獲得し，それがさらに blaCTX-M-15 をプラスミド性に獲得した集団に進化した後，世界各地に拡散したと考えられている[481]。

主な副作用として，QT 延長，腱断裂，末梢神経障害および中枢神経障害があり，近年，大動脈瘤，大動脈解離との関連も報告されている。また，キノロン系薬は小児への投与は幼若動物に起こる関節障害のため禁忌とされているが，TFLX はほかのキノロン系薬に比べ非臨床試験での関節毒性が弱いこと[482]などから小児への適応を有する[483]。

引用文献

1) Philippon A, Labia R, Jacoby G: Extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1131-6 https://doi.org/10.1128/AAC.33.8.1131
2) Namikawa H, Imoto W, Yamada K, Tochino Y, Kaneko Y, Kakeya H, et al: Predictors for onset of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-induced bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. J Hosp Infect 2023; 142: 88-95 https://doi.org/10.1016/J.JHIN.2023.09.017
3) Hendrik T C, Voor In 't Holt A F, Vos M C: Clinical and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella* spp.: A Systematic Review and Meta-Analyses. PLoS One 2015; 10: e0140754 https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0140754
4) Matsumoto H, Komiya K, Ichihara S, Nagaoka Y, Yamanaka M, Nishiyama Y, et al: Factors Associated with Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteria Isolated from Respiratory Samples. Intern Med 2023; 62: 2043-50 https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.0690-22
5) Kayama S, Yahara K, Sugawara Y, Kawakami S, Kondo K, Zuo H, et al: National genomic surveillance integrating standardized quantitative susceptibility testing clarifies antimicrobial resistance in Enterobacterales. Nat Commun 2023; 14: 8046 https://doi.org/10.1038/S41467-023-43516-4
6) Masui T, Nakano R, Nakano A, Saito K, Suzuki Y, Kakuta N, et al: Predominance of CTX-M-9 Group Among ESBL-Producing *Escherichia coli* Isolated from Healthy Individuals in Japan. Microb Drug Resist 2022; 28: 355-60 https://doi.org/10.1089/MDR.2021.0062
7) Castanheira M, Kimbrough J H, DeVries S, Mendes R E, Sader H S: Trends of β-Lactamase Occurrence Among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in United States Hospitals During a 5-Year Period and Activity of Antimicrobial Agents Against Isolates Stratified by β-Lactamase Type. Open Forum Infect Dis 2023; 10: ofad038 https://doi.org/10.1093/OFID/OFAD038
8) Castanheira M, Simner P J, Bradford P A: Extended-spectrum β-lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. JAC Antimicrob Resist 2021; 3: dlab092 https://doi.org/10.1093/JACAMR/DLAB092
9) Hareza D A, Cosgrove S E, Simner P J, Harris A D, Bergman Y, Conzemius R, et al: Is Carbapenem Therapy Necessary for the Treatment of Non-CTX-M Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacterales Bloodstream Infections? Clin Infect Dis 2024; 78: 1103-10 https://doi.org/10.1093/CID/CIAD703
10) 検査法ガイド等作成委員会・耐性菌検査法ガイド作成作業部会：耐性菌検査法ガイド。日臨微生物会誌 2017; 27 (S-3): 1-135
11) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業［cited 2025 Mar 4］https://janis.mhlw.go.jp/
12) European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2023 data - executive summary [cited 2025 Aug 5] https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2023-data-executive-summary
13) 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課：抗微生物薬適正使用の手引き 第三版，2023
14) Kobayashi K, Takahashi S, Yasuda M, Miyazaki J, Wada K, Matsumoto M, et al: Fourth national Japanese antimicrobial susceptibility pattern surveillance program: Bacterial isolates from patients with complicated urinary tract infections. J Infect Chemother 2024; 30: 579-89 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2024.03.024
15) Ueda T, Takesue Y, Matsumoto T, Tateda K, Kusachi S, Mikamo H, et al: Change in antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from surgical site infections over the past decade in Japanese nation-wide surveillance study. J Infect Chemother 2021; 27: 931-9 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2021.03.010
16) Shigemoto N, Mikamo H, Hata H, Sato J, Matsumoto T, Takahashi S, et al: Fourth nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections in Japan. J Infect Chemother 2025; 31: 102776 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2025.102776
17) Tokimatsu I, Matsumoto T, Tsukada H, Fujikura Y, Miki M, Morinaga Y, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of the Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2019-2020: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2023; 29: 731-43 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2023.04.008
18) Chandramohan L, Revell P A: Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a pediatric patient population. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 4765-70 https://doi.

org/10.1128/AAC.00666-12
19）Lukac P J, Bonomo R A, Logan L K: Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. Clin Infect Dis 2015; 60: 1389-97 https://doi.org/10.1093/CID/CIV020
20）Yamanaka T, Funakoshi H, Kinoshita K, Iwashita C, Horikoshi Y: CTX-M group gene distribution of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a Japanese Children's hospital. J Infect Chemother 2020; 26: 1005-7 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2020.05.017
21）Kim Y K, Pai H, Lee H J, Park S E, Choi E H, Kim J, et al: Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1481-91 https://doi.org/10.1128/AAC.46.5.1481-1491.2002
22）van den Bunt G, Liakopoulos A, Mevius D J, Geurts Y, Fluit A C, Bonten M J, et al: ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae in households with children of preschool age: prevalence, risk factors and co-carriage. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 589-95 https://doi.org/10.1093/JAC/DKW443
23）Paterson D L, Bonomo R A: Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-86 https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005
24）Harris P N A, Tambyah P A, Lye D C, Mo Y, Lee T H, Yilmaz M, 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: 984-94 https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.12163
25）Tamma P D, Heil E L, Justo J A, Mathers A J, Satlin M J, Bonomo R A: Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis 2024: ciae403 https://doi.org/10.1093/CID/CIAE403
26）Maseda E, Suárez de la Rica A: Controversies in the management of ESBL-producing Enterabacterales. Clinical Implications. Rev Esp Quimioter 2022; 35 Suppl 3: 41-5 https://doi.org/10.37201/REQ/S03.10.2022
27）Bitterman R, Koppel F, Mussini C, Geffen Y, Chowers M, Rahav G, et al: Piperacillin-tazobactam versus meropenem for treatment of bloodstream infections caused by third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae: a study protocol for a non-inferiority open-label randomised controlled trial (PeterPen). BMJ Open 2021; 11: e040210 https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2020-040210
28）UMIN-CTR：ESBL（extended-spectrum β-lactamase：基質特異性拡張型βラクタマーゼ）産生大腸菌による血流感染症に対する標的治療としてのメロペネムとセフメタゾールの有効性を検討する無作為化非盲検比較対照試験［cited 2025 Aug 5］https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000055809
29）Stewart A G, Harris P N A, Chatfield M D, Littleford R, Paterson D L: Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for definitive treatment of bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing Enterobacterales ("MERINO-3"): study protocol for a multicentre, open-label randomised non-inferiority trial. Trials 2021; 22: 301 https://doi.org/10.1186/S13063-021-05206-8
30）Kollef M H, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, et al: Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2019; 19: 1299-311 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30403-7
31）Carmeli Y, Armstrong J, Laud P J, Newell P, Stone G, Wardman A, et al: Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis 2016; 16: 661-73 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30004-4
32）Torres A, Zhong N, Pachl J, Timsit J F, Kollef M, Chen Z, et al: Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018; 18: 285-95 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30747-8
33）Jain S, Williams D J, Arnold S R, Ampofo K, Bramley A M, Reed C, et al: Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med 2015; 372: 835-45 https://doi.org/10.1056/NEJMOA1405870
34）Kim E, Ahn Y H, Lee J W, Park E: Clinical Outcomes of Non-carbapenem Treatment for Urinary Tract Infections Caused by Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*. Child Kidney Dis 2021; 25: 22-8 https://doi.org/10.3339/JKSPN.2021.25.1.22
35）Lee B, Kang S Y, Kang H M, Yang N R, Kang H G, Ha I S, et al: Outcome of Antimicrobial Therapy of Pediatric Uri-

nary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Infect Chemother 2013; 45: 415-21 https://doi.org/10.3947/IC.2013.45.4.415

36) Abe Y, Inan-Erdogan I, Fukuchi K, Wakabayashi H, Ogawa Y, Hibino S, et al: Efficacy of non-carbapenem antibiotics for pediatric patients with first febrile urinary tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. J Infect Chemother 2017; 23: 517-22 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2017.04.006

37) Jackson M A, Schutze G E: The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. Pediatrics 2016; 138 https://doi.org/10.1542/PEDS.2016-2706

38) Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo R A, 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: 521-47 https://doi.org/10.1016/J.CMI.2021.11.025

39) Henderson A, Paterson D L, Chatfield M D, Tambyah P A, Lye D C, De P P, et al: Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study. Clin Infect Dis 2021; 73: e3842-50 https://doi.org/10.1093/CID/CIAA1479

40) Itadani K, Oonishi Y, Hisada H, Tanaka T, Mizunaga S, Yamagishi Y, et al: Distribution and Antimicrobial Susceptibility Pattern of CTX-M-type Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolated in Chubu Region, Japan. Jpn J Infect Dis 2024; 77: 334-41 https://doi.org/10.7883/YOKEN.JJID.2024.079

41) Goto A, Komiya K, Hiramatsu K, Kadota J I: The Efficacy of Penicillins with β-lactamase Inhibitor or Cefmetazole against Pneumonia in which ESBL-Producing Bacteria were Isolated from Sputum. Infect Chemother 2021; 53: 562-4 https://doi.org/10.3947/IC.2021.0065

42) Sader H S, Flamm R K, Carvalhaes C G, Castanheira M: Comparison of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam *in vitro* activities when tested against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in United States medical centers (2017-2018). Diagn Microbiol Infect Dis 2020; 96: 114833 https://doi.org/10.1016/J.DIAGMICROBIO.2019.05.005

43) Nicasio A M, VanScoy B D, Mendes R E, Castanheira M, Bulik C C, Okusanya O O, et al: Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Tazobactam in Combination with Piperacillin in an *In Vitro* Infection Model. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 2075-80 https://doi.org/10.1128/AAC.02747-15

44) VanScoy B, Mendes R E, Nicasio A M, Castanheira M, Bulik C C, Okusanya O O, et al: Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tazobactam in combination with ceftolozane in an *in vitro* infection model. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 2809-14 https://doi.org/10.1128/AAC.02513-12

45) Rahim Khorasani M, Rostami S, Bakhshi A, Sheikhi R: Global evaluation of the antibacterial activity of Ceftolozane/Tazobactam against ESBLs-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Infect Dis 2023; 10: 20499361231212074 https://doi.org/10.1177/20499361231212074

46) Stone G G, Bradford P A, Tawadrous M, Taylor D, Cadatal M J, Chen Z, et al: *In Vitro* Activity of Ceftazidime-Avibactam against Isolates from Respiratory and Blood Specimens from Patients with Nosocomial Pneumonia, Including Ventilator-Associated Pneumonia, in a Phase 3 Clinical Trial. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64 https://doi.org/10.1128/AAC.02356-19

47) Torres A, Wible M, Tawadrous M, Irani P, Stone G G, Quintana A, et al: Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in patients with infections caused by β-lactamase-producing Gram-negative pathogens: a pooled analysis from the Phase 3 clinical trial programme. J Antimicrob Chemother 2023; 78: 2672-82 https://doi.org/10.1093/JAC/DKAD280

48) Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al: Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3442-7 https://doi.org/10.1128/AAC.47.11.3442-3447.2003

49) Ren H, Li X, Ni Z H, Niu J Y, Cao B, Xu J, et al: Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin (750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin (500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-inferiority clinical trial. Int Urol Nephrol 2017; 49: 499-507 https://doi.org/10.1007/S11255-017-1507-0

50) Lo C L, Lee C C, Li C W, Li M C, Hsueh P R, Lee N Y, et al: Fluoroquinolone therapy for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. J Microbiol Immunol Infect

2017; 50: 355-61 https://doi.org/10.1016/J.JMII.2015.08.012
51) Credito K, Kosowska-Shick K, Appelbaum P C: Mutant prevention concentrations of four carbapenems against gram-negative rods. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2692-5 https://doi.org/10.1128/AAC.00033-10
52) Hamasuna R, Takahashi S, Nagae H, Kubo T, Yamamoto S, Arakawa S, et al: Obstructive pyelonephritis as a result of urolithiasis in Japan: diagnosis, treatment and prognosis. Int J Urol 2015; 22: 294-300 https://doi.org/10.1111/IJU.12666
53) Li S, Chen Z, Huang L, Liu Z, Shi Y, Zhang M, et al: Safety of Quinolones in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Paediatr Drugs 2022; 24: 447-64 https://doi.org/10.1007/S40272-022-00513-2
54) Falagas M E, Vouloumanou E K, Togias A G, Karadima M, Kapaskelis A M, Rafailidis P I, et al: Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1862-77 https://doi.org/10.1093/JAC/DKQ237
55) Zhanel G G, Walkty A J, Karlowsky J A: Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. Can J Infect Dis Med Microbiol 2016; 2016: 2082693 https://doi.org/10.1155/2016/2082693
56) Wada K, Yokoyama T, Uno S, Araki M, Sadahira T, Maruyama Y, et al: Nationwide surveillance of bacterial pathogens isolated from patients with acute uncomplicated cystitis in 2018: Conducted by the Japanese Research Group for Urinary Tract Infections (JRGU). J Infect Chemother 2021; 27: 1169-80 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2021.03.012
57) Ito R, Mustapha M M, Tomich A D, Callaghan J D, McElheny C L, Mettus R T, et al: Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable to the Chromosomal fosA Gene. mBio 2017; 8 https://doi.org/10.1128/MBIO.00749-17
58) Elliott Z S, Barry K E, Cox H L, Stoesser N, Carroll J, Vegesana K, et al: The Role of fosA in Challenges with Fosfomycin Susceptibility Testing of Multispecies *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Clinical Isolates. J Clin Microbiol 2019; 57 https://doi.org/10.1128/JCM.00634-19
59) Borsa F, Leroy A, Fillastre J P, Godin M, Moulin B: Comparative pharmacokinetics of tromethamine fosfomycin and calcium fosfomycin in young and elderly adults. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 938-41 https://doi.org/10.1128/AAC.32.6.938
60) Fujino K, Hiyama Y, Uehara T, Ichihara K, Hashimoto J, Fujii S, et al: The efficacy of faropenem for patients with acute cystitis caused by extended spectrum β-lactamase producing *Escherichia coli*. J Infect Chemother 2017; 23: 336-8 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2016.11.003
61) Gupta K, Hooton T M, Naber K G, Wullt B, Colgan R, Miller L G, et al: International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011; 52: e103-20 https://doi.org/10.1093/CID/CIQ257
62) Hooton T M, Scholes D, Gupta K, Stapleton A E, Roberts P L, Stamm W E: Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. JAMA 2005; 293: 949-55 https://doi.org/10.1001/JAMA.293.8.949
63) Hooton T M, Roberts P L, Stapleton A E: Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. JAMA 2012; 307: 583-9 https://doi.org/10.1001/JAMA.2012.80
64) Blango M G, Mulvey M A: Persistence of uropathogenic *Escherichia coli* in the face of multiple antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 1855-63 https://doi.org/10.1128/AAC.00014-10
65) Yokota S, Sato T, Okubo T, Ohkoshi Y, Okabayashi T, Kuwahara O, et al: Prevalence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* O25: H4-ST131 (CTX-M-15-nonproducing) strains isolated in Japan. Chemotherapy 2012; 58: 52-9 https://doi.org/10.1159/000336129
66) Hiyama Y, Sato T, Takahashi S, Yamamoto S, Fukushima Y, Nakajima C, et al: Sitafloxacin has a potent activity for eradication of extended spectrum β-lactamase-producing fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* forming intracellular bacterial communities in uroepithelial cells. J Infect Chemother 2020; 26: 1272-7 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2020.07.009
67) Goodlet K J, Benhalima F Z, Nailor M D: A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? Antimicrob Agents Chemother 2019; 63 https://doi.org/10.1128/AAC.02165-18
68) Salam M E, Jeffres M, Molina K C, Miller M A, Huang M, Fish D N: Evaluation of Oral Amoxicillin/Clavulanate for Uri-

nary Tract Infections Caused by Ceftriaxone Non-Susceptible Enterobacterales. Pharmacy 2024; 12 https://doi.org/10.3390/PHARMACY12020060

69) Righi E, Mutters N T, Guirao X, Del Toro M D, Eckmann C, Friedrich A W, et al: ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. Clin Microbiol Infect 2023; 29: 463-79 https://doi.org/10.1016/J.CMI.2022.12.012

70) Malaisri C, Phuphuakrat A, Wibulpolprasert A, Santanirand P, Kiertiburanakul S: A randomized controlled trial of sitafloxacin vs. ertapenem as a switch therapy after treatment for acute pyelonephritis caused by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*: A pilot study. J Infect Chemother 2017; 23: 556-62 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2017.05.005

71) Seo Y B, Lee J, Kim Y K, Lee S S, Lee J A, Kim H Y, et al: Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. BMC Infect Dis 2017; 17: 404 https://doi.org/10.1186/S12879-017-2502-X

72) Yoon Y K, Kim J H, Sohn J W, Yang K S, Kim M J: Role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic for treatment of acute pyelonephritis due to extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*. Int J Antimicrob Agents 2017; 49: 410-5 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2016.12.017

73) Livermore D M, Day M, Cleary P, Hopkins K L, Toleman M A, Wareham D W, et al: OXA-1 β-lactamase and non-susceptibility to penicillin/β-lactamase inhibitor combinations among ESBL-producing *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 326-33 https://doi.org/10.1093/JAC/DKY453

74) Stewart A G, Paterson D L, Young B, Lye D C, Davis J S, Schneider K, 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: ofab387 https://doi.org/10.1093/OFID/OFAB387

75) Thomson K S, Moland E S: Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3548-54 https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3548-3554.2001

76) Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Komori T, Fujita N, Hayashi A, et al: Multicenter retrospective study of cefmetazole and flomoxef for treatment of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 5107-13 https://doi.org/10.1128/AAC.00701-15

77) Lee C H, Su L H, Tang Y F, Liu J W: Treatment of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 1074-7 https://doi.org/10.1093/JAC/DKL381

78) Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T: The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Int J Infect Dis 2013; 17: e159-63 https://doi.org/10.1016/J.IJID.2012.09.010

79) Fukuchi T, Iwata K, Kobayashi S, Nakamura T, Ohji G: Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems. BMC Infect Dis 2016; 16: 427 https://doi.org/10.1186/S12879-016-1770-1

80) Niimura T, Goda M, Nakano S, Kajihara T, Yahara K, Hirabayashi A, et al: Clinical outcomes of flomoxef versus cefmetazole in hospitalized patients with urinary tract infections: combined retrospective analyses of two real-world databases and *in vitro* data. BMC Med 2025; 23: 396 https://doi.org/10.1186/S12916-025-04130-X

81) Kaye K S, Rice L B, Dane A L, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al: Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. Clin Infect Dis 2019; 69: 2045-56 https://doi.org/10.1093/CID/CIZ181

82) Elbaz M, Zadka H, Weiss-Meilik A, Ben-Ami R: Effectiveness and safety of an institutional aminoglycoside-based regimen as empirical treatment of patients with pyelonephritis. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 2307-13 https://doi.org/10.1093/JAC/DKAA148

83) Chou A, Welch E, Hunter A, Trautner B W: Antimicrobial Treatment Options for Difficult-to-Treat Resistant Gram-Negative Bacteria Causing Cystitis, Pyelonephritis, and Prostatitis: A Narrative Review. Drugs 2022; 82: 407-38 https://doi.org/10.1007/S40265-022-01676-5

84) Huston J M, Barie P S, Dellinger E P, Forrester J D, Duane T M, Tessier J M, et al: The Surgical Infection Society

Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection: 2024 Update. Surg Infect 2024; 25: 419-35 https://doi.org/10.1089/SUR.2024.137

85) Coccolini F, Sartelli M, Sawyer R, Rasa K, Viaggi B, Abu-Zidan F, et al: Source control in emergency general surgery: WSES, GAIS, SIS-E, SIS-A guidelines. World J Emerg Surg 2023; 18: 41 https://doi.org/10.1186/S13017-023-00509-4

86) Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al: Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). Clin Infect Dis 2015; 60: 1462-71 https://doi.org/10.1093/CID/CIV097

87) Popejoy M W, Paterson D L, Cloutier D, Huntington J A, Miller B, Bliss C A, et al: Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 268-72 https://doi.org/10.1093/JAC/DKW374

88) Sun Y, Fan J, Chen G, Chen X, Du X, Wang Y, et al: A phase III, multicenter, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole versus meropenem in Chinese participants with complicated intra-abdominal infections. Int J Infect Dis 2022; 123: 157-65 https://doi.org/10.1016/J.IJID.2022.08.003

89) Mazuski J E, Gasink L B, Armstrong J, Broadhurst H, Stone G G, Rank D, et al: Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. Clin Infect Dis 2016; 62: 1380-9 https://doi.org/10.1093/CID/CIW133

90) Isler B, Ezure Y, Romero J L G, Harris P, Stewart A G, Paterson D L: Is Ceftazidime/Avibactam an Option for Serious Infections Due to Extended-Spectrum-β-Lactamase- and AmpC-Producing Enterobacterales?: a Systematic Review and Meta-analysis. Antimicrob Agents Chemother 2020; 65 https://doi.org/10.1128/AAC.01052-20

91) Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira J C A, Ariyasu M, et al: Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018; 18: 1319-28 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30554-1

92) Wunderink R G, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye K S, 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: 213-25 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30731-3

93) Hoashi K, Hayama B, Suzuki M, Sakurai A, Takehana K, Enokida T, et al: Comparison of the Treatment Outcome of Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems for Patients with Bacteremia Caused by Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Areas with Low Frequency of Coproduction of OXA-1: a Preliminary Analysis. Microbiol Spectr 2022; 10: e0220622 https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.02206-22

94) Yang C C, Li S H, Chuang F R, Chen C H, Lee C H, Chen J B, et al: Discrepancy between effects of carbapenems and flomoxef in treating nosocomial hemodialysis access-related bacteremia secondary to extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in patients on maintenance hemodialysis. BMC Infect Dis 2012; 12: 206 https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-206

95) Pilmis B, Parize P, Zahar J R, Lortholary O: Alternatives to carbapenems for infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 1263-5 https://doi.org/10.1007/S10096-014-2094-Y

96) Lee C H, Su L H, Chen F J, Tang Y F, Li C C, Chien C C, et al: Comparative effectiveness of flomoxef versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* with emphasis on minimum inhibitory concentration of flomoxef: a retrospective study. Int J Antimicrob Agents 2015; 46: 610-5 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2015.07.020

97) Senard O, Lafaurie M, Lesprit P, Nguyen Y, Lescure X, Therby A, et al: Efficacy of cefoxitin versus carbapenem in febrile male urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a multicenter retrospective cohort study with propensity score analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39: 121-9 https://doi.org/10.1007/S10096-019-03701-0

98) Dequidt T, Bastian S, Nacher M, Breurec S, Carles M, Thiery G, et al: Cefoxitin versus carbapenems as definitive treat-

ment for extended-spectrum β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in intensive care unit: a propensity-matched retrospective analysis. Crit Care 2023; 27: 418 https://doi.org/10.1186/S13054-023-04712-2

99) Hayakawa K, Matsumura Y, Uemura K, Tsuzuki S, Sakurai A, Tanizaki R, 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: e0051023 https://doi.org/10.1128/AAC.00510-23

100) Kashihara E, Sada R M, Tsugihashi Y, Obayashi H, Nakamura A, Abe N, et al: Efficacy and Safety of Cefmetazole for Bacteremia Caused by Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacterales vs Carbapenems: A Retrospective Study. Open Forum Infect Dis 2023; 10: ofad502 https://doi.org/10.1093/OFID/OFAD502

101) Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D: A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. Pharmaceuticals 2013; 6: 1335-46 https://doi.org/10.3390/PH6111335

102) Eberhart M, Grisold A, Lavorato M, Resch E, Trobisch A, Resch B: Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacterales in stool surveillance cultures of preterm infants are no risk factor for necrotizing enterocolitis: a retrospective case-control study over 12 years. Infection 2020; 48: 853-60 https://doi.org/10.1007/S15010-020-01453-0

103) Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Hotta G, Matsushima A, Ito 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: 2612-20 https://doi.org/10.1093/JAC/DKS278

104) Yano H, Uemura M, Endo S, Kanamori H, Inomata S, Kakuta R, et al: Molecular characteristics of extended-spectrum β-lactamases in clinical isolates from *Escherichia coli* at a Japanese tertiary hospital. PLoS One 2013; 8: e64359 https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0064359

105) Hamada Y, Kasai H, Suzuki-Ito M, Matsumura Y, Doi Y, Hayakawa K: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Dose Optimization of Cefmetazole and Flomoxef against Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacterales in Patients with Invasive Urinary Tract Infection Considering Renal Function. Antibiotics 2022; 11 https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11040456

106) Namiki T, Yokoyama Y, Hashi H, Oda R, Jibiki A, Kawazoe H, et al: Pharmacokinetics/pharmacodynamics analysis and establishment of optimal dosing regimens using unbound cefmetazole concentration for patients infected with Extended-Spectrum β-lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E). Pharmacotherapy 2024; 44: 149-62 https://doi.org/10.1002/PHAR.2894

107) Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al: Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 1488-95 https://doi.org/10.1128/AAC.01823-12

108) Meije Y, Pigrau C, Fernández-Hidalgo N, Clemente M, Ortega L, Sanz X, 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: 189-96 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2019.05.004

109) Veve M P, Wagner J L, Kenney R M, Grunwald J L, Davis S L: Comparison of fosfomycin to ertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum β-lactamase urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2016; 48: 56-60 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2016.04.014

110) Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales I M, Palacios-Baena Z R, Hernández-Torres A, 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: e2137277 https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.37277

111) Falagas M E, Kastoris A C, Kapaskelis A M, Karageorgopoulos D E: Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis 2010; 10: 43-50 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70325-1

112) Michalopoulos A S, Livaditis I G, Gougoutas V: The revival of fosfomycin. Int J Infect Dis 2011; 15: e732-9 https://doi.org/10.1016/J.IJID.2011.07.007

113) Nakamura T, Komatsu M, Yamasaki K, Fukuda S, Higuchi T, Ono T, et al: Susceptibility of various oral antibacterial agents against extended spectrum β-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. J Infect Che-

mother 2014; 20: 48-51 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2013.08.004
114）Kosai K, Yamagishi Y, Mikamo H, Ishii Y, Tateda K, Yanagihara K: Epidemiological analysis and antimicrobial susceptibility profile of Gram-negative bacilli that cause bacteremia in Japan. J Infect Chemother 2023; 29: 1091-6 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2023.08.012
115）Heil E L, Bork J T, Abbo L M, Barlam T F, Cosgrove S E, Davis A, et al: Optimizing the Management of Uncomplicated Gram-Negative Bloodstream Infections: Consensus Guidance Using a Modified Delphi Process. Open Forum Infect Dis 2021; 8: ofab434 https://doi.org/10.1093/OFID/OFAB434
116）Vadlamani G, Thomas M D, Patel T R, Donald L J, Reeve T M, Stetefeld J, et al: The β-lactamase gene regulator AmpR is a tetramer that recognizes and binds the D-Ala-D-Ala motif of its repressor UDP-N-acetylmuramic acid (MurNAc)-pentapeptide. J Biol Chem 2015; 290: 2630-43 https://doi.org/10.1074/JBC.M114.618199
117）Jacoby G A: AmpC beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 161-82 https://doi.org/10.1128/CMR.00036-08
118）Tamma P D, Doi Y, Bonomo R A, Johnson J K, Simner P J: A Primer on AmpC β-Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. Clin Infect Dis 2019; 69: 1446-55 https://doi.org/10.1093/cid/ciz173
119）Kawamura M, Ito R, Tamura Y, Takahashi M, Umenai M, Chiba Y, et al: Overproduction of Chromosomal *ampC* β-Lactamase Gene Maintains Resistance to Cefazolin in *Escherichia coli* Isolates. Microbiol Spectr 2022; 10: e0005822 https://doi.org/10.1128/spectrum.00058-22
120）Forward K R, Willey B M, Low D E, McGeer A, Kapala M A, Kapala M M, et al: Molecular mechanisms of cefoxitin resistance in *Escherichia coli* from the Toronto area hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 41: 57-63 https://doi.org/10.1016/S0732-8893(01)00278-4
121）Barceló I M, Escobar-Salom M, Cabot G, Perelló-Bauzà P, Jordana-Lluch E, Taltavull B, et al: Transferable AmpCs in *Klebsiella pneumoniae*: interplay with peptidoglycan recycling, mechanisms of hyperproduction, and virulence implications. Antimicrob Agents Chemother 2024; 68: e0131523 https://doi.org/10.1128/AAC.01315-23/SUPPL_FILE/AAC.01315-23-S0001.DOCX
122）Nishimura F, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Takeda K, et al: Plasmid-Mediated AmpC β-Lactamase and Underestimation of Extended-Spectrum β-Lactamase in Cefepime-Susceptible Elevated-Ceftazidime-MIC Enterobacteriaceae Isolates. Jpn J Infect Dis 2018; 71: 281-5 https://doi.org/10.7883/YOKEN.JJID.2017.469
123）Philippon A, Arlet G, Jacoby G A: Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1-11 https://doi.org/10.1128/AAC.46.1.1-11.2002
124）Boattini M, Bianco G, Llorente L I, Acero L A, Nunes D, Seruca M, et al: Enterobacterales carrying chromosomal AmpC β-lactamases in Europe (EuESCPM): Epidemiology and antimicrobial resistance burden from a cohort of 27 hospitals, 2020-2022. Int J Antimicrob Agents 2024; 63: 107115 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2024.107115
125）Mammeri H, Guillon H, Eb F, Nordmann P: Phenotypic and biochemical comparison of the carbapenem-hydrolyzing activities of five plasmid-borne AmpC β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 4556-60 https://doi.org/10.1128/AAC.01762-09
126）Tamma P D, Girdwood S C, Gopaul R, Tekle T, Roberts A A, Harris A D, et al: The use of cefepime for treating AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 2013; 57: 781-8 https://doi.org/10.1093/CID/CIT395
127）Herrmann J, Burgener-Gasser A V, Goldenberger D, Roth J, Weisser M, Tamma P D, et al: Cefepime versus carbapenems for treatment of AmpC beta-lactamase-producing Enterobacterales bloodstream infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2024; 43: 213-21 https://doi.org/10.1007/s10096-023-04715-5
128）Onorato L, de Luca I, Salvati A, Monari C, Coppola N: Piperacillin/tazobactam vs. cefepime or carbapenems for the treatment of bloodstream infections due to bacteria producing chromosomal AmpC beta-lactamase: a systematic review and meta-analysis. Infection 2025; 53: 1141-53 https://doi.org/10.1007/s15010-024-02447-y
129）Lee N Y, Lee C C, Li C W, Li M C, Chen P L, Chang C M, 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: 7558-63 https://doi.org/10.1128/AAC.01477-15
130）Hareza D, Simner P J, Bergman Y, Jacobs E, Cosgrove S E, Tamma P D: The Frequency of Extended-Spectrum β-Lactamase Genes Harbored by Enterobacterales Isolates at High Risk for Clinically Significant Chromosomal ampC Expression. Open Forum Infect Dis 2023; 10: ofad175 https://doi.org/10.1093/OFID/OFAD175
131）Shaaban M, Elshaer S L, Abd El-Rahman O A: Prevalence of extended-spectrum β-lactamases, AmpC, and carbapene-

mases in *Proteus mirabilis* clinical isolates. BMC Microbiol 2022; 22: 247 https://doi.org/10.1186/S12866-022-02662-3

132) Cha M K, Kang C I, Kim S H, Chung D R, Peck K R, Lee N Y, et al: High Prevalence of CTX-M-15-Type Extended-Spectrum β-Lactamase Among AmpC β-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Bacteremia in Korea. Microb Drug Resist 2018; 24: 1002-5 https://doi.org/10.1089/MDR.2017.0362

133) Ku Y H, Lee M F, Chuang Y C, Yu W L: Detection of Plasmid-Mediated β-Lactamase Genes and Emergence of a Novel AmpC (CMH-1) in *Enterobacter cloacae* at a Medical Center in Southern Taiwan. J Clin Med 2018; 8: 8 https://doi.org/10.3390/JCM8010008

134) Ito A, Nishikawa T, Ota M, Ito-Horiyama T, Ishibashi N, Sato T, et al: Stability and low induction propensity of cefiderocol against chromosomal AmpC β-lactamases of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae*. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 3049-52 https://doi.org/10.1093/JAC/DKY317

135) Reading C, Cole M: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob Agents Chemother 1977; 11: 852-7 https://doi.org/10.1128/AAC.11.5.852

136) Lister P D, Gardner V M, Sanders C C: Clavulanate induces expression of the *Pseudomonas aeruginosa* AmpC cephalosporinase at physiologically relevant concentrations and antagonizes the antibacterial activity of ticarcillin. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 882-9 https://doi.org/10.1128/AAC.43.4.882

137) Shapiro A B: Kinetics of Sulbactam Hydrolysis by β-Lactamases, and Kinetics of β-Lactamase Inhibition by Sulbactam. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61 https://doi.org/10.1128/AAC.01612-17

138) Bush K, Macalintal C, Rasmussen B A, Lee V J, Yang Y: Kinetic interactions of tazobactam with beta-lactamases from all major structural classes. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 851-8 https://doi.org/10.1128/AAC.37.4.851

139) Akata K, Muratani T, Yatera K, Naito K, Noguchi S, Yamasaki K, et al: Induction of plasmid-mediated AmpC β-lactamase DHA-1 by piperacillin/tazobactam and other β-lactams in Enterobacteriaceae. PLoS One 2019; 14: e0218589 https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0218589

140) Weber D A, Sanders C C: Diverse potential of beta-lactamase inhibitors to induce class I enzymes. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 156-8 https://doi.org/10.1128/AAC.34.1.156

141) Takeda S, Nakai T, Wakai Y, Ikeda F, Hatano K: *In vitro* and *in vivo* activities of a new cephalosporin, FR264205, against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 826-30 https://doi.org/10.1128/AAC.00860-06

142) Takeda S, Ishii Y, Hatano K, Tateda K, Yamaguchi K: Stability of FR264205 against AmpC beta-lactamase of *Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 443-5 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2007.05.019

143) Pogue J M, Kaye K S, Veve M P, Patel T S, Gerlach A T, Davis S L, et al: Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2020; 71: 304-10 https://doi.org/10.1093/CID/CIZ816

144) Tato M, García-Castillo M, Bofarull A M, Cantón R: *In vitro* activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study. Int J Antimicrob Agents 2015; 46: 502-10 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2015.07.004

145) 日高裕介，岸　直子，松本　哲，吉成智子，森　眞彦：国内臨床分離株に対する tazobactam/ceftolozane の *in vitro* 抗菌力。日化療会誌 2018; 66: 567-77

146) Blizzard T A, Chen H, Kim S, Wu J, Bodner R, Gude C, et al: Discovery of MK-7655, a β-lactamase inhibitor for combination with Primaxin®. Bioorg Med Chem Lett 2014; 24: 780-5 https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2013.12.101

147) Livermore D M, Mushtaq S, Warner M, Zhang J, Maharjan S, Doumith M, et al: Activities of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 390-4 https://doi.org/10.1128/AAC.00756-10

148) Li H, Estabrook M, Jacoby G A, Nichols W W, Testa R T, Bush K: *In vitro* susceptibility of characterized β-lactamase-producing strains tested with avibactam combinations. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 1789-93 https://doi.org/10.1128/AAC.04191-14

149) Yoshizumi A, Ishii Y, Aoki K, Testa R, Nichols W W, Tateda K: *In vitro* susceptibility of characterized β-lactamase-producing Gram-negative bacteria isolated in Japan to ceftazidime-, ceftaroline-, and aztreonam-avibactam combinations. J Infect Chemother 2015; 21: 148-51 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2014.08.028

150) Mendes R E, Castanheira M, Woosley L N, Stone G G, Bradford P A, Flamm R K: Molecular β-lactamase characterization of Gram-negative pathogens recovered from patients enrolled in the ceftazidime-avibactam phase 3 trials

(RECAPTURE 1 and 2) for complicated urinary tract infections: Efficacies analysed against susceptible and resistant subsets. Int J Antimicrob Agents 2018; 52: 287-92 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2018.04.001

151）Mendes R E, Castanheira M, Woosley L N, Stone G G, Bradford P A, Flamm R K: Characterization of β-Lactamase Content of Ceftazidime-Resistant Pathogens Recovered during the Pathogen-Directed Phase 3 REPRISE Trial for Ceftazidime-Avibactam: Correlation of Efficacy against β-Lactamase Producers. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63 https://doi.org/10.1128/AAC.02655-18

152）Mendes R E, Castanheira M, Woosley L N, Stone G G, Bradford P A, Flamm R K: Molecular β-Lactamase Characterization of Aerobic Gram-Negative Pathogens Recovered from Patients Enrolled in the Ceftazidime-Avibactam Phase 3 Trials for Complicated Intra-abdominal Infections, with Efficacies Analyzed against Susceptible and Resistant Subsets. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61 https://doi.org/10.1128/AAC.02447-16

153）Fox M T, Melia M T, Same R G, Conley A T, Tamma P D: A Seven-Day Course of TMP-SMX May Be as Effective as a Seven-Day Course of Ciprofloxacin for the Treatment of Pyelonephritis. Am J Med 2017; 130: 842-5 https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2017.01.025

154）Talan D A, Stamm W E, Hooton T M, Moran G J, Burke T, Iravani A, et al: Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. JAMA 2000; 283: 1583-90 https://doi.org/10.1001/JAMA.283.12.1583

155）Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A: Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev 2018; 31 https://doi.org/10.1128/CMR.00079-17

156）チゲサイクリン適正使用のための手引き作成委員会, 編：チゲサイクリン適正使用のための手引き2014。日化療会誌 2014; 62: 311-66

157）Zhanel G G, Baudry P J, Tailor F, Cox L, Hoban D J, Karlowsky J A: Determination of the pharmacodynamic activity of clinically achievable tigecycline serum concentrations against clinical isolates of *Escherichia coli* with extended-spectrum beta-lactamases, AmpC beta-lactamases and reduced susceptibility to carbapenems using an *in vitro* model. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 824-8 https://doi.org/10.1093/JAC/DKP254

158）Roilides E, Ashouri N, Bradley J S, Johnson M G, Lonchar J, Su F H, et al: Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam Versus Meropenem in Neonates and Children With Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis: A Phase 2, Randomized Clinical Trial. Pediatr Infect Dis J 2023; 42: 292-8 https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003832

159）Rodriguez B A, Girotto J E, Nicolau D P: Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Novel Therapy for Multidrug Resistant Gram Negative Infections in Children. Curr Pediatr Rev 2018; 14: 97-109 https://doi.org/10.2174/1573396314666180308150908

160）Hsu A J, Tamma P D: Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. Clin Infect Dis 2014; 58: 1439-48 https://doi.org/10.1093/CID/CIU069

161）Hancock R E, Bellido F: Factors involved in the enhanced efficacy against gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. J Antimicrob Chemother 1992; 29 Suppl A: 1-6 https://doi.org/10.1093/JAC/29.SUPPL_A.1

162）Clinical and Laboratory Standards Institute: M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 34th ed, 2024

163）Tamma P D, Aitken S L, Bonomo R A, Mathers A J, van Duin D, Clancy C J: Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis 2023: ciad428 https://doi.org/10.1093/CID/CIAD428

164）Kunz Coyne A J, El Ghali A, Lucas K, Witucki P, Rebold N, Holger D J, 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: ofad034 https://doi.org/10.1093/OFID/OFAD034

165）荒川宜親：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE）等新型多剤耐性菌のグローバル化と臨床的留意点。日化療会誌 2015; 63: 187-97

166）EUCAST: EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.0. 2017

167）Nordmann P, Dortet L, Poirel L: Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med

2012; 18: 263-72 https://doi.org/10.1016/J.MOLMED.2012.03.003
168）国立健康危機管理研究機構：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。病原微生物検出情報月報 2024; 45: 129-30
169）Kazmierczak K M, Rabine S, Hackel M, McLaughlin R E, Biedenbach D J, Bouchillon S K, et al: Multiyear, Multinational Survey of the Incidence and Global Distribution of Metallo-β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 1067-78 https://doi.org/10.1128/AAC.02379-15
170）Bush K, Bradford P A: Epidemiology of β-Lactamase-Producing Pathogens. Clin Microbiol Rev 2020; 33 https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19
171）Poirel L, Ortiz de la Rosa J M, Sakaoglu Z, Kusaksizoglu A, Sadek M, Nordmann P: NDM-35-Producing ST167 *Escherichia coli* Highly Resistant to β-Lactams Including Cefiderocol. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e0031122 https://doi.org/10.1128/AAC.00311-22
172）Shields R K, Nguyen M H, Chen L, Press E G, Potoski B A, Marini R V, et al: Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61 https://doi.org/10.1128/AAC.00883-17
173）van Duin D, Lok J J, Earley M, Cober E, Richter S S, Perez F, et al: Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 2018; 66: 163-71 https://doi.org/10.1093/CID/CIX783
174）Karaiskos I, Daikos G L, Gkoufa A, Adamis G, Stefos A, Symbardi S, et al: Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. J Antimicrob Chemother 2021; 76: 775-83 https://doi.org/10.1093/JAC/DKAA503
175）Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher H W, 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: 1799-808 https://doi.org/10.1093/CID/CIZ530
176）Grabein B, Arhin F F, Daikos G L, Moore L S P, Balaji V, Baillon-Plot N: Navigating the Current Treatment Landscape of Metallo-β-Lactamase-Producing Gram-Negative Infections: What are the Limitations? Infect Dis Ther 2024; 13: 2423-47 https://doi.org/10.1007/S40121-024-01044-8
177）Khan A, Erickson S G, Pettaway C, Arias C A, Miller W R, Bhatti M M: Evaluation of Susceptibility Testing Methods for Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy on Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Organisms. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65: e0084621 https://doi.org/10.1128/AAC.00846-21
178）Harris H, Tao L, Jacobs E B, Bergman Y, Adebayo A, Tekle T, et al: Multicenter Evaluation of an MIC-Based Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Broth Disk Elution Test. J Clin Microbiol 2023; 61: e0164722 https://doi.org/10.1128/JCM.01647-22
179）Zhanel G G, Golden A R, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence C K, Adam H J, et al: Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. Drugs 2019; 79: 271-89 https://doi.org/10.1007/S40265-019-1055-2
180）Kayama S, Kawakami S, Kondo K, Kitamura N, Yu L, Hayashi W, 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 https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2024.05.009
181）Wang L, Zhu J, Chen L, Du H: Cefiderocol: Clinical application and emergence of resistance. Drug Resist Updat 2024; 72: 101034 https://doi.org/10.1016/J.DRUP.2023.101034
182）Falcone M, Giordano C, Leonildi A, Galfo V, Lepore A, Suardi L R, et al: Clinical Features and Outcomes of Infections Caused by Metallo-β-Lactamase-Producing Enterobacterales: A 3-Year Prospective Study From an Endemic Area. Clin Infect Dis 2024; 78: 1111-9 https://doi.org/10.1093/CID/CIAD725
183）Timsit J F, Paul M, Shields R K, Echols R, Baba T, Yamano Y, 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: 1081-4 https://doi.org/10.1093/CID/CIAC078
184）Huang Y S, Chen P Y, Chou P C, Wang J T: *In Vitro* Activities and Inoculum Effects of Cefiderocol and Aztreonam-Avibactam against Metallo-β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Microbiol Spectr 2023; 11: e0056923 https://doi.

org/10.1128/SPECTRUM.00569-23

185）Le Terrier C, Nordmann P, Poirel L: *In vitro* activity of aztreonam in combination with newly developed β-lactamase inhibitors against MDR Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-β-lactamases. J Antimicrob Chemother 2022; 78: 101-7 https://doi.org/10.1093/JAC/DKAC360

186）Lodise T P, Smith N M, O'Donnell N, Eakin A E, Holden P N, Boissonneault K R, 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: 2622-32 https://doi.org/10.1093/JAC/DKAA197

187）Lodise T P, O'Donnell J N, Balevic S, Liu X, Gu K, George J, et al: Pharmacokinetics of Ceftazidime-Avibactam in Combination with Aztreonam (COMBINE) in a Phase 1, Open-Label Study of Healthy Adults. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e0093622 https://doi.org/10.1128/AAC.00936-22

188）Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, 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: 226-40 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9

189）Oka K, Matsumoto A, Tetsuka N, Morioka H, Iguchi M, Ishiguro N, et al: Clinical characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales infections in Japan. J Glob Antimicrob Resist 2022; 29: 247-52 https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2022.04.004

190）Hayakawa K, Nakano R, Hase R, Shimatani M, Kato H, Hasumi J, 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: 697-708 https://doi.org/10.1093/JAC/DKZ501

191）Tamma P D, Bergman Y, Jacobs E B, Lee J H, Lewis S, Cosgrove S E, et al: Comparing the activity of novel antibiotic agents against carbapenem-resistant Enterobacterales clinical isolates. Infect Control Hosp Epidemiol 2023; 44: 762-7 https://doi.org/10.1017/ICE.2022.161

192）Yang T Y, Hsieh Y J, Kao L T, Liu G H, Lian S H, Wang L C, et al: Activities of imipenem-relebactam combination against carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2022; 55: 86-94 https://doi.org/10.1016/J.JMII.2021.02.001

193）Canver M C, Satlin M J, Westblade L F, Kreiswirth B N, Chen L, Robertson A, et al: Activity of Imipenem-Relebactam and Comparator Agents against Genetically Characterized Isolates of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63 https://doi.org/10.1128/AAC.00672-19

194）Colombo F, Waheed A, Panese S, Scarparo C, Solinas M, Parisi S G, et al: Treatment with cefiderocol in *K. pneumoniae* KPC nosocomial external ventricular drainage meningitis: A brief report. Infez Med 2022; 30: 454-8 https://doi.org/10.53854/LIIM-3003-15

195）Kazmierczak K M, Tsuji M, Wise M G, Hackel M, Yamano Y, Echols R, et al: *In vitro* activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo-β-lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). Int J Antimicrob Agents 2019; 53: 177-84 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2018.10.007

196）Bianco G, Boattini M, Comini S, Casale R, Iannaccone M, Cavallo R, et al: Occurrence of multi-carbapenemases producers among carbapenemase-producing Enterobacterales and *in vitro* activity of combinations including cefiderocol, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and aztreonam in the COVID-19 era. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2022; 41: 573-80 https://doi.org/10.1007/S10096-022-04408-5

197）Castón J J, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L, et al: Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. Int J Infect Dis 2017; 59: 118-23 https://doi.org/10.1016/J.IJID.2017.03.021

198）Alraddadi B M, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G: Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. BMC Infect Dis 2019; 19: 772 https://doi.org/10.1186/S12879-019-4409-1

199）Lob S H, Karlowsky J A, Young K, Motyl M R, Hawser S, Kothari N D, et al: *In vitro* activity of imipenem-relebactam against resistant phenotypes of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from intraabdominal and uri-

nary tract infection samples - SMART Surveillance Europe 2015-2017. J Med Microbiol 2020; 69: 207-17 https://doi.org/10.1099/JMM.0.001142

200）Longshaw C, Roger E, Santerre Henriksen A, Baba T, Nguyen S, Yamano Y: Evidence for Efficacy of Cefiderocol against OXA-48-Containing Isolates from the APEKS-NP and CREDIBLE-CR Trials. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e0110022 https://doi.org/10.1128/AAC.01100-22

201）Johnston B D, Thuras P, Porter S B, Anacker M, VonBank B, Snippes Vagnone P, et al: Activity of Cefiderocol, Ceftazidime-Avibactam, and Eravacycline against Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolates from the United States and International Sites in Relation to Clonal Background, Resistance Genes, Coresistance, and Region. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64 https://doi.org/10.1128/AAC.00797-20

202）Daoud L, Al-Marzooq F, Ghazawi A, Anes F, Collyns T: High efficacy and enhanced synergistic activity of the novel siderophore-cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* from inpatients attending a single hospital in the United Arab Emirates. J Infect Public Health 2023; 16 Suppl 1: 33-44 https://doi.org/10.1016/J.JIPH.2023.11.003

203）JANIS：公開情報 2023 年 1 月～12 月 年報（集計対象医療機関・200 床以上）厚生労働省院内感染対策サーベイランス 全入院患者部門 https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2023/3/2/zen_Open_Report_202300_200over.pdf

204）JANIS：公開情報 2022 年 1 月～12 月 年報（全集計対象医療機関）厚生労働省院内感染対策サーベイランス 検査部門【入院検体】https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2022/3/1/ken_Open_Report_202200.pdf

205）García Romero R, Fresán-Ruiz E, Guitart C, Bobillo-Perez S, Jordan I: The Use of Ceftazidime-Avibactam in a Pediatric Intensive Care Unit-An Observational Prospective Study. Antibiotics 2024; 13 https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS13111037

206）Tamma P D, Simner P J: Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. J Clin Microbiol 2018; 56 https://doi.org/10.1128/JCM.01140-18

207）Tamma P D, Opene B N, Gluck A, Chambers K K, Carroll K C, Simner P J: Comparison of 11 Phenotypic Assays for Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2017; 55: 1046-55 https://doi.org/10.1128/JCM.02338-16

208）Kuchibiro T, Komatsu M, Yamasaki K, Nakamura T, Nishio H, Kimura K, et al: Comparison of the performance of three carbapenem inactivation methods for the detection of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. J Infect Chemother 2021; 27: 1634-8 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2021.07.021

209）van Dijk K, Voets G M, Scharringa J, Voskuil S, Fluit A C, Rottier W C, et al: A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in Enterobacteriaceae using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 345-9 https://doi.org/10.1111/1469-0691.12322

210）Sakanashi D, Kawachi M, Uozumi Y, Nishio M, Hara Y, Suematsu H, et al: Evaluation of commercial phenotypic assays for the detection of IMP- or New Delhi metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in Japan. J Infect Chemother 2017; 23: 474-80 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2017.04.003

211）Sakanashi D, Miyazaki N, Kawamoto Y, Ohno T, Yamada A, Koita I, et al: A novel disk-based detection method with superior sensitivity for β-lactamase production in third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae. J Infect Chemother 2019; 25: 330-6 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2018.12.008

212）Kuchibiro T, Komatsu M, Yamasaki K, Nakamura T, Niki M, Nishio H, et al: Evaluation of the VITEK2 AST-XN17 card for the detection of carbapenemase-producing Enterobacterales in isolates primarily producing metallo β-lactamase. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2022; 41: 723-32 https://doi.org/10.1007/S10096-022-04424-5

213）CLSI: M100-ED34. Cefiderocol broth preparation and reading broth microdilution minimal inhibitory concentration end points. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 34th Edition Appendix H, 34th ed. 2024

214）Simner P J, Patel R: Cefiderocol Antimicrobial Susceptibility Testing Considerations: the Achilles' Heel of the Trojan Horse? J Clin Microbiol 2020; 59 https://doi.org/10.1128/JCM.00951-20

215）Morris C P, Bergman Y, Tekle T, Fissel J A, Tamma P D, Simner P J: Cefiderocol Antimicrobial Susceptibility Testing against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli: a Comparison of Disk Diffusion to Broth Microdilution. J Clin Microbiol 2020; 59 https://doi.org/10.1128/JCM.01649-20

216）Tamma P D, Cosgrove S E, Maragakis L L: Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 450-70 https://doi.org/10.1128/CMR.05041-11

217）Hakeam H A, Alsahli H, Albabtain L, Alassaf S, Al Duhailib Z, Althawadi S: Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. Int J Infect Dis 2021; 109: 1-7 https://doi.org/10.1016/J.IJID.2021.05.079

218）Zheng G, Cai J, Zhang L, Chen D, Wang L, Qiu Y, et al: Ceftazidime/Avibactam-Based Versus Polymyxin B-Based Therapeutic Regimens for the Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. Infect Dis Ther 2022; 11: 1917-34 https://doi.org/10.1007/S40121-022-00682-0

219）厚生労働省：24　薬剤耐性アシネトバクター感染症［cited 2025 Aug 27］ https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html

220）厚生労働省：49　薬剤耐性緑膿菌感染症［cited 2025 Aug 27］ https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42-01.html

221）Kadri S S, Adjemian J, Lai Y L, Spaulding A B, Ricotta E, Prevots D R, 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: 1803-14 https://doi.org/10.1093/CID/CIY378

222）JANIS：公開情報 2023 年 1 月～12 月 年報（全集計対象医療機関）厚生労働省院内感染対策サーベイランス 検査部門【入院検体】https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2023/3/1/ken_Open_Report_202300.pdf

223）Yano H, Hayashi W, Kawakami S, Aoki S, Anzai E, Zuo H, et al: Nationwide genome surveillance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2024; 68: e0166923 https://doi.org/10.1128/AAC.01669-23

224）荒川宜親：アシネトバクター属菌。病原微生物検出情報月報 2010; 31: 194

225）Matsui M, Suzuki M, Suzuki M, Yatsuyanagi J, Watahiki M, Hiraki Y, et al: Distribution and Molecular Characterization of *Acinetobacter baumannii* International Clone II Lineage in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62 https://doi.org/10.1128/AAC.02190-17

226）Penwell W F, Shapiro A B, Giacobbe R A, Gu R F, Gao N, Thresher J, et al: Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 1680-9 https://doi.org/10.1128/AAC.04808-14

227）Sader H S, Mendes R E, Arends S J R, Carvalhaes C G, Shortridge D, Castanheira M: Comparative activity of newer β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from US medical centres (2020-2021). Int J Antimicrob Agents 2023; 61: 106744 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2023.106744

228）Wise M G, Karlowsky J A, Hackel M A, Takemura M, Yamano Y, Echols R, et al: *In Vitro* Activity of Cefiderocol Against Meropenem-Nonsusceptible Gram-Negative Bacilli with Defined β-Lactamase Carriage: SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014-2019. Microb Drug Resist 2023; 29: 360-70 https://doi.org/10.1089/MDR.2022.0279

229）Kimura Y, Hatayama N, Sato Y, Nishida S, Yoshino Y: Efficacy of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates in Japan. Jpn J Infect Dis 2024; 77: 178-81 https://doi.org/10.7883/YOKEN.JJID.2023.364

230）Shields R K, Abbo L M, Ackley R, Aitken S L, Albrecht B, Babiker A, 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: 574-84 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00648-0

231）Brown M L, Motsch J, Kaye K S, File T M, Boucher H W, Vendetti N, et al: Evaluation of Renal Safety Between Imipenem/Relebactam and Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-Nonsusceptible Bacterial Infections in the Randomized, Phase 3 RESTORE-IMI 1 Study. Open Forum Infect Dis 2020; 7: ofaa054 https://doi.org/10.1093/OFID/OFAA054

232）Kaye K S, Boucher H W, Brown M L, Aggrey A, Khan I, Joeng H K, 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 https://doi.org/10.1128/AAC.02203-19

233）Kanayama A, Kawahara R, Yamagishi T, Goto K, Kobaru Y, Takano M, et al: Successful control of an outbreak of GES-5 extended-spectrum β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a long-term care facility in Japan. J Hosp Infect 2016; 93: 35-41 https://doi.org/10.1016/J.JHIN.2015.12.017

234）戸田宏文，久保修一，田中裕滋，上硲俊法，吉田耕一郎：*Pseudomonas aeruginosa* における GES 型βラクタマーゼ遺伝子の保有状況。日臨微生物会誌 2022; 32: 57-60
235）コリスチンの適正使用に関する指針改訂委員会：コリスチンの適正使用に関する指針―改訂版。日化療会誌 2015; 63: 289-329
236）Reddy T, Chopra T, Marchaim D, Pogue J M, Alangaden G, Salimnia H, et al: Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates from a metropolitan Detroit health system. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2235-8 https://doi.org/10.1128/AAC.01665-09
237）Castanheira M, Mendes R E, Jones R N: Update on *Acinetobacter* species: mechanisms of antimicrobial resistance and contemporary *in vitro* activity of minocycline and other treatment options. Clin Infect Dis 2014; 59 Suppl 6: S367-73 https://doi.org/10.1093/CID/CIU706
238）Kaye K S, Shorr A F, Wunderink R G, Du B, Poirier G E, Rana K, 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: 1072-84 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00184-6
239）Deroche L, Aranzana-Climent V, Rozenholc A, Prouvensier L, Darnaud L, Grégoire N, et al: Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to ceftolozane-tazobactam due to ampC and/or ampD mutations observed during treatment using semi-mechanistic PKPD modeling. Antimicrob Agents Chemother 2023; 67: e0048023 https://doi.org/10.1128/AAC.00480-23
240）Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y: Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. J Glob Antimicrob Resist 2020; 22: 18-27 https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.009
241）Hareza D A, Cosgrove S E, Bonomo R A, Dzintars K, Karaba S M, Hawes A M, et al: Clinical outcomes and emergence of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* infections treated with ceftolozane-tazobactam versus ceftazidime-avibactam. Antimicrob Agents Chemother 2024; 68: e0090724 https://doi.org/10.1128/AAC.00907-24
242）Tamma P D, Beisken S, Bergman Y, Posch A E, Avdic E, Sharara S L, et al: Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-tazobactam Resistance. Clin Infect Dis 2021; 73: e4599-606 https://doi.org/10.1093/CID/CIAA1306
243）Brooke J S: Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev 2021; 34: e0003019 https://doi.org/10.1128/CMR.00030-19
244）Looney W J, Narita M, Mühlemann K: *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. Lancet Infect Dis 2009; 9: 312-23 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70083-0
245）Gokhan Gozel M, Celik C, Elaldi N: *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Adults: Primary Bacteremia and Pneumonia. Jundishapur J Microbiol 2015; 8: e23569 https://doi.org/10.5812/JJM.23569
246）Velázquez-Acosta C, Zarco-Márquez S, Jiménez-Andrade M C, Volkow-Fernández P, Cornejo-Juárez P: *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia and pneumonia at a tertiary-care oncology center: a review of 16 years. Support Care Cancer 2018; 26: 1953-60 https://doi.org/10.1007/S00520-017-4032-X
247）Penland R L, Wilhelmus K R: *Stenotrophomonas maltophilia* ocular infections. Arch Ophthalmol 1996; 114: 433-6 https://doi.org/10.1001/ARCHOPHT.1996.01100130429013
248）Fernandes M, Gangopadhyay N, Sharma S: *Stenotrophomonas maltophilia* keratitis after penetrating keratoplasty. Eye 2005; 19: 921-3 https://doi.org/10.1038/SJ.EYE.6701673
249）Mauger T F, Kuennen R A, Smith R H, Sawyer W: Acanthamoeba and *Stenotrophomonas maltophilia* keratitis with fungal keratitis in the contralateral eye. Clin Ophthalmol 2010; 4: 1207-9 https://doi.org/10.2147/OPTH.S14507
250）Chang J S, Flynn H W Jr, Miller D, Smiddy W E: *Stenotrophomonas maltophilia* endophthalmitis following cataract surgery: clinical and microbiological results. Clin Ophthalmol 2013; 7: 771-7 https://doi.org/10.2147/OPTH.S39608
251）Chhablani J, Sudhalkar A, Jindal A, Das T, Motukupally S R, Sharma S, et al: *Stenotrophomonas maltophilia* endogenous endophthalmitis: clinical presentation, antibiotic susceptibility, and outcomes. Clin Ophthalmol 2014; 8: 1523-6 https://doi.org/10.2147/OPTH.S67396
252）Wu A L, Yeh L K, Ma D H, Chen P Y, Lin H C, Sun C C, et al: Clinical Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* Keratitis. Cornea 2016; 35: 795-800 https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000855
253）Boeke P S, Gottlieb J L: *Stenotrophomonas maltophilia* endophthalmitis 1 month after intravitreal aflibercept. Retin Cases Brief Rep 2019; 13: 327-8 https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000588

254）Park B C, Lim H R, Park S J, Koh J W: Clinical Features and Management of *Stenotrophomonas maltophilia* Keratitis. Ophthalmol Ther 2021; 10: 525-33 https://doi.org/10.1007/S40123-021-00348-Z
255）Habib M, Saunders P J, Rubinstein T J: *Stenotrophomonas maltophilia*-Associated Dacryocystitis in Leukemia-Infiltrated Lacrimal Sacs: Case and Review of Literature. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2021; 37: e143-5 https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001925
256）Gutiérrez Rodero F, Masiá M M, Cortés J, Ortiz de la Tabla V, Mainar V, Vilar A: Endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: case report and review. Clin Infect Dis 1996; 23: 1261-5 https://doi.org/10.1093/CLINIDS/23.6.1261
257）Subhani S, Patnaik A N, Barik R, Nemani L: Infective endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: A report of two cases and review of literature. Indian Heart J 2016; 68 Suppl 2: S267-70 https://doi.org/10.1016/J.IHJ.2015.07.048
258）Morte E, Tolmos M, Halperin A, Morosini M I, Cantón R, Hermida J M: Early prosthetic endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. Med Mal Infect 2018; 48: 543-6 https://doi.org/10.1016/J.MEDMAL.2018.09.004
259）Satish M, Mumtaz M A, Bittner M J, Valenta C: *Stenotrophomonas maltophilia* Endocarditis of an Implantable Cardioverter Defibrillator Lead. Cureus 2019; 11: e4165 https://doi.org/10.7759/CUREUS.4165
260）Lo W T, Wang C C, Lee C M, Chu M L: Successful treatment of multi-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis with ciprofloxacin in a pre-term infant. Eur J Pediatr 2002; 161: 680-2 https://doi.org/10.1007/S00431-002-1095-5
261）Libanore M, Bicocchi R, Pantaleoni M, Ghinelli F: Community-acquired infection due to *Stenotrophomonas maltophilia*: a rare cause of meningitis. Int J Infect Dis 2004; 8: 317-9 https://doi.org/10.1016/J.IJID.2004.05.002
262）Caylan R, Aydin K, Koksal I: Meningitis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: case report and review of the literature. Ann Saudi Med 2002; 22: 216-8 https://doi.org/10.5144/0256-4947.2002.216
263）Yemisen M, Mete B, Tunali Y, Yentur E, Ozturk R: A meningitis case due to *Stenotrophomonas maltophilia* and review of the literature. Int J Infect Dis 2008; 12: e125-7 https://doi.org/10.1016/J.IJID.2008.03.028
264）Rojas P, Garcia E, Calderón G M, Ferreira F, Rosso M: Successful treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis in a preterm baby boy: a case report. J Med Case Rep 2009; 3: 7389 https://doi.org/10.4076/1752-1947-3-7389
265）Huang C R, Chen S F, Tsai N W, Chang C C, Lu C H, Chuang Y C, et al: Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis in adults: a high incidence in patients with a postneurosurgical state, long hospital staying and antibiotic use. Clin Neurol Neurosurg 2013; 115: 1709-15 https://doi.org/10.1016/J.CLINEURO.2013.03.006
266）Sood S, Vaid V K, Bhartiya H: Meningitis due to *Stenotrophomonas maltophilia* after a Neurosurgical Procedure. J Clin Diagn Res 2013; 7: 1696-7 https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5614.3248
267）Correia C R, Ferreira S T, Nunes P: *Stenotrophomonas maltophilia*: rare cause of meningitis. Pediatr Int 2014; 56: e21-2 https://doi.org/10.1111/PED.12352
268）Lai W A, Chen S F, Tsai N W, Chang W N, Lu C H, Chuang Y C, et al: Non-cephalosporin-susceptible, glucose non-fermentative Gram-negative bacilli meningitis in post-neurosurgical adults: clinical characteristics and therapeutic outcome. Clin Neurol Neurosurg 2014; 116: 61-6 https://doi.org/10.1016/J.CLINEURO.2013.10.020
269）Ibrahim J, Hamwi N, Rabei H, Abdelghafar M, Al-Dulaimi Z, Al Tatari H: *Stenotrophomonas maltophilia* Meningitis in a Term Healthy Neonate: A Case Report and Literature Review. Case Rep Pediatr 2018; 2018: 1543934 https://doi.org/10.1155/2018/1543934
270）Khanum I, Ilyas A, Ali F: *Stenotrophomonas maltophilia* Meningitis - A Case Series and Review of the Literature. Cureus 2020; 12: e11221 https://doi.org/10.7759/CUREUS.11221
271）Mohzari Y, Al Musawa M, Asdaq S M B, Alattas M, Qutub M, Bamogaddam R F, et al: *Candida utilis* and *Stenotrophomonas maltophilia* causing nosocomial meningitis following a neurosurgical procedure: A rare co-infection. J Infect Public Health 2021; 14: 1715-9 https://doi.org/10.1016/J.JIPH.2021.10.004
272）Kaito S, Sekiya N, Najima Y, Sano N, Horiguchi S, Kakihana K, et al: Fatal Neutropenic Enterocolitis Caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: A Rare and Underrecognized Entity. Intern Med 2018; 57: 3667-71 https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.1227-18
273）Lim D R, Kuk J C, Kim T, Shin E J: Unusual case of rapid growing intraabdominal abscess caused by *Stenotrophomonas maltophilia* after laparoscopic appendectomy due to perforated appendicitis: A case report. Medicine 2017; 96: e6913 https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006913
274）Husain U, Gupta V: Liver abscess caused by multidrug-resistant pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*: A rare case report. J Family Med Prim Care 2023; 12: 174-6 https://doi.org/10.4103/JFMPC.JFMPC_893_22

275）Umar Z, Ashfaq S, Parikh A, Ilyas U, Foster A, Bhangal R, et al: *Stenotrophomonas maltophilia* and Urinary Tract Infections: A Systematic Review. Cureus 2022; 14: e26184 https://doi.org/10.7759/CUREUS.26184

276）Umar Z, Ilyas U, Ashfaq S, Bhangal R, Nassar M: Stenotophomonas Maltophilia As Not Just a Mere Colonozer: Two Cases of Urinary Tract Infection and Multidrug-Resistant Respiratory Infection. Cureus 2022; 14: e23541 https://doi.org/10.7759/CUREUS.23541

277）Lipton J H, Macdonald K S: Disseminated soft tissue infection and sepsis with *Stenotrophomonas maltophilia* in a bone marrow transplant patient. Can J Infect Dis 1996; 7: 383-5 https://doi.org/10.1155/1996/507579

278）Gao Y, Minca E C, Procop G W, Bergfeld W F: *Stenotrophomonas maltophila* cellulitis in an immunocompromised patient presenting with purpura, diagnosed on skin biopsy. J Cutan Pathol 2016; 43: 1017-20 https://doi.org/10.1111/CUP.12765

279）Chesnutis E J 3rd, Ng A, Kruse D, Stone P A: *Stenotrophomonas maltophilia*: A Rare Case of Osteomyelitis After an Open Distal Tibial Fracture. J Foot Ankle Surg 2018; 57: 1037-41 https://doi.org/10.1053/J.JFAS.2018.03.001

280）Ahmed M, Syed R, More Y I, Basha S I: *Stenotrophomonas* skull base osteomyelitis presenting as necrotizing otitis externa: Unmasking by CT and MRI-case report and review. Radiol Case Rep 2019; 14: 1241-5 https://doi.org/10.1016/J.RADCR.2019.07.018

281）Karan N B, Kose R, Kalyoncu A, Sekeryapan B, Oter K, Findik H, et al: Fatal orbital necrotizing fasciitis secondary to *Stenotrophomonas maltophilia* associated stomatitis. J Stomatol Oral Maxillofac Surg 2019; 120: 260-2 https://doi.org/10.1016/J.JORMAS.2018.11.004

282）Stens O, Wardi G, Kinney M, Shin S, Papamatheakis D: *Stenotrophomonas maltophilia* Necrotizing Soft Tissue Infection in an Immunocompromised Patient. Case Rep Crit Care 2018; 2018: 1475730 https://doi.org/10.1155/2018/1475730

283）Takahashi N, Yoshioka T, Kameoka Y, Tagawa H, Fujishima N, Saitoh H, et al: Fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomanas maltophilia* in a patient with non-Hodgkin lymphoma. J Infect Chemother 2011; 17: 858-62 https://doi.org/10.1007/S10156-011-0261-Y

284）Mori M, Tsunemine H, Imada K, Ito K, Kodaka T, Takahashi T: Life-threatening hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in the treatment of hematologic diseases. Ann Hematol 2014; 93: 901-11 https://doi.org/10.1007/S00277-014-2028-X

285）Guzoglu N, Demirkol F N, Aliefendioglu D: Haemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in two newborns. J Infect Dev Ctries 2015; 9: 533-5 https://doi.org/10.3855/JIDC.5463

286）Gutierrez C, Pravinkumar E, Balachandran D, Schneider V: Fatal hemorrhagic pneumonia: Don't forget *Stenotrophomonas maltophilia*. Respir Med Case Rep 2016; 19: 12-4 https://doi.org/10.1016/J.RMCR.2016.06.003

287）Imoto W, Yamada K, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yukawa S, et al: Clinical Characteristics of Rapidly Progressive Fatal Hemorrhagic Pneumonia Caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. Intern Med 2020; 59: 193-8 https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.3358-19

288）Imoto W, Kaneko Y, Yamada K, Kuwabara G, Yamairi K, Shibata W, et al: A mouse model of rapidly progressive fatal haemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. J Glob Antimicrob Resist 2020; 23: 450-5 https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2020.10.024

289）Penagos S C, Giraldo N, Vallejo C, McEwen O, Hidron A: First report of survival in two patients with hematologic malignancy and *Stenotrophomonas maltophilia* hemorrhagic pneumonia treated with trimethoprim-sulfamethoxazole-based combination antibiotic therapy. J Infect Chemother 2020; 26: 397-9 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2019.12.003

290）Imoto W, Yamada K, Kuwabara G, Yamairi K, Shibata W, Oshima K, et al: In which cases of pneumonia should we consider treatments for *Stenotrophomonas maltophilia*? J Hosp Infect 2021; 111: 169-75 https://doi.org/10.1016/J.JHIN.2021.01.011

291）Brooke J S: *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 2-41 https://doi.org/10.1128/CMR.00019-11

292）Rogues A M, Maugein J, Allery A, Fleureau C, Boulestreau H, Surcin S, et al: Electronic ventilator temperature sensors as a potential source of respiratory tract colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*. J Hosp Infect 2001; 49: 289-92 https://doi.org/10.1053/JHIN.2001.1099

293）Denton M, Kerr K G: Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 57-80 https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.57

294）Denton M, Todd N J, Kerr K G, Hawkey P M, Littlewood J M: Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from clinical specimens from patients with cystic fibrosis and associated environmental samples. J Clin Microbiol 1998; 36: 1953-8 https://doi.org/10.1128/JCM.36.7.1953-1958.1998

295）Berg G, Roskot N, Smalla K: Genotypic and phenotypic relationships between clinical and environmental isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Clin Microbiol 1999; 37: 3594-600 https://doi.org/10.1128/JCM.37.11.3594-3600.1999

296）Wang N, Tang C, Wang L: Risk Factors for Acquired *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med 2021; 8: 808391 https://doi.org/10.3389/FMED.2021.808391

297）Wang Y, Wang Y, Rong H, Guo Z, Xu J, Huang X: Risk factors of lower respiratory tract infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: Systematic review and meta-analysis. Front Public Health 2022; 10: 1035812 https://doi.org/10.3389/FPUBH.2022.1035812

298）Huang C, Kuo S, Lin L: Hemorrhagic Pneumonia Caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in Patients with Hematologic Malignancies-A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina 2024; 60 https://doi.org/10.3390/MEDICINA60010162

299）Hotta G, Matsumura Y, Kato K, Nakano S, Yunoki T, Yamamoto M, et al: Risk factors and outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia: a comparison with bacteraemia caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. PLoS One 2014; 9: e112208 https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0112208

300）Sumida K, Chong Y, Miyake N, Akahoshi T, Yasuda M, Shimono N, et al: Risk Factors Associated with *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: A Matched Case-Control Study. PLoS One 2015; 10: e0133731 https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0133731

301）Bilen N M, Sahbudak Bal Z, Güner Özenen G, Yildirim Arslan S, Ozek G, Ozdemir Karadas N, et al: Risk Factors for Infection and Mortality Associated With *Stenotrophomonas maltophilia* Bloodstream Infections in Children; Comparison With *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections. Pediatr Infect Dis J 2023; 42: 374-80 https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003845

302）Walsh T R, Hall L, Assinder S J, Nichols W W, Cartwright S J, MacGowan A P, et al: Sequence analysis of the L1 metallo-beta-lactamase from *Xanthomonas maltophilia*. Biochim Biophys Acta 1994; 1218: 199-201 https://doi.org/10.1016/0167-4781(94)90011-6

303）Walsh T R, MacGowan A P, Bennett P M: Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1460-4 https://doi.org/10.1128/AAC.41.7.1460

304）Wang Y, He T, Shen Z, Wu C: Antimicrobial Resistance in *Stenotrophomonas* spp. Microbiol Spectr 2018; 6 https://doi.org/10.1128/MICROBIOLSPEC.ARBA-0005-2017

305）Mojica M F, Papp-Wallace K M, Taracila M A, Barnes M D, Rutter J D, Jacobs M R, et al: Avibactam Restores the Susceptibility of Clinical Isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* to Aztreonam. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61 https://doi.org/10.1128/AAC.00777-17

306）Emeraud C, Escaut L, Boucly A, Fortineau N, Bonnin R A, Naas T, et al: Aztreonam plus Clavulanate, Tazobactam, or Avibactam for Treatment of Infections Caused by Metallo-β-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63 https://doi.org/10.1128/AAC.00010-19

307）Biagi M, Lamm D, Meyer K, Vialichka A, Jurkovic M, Patel S, et al: Activity of Aztreonam in Combination with Avibactam, Clavulanate, Relebactam, and Vaborbactam against Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64 https://doi.org/10.1128/AAC.00297-20

308）Lin Q, Zou H, Chen X, Wu M, Ma D, Yu H, et al: Avibactam potentiated the activity of both ceftazidime and aztreonam against *S. maltophilia* clinical isolates *in vitro*. BMC Microbiol 2021; 21: 60 https://doi.org/10.1186/S12866-021-02108-2

309）Sader H S, Duncan L R, Arends S J R, Carvalhaes C G, Castanheira M: Antimicrobial Activity of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents When Tested against a Large Collection of Contemporary *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Medical Centers Worldwide. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64 https://doi.org/10.1128/AAC.01433-20

310）Li X Z, Zhang L, McKay G A, Poole K: Role of the acetyltransferase AAC(6')-Iz modifying enzyme in aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 803-11 https://doi.org/10.1093/JAC/DKG148

311）Okazaki A, Avison M B: Aph(3')-IIc, an aminoglycoside resistance determinant from *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 359-60 https://doi.org/10.1128/AAC.00795-06

312）Sanchez M B, Hernandez A, Martinez J L: *Stenotrophomonas maltophilia* drug resistance. Future Microbiol 2009; 4: 655-

60 https://doi.org/10.2217/FMB.09.45
313) García-León G, Salgado F, Oliveros J C, Sánchez M B, Martínez J L: Interplay between intrinsic and acquired resistance to quinolones in *Stenotrophomonas maltophilia*. Environ Microbiol 2014; 16: 1282-96 https://doi.org/10.1111/1462-2920.12408
314) García-León G, Ruiz de Alegría Puig C, García de la Fuente C, Martínez-Martínez L, Martínez J L, Sánchez M B: High-level quinolone resistance is associated with the overexpression of smeVWX in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 464-7 https://doi.org/10.1016/J.CMI.2015.01.007
315) Alonso A, Martínez J L: Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3079-86 https://doi.org/10.1128/AAC.44.11.3079-3086.2000
316) Crossman L C, Gould V C, Dow J M, Vernikos G S, Okazaki A, Sebaihia M, et al: The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. Genome Biol 2008; 9: R74 https://doi.org/10.1186/GB-2008-9-4-R74
317) Lin C W, Huang Y W, Hu R M, Yang T C: SmeOP-TolCSm efflux pump contributes to the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 2405-8 https://doi.org/10.1128/AAC.01974-13
318) Chang Y C, Tsai M J, Huang Y W, Chung T C, Yang T C: SmQnrR, a DeoR-type transcriptional regulator, negatively regulates the expression of Smqnr and SmtcrA in *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1024-8 https://doi.org/10.1093/JAC/DKR049
319) Al-Hamad A, Upton M, Burnie J: Molecular cloning and characterization of SmrA, a novel ABC multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 731-4 https://doi.org/10.1093/JAC/DKP271
320) Barbolla R, Catalano M, Orman B E, Famiglietti A, Vay C, Smayevsky J, et al: Class 1 integrons increase trimethoprim-sulfamethoxazole MICs against epidemiologically unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 666-9 https://doi.org/10.1128/AAC.48.2.666-669.2004
321) Toleman M A, Bennett P M, Bennett D M, Jones R N, Walsh T R: Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. Emerg Infect Dis 2007; 13: 559-65 https://doi.org/10.3201/EID1304.061378
322) Chung H S, Kim K, Hong S S, Hong S G, Lee K, Chong Y: The sul1 gene in *Stenotrophomonas maltophilia* with high-level resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole. Ann Lab Med 2015; 35: 246-9 https://doi.org/10.3343/ALM.2015.35.2.246
323) Chang Y T, Lin C Y, Chen Y H, Hsueh P R: Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. Front Microbiol 2015; 6: 893 https://doi.org/10.3389/FMICB.2015.00893
324) Hu L F, Chang X, Ye Y, Wang Z X, Shao Y B, Shi W, 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: 230-4 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2010.10.025
325) Huang Y W, Hu R M, Yang T C: Role of the pcm-tolCsm operon in the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1987-93 https://doi.org/10.1093/JAC/DKT148
326) Lin Y T, Huang Y W, Chen S J, Chang C W, Yang T C: The SmeYZ efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* contributes to drug resistance, virulence-related characteristics, and virulence in mice. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 4067-73 https://doi.org/10.1128/AAC.00372-15
327) Sánchez M B, Martínez J L: The efflux pump SmeDEF contributes to trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 4347-8 https://doi.org/10.1128/AAC.00714-15
328) Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Aguilera-Alonso D, Baquero-Artigao F, Bou G, Cantón R, et al: Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Enferm Infecc Microbiol Clin 2023; 41: 360-70 https://doi.org/10.1016/J.EIMCE.2022.06.014
329) Prawang A, Chanjamlong N, Rungwara W, Santimaleeworagun W, Paiboonvong T, Manapattanasatein T, et al: Combination Therapy versus Monotherapy in the Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics 2022; 11 https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11121788
330) Almangour T A, Alali H A, Alkherb Z, Alowais S A, Bin Saleh K, Almuhisen S, et al: Monotherapy versus combination

for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia*: a multicenter cohort study. Expert Rev Anti Infect Ther 2024; 22: 997-1005 https://doi.org/10.1080/14787210.2024.2353704

331）Tuncel T, Akalın H Sr, Payaslıoğlu M, Yılmaz E, Kazak E, Heper Y, et al: Healthcare-Associated *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteraemia: Retrospective Evaluation of Treatment and Outcome. Cureus 2021; 13: e18916 https://doi.org/10.7759/CUREUS.18916

332）Maraolo A E, Licciardi F, Gentile I, Saracino A, Belati A, Bavaro D F: *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Efficacy of Available Treatments, with Critical Assessment of Novel Therapeutic Options. Antibiotics 2023; 12 https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12050910

333）Almangour T A, Alkherb Z, Alruwaite S, Alsahli R, Alali H, Almohaizeie A, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole versus levofloxacin for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: A multicentre cohort study. J Glob Antimicrob Resist 2024; 38: 42-8 https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2024.05.016

334）Puech B, Canivet C, Teysseyre L, Miltgen G, Aujoulat T, Caron M, et al: Effect of antibiotic therapy on the prognosis of ventilator-associated pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. Ann Intensive Care 2021; 11: 160 https://doi.org/10.1186/S13613-021-00950-1

335）Boonmee P, Nasomsong W, Lorchirachoonkul N, Pungcharoenkijkul S, Juntanawiwat P, Chaemchaeng S, et al: The Activities of Antimicrobials Against *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates and Evaluation of Clinical Outcomes Among Treatment Regimens in Patients with *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Retrospective Multicenter Cohort Study. Infect Drug Resist 2023; 16: 5173-84 https://doi.org/10.2147/IDR.S416678

336）Hevia E C, Wooten L, Carr A L: Trimethoprim/Sulfamethoxazole vs Minocycline for the Treatment of Nonurinary Monomicrobial *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Hospitalized Patients. Ann Pharmacother 2024; 58: 698-704 https://doi.org/10.1177/10600280231201850

337）Alhayani T, Philpott C D, Liao S, Gentene A J, Mueller E W: Comparison of Doxycycline or Minocycline to Sulfamethoxazole-Trimethoprim for Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia. Ann Pharmacother 2024; 58: 21-7 https://doi.org/10.1177/10600280231166413

338）Bostanghadiri N, Sholeh M, Navidifar T, Dadgar-Zankbar L, Elahi Z, van Belkum A, et al: Global mapping of antibiotic resistance rates among clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2024; 23: 26 https://doi.org/10.1186/S12941-024-00685-4

339）Tokatly Latzer I, Paret G, Rubinstein M, Keller N, Barkai G, Pessach I M: Management of *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Critically Ill Children. Pediatr Infect Dis J 2018; 37: 981-6 https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001959

340）Zöllner S K, Kampmeier S, Froböse N J, Herbrüggen H, Masjosthusmann K, van den Heuvel A, et al: *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Pediatric Patients - Experience at a European Center for Pediatric Hematology and Oncology. Front Oncol 2021; 11: 752037 https://doi.org/10.3389/FONC.2021.752037

341）Hsu A J, Simner P J, Bergman Y, Mathers A J, Tamma P D: Successful Treatment of Persistent *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia With Cefiderocol in an Infant. Open Forum Infect Dis 2023; 10: ofad174 https://doi.org/10.1093/OFID/OFAD174

342）石和田稔彦，中嶋一彦，早川佳代子，吉田耕一郎．小児および特殊病態下の患者に対する cefiderocol の投与について―症例報告を中心とした検討。日化療会誌 2025; 73(S-1): 62-73

343）EUCAST: Clinical Breakpoint Tables [cited 2025 Aug 27] https://www.eucast.org/clinical_breakpoints

344）FDA: Rationale for FDA's Position on Ceftazidime Breakpoints against *Stenotrophomonas maltophilia* [cited 2025 Aug 27] https://www.fda.gov/drugs/development-resources/rationale-fdas-position-ceftazidime-breakpoints-against-stenotrophomonas-maltophilia

345）Ito-Horiyama T, Ishii Y, Ito A, Sato T, Nakamura R, Fukuhara N, et al: Stability of Novel Siderophore Cephalosporin S-649266 against Clinically Relevant Carbapenemases. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 4384-6 https://doi.org/10.1128/AAC.03098-15

346）Petraitis V, Petraitiene R, Kavaliauskas P, Naing E, Garcia A, Georgiades B N, et al: Efficacy of Cefiderocol in Experimental *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia in Persistently Neutropenic Rabbits. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e0061822 https://doi.org/10.1128/AAC.00618-22

347）Delgado-Valverde M, Conejo M D C, Serrano L, Fernández-Cuenca F, Pascual Á: Activity of cefiderocol against high-

risk clones of multidrug-resistant Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 1840-9 https://doi.org/10.1093/JAC/DKAA117

348) Gant V, Hussain A, Bain M, Longshaw C, Henriksen A S: *In vitro* activity of cefiderocol and comparators against Gram-negative bacterial isolates from a series of surveillance studies in England: 2014-2018. J Glob Antimicrob Resist 2021; 27: 1-11 https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2021.07.014

349) Hsueh S C, Lee Y J, Huang Y T, Liao C H, Tsuji M, Hsueh P R: *in vitro* activities of cefiderocol, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam and other comparative drugs against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*, all associated with bloodstream infections in Taiwan. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 380-6 https://doi.org/10.1093/JAC/DKY425

350) Karlowsky J A, Hackel M A, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahm D F: *In vitro* Susceptibility of Gram-Negative Pathogens to Cefiderocol in Five Consecutive Annual Multinational SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014 to 2019. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e0199021 https://doi.org/10.1128/AAC.01990-21

351) Rolston K V I, Gerges B, Shelburne S, Aitken S L, Raad I, Prince R A: Activity of Cefiderocol and Comparators against Isolates from Cancer Patients. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64 https://doi.org/10.1128/AAC.01955-19

352) Ioannidis O, Papaziogas B, Tsiaousis P, Paraskevas G, Giamarellos-Bourboulis E J, Koutelidakis I: Effect of moxifloxacin on survival, lipid peroxidation and inflammation in immunosuppressed rats with soft tissue infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. Microbiol Immunol 2014; 58: 96-102 https://doi.org/10.1111/1348-0421.12124

353) Gregory E R, Osborne S B, Gardner B M, Broughton R A: Trimethoprim/Sulfamethoxazole and Moxifloxacin Therapy for a Pediatric *Stenotrophomonas maltophilia* Ventriculoperitoneal Shunt Infection. J Pediatr Pharmacol Ther 2019; 24: 61-5 https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.1.61

354) Fratoni A J, Nicolau D P, Kuti J L: Levofloxacin pharmacodynamics against *Stenotrophomonas maltophilia* in a neutropenic murine thigh infection model: implications for susceptibility breakpoint revision. J Antimicrob Chemother 2021; 77: 164-8 https://doi.org/10.1093/JAC/DKAB344

355) Fratoni A J, Nicolau D P, Kuti J L: Minocycline pharmacodynamics against *Stenotrophomonas maltophilia* in the neutropenic murine infection model: implications for susceptibility breakpoints. J Antimicrob Chemother 2022; 77: 1052-60 https://doi.org/10.1093/JAC/DKAC018

356) Jacobson S, Junco Noa L, Wallace M R, Bowman M C: Clinical outcomes using minocycline for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 3620 https://doi.org/10.1093/JAC/DKW327

357) Junco S J, Bowman M C, Turner R B: Clinical outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* infection treated with trimethoprim/sulfamethoxazole, minocycline, or fluoroquinolone monotherapy. Int J Antimicrob Agents 2021; 58: 106367 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2021.106367

358) Hand E, Davis H, Kim T, Duhon B: Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 1071-5 https://doi.org/10.1093/JAC/DKV456

359) Zha L, Zhang D, Pan L, Ren Z, Li X, Zou Y, et al: Tigecycline in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Due to *Stenotrophomonas maltophilia*: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Infect Dis Ther 2021; 10: 2415-29 https://doi.org/10.1007/S40121-021-00516-5

360) Tekçe Y T, Erbay A, Cabadak H, Sen S: Tigecycline as a therapeutic option in *Stenotrophomonas maltophilia* infections. J Chemother 2012; 24: 150-4 https://doi.org/10.1179/1120009X12Z.00000000022

361) Sakamoto M, Benno Y: Reclassification of *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides goldsteinii* and *Bacteroides merdae* as *ParaBacteroides distasonis* gen. nov., comb. nov., *ParaBacteroides goldsteinii* comb. nov. and *ParaBacteroides merdae* comb. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2006; 56: 1599-605 https://doi.org/10.1099/IJS.0.64192-0

362) Woese C R: Bacterial evolution. Microbiol Rev 1987; 51: 221-71 https://doi.org/10.1128/MR.51.2.221-271.1987

363) Shah H N, Collins D M: Prevotella, a new genus to include *Bacteroides melaninogenicus* and related species formerly classified in the genus *Bacteroides*. Int J Syst Bacteriol 1990; 40: 205-8 https://doi.org/10.1099/00207713-40-2-205

364) Shah H N, Collins M D: Proposal to restrict the genus *Bacteroides* (Castellani and Chalmers) to *Bacteroides fragilis* and closely related species. Int J Syst Bacteriol 1989; 39: 85-7

365) Shah H N, Collins M D: Proposal for reclassification of *Bacteroides asaccharolyticus*, *Bacteroides gingivalis*, and *Bacteroides endodontalis* in a new genus, *Porphyromonas*. Int J Syst Bacteriol 1988; 38: 128-31

366）English J, Newberry F, Hoyles L, Patrick S, Stewart L: Genomic analyses of *Bacteroides fragilis*: subdivisions I and II represent distinct species. J Med Microbiol 2023; 72 https://doi.org/10.1099/JMM.0.001768
367）Song Y, Liu C, Finegold S M. *Bacteroides*. Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria 2015: 1-24 https://doi.org/10.1002/9781118960608.GBM00238
368）Wexler H M: *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 593-621 https://doi.org/10.1128/CMR.00008-07
369）Nagy E, Maier T, Urban E, Terhes G, Kostrzewa M: Species identification of clinical isolates of *Bacteroides* by matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 796-802 https://doi.org/10.1111/J.1469-0691.2009.02788.X
370）Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, et al: Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from surgical site infections in Japan: Comparison of data from nationwide surveillance studies conducted in 2010 and 2014-2015. J Infect Chemother 2017; 23: 339-48 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2017.03.010
371）Brook I: Treatment of anaerobic infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2007; 5: 991-1006 https://doi.org/10.1586/14787210.5.6.991
372）Rong S M M, Rodloff A C, Stingu C S: Diversity of antimicrobial resistance genes in *Bacteroides* and *ParaBacteroides* strains isolated in Germany. J Glob Antimicrob Resist 2021; 24: 328-34 https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2021.01.007
373）Eitel Z, Sóki J, Urbán E, Nagy E: The prevalence of antibiotic resistance genes in *Bacteroides fragilis* group strains isolated in different European countries. Anaerobe 2013; 21: 43-9 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2013.03.001
374）Sóki J, Fodor E, Hecht D W, Edwards R, Rotimi V O, Kerekes I, et al: Molecular characterization of imipenem-resistant, *cfiA*-positive *Bacteroides fragilis* isolates from the USA, Hungary and Kuwait. J Med Microbiol 2004; 53: 413-9 https://doi.org/10.1099/JMM.0.05452-0
375）Sóki J, Edwards R, Urbán E, Fodor E, Beer Z, Nagy E: Screening of isolates from faeces for carbapenem-resistant *Bacteroides* strains; existence of strains with novel types of resistance mechanisms. Int J Antimicrob Agents 2004; 24: 450-4 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2004.06.017
376）Sóki J, Edwards R, Hedberg M, Fang H, Nagy E, Nord C E: Examination of *cfiA*-mediated carbapenem resistance in *Bacteroides fragilis* strains from a European antibiotic susceptibility survey. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 497-502 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2006.07.021
377）Baaity Z, von Loewenich F D, Nagy E, Orosz L, Burián K, Somogyvári F, et al: Phenotypic and Molecular Characterization of Carbapenem-Heteroresistant *Bacteroides fragilis* Strains. Antibiotics 2022; 11 https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11050590
378）Sóki J, Gonzalez S M, Urbán E, Nagy E, Ayala J A: Molecular analysis of the effector mechanisms of cefoxitin resistance among *Bacteroides* strains. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2492-500 https://doi.org/10.1093/JAC/DKR339
379）Fang H, Edlund C, Nord C E, Hedberg M: Selection of cefoxitin-resistant *Bacteroides thetaiotaomicron* mutants and mechanisms involved in beta-lactam resistance. Clin Infect Dis 2002; 35: S47-53 https://doi.org/10.1086/341920
380）Wexler H M, Halebian S: Alterations to the penicillin-binding proteins in the *Bacteroides fragilis* group: a mechanism for non-beta-lactamase mediated cefoxitin resistance. J Antimicrob Chemother 1990; 26: 7-20 https://doi.org/10.1093/JAC/26.1.7
381）Pumbwe L, Ueda O, Yoshimura F, Chang A, Smith R L, Wexler H M: *Bacteroides fragilis* BmeABC efflux systems additively confer intrinsic antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 37-46 https://doi.org/10.1093/JAC/DKL202
382）Ghotaslou R, Yekani M, Memar M Y: The role of efflux pumps in *Bacteroides fragilis* resistance to antibiotics. Microbiol Res 2018; 210: 1-5 https://doi.org/10.1016/J.MICRES.2018.02.007
383）Alauzet C, Lozniewski A, Marchandin H: Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review. Anaerobe 2019; 55: 40-53 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2018.10.004
384）Husain F, Veeranagouda Y, Hsi J, Meggersee R, Abratt V, Wexler H M: Two multidrug-resistant clinical isolates of *Bacteroides fragilis* carry a novel metronidazole resistance nim gene (*nimJ*). Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 3767-74 https://doi.org/10.1128/AAC.00386-13
385）Presečki Stanko A, Sóki J, Varda Brkić D, Plečko V: Lactate dehydrogenase activity in *Bacteroides fragilis* group strains with induced resistance to metronidazole. J Glob Antimicrob Resist 2016; 5: 11-4 https://doi.org/10.1016/J.JGAR.

2016.01.009

386）Patel E H, Paul L V, Casanueva A I, Patrick S, Abratt V R: Overexpression of the rhamnose catabolism regulatory protein, RhaR: a novel mechanism for metronidazole resistance in *Bacteroides thetaiotaomicron*. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 267-73 https://doi.org/10.1093/JAC/DKP203

387）Veeranagouda Y, Husain F, Boente R, Moore J, Smith C J, Rocha E R, et al: Deficiency of the ferrous iron transporter FeoAB is linked with metronidazole resistance in *Bacteroides fragilis*. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 2634-43 https://doi.org/10.1093/JAC/DKU219

388）Paunkov A, Sóki J, Leitsch D: Modulation of Iron Import and Metronidazole Resistance in *Bacteroides fragilis* Harboring a nimA Gene. Front Microbiol 2022; 13: 898453 https://doi.org/10.3389/FMICB.2022.898453

389）Johnsen B O, Handal N, Meisal R, Bjørnholt J V, Gaustad P, Leegaard T M: erm gene distribution among Norwegian *Bacteroides* isolates and evaluation of phenotypic tests to detect inducible clindamycin resistance in *Bacteroides* species. Anaerobe 2017; 47: 226-32 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2017.06.004

390）Demir M, Soki J, Tanrıverdi E S, Özkul C, Mahmood B, Otlu B, et al: Molecular characterization and antibiotic resistance of clinical *Bacteroides* and related genera from a tertiary care center in Türkiye (Turkey). Anaerobe 2024; 90: 102912 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2024.102912

391）Wang J, Shoemaker N B, Wang G R, Salyers A A: Characterization of a *Bacteroides* mobilizable transposon, NBU2, which carries a functional lincomycin resistance gene. J Bacteriol 2000; 182: 3559-71 https://doi.org/10.1128/JB.182.12.3559-3571.2000

392）Peterson M L, Rotschafer J C, Piddock L J: Plasmid-mediated complementation of gyrA and gyrB in fluoroquinolone-resistant *Bacteroides fragilis*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 481-4 https://doi.org/10.1093/JAC/DKG368

393）Oh H, Edlund C: Mechanism of quinolone resistance in anaerobic bacteria. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 512-7 https://doi.org/10.1046/J.1469-0691.2003.00725.X

394）Miyamae S, Ueda O, Yoshimura F, Hwang J, Tanaka Y, Nikaido H: A MATE family multidrug efflux transporter pumps out fluoroquinolones in *Bacteroides thetaiotaomicron*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3341-6 https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3341-3346.2001

395）Gajdács M, Spengler G, Urbán E: Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik's Cube of Clinical Microbiology? Antibiotics 2017; 6 https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS6040025

396）Niestępski S, Harnisz M, Korzeniewska E, Aguilera-Arreola M G, Contreras-Rodríguez A, Filipkowska Z, et al: The emergence of antimicrobial resistance in environmental strains of the *Bacteroides fragilis* group. Environ Int 2019; 124: 408-19 https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2018.12.056

397）Taylor D E, Chau A: Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1-5 https://doi.org/10.1128/AAC.40.1.1

398）Sanchez-Pescador R, Brown J T, Roberts M, Urdea M S: Homology of the TetM with translational elongation factors: implications for potential modes of tetM-conferred tetracycline resistance. Nucleic Acids Res 1988; 16: 1218 https://doi.org/10.1093/NAR/16.3.1218

399）Nagy E, Becker S, Sóki J, Urbán E, Kostrzewa M: Differentiation of division I (cfiA-negative) and division II (cfiA-positive) *Bacteroides fragilis* strains by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. J Med Microbiol 2011; 60: 1584-90 https://doi.org/10.1099/JMM.0.031336-0

400）Cordovana M, Kostrzewa M, Sóki J, Witt E, Ambretti S, Pranada A B: *Bacteroides fragilis*: A whole MALDI-based workflow from identification to confirmation of carbapenemase production for routine laboratories. Anaerobe 2018; 54: 246-53 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2018.04.004

401）Shafquat Y, Jabeen K, Farooqi J, Mehmood K, Irfan S, Hasan R, et al: Antimicrobial susceptibility against metronidazole and carbapenem in clinical anaerobic isolates from Pakistan. Antimicrob Resist Infect Control 2019; 8: 99 https://doi.org/10.1186/S13756-019-0549-8

402）Smith J M, Avdic E, Tamma P D, Zhang L, Carroll K C, Cosgrove S E: Risk Factors for Resistance to β-Lactam/β-Lactamase Inhibitors and Ertapenem in *Bacteroides* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 5049-51 https://doi.org/10.1128/AAC.00046-15

403）Kajihara T, Yahara K, Kitamura N, Hirabayashi A, Hosaka Y, Sugai M: Distribution, Trends, and Antimicrobial Susceptibility of *Bacteroides*, *Clostridium, Fusobacterium*, and *Prevotella* Species Causing Bacteremia in Japan During 2011-

2020: A Retrospective Observational Study Based on National Surveillance Data. Open Forum Infect Dis 2023; 10: ofad334 https://doi.org/10.1093/OFID/OFAD334

404）Copsey-Mawer S, Hughes H, Scotford S, Anderson B, Davis C, Perry M D, et al: UK *Bacteroides* species surveillance survey: Change in antimicrobial resistance over 16 years (2000-2016). Anaerobe 2021; 72: 102447 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2021.102447

405）Kierzkowska M, Majewska A, Mlynarczyk G: Trends and Impact in Antimicrobial Resistance Among *Bacteroides* and *ParaBacteroides* Species in 2007-2012 Compared to 2013-2017. Microb Drug Resist 2020; 26: 1452-7 https://doi.org/10.1089/MDR.2019.0462

406）Snydman D R, Jacobus N V, McDermott L A, Goldstein E J, Harrell L, Jenkins S G, et al: Trends in antimicrobial resistance among *Bacteroides* species and *ParaBacteroides* species in the United States from 2010-2012 with comparison to 2008-2009. Anaerobe 2017; 43: 21-6 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2016.11.003

407）Wu P H, Chen C H, Lin H H, Tseng K H, Ko W C, Ho M W, et al: Geographic patterns of antimicrobial susceptibilities for *Bacteroides* spp. worldwide: Results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) programme, 2007-2020. Int J Antimicrob Agents 2023; 62: 106822 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2023.106822

408）Reissier S, Penven M, Guérin F, Cattoir V: Recent Trends in Antimicrobial Resistance among Anaerobic Clinical Isolates. Microorganisms 2023; 11 https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11061474

409）Mo S, Thursky K, Chronas A, Hall L, James R, Ierano C: Metronidazole prescribing practices in Australian hospitals: Measuring guideline compliance and appropriateness to support antimicrobial stewardship. J Infect Public Health 2023; 16 Suppl 1: 90-6 https://doi.org/10.1016/J.JIPH.2023.10.039

410）Kuwabara G, Yukawa S, Yamada K, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, et al: The effect of intervention by an antimicrobial stewardship team on anaerobic bacteremia. Anaerobe 2020; 64: 102214 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2020.102214

411）高野知憲，山崎行敬，國島広之：当院における過去 10 年間の *Bacteroides* 属菌及び *Prevotella* 属菌の検出状況と薬剤感受性。日嫌気性菌感染症会誌 2022; 52: 45

412）Hashimoto T, Hashinaga K, Komiya K, Hiramatsu K: Prevalence of antimicrobial resistant genes in *Bacteroides* spp. isolated in Oita Prefecture, Japan. J Infect Chemother 2023; 29: 284-8 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2022.11.011

413）Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, Watanabe H, Hayashi T, Tabata T, et al: *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. Circulation 2018; 138: 2486-98 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714

414）Ogane K, Tarumoto N, Kodana M, Onodera A, Imai K, Sakai J, et al: Antimicrobial susceptibility and prevalence of resistance genes in *Bacteroides fragilis* isolated from blood culture bottles in two tertiary care hospitals in Japan. Anaerobe 2020; 64: 102215 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2020.102215

415）Morita H, Kano C, Ishii C, Kagata N, Ishikawa T, Hirayama A, et al: *Bacteroides uniformis* and its preferred substrate, α-cyclodextrin, enhance endurance exercise performance in mice and human males. Sci Adv 2023; 9: eadd2120 https://doi.org/10.1126/SCIADV.ADD2120

416）Fujita K, Takata I, Sugiyama H, Suematsu H, Yamagishi Y, Mikamo H: Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of the anaerobic bacteria which can cause aspiration pneumonia. Anaerobe 2019; 57: 86-9 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2019.04.002

417）Shimura S, Watari H, Komatsu M, Kuchibiro T, Fukuda S, Nishio H, et al: Antimicrobial susceptibility surveillance of obligate anaerobic bacteria in the Kinki area. J Infect Chemother 2019; 25: 837-44 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2019.07.018

418）Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, et al: Antimicrobial susceptibility of common pathogens isolated from postoperative intra-abdominal infections in Japan. J Infect Chemother 2018; 24: 330-40 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2018.02.011

419）Umemura T, Hamada Y, Yamagishi Y, Suematsu H, Mikamo H: Clinical characteristics associated with mortality of patients with anaerobic bacteremia. Anaerobe 2016; 39: 45-50 https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2016.02.007

420）柴田有理子，南　健太，山田智之，松本裕喜，吉岡恭坪，川西史子，他：単一施設における *Bacteroides fragilis* の抗菌薬感性・耐性の動向～6 年間の検討～。日嫌気性菌感染症会誌 2019; 49: 62-9

421）上山海斗，川合厚行，堀田美倫，本井彩花：当院における過去 5 年間の血液培養からの嫌気性菌検出と薬剤感受性。日嫌

気性菌感染症会誌 2022; 52: 57-65
422）阿南直美，山城秀仁，高橋俊司，菅野のぞみ，賀来満夫，青柳哲史，他：2014 年臨床分離好気性グラム陽性菌および嫌気性菌の薬剤感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2019; 72: 271-300 https://doi.org/10.11553/ANTIBIOTICS.72.4_271
423）Angerås M H, Darle N, Hamnström K, Ekelund M, Engström L, Takala J, et al: A comparison of imipenem/cilastatin with the combination of cefuroxime and metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. Scand J Infect Dis 1996; 28: 513-8 https://doi.org/10.3109/00365549609037950
424）Barie P S, Vogel S B, Dellinger E P, Rotstein O D, Solomkin J S, Yang J Y, et al: A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intra-abdominal Infection Study Group. Arch Surg 1997; 132: 1294-302 https://doi.org/10.1001/ARCHSURG.1997.01430360040008
425）Huizinga W K, Warren B L, Baker L W, Valleur P, Pezet D M, Hoogkamp-Korstanjep J A, et al: Antibiotic monotherapy with meropenem in the surgical management of intra-abdominal infections. J Antimicrob Chemother 1995; 36 Suppl A: 179-89 https://doi.org/10.1093/JAC/36.SUPPL_A.179
426）Kempf P, Bauernfeind A, Müller A, Blum J: Meropenem monotherapy versus cefotaxime plus metronidazole combination treatment for serious intra-abdominal infections. Infection 1996; 24: 473-9 https://doi.org/10.1007/BF01713053
427）Lucasti C, Popescu I, Ramesh M K, Lipka J, Sable C: Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1183-92 https://doi.org/10.1093/JAC/DKS523
428）Lucasti C, Hershberger E, Miller B, Yankelev S, Steenbergen J, Friedland I, et al: Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 5350-7 https://doi.org/10.1128/AAC.00049-14
429）Solomkin J S, Reinhart H H, Dellinger E P, Bohnen J M, Rotstein O D, Vogel S B, et al: Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. Ann Surg 1996; 223: 303-15 https://doi.org/10.1097/00000658-199603000-00012
430）Garbino J, Villiger P, Caviezel A, Matulionyte R, Uckay I, Morel P, et al: A randomized prospective study of cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. Infection 2007; 35: 161-6 https://doi.org/10.1007/S15010-007-6237-2
431）Ulger Toprak N, Akgul O, Bilgin H, Ozaydin A N, Altinkanat Gelmez G, Sayin E, et al: Frequency and associated factors for carbapenem-non-susceptible *Bacteroides fragilis* group bacteria colonization in hospitalized patients: Case control study in a university hospital in Turkey. Indian J Med Microbiol 2021; 39: 518-22 https://doi.org/10.1016/J.IJMMB.2021.03.018
432）Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, Chiba N, Hasegawa K, Takeuchi Y, et al: Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1693-9 https://doi.org/10.1128/AAC.45.6.1693-1699.2001
433）Matic V, Bozdogan B, Jacobs M R, Ubukata K, Appelbaum P C: Contribution of beta-lactamase and PBP amino acid substitutions to amoxicillin/clavulanate resistance in beta-lactamase-positive, amoxicillin/clavulanate-resistant *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 1018-21 https://doi.org/10.1093/JAC/DKG474
434）Kaczmarek F S, Gootz T D, Dib-Hajj F, Shang W, Hallowell S, Cronan M: Genetic and molecular characterization of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* with unusually high resistance to ampicillin. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1630-9 https://doi.org/10.1128/AAC.48.5.1630-1639.2004
435）Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, Hotomi M, Yano H, Watanabe A, et al: The seventh nationwide surveillance of six otorhinolaryngological infectious diseases and the antimicrobial susceptibility patterns of the isolated pathogens in Japan. J Infect Chemother 2020; 26: 890-9 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2020.05.020
436）Ishiwada N, Fujimaki K, Matsumoto T, Kiyota H, Tateda K, Sato J, et al: Nationwide surveillance of bacterial pathogens isolated from children conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2017: General overview of

pathogenic antimicrobial susceptibility. J Infect Chemother 2021; 27: 139-50 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2020.11.020
437）JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会，編：JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023，日本感染症学会・日本化学療法学会，東京，2023
438）Kono M, Kamide Y, Tanaka T, Uno Y, Kanesada K, Suzuki C, et al: A rapid simultaneous antigen detection of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* for predicting the prognosis of acute otitis media. J Infect Chemother 2024; 30: 1215-21 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2024.05.006
439）Umar N K, Kono M, Sakatani H, Murakami D, Onishi Y, Kamiyama T, et al: Respiratory quinolones can eradicate amoxicillin-induced mature biofilms and nontypeable *Haemophilus influenzae* in biofilms. J Infect Chemother 2022; 28: 1595-604 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2022.07.019
440）Yamada S, Seyama S, Wajima T, Yuzawa Y, Saito M, Tanaka E, et al: β-Lactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* is acquiring multidrug resistance. J Infect Public Health 2020; 13: 497-501 https://doi.org/10.1016/J.JIPH.2019.11.003
441）Ito A, Sato T, Ota M, Takemura M, Nishikawa T, Toba S, et al: *In vitro* Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62 https://doi.org/10.1128/AAC.01454-17
442）McCreary E K, Heil E L, Tamma P D: New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65: e0217120 https://doi.org/10.1128/AAC.02171-20
443）van Duin D, Bonomo R A: Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β-Lactam/β-Lactamase Inhibitor Combinations. Clin Infect Dis 2016; 63: 234-41 https://doi.org/10.1093/CID/CIW243
444）Shirley M: Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. Drugs 2018; 78: 675-92 https://doi.org/10.1007/S40265-018-0902-X
445）Marino A, Campanella E, Stracquadanio S, Calvo M, Migliorisi G, Nicolosi A, et al: Ceftazidime/Avibactam and Meropenem/Vaborbactam for the Management of Enterobacterales Infections: A Narrative Review, Clinical Considerations, and Expert Opinion. Antibiotics 2023; 12 https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12101521
446）Zhanel G G, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, et al: Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs 2014; 74: 31-51 https://doi.org/10.1007/S40265-013-0168-2
447）Karlowsky J A, Lob S H, Hawser S P, Kothari N, Siddiqui F, Alekseeva I, et al: Activity of ceftolozane/tazobactam and imipenem/relebactam against clinical isolates of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* collected in central and northern Europe (Belgium, Norway, Sweden, Switzerland)-SMART 2017-21. JAC Antimicrob Resist 2023; 5: dlad098 https://doi.org/10.1093/JACAMR/DLAD098
448）Arakawa S, Kawahara K, Kawahara M, Yasuda M, Fujimoto G, Sato A, et al: The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in Japanese patients with uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infection. J Infect Chemother 2019; 25: 104-10 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2018.10.009
449）Mikamo H, Monden K, Miyasaka Y, Horiuchi T, Fujimoto G, Fukuhara T, et al: The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in combination with metronidazole in Japanese patients with complicated intra-abdominal infections. J Infect Chemother 2019; 25: 111-6 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2018.10.012
450）MSD：レカルブリオ配合点滴静注用。添付文書（2021 年 6 月，第 1 版）
451）Young K, Painter R E, Raghoobar S L, Hairston N N, Racine F, Wisniewski D, et al: *In vitro* studies evaluating the activity of imipenem in combination with relebactam against *Pseudomonas aeruginosa*. BMC Microbiol 2019; 19: 150 https://doi.org/10.1186/S12866-019-1522-7
452）MSD：レカルブリオ配合点滴静注用。医薬品インタビューフォーム（2021 年 11 月，第 3 版）
453）Doi Y, Chambers H. Other β-lactam antibiotics. *In* Bennett J E, Dolin R, Blaser M J (ed.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., vol. 1. Elsevier, Philadelphia, Pa. 2014, 293-7
454）van Duin D, Doi Y: The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence 2017; 8: 460-9 https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343
455）Sabour S, Huang J Y, Bhatnagar A, Gilbert S E, Karlsson M, Lonsway D, et al: Detection and Characterization of Targeted Carbapenem-Resistant Health Care-Associated Threats: Findings from the Antibiotic Resistance Laboratory Network, 2017 to 2019. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65: e0110521 https://doi.org/10.1128/AAC.01105-21

456）Ito R, Kawamura M, Sato T, Fujimura S: Cefmetazole Resistance Mechanism for *Escherichia coli* Including ESBL-Producing Strains. Infect Drug Resist 2022; 15: 5867-78 https://doi.org/10.2147/IDR.S382142
457）Aoto K, Inose R, Kosaka T, Shikata K, Muraki Y: Comparative effectiveness of cefmetazole versus carbapenems and piperacillin/tazobactam as initial therapy for bacteremic acute cholangitis: A retrospective study. J Infect Chemother 2024; 30: 213-8 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2023.10.007
458）Darlow C A, da Costa R M A, Ellis S, Franceschi F, Sharland M, Piddock L, et al: Potential Antibiotics for the Treatment of Neonatal Sepsis Caused by Multidrug-Resistant Bacteria. Paediatr Drugs 2021; 23: 465-84 https://doi.org/10.1007/S40272-021-00465-Z
459）Liu Y Y, Wang Y, Walsh T R, Yi L X, Zhang R, Spencer J, et al: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis 2016; 16: 161-8 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7
460）Materon I C, Palzkill T: Structural biology of MCR-1-mediated resistance to polymyxin antibiotics. Curr Opin Struct Biol 2023; 82: 102647 https://doi.org/10.1016/J.SBI.2023.102647
461）Pham Thanh D, Thanh Tuyen H, Nguyen Thi Nguyen T, Chung The H, Wick R R, Thwaites G E, et al: Inducible colistin resistance via a disrupted plasmid-borne mcr-1 gene in a 2008 Vietnamese *Shigella sonnei* isolate. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2314-7 https://doi.org/10.1093/JAC/DKW173
462）Levin A S, Barone A A, Penço J, Santos M V, Marinho I S, Arruda E A, et al: Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1999; 28: 1008-11 https://doi.org/10.1086/514732
463）ファイザー：タイガシル点滴静注用 50mg。添付文書（2022 年 8 月，第 2 版）
464）ファイザー：タイガシル点滴静注用 50mg。医薬品インタビューフォーム（2024 年 7 月，第 10 版）
465）Dowzicky M J, Chmelařová E: Antimicrobial susceptibility of Gram-negative and Gram-positive bacteria collected from Eastern Europe: Results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.), 2011-2016. J Glob Antimicrob Resist 2019; 17: 44-52 https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2018.11.007
466）Vouloumanou E K, Karageorgopoulos D E, Rafailidis P I, Michalopoulos A, Falagas M E: Trimethoprim/sulfametrole: evaluation of the available clinical and pharmacokinetic/pharmacodynamic evidence. Int J Antimicrob Agents 2011; 38: 197-216 https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2011.04.016
467）Estrada A, Wright D L, Anderson A C: Antibacterial Antifolates: From Development through Resistance to the Next Generation. Cold Spring Harb Perspect Med 2016; 6 https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A028324
468）Zhou Y, Fang J, Davood Z, Han J, Qu D: Fitness cost and compensation mechanism of sulfonamide resistance genes (sul1, sul2, and sul3) in *Escherichia coli*. Environ Microbiol 2021; 23: 7538-49 https://doi.org/10.1111/1462-2920.15783
469）Lee J C, Oh J Y, Cho J W, Park J C, Kim J M, Seol S Y, et al: The prevalence of trimethoprim-resistance-conferring dihydrofolate reductase genes in urinary isolates of *Escherichia coli* in Korea. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 599-604 https://doi.org/10.1093/JAC/47.5.599
470）Wada K, Tsuboi I, Takahashi S, Yasuda M, Miyazaki J, Kobayashi K, et al: Third nationwide surveillance of bacterial pathogens in patients with acute uncomplicated cystitis conducted by the Japanese surveillance committee during 2020 and 2021: Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Staphylococcus saprophyticus*. J Infect Chemother 2024; 30: 277-85 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2024.01.011
471）Chileshe C, Shawa M, Phiri N, Ndebe J, Khumalo C S, Nakajima C, et al: Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae from Diseased Broiler Chickens in Lusaka District, Zambia. Antibiotics 2024; 13 https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS13030259
472）Akenten C W, Khan N A, Mbwana J, Krumkamp R, Fosu D, Paintsil E K, et al: Carriage of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* among children in rural Ghana: a cross-sectional study. Antimicrob Resist Infect Control 2023; 12: 60 https://doi.org/10.1186/S13756-023-01263-7
473）Rakotonirina H C, Garin B, Randrianirina F, Richard V, Talarmin A, Arlet G: Molecular characterization of multidrug-resistant extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated in Antananarivo, Madagascar. BMC Microbiol 2013; 13: 85 https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-85
474）Sastry S, Doi Y: Fosfomycin: Resurgence of an old companion. J Infect Chemother 2016; 22: 273-80 https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2016.01.010

475）Falagas M E, Vouloumanou E K, Samonis G, Vardakas K Z: Fosfomycin. Clin Microbiol Rev 2016; 29: 321-47 https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15
476）Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al: Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2459-63 https://doi.org/10.1093/JAC/DKQ346
477）Silver L L: Fosfomycin: Mechanism and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med 2017; 7 https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A025262
478）Yang X, Liu W, Liu Y, Wang J, Lv L, Chen X, et al: F33: A-: B-, IncHI2/ST3, and IncI1/ST71 plasmids drive the dissemination of fosA3 and bla CTX-M-55/-14/-65 in *Escherichia coli* from chickens in China. Front Microbiol 2014; 5: 688 https://doi.org/10.3389/FMICB.2014.00688
479）Hooper D, Strahilevitz J. Quinolones. *In* Bennett J E, Dolin R, Blaser M J (ed.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., vol. 1. Elsevier, Philadelphia, Pa. 2014, 419-39
480）中川哲志，久田晴美，野村伸彦，満山順一，山岡一清，浅野裕子，他：岐阜県及び愛知県下において分離された基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生株に対する各種抗菌薬の抗菌活性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2013; 66: 251-64 https://doi.org/10.11553/ANTIBIOTICS.66.5_251
481）Banerjee R, Johnson J R: A new clone sweeps clean: the enigmatic emergence of *Escherichia coli* sequence type 131. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 4997-5004 https://doi.org/10.1128/AAC.02824-14
482）古坊真一，福田　均，小﨑　司，阿久根淳，三善隆広：Tosufloxacin tosilate hydrate の幼若動物における毒性試験およびクラスエフェクトに関する検討。日化療会誌 2010; 58(S-2): 12-23
483）堀　誠治，入交昭一郎，小井戸則彦，砂川慶介．Tosufloxacin 細粒 10％の小児臨床試験における安全性の検討。日化療会誌 2010; 58(S-2): 78-88

略語一覧

薬剤の略語

欧語	略語
Amikacin	AMK
Amoxicillin	AMPC
Ampicillin	ABPC
Avibactam	AVI
Avibactam/ceftazidime	AVI/CAZ
Aztreonam	AZT
Cefazolin	CEZ
Cefditoren pivoxil	CDTR-PI
Cefepime	CFPM
Cefiderocol	CFDC
Cefotaxime	CTX
Cefozopran	CZOP
Ceftolozane	CTLZ
Cefmetazole	CMZ
Ceftazidime	CAZ
Ceftriaxone	CTRX
Ciprofloxacin	CPFX
Clavulanic acid	CVA
Clavulanic acid/amoxicillin	CVA/AMPC
Clindamycin	CLDM
Colistin	CL
Doripenem	DRPM
Faropenem	FRPM
Flomoxef	FMOX
Fosfomycin	FOM
Garenoxacin mesilate	GRNX
Gentamicin	GM
Imipenem/cilastatin	IPM/CS
Lascufloxacin	LSFX
Levofloxacin	LVFX
Meropenem	MEPM
Metronidazole	MNZ
Minocycline	MINO
Moxifloxacin	MFLX
Pazufloxacin	PZFX
Piperacillin	PIPC
Relebactam/imipenem/cilastatin	REL/IPM/CS
Sitafloxacin	STFX
Sulbactam	SBT
Sulbactam/ampicillin	SBT/ABPC
Sulfamethoxazole-trimethoprim	ST
Sultamicillin	SBTPC
Tazobactam	TAZ
Tazobactam/ceftolozane	TAZ/CTLZ

Tazobactam/piperacillin	TAZ/PIPC
Tebipenem piboxil	TBPM-PI
Tigecycline	TGC
Tobramycin	TOB
Tosufloxacin	TFLX

薬剤以外の略語

欧語	略語
Antimicrobial resistance	AMR
β-lactamase-negative ampicillin-resistant	BLNAR
β-lactamase-negative ampicillin intermediate resistant	BLNAI
β-lactamase-positive ampicillin/clavulanic acid resistant	BLPACR
β-lactamase-positive ampicillin-resistant	BLPAR
Carbapenem inactivation method	CIM
Carbapenem-resistant Enterobacterales	CRE
Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*	CRPA
Carbapenemase-producing Enterobacterales	CPE
Clinical and Laboratory Standards Institute	CLSI
European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	EUCAST
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	ESCMID
Extended-spectrum β-lactamases	ESBLs
Haemophilus influenzae type b	Hib
Infectious Diseases Society of America	IDSA
Japan Nosocomial Infections Surveillance	JANIS
Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry	MALDI-TOF MS
Metallo-β-lactamase	MBL
Minimum inhibitory concentration	MIC
Modified carbapenem inactivation method	mCIM
Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*	MDRPA
Multidrug-resistant *Acinetobacter*	MDRA
Penicillin-binding protein	PBP
Pharmacodynamics	PD
Pharmacokinetics	PK
Polymerase chain reaction	PCR
Randomized controlled trial	RCT

薬剤耐性（AMR）治療ガイダンス作成委員会

Conflict of interest（COI）

柳原克紀は，アボットジャパン（同），杏林製薬（株），グラクソ・スミスクライン（株），塩野義製薬（株），第一三共（株），ビオメリュー・ジャパン（株），Meiji Seika ファルマ（株），Pfizer International LLC，日本ベクトン・ディッキンソン（株）から講演料を受けている。
柳原克紀は，杏林製薬（株），Meiji Seika ファルマ（株），塩野義製薬（株）から研究費を受けている。
柳原克紀は，ロシュ・ダイアグノスティックス（株）から奨学寄附金を受けている。
石和田稔彦は，MSD（株），アストラゼネカ（株），サノフィ（株），ファイザー（株），Meiji Seika ファルマ（株）から講演料を受けている。
石和田稔彦は，MSD（株），サノフィ（株），ファイザー（株）から研究費を受けている。
大毛宏喜は，バイオガイアジャパン（株）から顧問料を受けている。
大毛宏喜は，MSD（株），JNTL コンシューマーヘルス（株），ミヤリサン製薬（株），塩野義製薬（株）から講演料を受けている。
賀来敬仁は，Meiji Seika ファルマ（株），グラクソ・スミスクライン（株），塩野義製薬（株），杏林製薬（株）から研究費を受けている。
金子幸弘は，丸石製薬（株）から原稿料を受けている。
金子幸弘は，ファイザー（株）から研究費を受けている。
北原隆志は，東和薬品（株）から研究費を受けている。
髙橋　聡は，MSD（株），富士レビオ（株），ファイザー（株）から講演料を受けている。
髙橋　聡は，アボットジャパン（同），富士レビオ（株），杏林製薬（株）から研究費を受けている。
髙橋　聡は，（株）シノテストから奨学寄附金を受けている。
藤村　茂は，MSD（株），杏林製薬（株），Meiji Seika ファルマ（株）から講演料を受けている。
藤村　茂は，キリンホールディングス（株）から奨学寄附金を受けている。
保富宗城は，杏林製薬（株），Meiji Seika ファルマ（株）から講演料を受けている。
保富宗城は，（株）ツムラ，富士フイルム富山化学（株），杏林製薬（株）から研究費を受けている。
三鴨廣繁は，サラヤ（株），第一三共（株），日本ベクトン・ディッキンソン（株），Meiji Seika ファルマ（株），ロシュ・ダイアグノスティックス（株），旭化成ファーマ（株），杏林製薬（株），ギリアド・サイエンシズ（株），住友ファーマ（株），ファイザー（株），MSD（株），グラクソ・スミスクライン（株），塩野義製薬（株），ミヤリサン製薬（株），（株）ツムラ，ニプロ（株），（株）フコク，武田薬品工業（株）から講演料を受けている。
三鴨廣繁は，ミヤリサン製薬（株），ロシュ・ダイアグノスティックス（株），杏林製薬（株），（株）日立ハイテクから研究費を受けている。
三鴨廣繁は，旭化成ファーマ（株），住友ファーマ（株），（株）フコク，富士フイルム富山化学（株）から奨学寄附金を受けている。
宮下修行は，アストラゼネカ（株），MSD（株），杏林製薬（株），グラクソ・スミスクライン（株），塩野義製薬（株），武田薬品工業（株），第一三共（株），ファイザー（株），Meiji Seika ファルマ（株）から講演料を受けている。
飯沼由嗣は，MSD（株）から講演料を受けている。
井本和紀は，Pfizer International LLC，塩野義製薬（株）から研究費を受けている。
川村英樹は，ファイザー（株）から講演料を受けている。
國島広之は，塩野義製薬（株），ミヤリサン製薬（株），MSD（株），第一三共（株），Meiji Seika ファルマ（株）から講演料を受けている。
國島広之は，ミヤリサン製薬（株）から研究費を受けている。
小宮幸作は，杏林製薬（株），塩野義製薬（株），MSD（株），日本ベーリンガーインゲルハイム（株），アストラゼネカ（株），ファイザー（株）から講演料を受けている。
畑　啓昭は，アストラゼネカ（株）から研究費を受けている。
森永芳智は，ミヤリサン製薬（株），（株）ニチレイ，日油（株）から研究費を受けている。
八木哲也は，（株）島津製作所から研究費を受けている。
山岸由佳は，ミヤリサン製薬（株），住友ファーマ（株），旭化成ファーマ（株），MSD（株），Meiji Seika ファルマ

（株），ファイザー（株）から講演料を受けている。
和田耕一郎は，アステラス製薬（株），MSD（株）から講演料を受けている。
松本哲哉は，MSD（株），ファイザー（株），塩野義製薬（株），杏林製薬（株）から講演料を受けている。
荒川　悠，市原浩司，植田貴史，浦上宗治，恵谷俊紀，岡　圭輔，岡田直人，加藤秀雄，草野泰造，河野正充，佐藤　匠，高野知憲，谷河　翠，桧山佳樹，平井　潤，前田真之，三宅　淳，山田康一は申告すべきものなし。

1）日本化学療法学会の事業活動に関連して，資金（寄附金等）を提供した企業名

ICD 制度協議会，アイリス（株），旭化成（株），旭化成ファーマ（株），あすか製薬（株），アステラス製薬（株），アストラゼネカ（株），アボットジャパン（同），アボットダイアグノスティクスメディカル（株），アルフレッサファーマ（株），（株）医学生物学研究所，イルミナ（株），イワキ（株），インスメッド（同），インビボサイエンス（株），ヴィーブヘルスケア（株），（株）エアドッグジャパン，栄研化学（株），H.U. フロンティア（株），エーザイ（株），MI フォース（株），MSD（株），（株）LSI メディエンス，応用酵素医学研究所（株），大塚製薬（株），（株）大塚製薬工場，小野薬品工業（株），カーブジェン（株），科研製薬（株），（株）カネカ，（株）ガリバー，関東化学（株），（株）キアゲン，キッセイ薬品工業（株），（株）紀伊國屋書店，岐阜大学微生物遺伝資源保存センター，木村情報技術（株），杏林製薬（株），協和キリン（株），極東製薬工業（株），ギリアド・サイエンシズ（株），キリンホールディングス（株），グラクソ・スミスクライン（株），クラシエ製薬（株），（株）GramEye，GLOBAL GOOD VILLAGE（株），（株）CHEMEXPRESS JAPAN，興研（株），神戸観光協会，公立穴水総合病院，国立健康危機管理研究機構，国立健康危機管理研究機構国立国際医療研究所，国立健康危機管理研究機構国立国際医療研究センター臨床研究センター，佐藤製薬（株），サノフィ（株），サラヤ（株），沢井製薬（株），参天製薬（株），（株）三和化学研究所，（株）シービーアール，JNTL コンシューマーヘルス（株），（株）ジェイ・エム・エス，（株）JTB，ジェンスクリプトジャパン（株），（公財）シオノギ感染症研究振興財団，塩野義製薬（株），シスメックス（株），柴田科学（株），（株）島津アドコム，（株）島津製作所，（株）島津総合サービス，島津ダイアグノスティクス（株），ジョンソン・エンド・ジョンソン（株），（株）シンファクトリー，（株）神陵文庫，（株）スクラム，スタンレー電気（株），（株）スマートロボティクス，住商ファーマインターナショナル（株），住友ファーマ（株），（株）生物技研，ゼリア新薬工業（株），Central Link（株），第一三共（株），大正製薬（株），大鵬薬品工業（株），（株）タウンズ，高田製薬（株），武田薬品工業（株），（株）ダナフォーム，田辺三菱製薬（株），千葉大学真菌医学研究センター，中外製薬（株），（株）ツムラ，（株）ティ・アシスト，TOA（株），帝人ファーマ（株），テルモ（株），デンカ（株），東亜新薬（株），東京化成工業（株），東京ダイレック（株），（株）東京未来スタイル，東ソー（株），東洋紡（株），東和薬品（株），トーアエイヨー（株），富山県，（公財）富山コンベンションビューロー，富山市，鳥居薬品（株），（公財）中内力コンベンション振興財団，（大）長崎大学，中田図書販売（株），ナノソニックスジャパン（株），（一社）新潟県医師会，（一社）新潟市医師会，ニールメッド（株），西日本メディカルリンク（株），日医工（株），ニッシントーア・岩尾（株），（株）ニップン，ニフジ（株），ニプロ（株），ニプロファーマ（株），（一社）日本 MA-T 工業会，日本化薬（株），日本ケミファ（株），（公財）日本建築衛生管理教育センター，（株）日本シノバイオロジカル，日本新薬（株），日本製薬（株），日本製薬工業協会，日本臓器製薬（株），日本たばこ産業（株），日本ベーリンガーインゲルハイム（株），日本ベクトン・ディッキンソン（株），ネッパジーン（株），バイエル薬品（株），ハクゾウメディカル（株），ハムリー（株），（一財）阪大微生物病研究会，ビオフェルミン製薬（株），ビオメリュー・ジャパン（株），光製薬（株），（株）日立ハイテク，ヒルロムジャパン（株），ファイザー（株），（株）ファーマフーズ，フィルジェン（株），フォーネスライフ（株），（公財）福岡観光コンベンションビューロー，富士フイルム（株），富士フイルム富山化学（株），富士フイルムメディカル（株），扶桑薬品工業（株），ブリストル・マイヤーズスクイブ（株），ブルカージャパン（株），プレシジョン・システム・サイエンス（株），プロテインシンプルジャパン（株），ベックマン・コールター（株），（株）ホギメディカル，ボレー・ブランズ・ジャパン（株），丸石製薬（株），マルホ（株），（株）ミズホメディー，三井化学（株），（株）ミノファーゲン製薬，ミヤリサン製薬（株），（株）Mirai Genomics，Meiji Seika ファルマ（株），メイワフォーシス（株），メディフォン（株），（株）免疫生物研究所，持田製薬（株），モデルナ・ジャパン（株），（株）モレーンコーポレーション，（株）ヤクルト本社，（株）ヤマト，ヤンセンファーマ（株），（株）陽進堂，吉田製薬（株），（株）レビティジャパン，ロート製薬（株），ロシュ・ダイアグノスティックス（株），わかもと製薬（株）

2）日本感染症学会の事業活動に関連して，資金（寄附金等）を提供した企業名

ICD 制度協議会，アイリス（株），旭化成（株），旭化成ファーマ（株），あすか製薬（株），アステラス製薬（株），アストラゼネカ（株），アボットジャパン（同），アボットダイアグノスティクスメディカル（株），アルフレッサファー

マ（株），（株）医学生物学研究所，イルミナ（株），イワキ（株），インスメッド（同），インビボサイエンス（株），ヴィーブヘルスケア（株），（株）エアドッグジャパン，エアロシールド（株），栄研化学（株），H.U. フロンティア（株），エーザイ（株），MSD（株），（株）LSI メディエンス，応用酵素医学研究所（株），（株）大塚製薬工場，小野薬品工業（株），カーブジェン（株），（一財）化学及血清療法研究所，科研製薬（株），（株）カネカ，（株）ガリバー，関東化学（株），（株）キアゲン，キッセイ薬品工業（株），紀伊國屋書店（株），岐阜大学微生物遺伝資源保存センター，木村情報技術（株），杏林製薬（株），協和キリン（株），極東製薬工業（株），ギリアド・サイエンシズ（株），キリンホールディングス（株），グラクソ・スミスクライン（株），クラシエ（株），（株）GramEye，GLOBAL GOOD VILLAGE（株），（株）CHEMEXPRESS JAPAN，興研（株），神戸観光協会，国立研究開発法人国立国際医療研究センター臨床研究センター，国立健康危機管理研究機構，佐藤製薬（株），サノフィ（株），サラヤ（株），沢井製薬（株），三慶（株），参天製薬（株），（株）三和化学研究所，（株）シービーアール，JNTL コンシューマーヘルス（株），（株）ジェイ・エム・エス，（株）JTB，ジェンスクリプトジャパン（株），（公財）シオノギ感染症研究振興財団，塩野義製薬（株），シスメックス（株），柴田化学（株），（株）島津アドコム，（株）島津製作所，（株）島津総合サービス，島津ダイアグノスティクス（株），ジョンソン　エンド　ジョンソン（株），（株）シンファクトリー，（株）神陵文庫，（株）スクラム，スタンレー電気（株），（株）スマートロボティクス，住商ファーマインターナショナル（株），住友ファーマ（株），（株）生物技研，ゼリア新薬工業（株），Central Link（株），第一三共（株），大正製薬（株），大鵬薬品工業（株），（株）タウンズ，武田薬品工業（株），（株）ダナフォーム，田辺三菱製薬（株），千葉大学真菌医学研究センター，中外製薬（株），（株）ツムラ，（株）ティ・アシスト，TOA（株），帝人ファーマ（株），テルモ（株），デンカ（株），東亜新薬（株），東京化成工業（株），東京ダイレック（株），（株）東京未来スタイル，東ソー（株），東洋紡（株），東和薬品（株），トーアエイヨー（株），富山県，（公財）富山コンベンションビューロー，富山市，鳥居薬品（株），（公財）中内力コンベンション振興財団，長崎大学，中田図書販売（株），ナノソニックスジャパン（株），（一社）新潟県医師会，（一社）新潟市医師会，ニールメッド（株），西日本メディカルリンク（株），ニッシントーア・岩尾（株），日水製薬（株），（株）ニップン，ニフジ（株），ニプロ（株），ニプロファーマ（株），（一社）日本医学会連合，（一社）日本 MA-T 工業会，日本化薬（株），日本ケミファ（株），（公財）日本建築衛生管理教育センター，日本コンベンションサービス（株），日本ジェネリック製薬協会，（株）日本シノバイオロジカル，日本新薬（株），日本製薬（株），日本製薬工業協会，日本臓器製薬（株），日本たばこ産業（株），日本ベーリンガーインゲルハイム（株），日本ベクトン・ディッキンソン（株），ネッパジーン（株），バイエル薬品（株），（株）バイロクエスト，ハクゾウメディカル（株），ハムリー（株），（一財）阪大微生物病研究会，ビオフェルミン製薬（株），ビオメリュー・ジャパン（株），光製薬（株），（株）日立ハイテク，（株）ファーマフーズ，ファイザー（株），フィルジェン（株），フォーネスライフ（株），富士フイルム（株），富士フイルム富山化学（株），富士フイルムメディカル（株），扶桑薬品工業（株），ブリストルマイヤーズ（株），ブルカージャパン（株），（株）プレシジョン，プロテインシンプルジャパン（株），ベックマン・コールター（株），（株）ホギメディカル，ボレー・ブランズ・ジャパン（株），丸石製薬（株），マルホ（株），（株）ミズホメディー，三井化学（株），（株）ミノファーゲン製薬，ミヤリサン製薬（株），（株）Mirai Genomics，Meiji Seika ファルマ（株），メイワフォーシス（株），メディフォン（株），（株）免疫生物研究所，持田製薬（株），モデルナ・ジャパン（株），（株）モレーンコーポレーション，（株）ヤクルト本社，（株）ヤマト，吉田製薬（株），（株）レビティジャパン，ロート製薬（株），ロシュ・ダイアグノスティックス（株），わかもと製薬（株）

3）診療ガイドライン策定に関連して，資金を提供した企業

該当なし