

[総 説]

臨床ではどのように抗菌薬を選択しているか

三村一行・岡 秀昭

埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科

(令和4年1月20日受付)

薬剤耐性菌の脅威が世界的な問題となっている医療現場では、耐性菌を作らないためにも抗菌薬適正使用が益々重要となっている。抗菌薬適正使用のためには、「感染症診療のロジック」である、①患者背景の理解、②感染臓器の推定、③原因微生物の推定、④抗菌薬の選択、⑤適切な経過観察の5項目における情報収集とその整理が必要不可欠であり、これらの情報収集を適切に行うためにベッド・サイドへ行き、問診と身体診察を行うことが重要である。本稿では、感染症専門医が感染症コンサルテーションを受けてベストな抗菌薬選択を行うために必要である適切なアセスメントと、その根拠となる原理原則について総説する。

Key words: 抗菌薬適正使用, 臨床推論, 感染症診療のロジック

1. はじめに

現在、医療現場では薬剤耐性菌の脅威が世界的な問題となっている。実際、現状のままでは2050年には世界で年間約1,000万人が薬剤耐性菌によって死亡し、癌による死亡(約820万人)を超えると推定されている¹⁾。薬剤耐性菌への対策は、これまで感染対策の専門家である Infection control team (ICT) のメンバーを中心に院内における耐性菌の拡散を防ぐという観点から行われてきた。しかし、現在は耐性菌を作らないという観点も重要となり、その対策として抗菌薬適正使用プログラム (Antimicrobial stewardship program; ASP) が作成された²⁾。ASPには、広域抗菌薬の事前承認や抗菌薬投与量・投与間隔の適正化、血液培養2セット以上の採取を含む適切な検体採取、de-escalation など複数の手法が含まれており、感染症の診断・治療に関わる感染症専門医によるコンサルテーション業務も、そのようなASPの一手段と位置付けられている。

しかし、抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial stewardship team; AST) 加算の影響もあり、臨床現場では感染症コンサルテーションが増加しているものの、感染症専門医が不足しており、感染症における臨床推論のトレーニングを受けていない ICT メンバーがその対応に追われて苦労している施設も多いであろう。実際、抗菌薬適正使用支援を行うにあたり、資金やスタッフ、時間が揃っていても、ASTの専門知識や経験が不足していることが障壁になるという報告³⁾もある。

故に AST メンバーにおける感染症診療の原則の共有が大切である。本稿では、感染症専門医が感染症コンサルテシ

ョンを受けて抗菌薬適正使用につながるベストな抗菌薬選択を行うために必要な臨床推論、その根拠となる原理原則について総説する。

2. 感染症診療のロジック

感染症コンサルテーションや抗菌薬適正使用で必要となる臨床推論の基礎となる原理原則として、「感染症診療のロジック」を理解することが最も重要である (図1)⁴⁾⁵⁾。具体的には、①患者背景の理解、②感染臓器の推定、③原因微生物の推定、④抗菌薬の選択、⑤適切な経過観察の5つである。抗菌薬適正使用のためにはこの5つの項目における情報収集とその整理が必要不可欠であり、臨床感染症におけるマネジメントがうまくいかない場合には、この5つのどれか (もしくは複数) の情報収集やアセスメントが不十分なことが多い。例えば、「食欲低下と発熱で来院して、なんとなく具合が悪そうで、採血を行ったら炎症反応 (白血球数やCRP) の上昇があったので抗菌薬を開始したけれど良くならない」という相談を受けた場合には、上記①~③の情報が全くないこと、良くならないということについても⑤に関するアセスメント不足の問題であることに気づくことが重要である。よって、感染症コンサルテーションにおける抗菌薬適正使用の第一歩目は、上記①~⑤について不明である各項目の情報収集および整理を AST メンバー全員で確認することであり、この感染症診療のロジックという原則を、どのような背景を持つ患者にも用いることができるようになることが重要である。

以下では、ベストな抗菌薬を選択するという目的を達成するために必要な手段である、「感染症診療のロジック」の各項目について、必要な情報収集やポイントなどについて説明する。

3. 抗菌薬適正使用のために必要な情報収集

(1) 患者背景の理解

患者の個別性を把握するのに重要な情報であり、感染臓器および原因微生物の推定、抗菌薬選択のすべてに役立つ。少

著者連絡先：(〒350-8550) 埼玉県川越市鴨田 1981
埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科
三村一行
TEL: 049-228-3920
FAX: 049-228-3920
E-mail: m000045y@saitama-med.ac.jp

なくとも、「年齢」、「免疫不全の有無」、「市中感染もしくは医療関連（院内）感染」、「曝露歴」、「緊急性および重症度」、「過去の抗菌薬投与歴」、「過去の培養歴」、「常用薬」、「アレルギー歴」、「アンチバイオグラム」などについては確認する必要がある。

「年齢」は特に市中感染において有用な情報であり、例えば、「市中肺炎における肺炎球菌や単純性腎盂腎炎における大腸菌」などのように、感染臓器がわかれば原因微生物の推定は容易となる。次に「免疫不全の有無」については大まかに、① 皮膚・粘膜バリア障害や解剖学的構造異常、② 好中球減少・機能障害、③ 液性免疫不全、④ 細胞性免疫不全の4つに分けて理解し、この4つの内、どの免疫不全が存在しているのかを把握することが極めて重要である。なぜならば、それぞれの免疫不全毎に関与しやすい病原微生物が知られており、微生物の推定に役立つからである（表1）⁶⁾。そして、

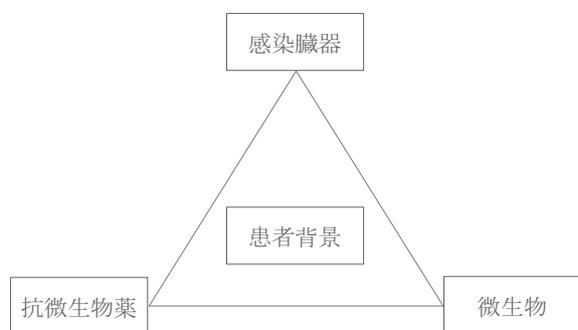


図1. 感染症診療のロジック

感染症はヒトと病原微生物が会うことで生じるため、ゆえに「曝露歴」として、Sick contact や地域感染症流行状況、野外活動歴、動物接触歴、海外渡航歴、食事摂取歴、性交渉歴などの聴取も重要である。「市中感染もしくは医療関連（院内）感染」の把握は、原因微生物として薬剤耐性菌（MRSA、ESBL 産生菌、AmpC 過剰産生菌など）や緑膿菌なども推定するかどうかの判断に有用である。また、バイタル・サインやSOFA score (Sequential Organ Failure Assessment score)、基礎疾患の病状などの評価による「緊急性および重症度」の把握に関しては、治療場所（外来、入院、集中治療室）の決定、de-escalation 方針もしくは escalation 方針のどちらの治療方針を選択するかなどの判断に役立つ。そして、「過去の抗菌薬投与歴」や「常用薬（特に薬剤相互作用の観点から）」、「アレルギー歴」、「アンチバイオグラム」などの情報は、特にエンピリック治療時の抗菌薬選択に影響を与える。最後に、「過去の培養歴」に関しては、原因微生物の推定、入院後の感染経路別予防策の施行などに影響を与えることから、やはり把握すべき重要な情報である。

(2) 感染臓器の推定

感染臓器の推定は、原因微生物の推定および適切な培養採取や培養結果の解釈、移行性などを踏まえた抗菌薬の選択、どの臓器特異的パラメーターで経過観察を行うかの判断、そして抗菌薬治療期間の設定など、すべてに影響を及ぼす極めて重要な項目である。

感染臓器を推定する際のポイントは、「感染症は病原微生物に臓器嗜好性があるため、時間経過とともに症状や所見が急性に局在化してくることが多い」という原則を理解することである。ゆえに、感染症診療では必ず、そして繰り返しベッ

表1. 各種免疫不全と関与しやすい病原微生物

| 免疫不全 | 病原微生物 |
|------------------------------|--|
| 好中球減少 | グラム陽性球菌 <i>Staphylococcus aureus</i> , Coagulase-negative staphylococci (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i>) Viridans-group streptococci (<i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i>) <i>Granulicatella</i> and <i>Abiotrophia</i> spp. (formerly nutritionally variant streptococci) Enterococci (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>) グラム陰性桿菌 <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> and <i>Cirto-bacter</i> spp. |
| 皮膚・粘膜バリア障害 皮膚・中心静脈カテーテル関連 | Coagulase-negative staphylococci (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Corynebacteria</i> <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i>), <i>Rhizopus</i> spp. |
| 口腔粘膜炎 | Viridans-group streptococci (<i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i>) <i>Abiotrophia</i> and <i>Granulicatella</i> spp. (formerly nutritionally variant streptococci) <i>Capnocytophaga</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Rothia mucilaginosa</i> <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i>), Herpes simplex virus |
| 腸管粘膜バリア障害 好中球減少性腸炎 | <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Coagulase-negative staphylococci Enterococci (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>), <i>Candida</i> spp. Clostridium spp. (<i>C. septicum</i> , <i>C. tertium</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| 細胞性免疫不全 | Herpesviruses, Cytomegalovirus, Respiratory viruses, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Nocardia</i> spp. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Nontuberculous mycobacteria, <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides</i> spp. <i>Talaromyces marnefferi</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , Human papillomavirus, Polyomavirus (BK, JC, and others) |
| 液性免疫不全 | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , Norovirus, Hepatitis B virus, Polyoma virus (JC), <i>Campylobacter</i> / <i>Helicobacter</i> |

表 2-①. 中枢神経感染症を推定する指標となり得る臓器特異的なパラメーター

| 中枢神経感染症 (髄膜炎, 脳膿瘍など) | |
|------------------------------------|---|
| 臓器特異的なパラメーター | 改善の指標 |
| 症状 | 症状 |
| 頭痛 | 改善・消失 |
| 悪心・嘔吐 | 改善・消失 |
| 痙攣 | 消失 |
| 他覚所見 | |
| 意識状態 (JCS, GCS) | スコアの改善・正常化 |
| 髄膜刺激徴候 (Neck flexion test, 項部硬直など) | 改善 |
| 局所神経学的異常所見 (難聴・麻痺など) | 改善 |
| 髄液所見 (細胞数上昇, タンパク上昇, 糖低下) | 細胞数減少, タンパク低下, 糖上昇 (髄液所見の改善は遅れるため, 他の指標が改善していれば頻回のフォローは不要) |
| 髄液グラム染色 (菌体) | 菌体の消失 |

表 2-②. 循環器系感染症を推定する指標となり得る臓器特異的なパラメーター

| 循環器系感染症 (感染性心内膜炎, カテーテル血流感染症, 化膿性血栓性静脈炎, 感染性大動脈瘤, 人工血管感染など) | |
|---|-----------|
| 臓器特異的なパラメーター | 改善の指標 |
| 症状 | 症状 |
| 心不全徴候 (呼吸困難, 喘鳴, 浮腫など) | 未出現・改善・消失 |
| 新規転移性病巣による諸症状 (中枢神経症状, 眼症状, 胸痛, 腰痛, 関節痛, など) | 未出現・改善・消失 |
| デバイス留置部の疼痛 | 改善・消失 |
| 他覚所見 | |
| 新規心雑音 | 未出現・増悪しない |
| ルート挿入部局所所見 (発赤, 腫脹, 排膿, など) | 改善・消失 |
| 血液培養 | 陰性化 |
| 画像所見 (転移性膿瘍: 肺塞栓, 腸腰筋膿瘍, など) | 縮小・消失 |

表 2-③. 呼吸器感染症を推定する指標となり得る臓器特異的なパラメーター

| 呼吸器感染症 (肺炎, 胸膜炎, 膿胸など) | |
|--------------------------|---|
| 臓器特異的なパラメーター | 改善の指標 |
| 症状 | 症状 |
| 咳嗽 | 回数の減少 (ただし, 1ヶ月程は持続しうるため急性期の治療効果判定には向かない) |
| 喀痰増加・膿性色調 | 量の減少, 透明化 |
| 呼吸困難 | 改善・消失 |
| 胸痛 (深吸気で増悪) | 改善・消失 |
| 他覚所見 | |
| 呼吸数上昇 | 正常化 |
| 低酸素血症 | 改善 |
| 胸部聴診異常 (呼吸音減弱, Crackles) | 消失 |
| 喀痰グラム染色 (菌体, 多核白血球, 滲出物) | 菌体の変性・消失, 多核白血球の減少 |
| 胸部 X 線異常 (浸潤影, 胸水貯留) | 縮小・消失 (消失には数ヶ月程度要することもあり, 急性期の治療効果判定には向かない) |

ド・サイドへ行き, 問診や身体診察によって局在化した臓器特異的な情報を拾い上げることが極めて重要である。拾い上げるべき感染臓器を推定する指標となり得る各臓器特異的なパラメーターをいくつか示す (表 2-①~表 2-⑥)。もし適切な問診や身体診察の結果として局所臓器所見がはっきりしない場合には, 「フォーカス不明の感染症」としてプロブレム

を立てて鑑別を行っていく (表 2-⑦)。実際, 免疫不全者や感染初期には発熱以外に症状・所見がはっきりしないことも多い。よって, 「フォーカス不明の感染症」としてプロブレムを立てた場合には, 抗菌薬開始前や変更および追加前に血液培養を含む各種培養検査を提出することが極めて重要である。なぜならば, 血液培養のような無菌検体から起菌菌と

表 2-④. 消化器感染症を推定する指標となり得る臓器特異的なパラメーター

| 消化器感染症 (胆道感染, 腹膜炎, 膿瘍 など) | |
|--|------------------------|
| 臓器特異的なパラメーター | 改善の指標 |
| 症状 | 症状 |
| 腹痛 | 改善・消失 |
| 悪心・嘔吐 | 改善・消失 |
| 便通異常 (下痢, 便秘, 放屁なし) | 改善・消失 |
| 食欲低下 | 改善・消失, 食事開始後も腹部症状の再燃なし |
| 他覚所見 | |
| 圧痛 (Murphy sign, percussion tenderness 含む) | 程度・範囲の改善・縮小・消失 |
| 肝胆道系酵素上昇 (胆道感染の場合) | 改善・正常化 |
| 画像検査による肝膿瘍・腹腔内膿瘍 | 膿瘍の縮小・消失 |

表 2-⑤. 尿路感染症を推定する指標となり得る臓器特異的なパラメーター

| 尿路感染症 (膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎など) | |
|-------------------------------|------------------|
| 臓器特異的なパラメーター | 改善の指標 |
| 症状 | 症状 |
| 上部尿路症状 (側腹部痛, 背部痛, 嘔気・嘔吐など) | 改善・消失 |
| 膀胱炎症状 (頻尿, 排尿時痛, 恥骨上部痛, 血尿など) | 改善・消失 |
| 尿道炎症状 (尿道・会陰部違和感, 尿道から膿が出現) | 改善・消失 |
| 他覚所見 | |
| 腎把握痛・肋骨脊椎角叩打痛 | 改善・消失 |
| 前立腺圧痛 | 改善・消失 |
| 尿グラム染色 (菌体, 多核白血球) | 菌体の変性・消失, 白血球の減少 |
| 尿沈渣異常 (膿尿) | 消失 |
| 画像検査による腎膿瘍・腎周囲膿瘍 | 膿瘍の縮小・消失 |

表 2-⑥. 皮膚軟部組織感染症・関節炎を推定する指標となり得る臓器特異的なパラメーター

| 皮膚軟部組織感染症 (丹毒, 蜂窩織炎, 壊死性皮膚軟部組織感染症など)・関節炎 | |
|---|--------------------|
| 臓器特異的なパラメーター | 改善の指標 |
| 症状 | 症状 |
| 発赤 | 縮小・改善 |
| 腫脹 | 改善・消失 |
| 熱感 | 改善・消失 |
| 疼痛 (極めて疼痛が強い場合には, 壊死性皮膚軟部組織感染症を疑う) | 改善・消失 |
| 関節の自動痛 | 改善・消失 |
| 他覚所見 | |
| 発赤部位の圧痛 (発赤範囲と比べて, 圧痛部位が広い場合には, 壊死性皮膚軟部組織感染症を疑う) | 程度・範囲の改善・縮小・消失 |
| 排膿・浸出液 | 減少 |
| 関節の他動痛・裂隙圧痛・可動域制限 | 改善・消失 |
| 関節液所見 (白血球数上昇, 多核球比率上昇) | 減少 |
| 関節液グラム染色 (菌体, 多核白血球) | 菌体の変性・消失, 多核白血球の減少 |

考えられる病原微生物が検出された場合には, 重症度判定評価に加えて, その微生物名から逆に感染臓器を推定することが可能になり, 推定した感染臓器の軌道修正につながるからである。

(3) 原因微生物の推定

感染症診療では, 感染症の確定診断につながる培養同定検査, 治療薬の選択につながる感受性検査の重要性が圧倒的に高い。さらに, 近年では臨床微生物検査において質量分析装

置や全自動遺伝子検査システムなどが日常検査に導入されており, 感染症の確定診断や治療薬の選択に大きな貢献をしている。実際に欧米では, これらの検査装置による菌種の迅速同定, その結果に基づいた抗菌薬適正使用支援によって入院期間の短縮⁷⁾や医療費削減効果⁸⁾を認めたと報告されている。

しかし, 臨床微生物検査が病理医によって診断がなされる病理学的検査と異なり, 感染症専門医による臨床的意義づけや解釈が検査結果に反映されていないため, これらの検査結

表2-⑦. フォーカス不明の感染症を推定する指標となり得る臓器特異的なパラメーター

| フォーカス不明の感染症 | |
|------------------|--|
| 血流感染症 | 感染性心内膜炎, カテーテル関連血流感染症など |
| 呼吸器感染症 | 結核 |
| 肝胆道系感染症 | 胆管炎, 肝膿瘍 |
| 消化管感染症 | カンビロバクター腸炎の初期, サルモネラ感染症, 肛門周囲膿瘍 |
| 泌尿系感染症 | 腎盂腎炎, 前立腺炎 |
| 節足動物媒介および人畜共通感染症 | リケッチア症, レプトスピラ症, 重症熱性血小板減少症候群, プルセラ症, Q熱, エキノコックス症など |
| 輸入感染症 | マラリア, デング熱, 腸チフス, レプトスピラ症, リケッチア症, A型肝炎など |

果は検査オーダーを行った感染症非専門医である各医師の判断に委ねられている。そして、臨床微生物検査の解釈には原因微生物の推定ができていないことが大前提であるが、この原因微生物の推定は感染症非専門医が特に苦手に行っているところである。

感染症専門医が行う原因微生物の推定とは、つまるところ、「患者背景情報の理解と感染臓器の推定を踏まえた上で、具体的な微生物名を挙げて起原菌を推定する」ことである。この患者背景情報の理解と感染臓器の推定結果を踏まえた上で原因微生物の推定ができるようになると、臨床微生物検査結果の解釈で誤解するリスクが減らせるようになる。例えば、血液培養が提出されていない患者の尿培養検査で腸内細菌科細菌と黄色ブドウ球菌が検出された場合に、推定された感染臓器が腎盂腎炎であれば黄色ブドウ球菌は起原菌ではない可能性が高いと判断するであろうし、推定された感染臓器が感染性心内膜炎やカテーテル関連血流感染症であれば黄色ブドウ球菌は無視することができず、血液培養採取の上でエンピリックに vancomycin の追加投与を行うことを検討するであろう。このように、培養結果における起原菌と定着菌、汚染菌との区別の妥当性は、患者背景情報の理解と感染臓器の推定結果を踏まえた上での原因微生物の推定という、適切なアセスメントが決めるのである。

また、適切なアセスメントができていないと、培養検査で検出されにくい微生物のカバーを外すリスクも減らせるようになる。例えば、敗血症患者で患者背景からカンジダ血症を疑う場合のカンジダカバー、市中肺炎における肺炎球菌カバー、そして膿瘍性疾患における嫌気性菌カバーなどが挙げられる。

そして、推定した感染臓器と原因微生物の妥当性を吟味するために、抗菌薬投与前にグラム染色を積極的に活用することも重要である。特に、一般細菌感染症のように培養し、同定・感受性検査ができる病原微生物に関しては、グラム染色は極めて有用な検査である。本邦においても、グラム染色を積極的に感染症診療に取り入れた場合には正確な診断のみならず、適切な抗菌薬選択へとつながり、医療費の抑制効果も十分に期待できるという報告が存在している⁹⁾¹⁰⁾。

このように、ベストな抗菌薬選択をするためには、患者背景の理解、感染臓器の推定および原因微生物の推定による医学的妥当性の高い適切なアセスメントができていないことが最も重要であり、そのアセスメントの質を担保するためにもベッド・サイドへ行き患者を直接診察すること、そして、細

菌検査室へ行き臨床検査技師と緊密な情報交換を行うことが何よりも大切であることを改めて強調しておく。

(4) 抗菌薬の選択

【感染症治療の目的】

ベストな抗菌薬選択を行うためには、感染症治療の目的である、「微生物を駆逐することよりも患者が治ること」が優先されており、かつ、この目的を達成するための手段として、「患者への利益が不利益よりも大きい治療法」が選択されていることが極めて重要である。実際、様々な臨床試験においてもプライマリー・アウトカムは対象疾患の治癒や患者の臨床的改善であって、微生物学的治癒ではないことがほとんどである。また、軽症の急性中耳炎や細菌性腸炎などは抗菌薬なしでもほとんどが治癒してしまうことからわかるように、抗菌薬適正使用は、「細菌感染症だから抗菌薬、非細菌感染症だから抗菌薬は使わない」という単純な考え方に基づくものではない。つまり、患者に不利益よりも利益が大きければ抗菌薬治療を開始し、そうでなければ抗菌薬を開始しないか、開始したとしても後述する狭域抗菌薬から治療を開始する (escalation) ことが基本的な原則である。

【de-escalation について】

通常、感染症治療では、まず広域抗菌薬が開始され、原因微生物が判明した後に狭域抗菌薬に変更するという de-escalation 方針が選択されることが多い。その理由としては、感染症自体が持つ以下の特徴によるところが大きい。

(1) 通常、同じところに止まっていない

悪性腫瘍とは異なり、「感染症、特に細菌感染症は通常、同じところに止まっていない」という特徴がある。つまり、膿瘍や骨髄炎など不明熱を来たしうる一部の細菌感染症を除くと、多くの細菌感染症は抗菌薬非投与下では経時的にバイタル・サイン、臓器特異的パラメーターおよび全身症状ともに急速に悪化する。

(2) 原因微生物・感受性判明までに時間がかかる

問診や身体診察、画像検査などから感染臓器を推定できたとしても、感染臓器由来の検体もしくは血液などの各種培養検体から原因微生物および感受性が判明するまでには通常、数日かかる。しかし、初診時や感染症コンサルテーションを受けた際には、本当に感染症かどうか、感染症であった場合に抗菌薬投与を開始すべきかどうか、抗菌薬を開始するのであれば推定される原因微生物をどこまでカバーするか、という判断を速やかに求められることが多い。この即時的な問題

を抗菌薬投与前に解決する手段として、グラム染色検査や各種迅速検査などが利用されているものの、検体の質や検査精度などの問題によって有用性には限界がある。

(3) 感染症（特に細菌感染症）の多くは治療可能

適切なタイミング、スペクトラムで感染症治療を開始することができれば、感染症（特に細菌感染症）の多くは治療可能である。

感染症の多くが持っている上記(1)～(3)の特徴は、迅速な治療開始の判断を迫られている臨床医には極めて切実なものである。結果として、患者安全を守るために、まずは広域抗菌薬を開始するというマネージメントにつながりやすい。しかし、抗菌薬の使用自体が抗菌薬を無効化する耐性菌を生み出すという事実も無視することはできない。よって、患者安全を担保する治療効果と耐性菌増加リスクというジレンマに折り合いをつけるために考案された治療戦略のひとつとして、de-escalationがある。De-escalationの科学的妥当性に関しては、二重盲検化が困難なことから良質なエビデンスが構築されているとは言えないものの、観察研究を中心としたsystematic reviewおよびmeta-analysisでは、市中肺炎や院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎、尿路感染症、敗血症などの様々な状況下でde-escalationを行った場合に、de-escalationを行わなかった場合と比較して患者アウトカムは良好もしくは概ね同等という結果であった¹¹⁾¹²⁾。

しかし、臨床現場では、適切なアセスメント（患者背景の理解や感染臓器の確定）を踏まえずに培養および感受性結果に合わせるだけの行為、炎症反応や患者の全身状態が改善したから何となく狭域抗菌薬に変更するなど、臨床医の匙加減が主体になるde-escalationも散見する。このような臨床医の匙加減で実践されるのではない、より成功率の高い、より普遍性に富んだde-escalationを行うためには、次項で説明する、医学的妥当性の高いエンピリック治療を行えていることが必要である。

【上手なエンピリック治療を行うために】

(1) 適切なアセスメントができてることが前提

エンピリック治療における抗菌薬を選択する一般的な流れは、①患者背景を理解し、②感染臓器を推定し、③原因微生物を推定して、治療を開始するかどうかを決める。そして、治療を開始する場合には、推定される微生物が起因菌である可能性、患者側の重症度と重大性（もし治療しなかった場合に重篤な結果に至るかどうか）を考慮した上で、推定される原因微生物のカバー範囲を決定するというものである。このように、上手なエンピリック治療を行うための第一報は、「患者に何が起きていて」、「その背後にどんな微生物がいるか」というアセスメントができてきていることである。そして、このような適切なアセスメントができていれば、エンピリック治療に工夫をすることが可能となる。

(2) 病態や重症度によって、時間を味方につけたアプローチも選択可能に

エンピリック治療前に適切なアセスメントができていない場合には、①推定される微生物全てを過不足なくカバーする広域抗菌薬から開始して、狭域抗菌薬へde-escalationしていく従来のアプローチだけでなく、②エンピリック治療を開始する際に、今後de-escalationができる状況か否かを考えた

上で、あえて狭域な抗菌薬から開始し、培養結果や抗菌薬治療の効果をみながらde-escalationとescalationを上手に使い分ける、という時間軸を使ったアプローチの選択も可能になる。この時間軸を使ったアプローチが有効なのは、培養で検出された微生物各種について、「それが真の原因微生物かどうか」を判断するための時間を与えられていることが多い、膿瘍や骨髄炎などの緩徐進行性の感染症がまずは挙げられる。例えば、膿瘍や骨髄炎などの緩徐進行性の感染症に対して、もし広域抗菌薬を用いてエンピリック治療を開始し、培養結果で検出された微生物各種が広域抗菌薬に感受性を有していた場合には、それらの微生物が真の原因微生物であるかどうかの判断ができないため、治療効果を認めていた場合には治療対象のままとするしかなく、de-escalationが難しくなってしまう。

一般的に、エンピリック治療でカバーを外した微生物が原因微生物ではないと判断するためには、「これらの微生物カバーを外した抗菌薬の投与で患者が良くなった」という臨床経過でしかわからない。よって、膿瘍や骨髄炎などの、時間が原因微生物を教えてくれるという贅沢を与えられている感染症の場合には、最初は抗菌薬を使わず確定診断をつけるための培養採取を優先することが最も重要である。やむを得ずエンピリック治療を開始する場合には、血液培養を含む可能な各種培養を採取の上で、治療が長期間にわたることから、将来的にbioavailability良好な経口薬にスイッチすることも念頭に、狭域な抗菌薬から開始することが戦略上も望ましいことが多い。そして、上記②の治療戦略は、軽症の肺炎、胆道感染症、尿路感染症、皮膚軟部組織感染症などの患者に対しても有効なアプローチである。なぜならば、これらの感染症患者から採取される喀痰、胆汁、尿、皮膚スワブなどの培養結果はpolymicrobialになりやすいが、培養で検出された微生物全てが原因微生物である可能性は極めて低く、また軽症の場合には菌血症を生じる可能性も低いことから¹³⁾、やはり培養結果や治療効果をみながらde-escalationとescalationを使い分ける時間が与えられていることが多いからである。

(3) 感染症治療成功の要因

前項では、不明熱の病態を取り得る膿瘍や骨髄炎など緩徐進行性の感染症、感染臓器由来の検体から複数菌が培養されることが多い軽症のcommon diseaseでは、狭域抗菌薬でエンピリック治療を開始するescalation戦略が望ましいことを述べた。しかし、エンピリック治療から可能な限り狭域抗菌薬で治療を開始することに不安を感じる場合もあろう。このような不安を持つ原因は、「感染症治療成功の最も大きな要因が、抗菌薬治療でスペクトラム・カバーを外さないこと」という理解からおそらく生まれている。

感染症の抗菌薬治療においては、患者が良くなった理由も良くならない理由も抗菌薬スペクトラム・カバーの当たり外れにされることが多い。しかし、実際のところ感染症治療において患者が良くなる要因としては、「患者自身の年齢や免疫力」と「ソース・コントロール」の影響が「抗菌薬」よりも大きく、「抗菌薬」に関してもスペクトラム以外にも投与量や投与方法などのPK (Pharmacokinetics) /PD (Pharmacodynamics)の影響も大きいという、スペクトラム・カバーよりも優先されるべき因子について理解しておくことが極めて

表3. 抗菌薬治療が効いていないと思った際に検討すべきこと

| | |
|---------------------|--|
| ① 患者背景について | 免疫不全の有無および介入は可能か？ ・皮膚/粘膜のバリア障害 ・好中球機能障害, 好中球減少 ・液性免疫不全 ・細胞性免疫不全 解剖学的構造異常, 汚染物質の有無および介入（ドレナージ, デブリドマン）は可能か？ ・結石, 腫瘍などによる閉塞 ・創部汚染巣 デバイスの有無および抜去は可能か？ |
| ② 診断・感染臓器について | 新規感染症の有無は？ ・カテーテル関連血流感染症, 院内肺炎/人工呼吸器関連肺炎, カテーテル関連尿路感染症 <i>Clostridioides difficile</i> 関連腸炎, など 合併症の有無は？ ・膿瘍（肝膿瘍, 腹腔内膿瘍, 膿胸）, 化膿性血栓性静脈炎, 骨髄炎, 敗血症性肺塞栓症, など 非感染症の有無は？ ・結晶性関節炎, 深部静脈血栓症, 血腫吸収熱, 薬剤熱, 腫瘍熱, など スペクトラムカバーが外れていないか？ |
| ③ 病原微生物について | |
| ④ 抗微生物薬・それ以外の治療について | PK/PDの問題 ・投与量, 投与間隔は適切か？ 移行性の問題 ・中枢神経, 眼球内, 前立腺, など ソース・コントロール（ドレナージ, デブリドマン）の問題ではないのか？ |
| ⑤ 経過観察について | 実自然経過ではないのか？ ・膿瘍の解熱までの時間は長い ・肺炎の治療効果を胸部 X 線フォローで判断していないか？ |

て重要である。特に、「患者自身の年齢や免疫力」は、感染症治療において患者が良くなる要因としては最も影響力がある。例えば、抗菌薬のない時代の肺炎球菌性肺炎の死亡率に関する報告では、20歳代で20-30%（菌血症合併例でも50%未満）である一方で、70歳以上では約90%であった¹⁴⁾。これは、加齢に伴う免疫機能の低下が死亡率上昇に寄与する大きな要因であることを示唆している。実際、免疫不全のない非重症の細菌感染症において、「抗菌薬非投与の場合、もしくは薬剤感受性結果で耐性判定の抗菌薬を投与している場合であっても、臨床無効でない場合が意外にある」ということを経験すると、臨床感染症能力の幅が大きく広がることを実感する。

また、「ソース・コントロール」も「抗菌薬」以上に重要な因子であり、結石や腫瘍などによる閉塞起点がある感染症（結石性胆管炎や腎盂腎炎など）、膿瘍やデバイス関連感染症などは抗菌薬のみでのスムーズな治癒は見込めず、ドレナージやデブリドマン、デバイスの抜去を積極的に検討することが必要である。

まとめると、適切なアセスメントなく広域抗菌薬が開始され、医学的妥当性の乏しい理由で安易に de-escalation 方針が取られることは避けなければならない。ベストな抗菌薬選択は、免疫不全を含む患者背景の理解、感染臓器と原因微生物の推定による適切なアセスメントの結果、ソース・コントロールの適否を判断し、病態や重症度を把握することによって de-escalation と escalation を使い分けることができるエンピリック治療の最適化によって達成されるのである。

(5) 適切な経過観察

【各感染症の自然経過を理解しておく】

感染症診療において経過観察を行う上で重要なことは、各感染症が「どのような過程で良くなっていくか」という自然経過を理解しておくことである。例えば、市中肺炎患者では血圧と脈拍、呼吸数が平均2-3日で改善する一方、解熱には6日程度要し¹⁵⁾、急性腎盂腎炎患者では約90%が解熱するには3日程度要する¹⁶⁾。このような各感染症の自然経過を知っていれば、患者の状態が予想通りの臨床経過を辿っているのか、あるいはそこから外れているのかの判断ができるため、不要な抗菌薬の変更や追加を避けながら、真に治療変更が必要なのかどうかを見極めることができる。

【臓器特異的なパラメーターを用いて経過観察する】

感染症患者の経過観察には、バイタル・サインや感染臓器特異的なパラメーターが改善しているかどうかで判断することが原則である（表2-①～表2-⑥）。これらのパラメーターは日々ベッド・サイドで得られる所見であることが多いのが特徴であり、経過観察を間違える医師に多いのは、ベッド・サイドの情報ではなく、電子カルテから得られる検査所見だけをみて判断していることである。

【抗菌薬治療が効いていないと思った場合】

感染症診療のロジックに関する5項目において、「自然経過でないのか」、「ソース・コントロールの問題か（ドレナージやデブリドマン、異物抜去が必要か）」、「PK/PDの問題か（抗菌薬の用法用量や臓器移行性は妥当か）」、「感染・非感染を問わず別のエピソードが重なっていないか（入院患者におけるカテーテル血流感染症やカテーテル関連尿路感染症、*Clostridioides difficile* infection の合併、偽痛風や深部静脈

血栓症、薬剤熱の合併など)」などの可能性を検討する(表3)。これらの可能性が除外できた上で、「抗菌薬が原因微生物をカバーしていない可能性」を考え、抗菌薬の変更や追加を検討する。

4. おわりに

感染症が疑われるすべての患者に対してベストな抗菌薬を選択するためには、患者背景を踏まえて身体のどこに問題があるのかを推論し、その病因を考えるという一般診療に必須である。臨床推論ができてることが最も重要である。そして、臨床推論の過程で感染症が想起された場合には、感染症診療のロジックという原理原則に基づいて、「患者背景の理解」、「感染臓器の推定」、「原因微生物の推定」、「抗菌薬の選択」、「適切な経過観察」の5つの観点からもう一度アセスメントを行なっていくことが最も大切である。ASTに関わるすべてのメンバーが、電子カルテからではなく、ASTラウンドを通して患者の元へ行くことで得られる様々な情報を元にした適切なアセスメントができることで、患者に最大の貢献ができるようになることを期待したい。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

2016. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance chaired by O'Neill J.
- Schuts, EC, MEJL Hulscher, JW Mouton, et al. 2016. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 16: 847-856.
- CDC. The core elements of human antibiotic stewardship programs in resource-limited settings: national and hospital Levels. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/stewardship-resource-limited-508.pdf> 2021年12月20日現在.
- 青木 眞. 2020. レジデントのための感染症診療マニュアル—Principles & Practice—, p. 1-38, 医学書院, 東京.
- 大曲貴夫. 2010. 感染症診療のロジック, p. 1-73, 南山堂, 東京.
- Nicole, M, A Blijlevens, WJFM van der Velden. 2020. Infections in the immunocompromised host: general principles. p. 3618. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 9th ed. Vol 2. Churchill Livingstone, Philadelphia.
- Huang, AM, D Newton, A Kunapuli, et al. 2013. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis* 57: 1237-1245.
- Perez, KK, RJ Olsen, WL Musick, et al. 2013. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med* 137: 1247-1254.
- Fukuyama, H, S Yamashiro, K Kinjo, et al. 2014. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. *BMC Infect Dis* 14: 534.
- Taniguchi, T, S Tsuha, S Shiiki, et al. 2015. Gram-stain-based antimicrobial selection reduces cost and overuse compared with Japanese guidelines. *BMJ Infect Dis* 15: 458.
- Khan, RA, Z Aziz, R Ambaras Khan, et al. 2018. Antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 72: e13245.
- Ohji, G, A Doi, S Yamamoto, et al. 2016. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 49: 71-79.
- Fabre, V, SL Sharara, AB Salinas, et al. 2020. Does This Patient Need Blood Cultures? A Scoping Review of Indications for Blood Cultures in Adult Nonneutropenic Inpatients. *Clin Infect Dis* 71: 1339-1347.
- Singer, M, S Nambiar, T Valappil, et al. 2008. Historical and Regulatory Perspectives on the Treatment Effect of Antibacterial Drugs for Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 47 (Supplement 3): S216-S224.
- Halm, EA, MJ Fine, TJ Marrie, et al. 1998. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 279: 1452-1457.
- Behr, MA, R Drummond, MD Libman, et al. 1996. Fever duration in hospitalized acute pyelonephritis patients. *Am J Med* 101: 277-280.

The optimal antimicrobial selection by infectious disease specialists in clinical settings

Kazuyuki Mimura, Hideaki Oka

Department of General Internal Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

Antimicrobial stewardship has become more and more important due to the rapid global spread of drug-resistant bacterial pathogens in clinical settings. For the appropriate use of antimicrobial agents, it is essential to take and organize information in the following five sections: (1) understanding of the patient's background, (2) estimation of the infectious organ, (3) estimation of the causative microorganism, (4) selection of antimicrobial agents, and (5) appropriate follow-up. Furthermore, it is important to go to the bedside and conduct a medical interview and physical examination to collect this information. This review describes the appropriate assessment that will provide a basis for the infectious disease specialists to make the optimal antimicrobial selection.