

CQ2-1 経験的抗菌薬を選択する上で、グラム染色検査は有用か？

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Gram stain guided antibiotic therapy	standard therapy	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-day mortality												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	14/103 (13.6%)	18/103 (17.5%)	RR 0.78 (0.41 to 1.48)	38 fewer per 1,000 (から 103 fewer to 84 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Clinical cure												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	79/103 (76.7%)	74/103 (71.8%)	RR 1.07 (0.91 to 1.25)	50 more per 1,000 (から 65 fewer to 180 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Appropriate antimicrobial selection												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	89/103 (86.4%)	95/103 (92.2%)	RR 0.94 (0.85 to 1.03)	55 fewer per 1,000 (から 138 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Use of anti-MRSA agents												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	63/103 (61.2%)	103/103 (100.0%)	RR 0.61 (0.53 to 0.72)	390 fewer per 1,000 (から 470 fewer to 280 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Use of anti-pseudomonal agents												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	72/103 (69.9%)	103/103 (100.0%)	RR 0.70 (0.62 to 0.80)	300 fewer per 1,000 (から 380 fewer to 200 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 相対リスク減少を 20-30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重篤な利益 (RR=0.75) と重篤な害 (RR=1.25) の双方を含む
- 相対リスク減少を 20-30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重篤な利益 (RR=1.25) を含む
- 相対リスク減少を 20-30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、かつ信頼区間が効果なし (RR=1) を含む
- 相対リスク減少を 20-30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさない

疑問

CQ 2-1: 経験的抗菌薬を選択する上で、グラム染色検査は有用か？

集団	敗血症あるいは敗血症性ショックを呈する、あるいは集中治療を要する感染症
介入	グラム染色結果に基づく抗菌薬加療
比較対照	標準的抗菌薬加療
主要なアウトカム	死亡、臨床的治癒、選択した抗菌薬の起炎菌に対する抗菌活性の有無、抗 MRSA 薬の使用、抗緑膿菌薬の使用
セッティング	救急外来、入院患者（ICU を含む）
視点	個人の視点
背景	薬剤耐性菌が世界的に拡散し蔓延する一方、新たな抗生剤の開発は減少傾向にある[1,2]。そのため 2015 年に WHO においてグローバルアクションプランが採択され、広域抗生剤適正使用の必要性を強調している[3]。しかしながら、安全に広域抗生剤使用を制限する方法は確立していない。また、近年、過剰な広域抗菌薬の暴露と死亡率の上昇の関連も報告されている[4,5]。グラム染色検査は短時間で細菌の形態学的特徴を分類することができるため、適切な経験的抗菌薬選択の指標となる可能性がある。以上のことから経験的抗菌薬を選択する上で、グラム染色検査が有用であるかを評価することは、臨床上重要な検討課題である。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	薬剤耐性菌が世界的に拡散し蔓延する一方、新たな抗生剤の開発は減少傾向にある[1,2]。現状をそのまま放置すれば、2050 年には年間 1000 万人が薬剤耐性菌による感染症で死亡すると推計されている。2015 年に WHO においてグローバルアクションプランが採択され、広域抗生剤適正使用の必要性を強調している[3]。しかしながら、安全に広域抗生剤使用を制限する方法は確立していない。また、近年、過剰な広域抗菌薬の暴露と死亡率の上昇の関連も報告されており[4,5]、グラム染色を用いた経験的抗菌薬選択が有用であるかを検討することは重要であると考えられる。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい	1 件の RCT (n=206) を評価した[6]。 28 日死亡は、1000 人あたり 39 人減少 (95%CI: 103 人減少～)	

<input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>84人増加)、臨床的治癒は、1000人あたり50人増加(95%CI: 65人減少~180人増加)、抗MRSA薬の使用は1000人あたり390人減少(95%CI: 470人減少~280人減少)、抗緑膿菌薬の使用は1000人あたり300人減少(95%CI: 380人減少~200人減少)であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として1000人あたり424人の増加(95%CI: 50人の減少~798人増加)であった。したがって、望ましい効果は「大きい」と判断した。</p>	
--	--	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>1件のRCT (n=206) を評価した[6]。</p> <p>薬剤耐性菌の新規出現という害について評価した研究はなかった。抗菌薬の起炎菌に対する抗菌活性の保有は、1000人あたり55人減少(95%CI: 138人減少~28人増加)であった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Likely net benefit であり、対応する確実性は moderate である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「選択した抗菌薬の起炎菌に対する抗菌活性の有無」であり、精確性以外の確実性は high である。したがって、net effect の確実性は moderate である。</p> <p>また、選択した抗菌薬の起炎菌に対する抗菌活性の有無の相対的価値を 0.3 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動するため、net effect の確実性 (アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性) は、moderate からダウングレードをした low とした。</p>	

基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	グラム染色による介入のアウトカムとして死亡の有無や臨床的治癒を重視することについては重要な不確実性やばらつきはおそらくないと考えられる。一方で抗 MRSA 薬の使用や抗緑膿菌薬の使用については、個人の視点で評価した場合、どの程度重視するかについてばらつきが生じる可能性がある。	

基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	1 件の RCT で評価した (n=206)。それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 369 人の増加(95%CI:15 人の減少~753 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	グラム染色による介入の費用対効果を研究した報告は含まれていなかった。	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>グラム染色の実施が主な資源利用となる。グラム染色は多くの医療施設の検査部門において日常診療の一環として施行されており、必要資源量は「無視できるほどの増加や減少」と判断した。</p>	
---	---	--

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>検査部門において、日常診療の一環としてグラム染色を行っている施設が多いと考える。一部の施設においては、新規にグラム染色を始めることで検査部門における負担が増加すると考えられるが、容認可能であると考えられる。</p>	

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>グラム染色の結果に基づいて抗菌薬を選択するためには、細菌の形態学的特徴によって分類する知識と、抗菌薬の抗菌スペクトラムに関する知識を持ったスタッフが必要である。そのため実行可能性については病院ごとに異なりさまざまであると考えられる。</p>	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない

		判断					
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

敗血症に対して、経験的抗菌薬を選択する上でグラム染色検査を利用することを弱く推奨する（GRADE 2C）

正当性

経験的抗菌薬を選択する上でグラム染色検査を利用する効果のバランスは、介入が優れている。一方で、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、low である。また、敗血症の原因となる感染症のうち、研究データがあるのは肺炎に限られており、敗血症全体に対するグラム染色の有用性についてのエビデンスは不足している。さらに、グラム染色の結果に基づいて抗菌薬を選択するためには、結果の解釈と結果に応じた抗菌薬選択についての知識が必要であることから、実行可能性については病院ごとに異なりさまざまであると考えられる。これらのことから条件付きの推奨とした。

サブグループに関する検討事項

本 CQ では感染臓器や患者の状態によるサブグループ解析を行うために必要なデータが得られなかったことから検討していない

実施に関わる検討事項

グラム染色検査は多くの施設で可能と考える。グラム染色検査に基づく抗菌薬選択を行うためには、細菌の形態学的特徴による分類に関する知識と、抗菌薬の抗菌スペクトラムや組織移行性に関する知識が必要である。そのため、これらの知識に精通したスタッフや感染症専門医に相談できる体制下での実施が望ましい。

敗血症では、感染臓器が特定できていない症例や、感染臓器から検体を採取することが困難な症例が存在するが、グラム染色検査を行うためには、感染臓器から質の高い検体を収集する必要がある。そのため、敗血症に対するグラム染色検査に基づく抗菌薬選択は、感染臓器が特定しており、その感染臓器から質の高い検体が収集できている症例に限って適応しなければならないという点に注意を要する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められる

- ・肺炎以外の臓器を対象としたグラム染色に基づく抗菌薬治療に関する質の高い RCT
- ・使用抗菌薬と薬剤耐性菌出現の関係性の検証

文献の要約

1. Wenzel RP. The antibiotic pipeline--challenges, costs, and values. *N Engl J Med* 2004;351(6):523-526.
2. Cassell GH, Mekalanos J. Development of antimicrobial agents in the era of new and reemerging infectious diseases and increasing antibiotic resistance. *JAMA* 2001;285(5):601-605.
3. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf. Accessed May 16, 2023.
4. Jones BE, Ying J, Stevens V, Haroldsen C, He T, Nevers M, Christensen MA, Nelson RE, Stoddard GJ, Sauer BC, Yarbrough PM, Jones MM, Goetz MB, Greene T, Samore MH. Empirical Anti-MRSA vs Standard Antibiotic Therapy and Risk of 30-Day Mortality in Patients Hospitalized for Pneumonia. *JAMA Intern Med.* 2020;180(4):552-560.
5. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, Cely CM, Ford KD, Scerpella EG, Ramirez JA; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(3):181-9.
6. Yoshimura J, Yamakawa K, Ohta Y, Nakamura K, Hashimoto H, Kawada M, Takahashi H, Yamagiwa T, Kodate A, Miyamoto K, Fujimi S, Morimoto T. Effect of Gram Stain-Guided Initial Antibiotic Therapy on Clinical Response in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia: The GRACE-VAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e226136.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

CG2-2 敗血症に対する経験的抗菌薬は、敗血症認知後1時間以内を目標に投与開始するか？

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	1時間以内	1時間より遅い	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

In-hospital mortality (観察研究)

11	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	残余交絡あり ^c	2989/10226 (29.2%)	7065/22445 (31.5%)	RR 0.93 (0.82 to 1.05)	22 fewer per 1,000 (57 fewer to 16 more)	⊕⊕○○ 低	重大
----	------	--------------------	-----------------	-------	-------	---------------------	--------------------	--------------------	------------------------	--	-----------	----

28/30-day mortality (観察研究)

5	観察研究	非常に深刻 ^d	深刻 ^e	深刻でない	深刻 ^f	なし	482/1816 (26.5%)	1396/5058 (27.6%)	RR 1.07 (0.82 to 1.40)	19 more per 1,000 (50 fewer to 110 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	------	--------------------	-----------------	-------	-----------------	----	------------------	-------------------	------------------------	--	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

- a. ほとんどの研究で ROBINS-I のバイアスの全体的なリスクが高いと評価された
- b. 異質性が高い ($I^2 = 81\%$)
- c. 重症患者ほど抗菌薬投与までの時間が早いと予想され、効果減弱に働く残余交絡の存在が示唆される
- d. ほとんどの研究で ROBINS-I のバイアスの全体的なリスクが高いと評価された
- e. 異質性が高い ($I^2 = 70\%$)
- f. 95%信頼区間が大きい

疑問

CQ 2-2: 敗血症に対する経験的抗菌薬は、敗血症認知後 1 時間以内を目標に投与開始するか？

集団	敗血症（敗血症性ショックを含む）
介入	敗血症を認知後、抗菌薬投与が 1 時間以内
比較対照	敗血症を認知後、抗菌薬投与が 1 時間より遅い
主要なアウトカム	死亡率、臓器不全のない生存日数、広域抗菌薬の使用日数
セッティング	救急外来、入院患者（ICU を含む）
視点	個人の視点
背景	敗血症に対する抗菌薬投与のタイミングについては、主に観察研究の結果から、1 時間以内の投与が理想的であると SSCG2021 で推奨され、世界的に受け入れられている目標である。しかし、敗血症認知から早期の抗菌薬投与がどの程度推奨できるかについては議論の余地があり、新たな研究の結果を調査および追加して推奨を再評価する必要がある。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症に対して可及的速やかに抗菌薬投与を開始することの有益性は一般的に受け入れられており、敗血症性ショックでは抗菌薬投与が 1 時間遅れるごとに死亡率が 7.6% 増加するという報告がある ¹⁾ 。しかし、1 時間以内の抗菌薬投与に固執した場合、原因微生物診断の推定が不十分となり、不必要かつ過剰に広域・多剤の抗菌薬投与が増える可能性がある。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	11 件の観察研究（ $n = 32671$ ） ²⁻¹²⁾ を評価し、院内死亡は 1000 人あたり 22 人減少（95%CI: 57 人減少～16 人増加）、また、5 件の観察研究（ $n = 6874$ ） ^{2, 13-16)} を評価し、28/30 日死亡については、1000 人あたり 19 増加（95%CI: 50 人減少～110 人増加）であった。	

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	同定された研究エビデンスはない。抗菌薬の早期投与によって、薬剤が不要な患者に十分な評価がなされる前に抗菌薬投与が行われる可能性があるが、それによる望ましくない効果は評価できていない。	前回ガイドライン（J-SSCG2022）の記載を踏襲した。

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	効果推定値を評価できたアウトカムは死亡のみであった。また、1 件の研究で傾向スコアマッチングによる交絡因子の調整が行われたが ⁴⁾ 、他の研究では統合可能な形式で交絡因子の調整が行われておらず、効果減弱に働く残余交絡の存在が示唆された。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。	

基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	敗血症患者に対する抗菌薬を、1 時間以内を目標に投与を開始するかに関して、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対する相対価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。	前回ガイドライン（J-SSCG2022）の記載を踏襲した。

基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
----	-----------	-------

<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>院内死亡に関する効果推定値が小さく、リスク差の95%CIは0をまたいでいる。介入による望ましくない効果についても評価できていないため、介入も比較対照もいずれも支持できない。</p>	
---	---	--

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症に対する抗菌薬投与は一般的な治療であり、1時間以内の抗菌薬投与あたっては主に人的資源の増加が見込まれる。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい	<p>介入による有害事象のリスクは低い可能性が高い。介入に伴う抗菌薬の総投与量の変化、およびこれに伴うコストへの影響は評価できていないが、個人負担額が大きく変化する可能性は低く、患者・家族の個人の視点から容認できると考える。一方で、1時間</p>	<p>前回ガイドライン（J-SSCG2022）の記載を踏襲した。</p>

<input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	に拘泥した抗菌薬の早期投与企図によって原因微生物診断の推定が不十分となり、不必要かつ過剰に広域・多剤の抗菌薬投与が増えるという潜在的な害が否定できず、これは抗菌薬適正使用の観点からの容認性が低い。	
---	--	--

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症診療の品質改善介入に関する研究において、介入後も 1 時間以内に抗菌薬を投与された患者は 30%に満たない結果であったことから、多くの施設においてその実行可能性は高くない ¹⁷⁾ 。	前回ガイドライン (J-SSCG2022) の記載を踏襲した。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

判断

実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
-------	-----	----------	---------	----	--	------	-------

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	--	---	---------------------------------------	------------------------------------

結論

推奨

敗血症あるいは敗血症性ショックと認知した後、抗菌薬は可及的早期に開始するが、必ずしも 1 時間以内という目標は用いないことを弱く推奨する (GRADE 2C)。

正当性

抗菌薬の早期投与による望ましい効果はわずかであり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。望ましくない効果は不明であり、1 時間に拘泥した抗菌薬の早期投与企図によって原因微生物診断の推定が不十分となり、不必要かつ過剰に広域・多剤の抗菌薬投与が増えるという潜在的な害が否定できず、容認性と実行可能性の低さから上記推奨とした。

サブグループに関する検討事項

メタ解析に組み入れられた研究はすべて観察研究であり、特に後方視的解析では、重症患者ほど抗菌薬がより早期に開始された可能性がある。敗血症と敗血症性ショックでサブグループ解析を試みたが、サブグループとして統合可能な研究が少なく実施できなかった。

実施に関わる検討事項

予想される標的微生物をカバーする適切な抗菌薬を選択し、これを可及的速やかに投与する方向性そのものを否定するものではないことに注意が必要である。

監視と評価

研究上の優先事項

敗血症あるいは敗血症性ショックと認知した後、1時間以内に抗微生物薬を投与することを目標とした診療について、より質の高い研究データに基づくさらなる情報の集積が必要である。

文献の要約

- 1) Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-1596.
- 2) Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y, et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit Care*. 2019;23:360.
- 3) Althunayyan SM, Aljanoubi MA, Alghadeer SM, et al. The impact of emergency antibiotic administration time on patients with sepsis. *Saudi Med J*. 2021;42:1002-1008.
- 4) Ascuntar J, Mendoza D, Jaimes F. Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: is faster better? An analysis by propensity score. *J Intensive Care*. 2020;8:28.
- 5) Im Y, Kang D, Ko RE, et al. Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. *Crit Care*. 2022;26:19.
- 6) Li A, Ling L, Qin H, et al. Epidemiology, Management, and Outcomes of Sepsis in ICUs among Countries of Differing National Wealth across Asia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206:1107-1116.
- 7) Tantarattanapong S, Hemweij T. Door-to-antibiotic Time and In-hospital Mortality of Elder Patients Presenting to Emergency Department with Sepsis; a Cross-Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2021;9:e44.
- 8) Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:861-866.
- 9) Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42:1749-1755.
- 10) Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 2010;38:1045-1053.
- 11) Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med*. 2011;39:2066-2071.
- 12) Yokota PK, Marra AR, Martino MD, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock--a quality improvement study. *PLoS One*. 2014;9:e104475.
- 13) Rüdell H, Thomas-Rüdell DO, Reinhart K, et al. Adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Crit Care*. 2022;26:51.
- 14) Siewers K, Abdullah SMOB, Sørensen RH, Nielsen FE. Time to administration of antibiotics and mortality in sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2:e12435.
- 15) Andersson M, Östholm-Balkhed Å, Fredrikson M, et al. Delay of appropriate antibiotic treatment is associated with high mortality in patients with community-onset sepsis in a Swedish setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:1223-1234.
- 16) Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH, et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci*. 2015;349:328-333.
- 17) Filbin MR, Thorsen JE, Zachary TM, et al. Antibiotic Delays and Feasibility of a 1-Hour-From-Triage Antibiotic Requirement: Analysis of an Emergency Department Sepsis Quality Improvement Database. *Ann Emerg Med*. 2020;75:93-99.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

CQ2-3. 経験的抗菌薬はどのようにして選択するか？

A. 疑わしい感染巣ごとに、患者背景、疫学や迅速微生物診断法に基づいて原因微生物を推定し、臓器移行性と耐性菌の可能性も考慮して選択する方法がある (BQ)。(表 1, 表 2 を参照)

表 1 各感染症別の経験的治療薬^{a)}

感染巣	患者背景・病態		主に想定される原因菌	薬剤の例 (VCM の用量は注釈 i) を参照)	備考
肺炎 ^{b)}	市中	下記以外	肺炎球菌, インフルエンザ桿菌, クレブシエラ, マイコプラズマ, レジオネラ	CTRX 2g 24 時間毎 ^{42,43)} ± AZM 500mg 24 時間毎 ^{42,43)}	レジオネラリスクは CQ2-5 を参照。
		インフルエンザ後, 壊死性肺炎	上記+黄色ブドウ球菌 (市中型 MRSA を含む)	CTRX 2g 24 時間毎 ^{42, 44)} ± VCM 42, 44)i)	MRSA リスクは CQ2-5 を参照。
	医療関連・人工呼吸器関連		肺炎球菌, 大腸菌, 緑膿菌, 黄色ブドウ球菌	「CFPM 2g 8 時間毎 or TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎」 ± VCM42)i)	早期あるいは耐性菌リスクがない場合には市中肺炎の選択肢が適用可能。 MRSA リスクは CQ2-5 を参照。
	細胞性免疫低下+ニューモシスチス予防なし+両側陰影		ニューモシスチス	ST:トリメトプリムとして 240~320mg 8 時間毎 or ペンタミジン 4mg/kg 24 時間毎 ⁴²⁾	ST:トリメトプリムとして 15mg/kg/日与本邦の ST 合剤 (1錠または 1g 中のトリメトプリムは 80mg) で 1 回 3~4 錠または 3~4g 8 時間毎。
尿路感染症	市中 (ESBL 産生菌リスク低い)		大腸菌	CTRX 1~2g 24 時間毎 ⁴²⁾	ESBL 産生菌リスクは CQ2-4 参照。
	市中 (ESBL 産生菌リスク高い)			CMZ 1~2g 8 時間毎 ^{45, 46)} or TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎 ⁴⁷⁾ or MEPM 1g 8 時間毎 ⁴²⁾	
	医療関連		大腸菌, クレブシエラ, エンテロバクター, 緑膿菌,	「TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎 or MEPM 1g 8 時間毎」 ± VCM 42)i)	VCM はグラム染色で連鎖状グラム陽性球菌を認める

		腸球菌		場合などに追加。
胆道・腹腔内感染症	市中 (ESBL 産生菌リスク低い)	大腸菌, バクテロイース等の嫌気性菌	SBT/ABPC 3g 6 時間毎 ⁴⁸⁾ or 「CTR _X 2g 24 時間毎 + MNZ 500mg 8 時間毎」 ⁴⁸⁾	ESBL 産生菌リスクは CQ2-4 参照。 SBT/ABPC を選択肢にしてよいか, 施設・地域のアンチバイオグラムを確認する。
	市中 (ESBL 産生菌リスク高い)		CMZ 1~2g 8 時間毎 ⁴⁸⁾ or TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎 ⁴²⁾	
	医療関連	大腸菌, バクテロイース等の嫌気性菌, エンテロバクター, 緑膿菌, 腸球菌 土カンジダ	「TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎 or (CFPM 2g 8 時間毎 + MNZ 500mg 8 時間毎) or MEPM 1g 8 時間毎」 ^{42, 48)} ± MCFG 100mg 24 時間毎 ⁴²⁾	カンジダリスクは CQ2-5 を参照。
壊死性軟部組織感染症 ^{c)}	単一菌疑い (グラム陽性球菌あるいはグラム陽性桿菌)	β 溶血性レンサ球菌, クロストリジウム, 稀に黄色ブドウ球菌 (市中型 MRSA を含む)	「CTR _X 2g 24 時間毎 or SBT / ABPC 3g 6 時間毎」 ± VCM i) ± CLDM 600mg 8 時間毎 ^{42, 49)}	MRSA リスクは CQ2-5 を参照。 CLDM は, トキシックショック症候群におけるトキシン産生の抑制目的。
	複数菌疑い (糖尿病性, フルニエ壊疽)	黄色ブドウ球菌, 大腸菌, 嫌気性菌	「MEPM 1g 8 時間毎 or TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎」 ± VCM ^{42, 49)} i)	
	海水・淡水への曝露	エロモナス, ビブリオ	CTR _X 2g 24 時間毎 + MINO 100mg 12 時間毎 ^{42, 49)}	
感染巣	患者背景・病態	主に想定される原因菌	薬剤の例 (VCM の用量は注釈 i) を参照)	備考
脊髄炎 ^{d)}	市中	MSSA, レンサ球菌, 稀に肺炎球菌, グラム陰性桿菌	CEZ 2g 8 時間毎 ⁴²⁾ or CTR _X 2g 24 時間毎 ⁴²⁾	MRSA リスクは CQ2-5 を参照。
	医療関連	黄色ブドウ球菌, グラム陰性桿菌	CFPM 2g 12 時間毎 + VCM ⁴²⁾ i)	
心内膜炎 ^{e)}	自己弁: MRSA リスクなし	MSSA, レンサ球菌, 腸球菌	SBT/ABPC 3g 6 時間毎 ⁴²⁾ or 「CTR _X 2g 24 時間毎 + ABPC 2g 4 時間毎」 ^{42, 50)}	腸球菌の可能性が高い場合は 「CTR _X +

				ABPC」を選択。 頭蓋内播種病変がある場合は CTRX は 2g 12 時間毎。
	自己弁: MRSA リスクあり	上記 + MRSA	CTRX 2g 24 時間毎 + VCM42, 50)i)	頭蓋内播種病変がある場合は CTRX は 2g 12 時間毎。 MRSA リスクは CQ2-5 を参照。
	人工弁 or ペースメーカー	上記 + 表皮ブドウ球菌, グラム陰性 桿菌	「CTRX 2g 24 時間毎 or CFPM 2g 12 時間毎」 + VCM42, 50)i) or VCM+GM 2-3mg/kg24 時間毎 ± RFP 600mg 24 時間毎	
感染性動脈瘤 ^{f)}	市中	黄色ブドウ球菌, サルモネラ, グラム陰性桿菌	CTRX 2g 12 時間毎 ± VCM i)	MRSA リスクは CQ2-5 を参照。
	人工血管	黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, 緑膿菌	TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎 + VCM i)	
カテーテル関連血流感染症	血管内カテーテル	表皮ブドウ球菌, 黄色ブドウ球菌 (MRSA 含む), 大腸菌, 緑膿菌, 土カンジダ	VCM i) + CFPM 2g 8~12 時間毎 ± MCFG 100mg 24 時間毎 42)	カンジダリスクは CQ2-5 を参照。
髄膜炎 ^{g)}	市中 (50 歳未満)	肺炎球菌, 髄膜炎菌	CTRX 2g 12 時間毎 + VCM42, 51)i)	
	市中 (50 歳以上, 細胞性免疫不全)	肺炎球菌, 髄膜炎菌, リステリア	ABPC 2g 4 時間毎 + CTRX 2g 12 時間毎 + VCM42, 51)i)	
	脳外科術後 or シャ ント関連髄膜炎	MRSA, 緑膿菌	「CAZ or CFPM or MEPM (2g 8 時間毎)」 + VCM42, 51)i)	
感染巣不明または全身性 ^{h)}	市中 (下記のいずれでもない)	肺炎球菌, 髄膜炎菌, β 溶血性レンサ球菌, 大腸菌	CTRX 2g 24 時間毎 ⁴²⁾	髄膜炎の可能性がある場合は, 髄膜炎の項目を参照。

医療関連（下記のいずれでもない）	緑膿菌，MRSA	「CFPM 2g 8 時間毎 or TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎 or MEPM 1g 8 時間毎」 + VCM i)	
トキシックショック症候群	黄色ブドウ球菌， β 溶血性レンサ球菌，クロストリジウム	「CTRX 2g 24 時間毎 or SBT/ABPC 3g 6 時間毎」 + CLDM 600mg 8 時間毎 ± VCM i)	MRSA リスクは CQ2-5 を参照。
リケッチア流行地	日本紅斑熱，ツツガムシ病	MINO 100mg 12 時間毎 ⁵²⁾	
発熱性好中球減少症	緑膿菌，MRSA	CFPM 2g 12 時間毎 + VCM42)i)	抗緑膿菌薬の併用は CQ2-4 を参照。
脾摘後	肺炎球菌，髄膜炎菌，インフルエンザ桿菌，カプノサイトファーガ	髄膜炎の可能性がない場合： CTRX 2g 24 時間毎 ⁴²⁾	髄膜炎の可能性がある場合は，髄膜炎の項目を参照。
ショック + 発疹	電撃性紫斑病（髄膜炎菌，肺炎球菌），リケッチア	CTRX 2g 12 時間毎 + VCM42)i) + MINO 100mg 12 時間毎 ^{52, 53)}	心内膜炎の可能性がある場合は，心内膜炎の項目を参照。

[略語] ABPC:アンピシリン，AZM:アジスロマイシン，CAZ:セフトアジジム，CFPM:セフェピム，CLDM:クリンダマイシン，CMZ:セフメタゾール，CTRX:セフトリアキソン，GM:ゲンタマイシン，MCFG:ミカファンギン，MEPM:メロペネム，MINO:ミノサイクリン，MNZ:メトロニダゾール，RFP:リファンピシン，SBT/ABPC:スルバクタム/アンピシリン，ST:スルファメトキサゾール/トリメトプリム，TAZ/PIPC:タゾバクタム/ピペラシリン，VCM:バンコマイシン。（抗菌薬の略語は JAID/JSC 感染症治療ガイドに準じた）

表2 原因微生物別の標的治療薬

【利用にあたって】 本表は、各種感染症に関するガイドラインおよび日本感染症学会/日本化学療法学会感染症治療ガイドを参照し、感受性検査の基準(57)および抗菌薬適性使用の考え方(58)を加味して、敗血症に係るものを一覧にまとめたものである。実践的にするために、代表的な選択肢を提示した。

各施設の敗血症および抗菌薬適性使用支援チームの専門家は、デエスカレーションを推進する際に、各施設の状況(利用可能な採用抗菌薬など)を加味して本表を利用できる。

原因微生物	感染巣	感受性結果	選択肢	代替薬	備考
グラム陽性球菌(ブドウ状)〈GPC in clusters〉					
<i>Staphylococcus aureus</i> 黄色ブドウ球菌	カテーテル関連血流感染症、脊椎炎・関節炎・腸腰筋膿瘍、自己弁心内膜炎(頭蓋内播種の合併なし)、肺炎	MSSA (PCG: S & CEZ: S) ※ PCG:S とは、ペニシリナーゼ非産生が確認できた場合	PCG 400万単位 4~6時間毎 ⁵⁹⁾ ⁶¹⁾ or ABPC 2g 4~6時間毎 ⁴²⁾ (心内膜炎:4時間毎, 他:4~6時間毎)	CEZ	
		MSSA (PCG: R & CEZ: S)	CEZ 2g 8時間毎 ^{42, 50, 62)}		GM 併用は推奨されない ⁵⁰⁾ 。
		MRSA (CEZ: R & VCM: S)	VCM 初回 25~30mg/kg, その後 15~20mg/kg 12時間毎 ^{6, 42, 50, 56, 62, 63)}	DAP (肺炎は☑) or TEIC or LZD ^{42, 50, 56, 63)}	VCM 目標 AUC は 400~600 μg·h/mL ⁱ⁾
	自己弁心内膜炎(頭蓋内播種の合併あり)、術後髄膜炎(髄液シャント感染症を含む)	MSSA (PCG: S & CEZ: S) ※ PCG:S とは、ペニシリナーゼ非産生が確認できた場合	PCG 400万単位 4~6時間毎 ⁵⁹⁻⁶¹⁾ or ABPC 2g 4~6時間毎 ⁴²⁾ (心内膜炎:4時間毎, 他:4~6時間毎)	CEZ は避ける	
		MSSA (CEZ: S)	CTRX 2g 12時間毎 or CFPM 2g 8時間毎 or MEPM 2g 8時間毎 ^{8, 50)}	CEZ は避ける	ESC2015 では CTX の記載あり ⁶²⁾ 。

		MRSA (CEZ: R & VCM: S)	VCM 初回 25～30mg/kg, その後 15～20mg/kg 12時間毎 ^{6, 42, 50, 56, 63, 62)}	DAP or TEIC or LZD ^{50, 56, 63)}	VCM 目標 AUC は 400～600 μg・h/mL ⁱ⁾ 。BSAC2012 では VCM+RFP など ⁶⁴⁾ 。
人工弁心内膜炎		GM: S & RFP: S	自己弁心内膜炎の各レジメン (上記)+ GM 2～3mg/kg 24時間毎± RFP 600mg 経口 1日1回 (3剤併用) ^{6, 50, 63, 62)} 。		GM は 2週間併用。GM 目標濃度は、ピークは 3～5μg/mL, トラフは 1μg/mL 未満 ^{50, 56)} 。RFP の追加について「Coagulase Negative Staphylococcus (CNS)」の項目 (次項) を参照。
		GM: R, AMK or LVFX: S	前項の GM の代わり:AMK or LVFX		
トキシックショック症候群		CLDM: S	上記各レジメン + CLDM 600mg 8時間毎 ⁶⁵⁾		
		CLDM: R & LZD: S	上記各レジメン + CLDM 600mg 8時間毎 or 上記各レジメン + LZD 600mg 12時間		CLDM はトキシン産生抑制目的 (R でも抑制できる) ⁵⁸⁾ 。

原因微生物	感染巣	感受性結果	選択肢	代替薬	備考
Coagulase Negative <i>Staphylococcus</i> (CNS) コアグララーゼ陰性ブドウ球菌	カテーテル関連血流感染症, 人工弁心内膜炎, 人工関節感染症	<ul style="list-style-type: none"> 感受性別の選択は <i>Staphylococcus aureus</i> と同様。→「<i>Staphylococcus aureus</i>」の項目(上記)を参照。 人工弁心内膜炎や, 人工関節感染症で温存療法を行う場合は, RFP の追加を考慮する。→ RFP は耐性化しやすいため単剤で使用しない。菌量が多い時は避けたほうがよいとする専門家の意見がある。感受性検査結果が参考になる^{6, 42, 50, 62)}。 	毎 ⁶⁵⁾		
グラム陽性球菌 (レンサ状) 〈GPC in chains〉					
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 肺炎球菌 ※ PCG の感受性基準は, 髄膜炎と非髄膜炎で異なるので注意	髄膜炎以外 (肺炎など)	PCG: S (MIC \leq 2 μ g/mL)	PCG 200 万単位 4 時間毎 or ABPC 2g 6~8 時間毎 ⁴²⁾ (心内膜炎・侵襲性感染症は, PCG 400 万単位 4 時間毎 or ABPC 2g 4 時間毎)	CTR X	
		PC G : I or R (MIC \geq 4 μ g/mL)	CTR X 2g 24 時間毎 ⁴²⁾	VCM or LVFX (S なら)	
	髄膜炎	PCG: S (MIC \leq 0.06 μ g/mL)	PCG 400 万単位 4 時間毎 ^{42, 51)} or ABPC 2g 4 時間毎 ^{23, 42, 66)}	CTR X	
		P C G : R (M I C \leq 0.12 μ g/mL)& CTR X: S (MIC \leq 0.5 μ g/mL)	CTR X 2g 12 時間毎 ^{42, 51)}	CFPM ⁸⁾	
		P C G : R (M I C \geq 0.12 μ g/mL)& CTR X: I or R (MIC \geq 1.0 μ g/mL)	VCM 初回 25~30mg/kg, その後 15~20mg/kg 12 時間毎 + CTR X 2g 12 時間毎 ^{42, 51,}		VCM 目標 AUC は 400~600 μ g · h/mL)

			56) (CTRX MIC > 2µg/mL & RFP: S で、RFP の追加を考慮) ^{23,42,66)}		
Group A, B, C, F, <i>G Streptococcus</i> β 溶血性レンサ球菌	菌血症, 軟部組織感染症	PCG: S	PCG 200~400万単位 4時間毎 ⁴²⁾ or ABPC 2g 4~6時間毎	CEZ or CTRX	CLDM はトキシン産生抑制目的 (R でもよく使用される)。
	トキシック ショック症候群	PCG: S	上記各レジメン + CLDM 600mg 8時間毎 ^{42, 67)}		
Viridans <i>Streptococcus</i> , <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>)	心内膜炎	PCG の MIC \leq 0.12µg/mL	PCG 400万単位 4時間毎 ⁴²⁾ or ABPC 2g 4~6時間毎 ⁵⁰⁾	CTRX 42)	PCG は、24時間持続静注や ⁴²⁾ 、6時間毎に分割する方法もあり ^{6, 62)} 。 PCG 200~300万単位 4時間毎も選択肢 (自然弁 ^{6, 62)} 、人工弁 ⁶²⁾)
		PCG の MIC = 0.25µg/mL	「PCG 400万単位 4時間毎 or ABPC 2g 4時間毎」 + GM 3mg/kg 24時間毎 (or 1mg/kg 1日 2~3回 ^{6, 42, 50, 56, 62)}	CTRX (MIC \leq 0.5 µg/mL なら) + GM	PCG は、24時間持続静注する方法もあり ⁴²⁾ 。 GM 目標濃度は、ピークは 3~5µg/mL、トランプは 1µg/mL 未満 ^{50, 56)} 。 GM は自然弁 2週間、人工弁 6週間併用。
		PCG の MIC \geq 0.5	感染症専門家に相談 ^{6, 50, 62)} 。		

	心内膜炎以外 (肺炎, 菌血症, 発熱性好中球減少症など)	PCG: S	PCG 200~300 万単位 4~6 時間毎 or ABPC 2g 6~8 時間毎 ^{42, 68)}	CTRX	PCG は, 1 日量を 24 時間持続静注する方法もあり ⁴²⁾ 。
		PCG: I/R & CTRX: S	CTRX 2g 24 時間毎 ⁶⁸⁾		
		PCG: I / R & CTRX: R & VCM: S	VCM 初回 25~30mg/kg, その後 15~20mg/kg 12 時間毎 ⁶⁸⁾		
<i>Enterococcus</i> sp.	心内膜炎	PCG: S	(1)GM 高度耐性試験で MIC ≤ 500µg/mL の場合: 「PCG 400 万単位 4 時間毎 or ABPC 2g 4 時間毎」+ GM 3mg/kg 24 時間毎 (or 1mg/kg 1 日 2~3 回) ^{6, 42, 50, 62)} (2)GM MIC > 500µg/mL, または GM を併用しない場合: ABPC 2g 4 時間毎 + CTRX 2g 12 時間毎 ^{6, 42, 50, 62)}		心内膜炎では GM の高度耐性試験を実施。GM 目標濃度は, ピークは 3~5µg/mL, トラフは 1µg/mL 未満 ^{50, 56)} 。
		PCG: R (MIC ≥ 16µg/mL) & VCM: S	GM 高度耐性試験で MIC ≤ 500µg/mL の場合: VCM 初回 25~30mg/kg, その後 15~20mg/kg 12 時間毎 ⁵⁶⁾ + GM 3mg/kg 24	SBT / ABPC: S なら SBT/ABPC+GM 6, 62)	GM 目標濃度は, ピークは 3~5µg/mL, トラフは 1µg/mL 未満 ^{50, 56)} 。 VCM 目標 AUC は 400~600 µg · h/mL ⁱ⁾ 。

			時間 毎 (or 1mg/kg 1 日 2~3 回) ^{42, 50)}		
原因微生物	感染巣	感受性結果	選択肢	代替薬	備考
<i>Enterococcus</i> sp. (続き)	心内膜炎 (続き)	VCM: R (VRE)	LZD or DAP + ABPC ^{6, 62, 69)}		感染症専門家に 相談も必要。
	心内膜炎以外	PCG: S	PCG 300 万単位 4 時間毎 or ABPC 2g 4~6 時 間毎 ⁴²⁾		
		PCG: R & VCM: S	VCM 初回 25~ 30mg/kg, その 後 15~20mg/kg 12 時間毎 ⁵⁶⁾		
グラム陽性桿菌 〈GPR〉					
<i>Bacillus</i> sp. (<i>Bacillus anthracis</i> 以外)	カテーテル 関連血流感 染症など	VCM: S	VCM 初回 25~ 30mg/kg, その 後 15~20mg/kg 12 時間毎 ^{42, 56)}	CLDM ⁴²⁾	
<i>Corynebacterium</i> sp.	カテーテル 関連血流感 染症, 人工 物感染症な ど	VCM: S	VCM 初回 25~ 30mg/kg, その 後 15~20mg/kg 12 時間毎 ^{42, 56)}	PCG (S な ら) or TEIC or LZD (S な ら) ⁴²⁾	
<i>Listeria monocytogenes</i>	髄膜炎	ABPC: S	ABPC 2g 4 時間 毎 ⁴²⁾ ± GM 1.7mg/kg 8 時間 毎	ST or 「ABPC + ST」	併用などは感 染症専門家に 相談も必要。
<i>Nocardia</i> sp.	重症肺炎・ 脳膿瘍・ 播種性感 染症	(ルーチンの感受 性検査実施は困難 なので, nocardia 疑いで重症例に おける抗菌薬選択 肢を示す)	「ST トリメトプ リムとして 240~ 320mg 8 時間毎 + IPM/CS 0.5g 6 時 間毎」 or 「IPM/CS 0.5g 6 時間毎 + AMK	LZD, MEPM, CTRX, MINO	感染症専門家に 相談も必要。 LZD は基本的 に S。 ST は稀に R だ が, 感受性結

			15mg/kg 24 時間 毎」 ^{42, 70)}		果と臨床効果 の相関は議論 あり。ST:トリ メトプリムと して 15mg/kg/ 日与本邦の ST 合剤 (1錠また は 1g 中のトリ メトプリムは 80mg) で 1 回 3 ～4 錠または 3 ～4g 8 時間 毎。
グラム陰性球菌 〈GNC〉					
<i>Neisseria meningitidis</i>	髄膜炎, 菌血症	PCG: S (MIC < 0.1µg/mL)	PCG 400 万単位 4 時間毎 or ABPC 2g 4 時間 毎 ^{23,42,66)}	CTRX	
		PCG: R	CTRX 2g 12 時間 毎 ^{23, 42, 66)}		
グラム陰性桿菌 (腸内細菌科) 〈GNR ①〉					
<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> 注: <i>Proteus vulgaris</i> は <i>Enterobacter</i> の 項目を参照	尿路感染 症, 菌血症 など (髄膜炎は 除く)	ABPC: S	ABPC 1～2g 6 時 間毎 ⁷¹⁾	CPFX (S な ら) or ST (S な ら)	
		ABPC: R & CEZ: S	CEZ 2g 8 時間毎 ^{42, 57, 72)}		
		ABPC: R & CEZ: R & CTRX (CTX): S	CTRX 1～2g 24 時間毎 ^{42, 57, 73)}		
		ESBL 産生菌 「CTRX (CTX): R or CAZ: R」 & 「MEPM:S & TAZ/PIPC: S & CMZ: S」	CMZ 1～2g 8 時 間毎 ^{45, 46, 74)} TAZ/PIPC 4.5g 6 ～8 時間毎 ^{47, 75)} MEPM 1g 8 時間 毎 ^{42, 57, 73)}		CMZ, TAZ/PIPC は 臨床的安定, 腎盂腎炎など で選択肢にな るとい報告 あり。
		MEPM or IPM/CS のいずれ かが S でない。	感染症専門家に相 談。		

	髄膜炎	CTRX: S	CTRX 2g 12 時間 毎 ^{17,42)}		髄膜炎では CEZ は避け る。	
		CTRX: R & MEPM: S	MEPM 2g 8 時間 毎 ¹⁷⁾			
		MEPM or IPM/CS のいずれ かが S でない。	感染症専門家に相 談。			
<i>Klebsiella</i> sp.	尿路感染 症, 肺炎, 肝膿瘍など	<ul style="list-style-type: none"> ・ ABPC: S でも自然耐性なので ABPC は選択しない。 ・ ABPC 以外は, <i>Escherichia coli</i> と同様なので, 上記「<i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>」の項目を参照。 ・ 侵襲性肝膿瘍症候群では, CEZ: S であっても, CEZ より CTRX のほうが成績がよいとする観察研究あり⁷⁶⁾。 				
<i>Enterobacter</i> sp., <i>Citrobacter</i> sp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Morganella</i> sp.	菌血症, 肺炎など (髄膜炎は 除く)	「CTRX (CT X): S & CAZ: S」 & CFPM: S	CFPM (1g 8 時 間毎 or 2g 8~12 時間毎) ^{42, 57, 73, 77)} TAZ/PIPC 4.5g 6~8 時間 毎 ⁷³⁾ or CTRX 1~2g 24 時間毎 ^{42, 57, 73)}	MEPM or CPFX (S な ら) or ST (S な ら)	ABPC は自然 耐性。 CTRX, CAZ, TAZ/PIPC は 治療中に AmpC 型セフ ァロスポリナ ーゼ産生によ り耐性化する 可能性があ る。胆道系悪 性腫瘍に伴う 胆管炎などで は注意 ⁷⁸⁾ 。	
		「CTR X (CTX) : R or CAZ: R」	CFPM: S & MEPM : S	CFPM (1g 8 時 間毎 or 2g 8~12 時間毎) ^{42, 57, 73)}	CPFX (S な ら) or ST (S な ら)	
			CFPM: R & MEPM : S	MEPM 1g 8 時間 毎 ^{42, 57, 73)}		
		MEPM or IPM/CS のいずれ かが S でない。	感染症専門家に相 談。		<i>Serratia</i> はコリ スチンに自然 耐性。	
原因微生物	感染巣	感受性結果	選択肢	代替薬	備考	
<i>Enterobacter</i> sp., <i>Citrobacter</i> sp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Proteus vulgaris</i> ,	髄膜炎	CFPM: S	CFPM 2g 8 時間 毎 ¹⁷⁾		感染症専門家に相談も必要。 <i>C. koseri</i> は CTRX も選択肢。	
		MEPM: S	MEPM 2g 8 時間 毎 ^{17, 79)}			

<i>Morganella</i> sp. (続き)		MEPM or IPM/CS のいずれ かが S でない。	感染症専門家に相 談。		<i>Serratia</i> はコリ スチンに自然 耐性。	
<i>Salmonella</i> sp. (腸チフス以外)	菌血症, 腸管外感染 症 (感染性大 動脈瘤など)	ABPC: S	ABPC 2g 6 時間 毎 ⁷⁹⁾	CPFX (S なら)	髄膜炎では 2g 12 時間毎 髄膜炎では 2g 8 時間毎	
		ABPC: R & CTRX: S	CTRX 2g 24 時間 毎 ⁷⁹⁾			
		ABPC: R & CTRX: R & MEPM: S	MEPM 1g 8 時間 毎 ⁷⁹⁾			
グラム陰性桿菌 (ブドウ糖非発酵菌) <GNR ②>						
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> (緑膿菌)	肺炎, 尿路感染 症, 菌血 症, 発熱性好中 球減少症な ど (髄膜炎は 除く)	CAZ: S	CAZ 2g 8 時間 毎 (or 1g 6 時間 毎) ^{42, 57)}	MEPM (S な ら) or CPFX (S なら)		
		CFPM: S	CFPM 2g 8~12 時間毎 (or 1g 8 時間毎) ^{42, 57)}			
		PIPC: S	PIPC 4g 6 時間毎 ⁴²⁾			
		上記いずれも R & MEPM: S	MEPM 1g 8 時間 毎 ^{42, 57)}			CPFX (S なら)
	髄膜炎	CAZ: S or CFPM: S	CAZ 2g 8 時間毎 or CFPM 2g 8 時間毎 8)			PIPC の感受性 基準は最低 3g 6 時間毎以上用 いた場合で設 定されている ⁵⁷⁾ 。
		MEPM: S	MEPM 2g 8 時間 毎 ¹⁷⁾			
<i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i>	院内肺炎・ 人工呼吸器 関連肺炎, 創傷感染	CFPM: S	CFPM 2g 8 時間 毎 ⁴²⁾	CPFX (S な ら) or MINO (S なら)	SBT の部分が 抗菌作用を発 揮。	
		SBT/ABPC: S	SBT/ABPC 3g 6 時間毎以上 (重症 例は用量を感染症			

			専門家に相談) ^{42, 80)}		
		MEPM: S	MEPM 1g 8 時間 毎 ⁵⁷⁾		
		MEPM or IPM/CS のいずれ かが S でない。	感染症専門家に相 談。		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	菌血症, 肺炎	ST: S	ST:トリメトプリムとして 240~320mg 8 時間毎 ⁴²⁾	MINO ⁴²⁾ or CPFX (S なら)	カルバペネム系に自然耐性。ST:トリメトプリムとして 15mg/kg/日 与本邦の ST 合剤 (1錠または 1g 中のトリメトプリムは 80mg) で 1 回 3~4 錠または 3~4g 8 時間毎。
グラム陰性桿菌 (その他) <GNR ③>					
<i>Haemophilus influenzae</i>	髄膜炎	ABPC: S	ABPC 2g 4 時間 毎 ^{23,51, 66)}	CTR ¹⁷⁾	
		ABPC: R & CTR (CTX): S	CTR 2g 12 時間 毎 ^{23,42,66)}	CFPM ¹⁷⁾	
	肺炎, 喉頭 蓋炎	ABPC: S	ABPC 2g 6 時間 毎 ⁴²⁾		
		ABPC: R & SBT/ABPC: S	SBT/ABPC 3g 6 時間毎 ⁴²⁾		
		ABPC: R & CTR (CTX): S	CTR 1~2g 24 時間毎 ⁴²⁾		
<i>Pasteurella multocida,</i> <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	動物咬傷	PCG: S	SBT/ABPC 3g 6 時間毎 ⁶⁷⁾	CTR	単一菌による感染症では PCG 400 万単位 4 時間毎。
		PCG: R & SBT/ABPC: S	SBT/ABPC 3g 6 時間毎 ⁶⁷⁾	CTR	

<i>Aeromonas</i> sp.	軟部組織感染症, 菌血症	CTRX: S or MINO: S	CTRX 2g 24 時間 毎 + MINO 100mg 12 時間毎 ⁶⁷⁾	CPFX+MINO, LVFX	
<i>Vibrio vulnificus</i>	軟部組織感染症, 菌血症	CTRX: S & MINO: S	CTRX 2g 24 時間 毎 + MINO 100mg 12 時間毎 ⁶⁷⁾	CTX + CPFX, LVFX	βラクタム単剤は併用療法より死亡率が高かったとする観察研究あり ⁸¹⁾ 。
原因微生物	感染巣	感受性結果	選択肢	代替薬	備考
偏性嫌気性菌 (<i>C. difficile</i> 以外)					
偏性嫌気性菌	複数菌感染症	<p>・検出できていない偏性嫌気性菌も含めてどこまでカバーするかは、ドレナージが十分かどうかによって左右される。</p> <p>・偏性嫌気性菌が原因になる複数菌感染症の抗菌薬選択では、検出された嫌気性菌の感受性結果のみにより判断するのではなく、複数の嫌気性菌・好気性菌の混合感染を想定する。</p> <p>・偏性嫌気性菌は、感受性率により次の3つの特徴がある。</p> <p>①横隔膜より上の偏性嫌気性菌 (<i>Peptostreptococcus</i> sp., <i>Prevotella</i> sp. など)の大部分は、PCG (に代表されるβラクタム系薬)やCLDMが感性である。ただし一部には、βラクタマーゼ産生菌やCLDM耐性菌 (<i>Prevotella</i>の一部など)がある。</p> <p>②横隔膜より下の偏性嫌気性菌 (<i>Bacteroides</i> sp. など)は、βラクタマーゼ産生菌である。特に non-fragilis Bacteroides (<i>B. fragilis</i> 以外)のCLDM, CMZの耐性率が増加している。</p> <p>③①と②をあわせた偏性嫌気性菌のほとんどは、SBT/ABPC, TAZ/PIPC, MEPM, MNZに対して感性である。</p> <p>・したがって、偏性嫌気性菌が関与する複数菌感染症の標的治療薬を選択する際には、</p> <p>(1)横隔膜より上か下か、ドレナージが十分かという情報から、偏性嫌気性菌カバーをどこまでするか、</p> <p>(2)偏性嫌気性菌以外の原因菌をカバーするか、の2点を考慮する。</p>			
<i>Peptostreptococcus</i> sp., <i>Prevotella</i> sp. (横隔膜より上の偏性嫌気性菌)	肺化膿症, 深頸部感染症など	右記で <u>は代表</u> 的な選 択肢を 示す。 偏性嫌	SBT/ABPC 3g 6 時間毎 or CLDM 600mg 8 時間毎 or 「MNZ 500mg 8 時間 毎 + (PCG	TAZ/PIPC	

			気性菌 以外に 検出さ れている 細菌の 感受性 結果も、 選択の 参考にな る。	200~300万単位 4時間毎 or CTRX 2g 24時間毎)」 ⁸²⁾		
	脳膿瘍			「(PCG 400万 単位4時間毎 or CTRX 2g 12時 間毎 or CFPM 2g 8時間毎)+ MNZ 500mg 8 時間毎」 ⁸³⁾		
<i>Bacteroides</i> sp. (横隔膜より下 の偏性嫌気性菌)	腹腔内の複 数菌感染症 (二次性腹 膜炎, 腹腔 内膿瘍, 胆 管炎)	ドレナ ージ不 十分	右記で は代表 的な選 択肢を 示す。 偏性嫌 気性菌 以外に 検出さ れている 細菌の 感受 性結果 も、選 択の参 考にな る。	SBT/ABPC 3g 8 時間毎 or TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎 or 「MNZ 500mg 8 時間毎 + (CEZ 2g 8時間毎 or CTRX 2g 24時 間毎 or CFPM 2g 12時間毎 or CPFX 400mg 12 時間毎)」 ⁴²⁾	MEPM	CMZ: R, CLDM: Rが増 えている ⁴²⁾ 。
		ドレナ ージ十 分		CMZ 1g 8時間毎 or 「CLDM 600mg 8時間毎 + (CEZ 2g 8時間毎 or CTRX 2g 24時 間毎 or CFPM 2g 12時間毎 or CPFX 400mg 12 時間毎)」 or 前項の「ドレナ ージ不十分」の選 択肢 ⁴²⁾		
<i>Clostridium</i> sp (<i>C.perfringens</i>)	ガス壊疽	PCG: S		PCG 400万単位 4時間毎		CLDM はトキ シン産生抑制

など)			+ CLDM 600mg 8 時間毎 ^{42, 67)}		目的 (R でもよく使用される) ⁴²⁾ 。
<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i>					
<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i> 感染症 (CDI)	初発	VCM 125mg 1 日 4 回 (経口または経鼻投与) or FDX 200mg 1 日 2 回 ^{42, 84)}	非重症: MNZ 経口	VCM 静注は無効。
		再発	FDX 200mg 1 日 2 回 ⁸⁴⁾	初発治療が MNZ の時: VCM	
		ショック, 低血圧, 巨大結腸症, イレウス, VCM 125mg レジメン不応の時	「VCM 500mg 6 時間毎 (経口 or 経鼻胃管) or イレウスでは 500mg/生食 100mL 停留洗腸として経肛門注入」 ± MNZ 500mg 静注 8 時間毎 ⁸⁴⁾		
その他の細菌					
<i>Legionella</i> sp.	肺炎		LVFX 500~750mg 24 時間毎 ⁴²⁾ or AZM 500mg 24 時間毎 ⁴²⁾	MINO ⁴²⁾	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	肺炎		MINO 100mg 12 時間毎 ⁴²⁾	AZM or LVFX	
<i>Rickettsia japonica</i>	日本紅斑熱		MINO 100mg 12 時間毎 ⁵²⁾	CPFX	
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	ツツガムシ病		MINO 100mg 12 時間毎 ⁵²⁾	AZM	CPFX は無効。
原因微生物	感染巣	感受性結果	選択肢	代替薬	備考
<i>Leptospira interrogans</i>	レプトスピラ症		PCG 150 万単位 6 時間毎 ⁸⁵⁾	CTRX or MINO	
真菌					

<i>Candida</i>	カンジダ血症、播種性カンジダ症（発熱性好中球減少症を含む）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 経験的治療（通常は MCFG）は、血液培養の陰性化と臨床的安定が確認されれば、下記の FLCZ または VRCZ 経口へのステップダウン。 ・ 眼内炎の合併があれば、MCFG は眼内移行性が悪いため、FLCZ または VRCZ への変更（両方とも耐性の場合、L-AMB ± 5-FC）。 ・ <i>C. albicans, parapsilosis, tropicalis</i> の大部分は FLCZ に感性、<i>C. glabrata</i> は感性または耐性、<i>C. krusei</i> は自然耐性である。同定が難しい <i>C. auri</i>（FLCZ に耐性、多剤耐性のことあり）が近年報告されている。 ・ カンジダ尿の大部分は治療対象ではないが、カンジダ尿を契機としてカンジダ血症・播種性カンジダ症と診断される場合がある。また、稀だがカンジダ性尿路感染症として治療を要する場合は、感染症専門家に相談（MCFG や L-AMB は尿路移行性が悪い）。 			
<i>Candida albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis</i>	カンジダ血症の安定後	FLCZ: S	FLCZ 初回 800mg (その後 400mg)24 時間毎 ⁸⁶⁾		
<i>C. glabrata</i>		FLCZ: S	FLCZ 初回 800mg (その後 400mg)24 時間毎 ⁸⁶⁾		MCFG のまま治療を完遂するのも選択肢。 感染症専門家に相談。
		FLCZ: R & VRCZ: S	VRCZ 初日 6mg/kg 12 時間 毎 (その後 4mg/kg 12 時間 毎) ⁸⁶⁾		
<i>C. krusei</i>		FLCZ: R & VRCZ: S	VRCZ 初日 6mg/kg 12 時間 毎 (その後 4mg/kg 12 時間 毎) ⁸⁶⁾		
<i>Aspergillus sp.</i>	侵襲性肺アスペルギルス症		VRCZ 初日 6mg/kg 12 時間 毎 (その後 4mg/kg 12 時間 毎) ^{42, 86)}	L-AMB ⁴²⁾	

<i>Pneumocystis jirovecii</i>	ニューモシスチス肺炎		ST:トリメトプリムとして 240～320mg 8 時間毎 ⁴²⁾	ペンタミジン点 滴静注 ⁴²⁾	ST:トリメトプリムとして 15mg/kg/日与本邦の ST 合剤 (1錠または 1g 中のトリメトプリムは 80mg) で 1 回 3～4 錠または 3～4g 8 時間毎。
<i>Cryptococcus sp.</i>	髄膜炎 (非 HIV)		L-AMB 3～4mg/kg 24 時間毎 + 5-FC 25mg/kg 経口 6 時間毎 ⁸⁶⁾	FLCZ (高用量)	
<i>Mucor sp.</i> など	ムコール症		L-AMB 5～10mg/kg 24 時間毎 ⁸⁶⁾		
ウイルス					
インフルエンザ	肺炎など		オセルタミビル 75mg 経口 1 日 2 回 ⁸⁷⁾	ペラミビル	
SFTS	重症熱性血小板減少症候群		研究中 ⁸⁸⁾		リケッチア常在地で、リケッチア感染症が否定できない場合はテトラサイクリンを検討 ⁸⁸⁾
CMV	肺炎など		ガンシクロビル 5mg/kg 12 時間毎 ⁴²⁾	ホスカルネット	
HSV	脳炎など		アシクロビル 10mg/kg 8 時間毎 ⁸⁹⁾		
新型コロナ	肺炎など		詳細は他ガイドライン参照 ⁹⁰⁻⁹²⁾		

[略語] ABPC:アンピシリン, AMK:アミカシン, AZM:アジスロマイシン, CAZ:セフトアジジム, CEZ:セフアゾリン, CFPM:セフエピム, CLDM:クリンダマイシン, CMV:サイトメガロウイルス, CMZ:セフメタゾール, CPFX:シプロフロキサシン, CTRX:セフトリアキソン, CTX:セフトキシム, DAP:ダプトマイシン, 5-FC:フルシトシン, FDX:フダキソマイシン, FLCZ:フルコナゾール, GM:ゲンタマイシン, HSV:単純ヘルペスウイルス, IPM/CS:イミペネム/シラスタチン, L-AMB:リボソーマル・アムホテリシン B, LVFX:レボフロキサシン, LZD:リネゾリド, MCFG:ミカファンギン, MEPM:メロペネム, MINO:ミノサイクリン, MNZ:メトロニダゾール, PCG:ペニシリン G, PIPC:ピペラシリン, RFP:リファピシン, SBT/ABPC:スルバクタム/アンピシリン, SFTS:重症熱性血小板減少症候群, ST:スルファメトキサゾール/トリメトプリム, TAZ/PIPC:タゾバクタム/ピペラシリン, TEIC:テイコプラニン, VCM:バンコマイシン, VRCZ:ポリコナゾール。(抗菌薬の略語は JAID/JSC 感染症治療ガイドに準じた)

S:感性, I:中間, R:耐性

CQ2-5. どのような場合に、MRSA や一般細菌以外（カンジダ、ウイルス、レジオネラ、リケッチア、クロストリジ オイデス ディフィシルなど）に対する経験的抗微生物薬を選択するか？

A. 感染巣、患者背景および検査結果などから、それぞれの微生物が原因として想定される場合である（BQ）。（表 1,表 2 を参照）

表 1：成人における各病原体の感染巣とリスクとなる患者背景

病原体	感染巣や症候	リスクとなる患者背景
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	皮膚軟部組織感染症、骨髄炎、関節炎、手術部位感染症、インフルエンザウイルス感染症後の市中肺炎、院内肺炎/人工呼吸器関連肺炎、菌血症、カテーテル関連血流感染症、感染性心内膜炎、トキシックショック症候群	血液透析、腹膜透析、糖尿病、心疾患、脳卒中、担癌患者、SLE、関節リウマチ、HIV 感染症、固形臓器移植後、アルコール依存症
		90 日以内の抗菌薬治療歴、MRSA の保菌
<i>Legionella pneumophila</i>	肺炎	水系曝露、男性、50 歳以上、喫煙、慢性肺疾患、慢性心疾患、糖尿病、末期腎不全、固形臓器移植後、免疫不全、担癌患者
<i>Rickettsia japonica</i> <i>Orientia tsutsugamushi</i>	全身感染症（血管内皮細胞感染による血管炎）	流行地においてダニ咬傷、自然曝露や刺し口（eschar）がある
<i>Clostridioides difficile</i>	腸炎（偽膜は必ずしも認めない）、中毒性巨大結腸症	抗菌薬曝露、制酸剤、高齢、入院の既往、基礎疾患の重症度が高い、腹部手術後、経鼻カテーテル留置、長期入院
インフルエンザウイルス	肺炎、脳炎、脳症、臓器障害を伴う意識障害、心筋炎、Reye 症候群	（重症化リスク）65 歳以上、流行期の妊婦、喘息を含む慢性呼吸器疾患、心・腎・肝・血液障害や糖尿病、免疫不全、呼吸機能低下、誤嚥のリスクが高い患者、気道分泌物を扱う職業、BMI40 以上の肥満、長期ケア病棟入院、鳥インフルエンザや新型インフルエンザの発生地
単純ヘルペスウイルス	脳炎	30 歳未満、50 歳以上
単純ヘルペスウイルス	播種性感染症、多臓器不全	免疫不全、固形臓器移植後、骨髄移植後、HIV 感染

サイトメガロウイルス		症
	脳炎、網脈絡膜炎、腸炎、肺炎	固形臓器移植後、骨髄移植後、HIV 感染症、妊婦のHSV-2 の初感染
重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス	全身感染症 (マクロファージ等への感染)	流行地においてダニ咬傷、自然曝露、野生動物との接触
新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)	肺炎、臓器不全	(重症化リスク) 65 歳以上、妊娠後期、免疫不全、固形臓器移植後、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患、心血管疾患、免疫抑制薬の使用、HIV 感染症、慢性腎臓病、糖尿病

表 2 : *Clostridioides difficile* 感染症の発症リスク別抗菌薬表

高リスク	中リスク	低リスク
クリンダマイシン、キノロン、2 世代以上セファロスポリン	ペニシリン、マクロライド、 β ラクタマーゼ配合剤、カルバペネム、バンコマイシン、メトロニダゾール	アミノグリコシド、テトラサイクリン、トリメトプリム、スルフォナミド、リファンピシン

基本的に種類が多いほど、期間が多いほどリスクが高まる。

CQ2-7 敗血症に対してβラクタム系/グリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか？

1. βラクタム

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザインの	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	βラクタム系薬の持続投与	βラクタム系薬の間欠投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
mortality												
14	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{ab}	なし	243/848 (28.7%)	282/855 (33.0%)	RR 0.84 (0.71 to 1.00)	53 fewer per 1,000 (から 96 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
clinical cure												
11	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^a	出版バイアスが強く示唆される	293/539 (54.4%)	247/542 (45.6%)	RR 1.24 (1.04 to 1.47)	109 more per 1,000 (から 18 more to 214 more)	⊕⊕○○ 低 ^d	重大
adverse events												
5	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{ab}	なし	48/685 (7.0%)	50/697 (7.2%)	RR 0.99 (0.68 to 1.43)	1 fewer per 1,000 (から 23 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ 低	重大
occurrence of antibiotic-resistant bacteria												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{ab}	なし	70/384 (18.2%)	74/382 (19.4%)	RR 0.93 (0.70 to 1.24)	14 fewer per 1,000 (から 58 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- OISを満たす
- 信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重要な利益と重要な害(RR=0.75, 1.25)を含んでおりグレードダウン
- バイアスのリスクは一部ハイリスクが見られグレードダウン
- 出版バイアスでグレードダウン

疑問

CQ 2-7: 敗血症に対してβラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか？

集団	成人の敗血または敗血症性ショック患者
介入	βラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長
比較対照	βラクタム系薬の間欠投与
主要なアウトカム	死亡、臨床的治癒、副作用、薬剤耐性菌の検出
セッティング	ICU 患者を含む入院患者
視点	個人の視点
背景	敗血症診療においてβラクタム系薬は広く使用されている。βラクタム系薬は時間依存性に抗菌効果を示すことが知られており、PK / PD の観点からは持続投与もしくは投与時間の延長においてより有効であると考えられる。βラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長の臨床的有用性を検証することは、敗血症のアウトカムの改善につながる可能性があり、重要な臨床課題の1つと考える。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症は依然として致死率が高い病態であり、抗菌薬治療は敗血症診療の要である。βラクタム系薬は敗血症診療で広く使用されているが、J-SSCG2020 においてβラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長に関して支持する方向へと推奨が変更となっている。さらなるエビデンスを踏まえてこの問題を検討することは優先事項と考えられる。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	17 件の RCT (n=2214) を評価した。[1] - [17] 死亡 (14 RCT, n = 1703) は 1,000 人あたり 53 人減少 (95% CI: 96 人減少~0 人減少)、臨床的治癒 (11 RCT, n = 1081) は 1,000 人あたり 109 人増加 (95% CI: 18 人増加~214 人増加)、副作用発現 (5 RCT, n = 1382) は 1000 人あたり 1 人減少 (95%CI: 23 人減少~31 人増加)、薬剤耐性菌の検出 (2 RCT, n = 821) は 1000 人あたり 14 人減少 (95%CI: 58 人減少~47 人増加) であった。	

	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1,000 人あたり 283 人の増加 (95%CI:99 人増加～467 人増加)であった。 したがって、望ましい効果は「大きい」と判断した。	
--	---	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	<p>対象となる RCT には、望ましくない効果に該当するアウトカムはなかった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「分からない」と判断した。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Net benefit であり、対応する確実性は high である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「死亡」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は moderate である。</p> <p>また、死亡の相対的価値を 3 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は、moderate からダウングレードをせず moderate とした。</p>	

基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	<p>敗血症患者に対する抗菌薬の持続投与もしくは投与時間延長に関して、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。しかしながら、医療者と患者の双方において、一般的に死亡、臨床的治癒に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

○ 重要な不確実性またはばらつきはなし		
---------------------	--	--

基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値(net effect estimate)は、有益効果として 1000 人あたり 283 人の増加(95%CI:99 人増加~467 人増加)であった。したがって、効果のバランス効果は「介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>1 件の RCT (n=53) を評価した。[16] 治療成功例での治療に関わる総費用(調剤費、消耗品および薬剤費、人件費)は間欠投与群に比べ投与時間延長群で有意に低かった。(mean ± SD (United States Dollar (USD)): 316.04 ± 103.83 VS 146.66 ± 19.40, P=0.0061) これまでも観察研究において投与時間延長群で費用対効果が高い結果が報告されており [18] [19]、介入の費用対効果が優れている可能性がある。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>βラクタム系薬の持続投与を行う場合シリンジポンプが必要となるが、コストの面で個人負担額は変わらないと考えられる。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗菌薬の持続投与や投与時間の延長に際しては、特別な手技は求められない。シリンジポンプが必要となるものの、集中治療においてその施行は比較的容易であり、医療者にとっての容認性は高いと考えられる。コストの面では個人負担額は変わらず、患者・家族の個人の視点からもおそらく許容できる。	

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	介入は多くの医療施設において実行可能であると考えられる。	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果おそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果おそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし

	判断						
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する 条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付き の推奨 <input type="radio"/>	当該介入の 条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の 強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	--

結論

推奨

敗血症に対するβラクタム系抗菌薬治療において、抗菌薬の持続投与もしくは投与時間の延長を行うことを弱く推奨する（GRADE 2B）。

正当性

敗血症または敗血症性ショックの患者において、死亡の減少や臨床的治癒は重視されるものとする。望ましい効果、望ましくない効果ともにアウトカム間で方向性が一致しており、今回も J-SSCG 2020 の推奨を支持する結果であった。

サブグループに関する検討事項

感染巣によるサブグループ解析を行うために必要なデータが得られなかったため、検討していない。

実施に関わる検討事項

抗菌薬の持続投与または投与時間の延長を新規に実践するにあたっては、各施設において医療資源（輸液ポンプ、シリンジポンプなど）の確保、看護師への教育、薬剤部の協力や監視、院内のコンセンサスが必要となる可能性がある。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に対する検討が求められる。

- ・感染巣別の臨床的アウトカムの検討。
- ・血中濃度測定や目標値の設定の標準化の検討。

文献の要約

- 1) Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, et al: Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 1535-45.
- 2) Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49: 445-52.
- 3) Chytra I, Stepan M, Benes J, et al: Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care.* 2012; 16: R113.
- 4) Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al: Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 236-44.
- 5) Georges B, Conil JM, Cougot P, et al: Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005; 43: 360-9.
- 6) Laterre PF, Wittebole X, Van de Velde S, et al: Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 891-8.
- 7) Lau WK, Mercer D, Itani KM, et al: Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 3556-61.
- 8) Lipš M, Siller M, Strojil J, et al: Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: a comparison of 0.5-h and 3-h infusions. *International journal of antimicrobial agents.* 2014; 44: 358-362.
- 9) Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al: A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: 1298-305.
- 10) Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, et al: Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28: 122-7.
- 11) Roberts JA, Boots R, Rickard CM, et al: Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 285-91.
- 12) Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, et al: Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 142-50.
- 13) Zhao HY, Gu J, Lyu J, et al: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Efficacies of Continuous versus Intermittent Administration of Meropenem in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Randomized Pilot Study. *Chin Med J.* 2017; 130: 1139-45.
- 14) Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, et al: Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *International journal of antimicrobial agents.* 2001; 17: 497-504.
- 15) Mahtabalsadat M, Farid Z, Iman K, et al: The clinical and paraclinical effectiveness of four-hour infusion vs. half-hour infusion of high-dose ampicillin-

subbactam in treatment of critically ill patients with sepsis or septic shock: An assessor-blinded randomized clinical trial. *Journal of Critical Care*. 2023; 73: 154170

16) Christina MN, MM Elmazar, Nagwa AS, et al. Extended infusion of piperacillin–tazobactam versus intermittent infusion in critically ill egyptian patients: a cost-effectiveness study. *Scientific Reports*. 2020; 12: 10882.

17) Monti G, Bradić N, Marzaroli M, et al. Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis: The MERCY Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330: 141-151.

18) Brunetti L, Poustchi S, Cunningham D, et al. Clinical and Economic Impact of Empirical Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam in a Community Medical Center. *Annals of Pharmacotherapy* 2015; 49: 754–760.

19) Bao H, Lv Y, Wang D, et al. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 459–466.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

Q2-7 敗血症に対してβラクタム系/グリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか？

2. グリコペプチド系薬

Certainty assessment							N _e 患者の		効果		Certainty	重要性
N _e 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	グリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長	グリコペプチド系薬の間欠投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

mortality

1	ランダム化試験	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{b,c}	なし	21/61 (34.4%)	19/58 (32.8%)	RR 1.05 (0.63 to 1.74)	16 more per 1,000 (から 121 fewer to 242 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	--------------------	-------	-------	----------------------	----	---------------	---------------	---------------------------	--	--------------	----

clinical cure

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	48/61 (78.7%)	47/58 (81.0%)	RR 0.97 (0.81 to 1.16)	24 fewer per 1,000 (から 154 fewer to 130 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	---------------	---------------	---------------------------	---	-----------	----

adverse events

3	ランダム化試験	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{b,c}	出版バイアスが強く示唆される	11/109 (10.1%)	17/105 (16.2%)	RR 0.70 (0.34 to 1.42)	49 fewer per 1,000 (から 107 fewer to 68 more)	⊕○○○ 非常に低 ^d	重大
---	---------	--------------------	-------	-------	----------------------	----------------	----------------	----------------	---------------------------	--	---------------------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. バイアスのリスクは一部ハイリスクが見られグレードダウン
- b. OIS を満たさない
- c. 信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重要な利益と重要な害 (RR=0.75, 1.25) を含んでおりグレードダウン
- d. 出版バイアスでグレードダウン

疑問

CQ 2-7: 敗血症に対してグリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか？

集団	成人の敗血または敗血症性ショック患者
介入	グリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長
比較対照	グリコペプチド系薬の間欠投与
主要なアウトカム	死亡、臨床的治癒、副作用、薬剤耐性菌の検出
セッティング	ICU 患者を含む入院患者
視点	個人の視点
背景	バンコマイシンに代表されるグリコペプチド系薬は抗 MRSA 薬として経験的に選択されることが多く、敗血症診療においても広く使用されている。グリコペプチド系薬はβラクタム系薬と同様に時間依存性に抗菌効果を示すことが知られており、PK / PD の観点からは持続投与もしくは投与時間の延長においてより有効であると考えられる。また血中濃度に比例して副作用が増加するなど有効血中濃度を維持することが重要であることから、間欠的投与に代わり持続投与を行うことが注目されている。グリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長の臨床的有用性を検証することは、敗血症のアウトカムの改善につながる可能性があり、重要な臨床課題の1つと考える。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症は依然として致死率が高い病態であり、抗菌薬治療は敗血症診療の要である。J-SSCG2020 においてβラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長に関して支持する方向へと推奨が変更となっている。βラクタム系薬と同様にグリコペプチド系薬においてこの問題を検討することは優先事項と考えられる。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま	3 件の RCT (n=214) を評価した。[1] - [3] 副作用 (3RCT, n=214) は 1000 人あたり 49 人減少 (95%CI: 107 人減少~68 人増加) であった。 したがって、望ましい効果は「小さい」と判断した。	

○ 分からない	。	
---------	---	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>1 件の RCT (n=119) を評価した。</p> <p>死亡は 1000 人あたり 16 人の増加 (95%CI: 121 人減少~243 人増加)、臨床的治癒は 1000 人あたり 24 人減少 (95%CI: 154 人減少~130 人増加) であった。</p> <p>それぞれの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として 72 人増加 (95%CI: 493 人減少~883 人増加) であった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Possible net harm であり、対応する確実性は low である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「死亡」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は low である。</p> <p>また、死亡の相対的価値を 3 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は、low からダウングレードせず low とした。</p>	

基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>敗血症患者に対する抗菌薬の持続投与もしくは投与時間延長に関して、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。しかしながら、医療者と患者の双方において、一般的に死亡、臨床的治癒に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> 比較対照が優れている<input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている<input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない<input type="radio"/> おそらく介入が優れている<input type="radio"/> 介入が優れている<input type="radio"/> さまざま<input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値(net effect estimate)は、有益効果として 1000 人あたり 23 人の減少(95%CI:594 人の減少～548 人増加)であった。したがって、効果のバランス効果は「比較対照がおそらく優れている」と判断した。	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい<input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない<input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい<input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい<input type="radio"/> さまざま<input type="radio"/> 採用研究なし	2 件の RCT (n=53) を評価した。[1] [3] 患者 1 人あたりに要する 10 日間の治療における薬剤費およびバンコマイシン血中濃度測定費は間欠投与群に比べ持続投与群で有意に低かった。(\$ 454 ± 137 VS \$ 321 ± 81, P<0.0001) [1]。また別の研究において両者に明らかな差はなかった。[3]。 費用対効果に関して介入が有利である可能性があると考えられるが、現時点では介入も比較対照もいずれも支持しない。	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> 大きな増加<input type="radio"/> 中等度の増加<input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少<input type="radio"/> 中等度の減少<input type="radio"/> 大きな減少<input type="radio"/> さまざま<input type="radio"/> 分からない	グリコペプチド系薬の持続投与を行う場合シリンジポンプが必要となるが、コストの面で個人負担額は変わらないと考えられる。	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
----	-----------	-------

<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>抗菌薬の持続投与や投与時間の延長に際しては、特別な手技は求められない。シリンジポンプが必要となるものの、集中治療においてその施行は比較的容易であり、医療者にとっての容認性は高いと考えられる。コストの面では個人負担額は変わらず、患者・家族の個人の視点からもおそらく許容できる。</p>	
--	--	--

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>介入は多くの医療施設において実行可能であると考えられる。</p>	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない

		判断					
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨 ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨 ●	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付き の推奨 ○	当該介入の 条件付きの推奨 ○	当該介入の 強い推奨 ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

結論

推奨

敗血症に対するグリコペチド系抗菌薬治療において、抗菌薬の持続投与もしくは投与時間の延長を行わないことを弱く推奨する（GRADE 2C）。

正当性

介入による望ましい効果、望ましくない効果ともに「わずか」であり、効果のバランス効果は「比較対照がおそらく優れている」となった。今回の結果からは現状のプラクティスの変更を推奨する根拠は得られず上記の推奨とした。

サブグループに関する検討事項

感染巣によるサブグループ解析を行うために必要なデータが得られなかったため、検討していない。

実施に関わる検討事項

抗菌薬の持続投与または投与時間の延長を新規に実践するにあたっては、各施設において医療資源（輸液ポンプ、シリンジポンプなど）の確保、看護師への教育、薬剤部の協力や監視、院内のコンセンサスが必要となる可能性がある。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に対する検討が求められる。

- ・感染巣別の臨床的アウトカムの検討。
- ・血中濃度測定や目標値の設定の標準化の検討。

文献の要約

- 1) Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al: Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 2460-2467.
- 2) Eldemiry EM, Sabry NA, Abbassi MM, et al. A specially tailored vancomycin continuous infusion regimen for renally impaired critically ill patients. *SAGE open medicine.* 2013; 0: 1-6.
- 3) Schmelzer TM, Christmas AB, Norton HJ, et al. Vancomycin intermittent dosing versus continuous infusion for treatment of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *American surgeon.* 2013; 79: 1185-1190.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

CQ2-8 敗血症において Therapeutic drug monitoring (TDM)を活用した抗菌薬の用量調整を行うか？

№ 研究の	研究デザイン	Certainty assessment					№ 患者の		効果		Certainty	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	βラクタム系薬の持続投与	βラクタム系薬の間欠投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-day mortality												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	137/510 (26.9%)	142/501 (28.3%)	RR 0.94 (0.77 to 1.14)	17 fewer per 1,000 (from 65 fewer to 42 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Clinical cure												
3	ランダム化試験	深刻でない ^b	深刻 ^c	深刻 ^d	非常に深刻 ^e	なし	72/123 (58.5%)	54/127 (42.5%)	RR 1.23 (0.91 to 1.67)	98 more per 1,000 (from 38 fewer to 285 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- リスク比の 95%信頼区間が転帰に影響がないことを意味する 1.0 を含み、重篤な有益性または有害性を意味する 0.75 と 1.25 を含まず、イベント数は相対リスク 25%減少を仮定した最適情報量 (OIS) を超えている
- 報告された結果の選択のリスクが高い
- I²の値は 78%であり、これは深刻である
- アウトカムの定義が研究によって異なる
- リスク比の 95%信頼区間は、転帰に効果がないことを意味する 1.0 と重篤な有益性を意味する 1.25 を含み、重篤な有害性を意味する 0.75 を含まない

疑問

CQ 2-8: 敗血症において Therapeutic drug monitoring (TDM) を活用した抗菌薬の用量調整を行うか？

集団	敗血症, 敗血症性ショック
介入	TDM を活用した抗菌薬投与
比較対照	標準的な抗菌薬投与
主要なアウトカム	死亡率, 臨床的治癒, 臓器障害の見られなかった日数
セッティング	ER, ICU で敗血症, 敗血症性ショック, または重症感染症と診断された患者
視点	個人の視点
背景	敗血症では血管透過性亢進や腎血流量の変化等によって抗菌薬血中濃度が変動することから, 抗菌薬投与における用量調整の必要性が指摘されている. 近年, 抗菌薬血中濃度測定による適切な抗菌薬投与設計 (Therapeutic drug monitoring; TDM) に関する研究が報告されている. 不適切な抗菌薬血中濃度は感染コントロールの失敗や臓器障害を引き起こし得るため, TDM を活用した治療戦略が敗血症の転帰を改善するかという臨床的疑問は重要な課題である.

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症, 敗血症性ショック時の抗菌薬投与における用量調整について明確な基準は無く, またその有用性についてコンセンサスは未だ得られていない. 敗血症において適切な抗菌薬投与は治療の要であり, 貢献度が高い問題と考えられる.	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	死亡率について 5 件の RCT (n=1,011) ¹⁻⁵ , 臨床的治癒について 3 件の RCT (n=250) を評価した ^{1,2,4} . 28 日死亡は, 1000 人あたり 17 人減少 (95CI: 65 人減少~42 人増加), 臨床的治癒は 1000 人あたり 98 人増加 (95CI: 38 人減少~285 人増加) であった. 臓器障害の見られなかった日数については判断が可能な研究が無く, データは得られなかった.	臨床的治癒については, 適宜が研究間で異なり, かつ不完全なアウトカム報告の懸念のある研究が見られた.

	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 124 人増加(95%CI:101 人減少~383 人増加)であった。したがって、望ましい効果は「中」と判断した。	
--	---	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>本 CQ において、TDM を行うことによる害は基本的に想定されないため、望ましくない効果はわずかとした。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Likely net benefit であり、対応する確実性は moderate である。</p> <p>そして、その net effect の評価に重要なアウトカムは「臨床的治癒」であり、精確性以外の確実性は very low である。したがって、net effect の確実性は very low である。</p> <p>また、臨床的治癒の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動せず、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性)は very low とした。</p>	

基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>TDM のアウトカムとして死亡率や臨床的治癒を重視することについて、いずれも一般的な治療に関するアウトカムであり、重要な不確実性やばらつきはおそらくないと考えられる。</p>	

基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> 比較対照が優れている<input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている<input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない<input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている<input type="radio"/> 介入が優れている<input type="radio"/> さまざま<input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 124 人の増加(95%CI:101 人減少~383 人増加)であった。</p> <p>したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい<input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない<input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい<input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい<input type="radio"/> さまざま<input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>TDM による介入の費用対効果を研究した報告は含まれていなかった。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> 大きな増加<input checked="" type="radio"/> 中等度の増加<input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少<input type="radio"/> 中等度の減少<input type="radio"/> 大きな減少<input type="radio"/> さまざま<input type="radio"/> 分からない	<p>TDM に必要な薬剤血中濃度測定では、グリコペプチド系やアミノグリコシド系抗菌薬を除けば、βラクタム系抗菌薬等において高速液体クロマトグラフィー (High-performance liquid chromatography; HPLC) や質量分析法などを用いた新規測定系の立ち上げが必要となることがあり、また比較対照群では要さない測定のための採血の人員やコストを考慮する必要がある。さらに解析を行い投与量の調整を行う必要があるなど、必要資源量の増加は中程度と判断した。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
----	-----------	-------

<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	採血回数が増加するが、治療の主要な場所となる集中治療室における診療業務を大きく越えるものではなく、また実際に測定する薬剤師の従事する部門において負担が増加するものの、容認可能であると考えられる。	
--	---	--

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗菌薬の濃度測定系を新規に立ち上げるためには、それに関する専門的知識を持ち、かつ集中治療に積極的な関与が可能な薬剤師が必要であり、またそれにかかるコストを勘案すると、実行可能性は病院ごとに異なりさまざまであると考えられる。	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中程度の減少	大きな減少	さまざま	分からない

		判断					
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付き の推奨	当該介入の 条件付きの推奨	当該介入の 強い推奨
○	○	○	●	○

結論

推奨

敗血症において、TDM を活用した抗菌薬投与を行うことを弱く推奨する (GRADE 2D)。

正当性

TDM を活用した抗菌薬投与による望ましい効果を死亡の減少と臨床的治癒とした場合の正味の効果は「中」であり、また基本的に介入による望ましくない効果は想定されないことから、TDM を活用した抗菌薬投与を行うことは妥当である、一方で、臨床的治癒に関してバイアスリスクや不精確性について深刻な懸念があることなどにより全体のエビデンスの確実性は「低」となったため、弱い推奨とした。

サブグループ⁶に関する検討事項

本 CQ では抗菌薬の種類等によるサブグループ解析を行うために必要なデータが得られなかったことから検討していない。

実施に関わる検討事項

TDM の目的の一つとして抗菌薬の治療域と中毒域に近い場合に個々の患者に対する適切な投与を行うことが挙げられ、その例としてバンコマイシン等のグリコペプチド系やアミカシンなどのアミノグリコシド系抗菌薬等の場合、多くは自施設または外注によって比較的容易に TDM を導入することができると考えられる。一方で、今回解析に含まれた 5 つの論文のうち 4 つはβラクタム系抗菌薬を含んでおり⁽²⁻⁵⁾、また TDM の目的として標的細菌の発育阻止濃度 (MIC) 以上の薬剤濃度を示す時間 (time above MIC) をアウトカムとしているものが多く、さらに血中濃度測定のために高速液体クロマトグラフィー (HPLC) や液体クロマトグラフ質量分析計 (Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry; LC-MS/MS) などによる新規測定系の立ち上げを要するものが含まれており、施設によっては TDM の導入が容易でない可能性が考えられた。したがって、本 CQ において TDM の実施にあたっては TDM の目的、そして使用する抗菌薬の種類について十分に考慮する必要がある。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

今後、抗菌薬血中濃度測定や解析に関するコストを考慮した費用対効果に関する研究が検討される。

文献の要約

- (1) Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, Reisenberg K, Alkan M, Smoliakov R, Sidi A, Almog Y. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med.* 2003 Feb 15;114(3):194-8. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01476-6. PMID: 12637133.
- (2) De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, Leroux-Roels I, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Verstraete AG. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014 Mar;40(3):380-7. doi: 10.1007/s00134-013-3187-2. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24356862.
- (3) Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, de Winter BCM, Hunfeld NGM, Purmer IM, van Vliet P, Wils EJ, Haringman J, Draisma A, Rijpstra TA, Karakus A, Gommers D, Endeman H, Koch BCP. Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2022 Dec;48(12):1760-1771. doi: 10.1007/s00134-022-06921-9. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36350354; PMCID: PMC9645317.
- (4) Hage S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, Hohn A, Weigand M, Michels G, Kluge S, Nierhaus A, Jarczok D, König C, Weismann D, Frey O, Witzke D, Müller C, Bauer M, Kiehntopf M, Neugebauer S, Lehmann T, Roberts JA, Pletz MW; TARGET Trial Investigators. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2022 Mar;48(3):311-321. doi: 10.1007/s00134-021-06609-6. Epub 2022 Feb 1. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2022 May;48(5):646-647. PMID: 35106617; PMCID: PMC8866359.
- (5) Roggeveen LF, Guo T, Fleuren LM, Driessen R, Thorald P, van Hest RM, Mathot RAA, Swart EL, de Grooth HJ, van den Bogaard B, Girbes ARJ, Bosman RJ, Elbers PWG. Right dose, right now: bedside, real-time, data-driven, and personalised antibiotic dosing in critically ill patients with sepsis or septic shock-a two-centre randomised clinical trial. *Crit Care.* 2022 Sep 5;26(1):265. doi: 10.1186/s13054-022-04098-7. PMID: 36064438; PMCID: PMC9443636.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŹEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

CQ2-9 敗血症に対する抗菌薬治療において、培養結果に基づいたデエスカレーションを行うか？

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザインの	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	De-escalation	No de-escalation	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

総死亡率

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	18/59 (30.5%)	13/57 (22.8%)	RR 1.34 (0.72 to 2.47)	78 more per 1,000 (から 64 fewer to 335 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	---------------	---------------	------------------------	---	--------------	----

重複感染

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	16/59 (27.1%)	6/57 (10.5%)	RR 2.58 (1.08 to 6.12)	166 more per 1,000 (から 8 more to 539 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	---------------	--------------	------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 採用研究は盲検化またはアウトカム報告に関する記載が不十分である。
- 相対リスク減少を 20-30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重篤な利益 (RR=0.75) と重篤な害 (RR=1.25) の双方を含む
- 相対リスク減少を 20-30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、かつ重篤な害 (RR=1.25) を含む
広域抗菌薬 free-days についてはアウトカムの報告がなかった

○観察研究

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザインの	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	De-escalation	No de-escalation	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

総死亡率

17	観察研究	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	288/1711 (16.8%)	656/2663 (24.6%)	RR 0.56 (0.44 to 0.71)	92 fewer per 1,000 (から 121 fewer to 58 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
----	------	-----------------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 採用研究の多くにおいて患者選択に関する記載が不十分である
- I²=41%と異質性があるが、Lee 2017(Weight 4.7%)を除けば一貫して死亡率が低下し、信頼区間も重複するので非一貫性は深刻でないとした。RR 0.56(0.41to 0.71)と効果が大きいと考えられるため、大きな効果として1段階アップグレードとした。
重複感染、広域抗菌薬、人工呼吸器離脱期間についてはアウトカムの報告がなかった

疑問

CQ 2-9: 敗血症に対する抗菌薬治療において、培養結果に基づいたデエスカレーションを行うか？

集団	18 歳以上の成人の敗血症あるいは敗血症性ショック
介入	培養結果に基づいた抗菌薬のデエスカレーションを行う
比較対照	培養結果に基づいた抗菌薬のデエスカレーションを行わない
主要なアウトカム	総死亡率、重複感染率、広域抗菌薬 free days
セッティング	ICU 患者を含む入院患者
視点	個人の患者の視点、抗菌薬適正使用チームの視点
背景	敗血症診療では初期に広域抗菌薬が投与されることが多いが、広域抗菌薬の使用は世界的に問題になっている薬剤耐性 (antimicrobial resistance: AMR) を助長し、医療コストの上昇に寄与する。患者の安全性を損なうことなく、狭域抗菌薬に変更すること(デエスカレーション)が可能かどうかを検討する価値がある。安全にデエスカレーションが可能であれば、AMR 対策、感染管理そして医療経済的な視点から実施すべきプラクティスに位置付けることが可能である。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗菌薬のデエスカレーションは広域抗菌薬の適正使用を通じ、広域抗菌薬使用に伴う下痢などの合併症対策、AMR 対策や医療経済に貢献する重要な診療戦略である。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま	1 の RCT(n=116)[1]では、総死亡率は 1000 人当たり 78 人増加(95%CI: 64 人減少~335 人増加)である。17 の観察研究(n=4,374)[2-18]では 92 人減少(95%CI: 121 人減少~58 人増加)という結果である。 エビデンスの質は RCT では“非常に低い”だが、観察研究では“低い”としている。観察研究では一貫して総死亡率は差があると言え	

<input type="radio"/> 分からない	<p>ない、もしくは低い方向に向かっていた。RCT では参加人数が少なかったため、観察研究と一致した結果が出なかった可能性がある。</p> <p>また、広域抗菌薬の使用量減少、AMR 対策に与える効果などの望ましい効果については十分なエビデンスがないため検討はしていない。</p> <p>以上より、望ましい効果は小さいとした。</p>	
-----------------------------	---	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>重複感染の発生は RCT[1]で 1000 人当たり 166 人増加(95%CI: 8 人増加~539 人増加)が、観察研究[2-18]において同アウトカムを評価した論文はなく、解析はできなかった。</p> <p>こちらは重複感染が多くなったとしても死亡率に大きく影響は与えなかったと判断し、望ましくない効果はほとんどないと判断した。</p> <p>上記より、望ましくない効果はわずかとした。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>総死亡率について RCT と観察研究の方向は相反しているが、観察研究は一貫して総死亡率は低い方向に向かっており、エビデンスの確実性は低いという結果であった。RCT との結果の乖離は RCT のサンプルサイズが少なかった可能性がある。また、重複感染についてはエビデンスの確実性は低という結果であることも含めて、全体のエビデンスの確実性は「低」とした。</p>	

基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	<p>抗菌薬のデエスカレーションにおける、各アウトカムに対する患者・家族の価値観および抗菌薬適正使用チームに関するデータは抽出できなかった。一般的に死亡アウトカムにおける相対的価値が高いことが予想され、そのばらつきは少ないことが予想されるため、重要な不確実性またはばらつきはおそらくなしとした。</p>	

<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし		
---	--	--

基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>本 CQ に置いて、デエスカレーションという介入により死亡は介入群の方で少なくなる可能性があり、望ましい効果は少ないという結果となった。また、望ましくない効果のうち、重複感染は介入群の方が増える可能性がある。しかし、患者・家族、あるいは抗菌薬適正使用チームでは重複感染よりも死亡に重きを置く可能性が高く、おそらく介入が優れているとした。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>今回のリサーチでは、費用対効果に対する記述は非常に限定的なものしかなく、評価は困難であり、採用研究なしとした。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>今回のリサーチでは必要資源量についての記述を発見することはできなかったが、抗菌薬の種類によって生じるコスト差は少なく、患者・家族の視点からは自己負担の割合は大きくならないため、無視できるほどの増加や減少とした。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	デエスカレーションは一般的に普及した診療戦略であり、その施行は容易であり、医療者の容認性は高い。介入に伴う広域抗菌薬投与量の変化、およびこれに伴う医療コストへの影響は評価できないが、個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からは問題なく許容できる。また、抗菌薬適正使用チームの視点からもデエスカレーションは望ましい医療行為と判断できる。AMR 対策の観点からは患者・家族からの視点では評価は難しいが、抗菌薬適正使用チームからの視点では望ましい医療行為と言える。	

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	介入は抗菌薬の変更のみであり、多くの医療施設に置いて問題なく実行可能である。	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない

判断							
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

敗血症に対する抗菌薬治療で、デエスカレーションを行うことを弱く推奨する(GRADE 2C)。

正当性

望ましい効果の評価は死亡に関しては少なくなる可能性がある一方で、望ましくない効果は重複感染を高める可能性があった。しかし、効果のバリエーションを考えた場合に、重複感染の発生割合は介入群が 16/59(27%)、対照群が 6/57(11%)であるが、これは介入群において抗菌薬の総投与期間が延長したためと考察されている。つまり、重複感染の割合が上昇した原因がデエスカレーションによるものか、抗菌薬投与期間が延長したことによるものか判断ができず、正確に評価したとは言えない。よって、死亡率が少なくなる可能性の方に重きをおくこととなり、介入が望ましい方向を示すと判断した。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は、観察研究のサンプルサイズも考慮して、「低い」とした。また、デエスカレーションは抗菌薬適正使用の観点からも推奨され、一般に普及している治療戦略であり、エビデンス総体として、デエスカレーションを弱く推奨することとした。

サブグループに関する検討事項

なし

実施に関わる検討事項

デエスカレーションを行った場合に、抗菌薬の総投与期間が延長しないように留意する必要がある。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

デエスカレーションの広域抗菌薬の使用量減少、AMR 対策に与える効果が評価可能、かつ医療コストについて検討が可能な、洗練された方法論による質の高いランダム化比較試験の遂行が望まれる。

文献の要約

- [1] Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1399-1408.
- [2] Byoung Soo K, Sang Ho C, Younsuck K, Jin-Won H, Sang-Bum H, Chae-Man L. Safety of antimicrobial de-escalation for culture-negative severe pneumonia. *J Crit Care.* 2019;54:14-19.
- [3] Pedroso JVM, Motter FR, Koba ST, et al. Feasibility of De-Escalation Implementation for Positive Blood Cultures in Patients With Sepsis: A Prospective Cohort Study. *Front Pharmacol.* 2021;11:576849. Published 2021 Feb 12.
- [4] Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3665-3674.
- [5] Palacios-Baena ZR, Delgado-Valverde M, Valiente Méndez A, et al. Impact of De-escalation on Prognosis of Patients With Bacteremia due to Enterobacteriaceae: A Post Hoc Analysis From a Multicenter Prospective Cohort. *Clin Infect Dis.* 2019;69(6):956-962.
- [6] Carugati M, Franzetti F, Wiemken T, et al. De-escalation therapy among bacteraemic patients with community-acquired pneumonia [published correction appears in *Clin Microbiol Infect.* 2015 Dec;21(12):e87. Kelly, R [corrected to Kelley, R R]]. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(10):936.e11-936.e9.36E18.
- [7] Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):32-40.
- [8] Gonzalez L, Cravoisy A, Barraud D, et al. Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17(4):R140. Published 2013 Jul 12.
- [9] Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often?. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1404-1409.
- [10] Lee CC, Lee NY, Chen PL, et al. Impact of antimicrobial strategies on clinical outcomes of adults with septic shock and community-onset Enterobacteriaceae bacteremia: de-escalation is beneficial. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;82(2):158-164.
- [11] Lee CC, Wang JL, Lee CH, et al. Clinical benefits of antimicrobial de-escalation in adults with community-onset monomicrobial Escherichia coli, Klebsiella species and Proteus mirabilis bacteremia. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(3):371-376.
- [12] Mokart D, Slehofer G, Lambert J, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):41-49.

[13] Moraes RB, Guillén JA, Zabaleta WJ, Borges FK. De-escalation, adequacy of antibiotic therapy and culture positivity in septic patients: an observational study. Descalonamento, adequação antimicrobiana e positividade de culturas em pacientes sépticos: estudo observacional. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):315-322.

[14] Morel J, Casoetto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14(6):R225.

[15] Niimura T, Zamami Y, Imai T, et al. Evaluation of the Benefits of De-Escalation for Patients with Sepsis in the Emergency Intensive Care Unit. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):54-59.

[16] Oshima T, Kodama Y, Takahashi W, et al. Empiric Antibiotic Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(2):210-216.

[17] Salahuddin N, Amer L, Joseph M, El Hazmi A, Hawa H, Maghrabi K. Determinants of Deescalation Failure in Critically Ill Patients with Sepsis: A Prospective Cohort Study. *Crit Care Res Pract*. 2016;2016:6794861.

[18] Viasus D, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Niubó J, Dorca J, Carratalà J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):547-553.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

CQ2-10 経験的抗真菌薬が投与された敗血症において、β-D グルカン を指標とした抗真菌薬の中止を行うか？

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザインの	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	28-30日死亡率	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-30 day mortality												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	30/114 (26.3%)	30/115 (26.1%)	RR 1.01 (0.65 to 1.56)	3 more per 1,000 (91 fewer to 146 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU mortality												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	34/114 (29.8%)	33/115 (28.7%)	RR 1.04 (0.70 to 1.56)	11 more per 1,000 (86 fewer to 161 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
duration of antifungal treatment												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	114	115	-	MD 7.64 days fewer (8.74 fewer to 6.54 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
ventilator-free days												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	54	55	-	MD 2.5 days more (0.13 more to 4.87 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
length of mechanical ventilation												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	60	60	-	MD 0 days (3.88 fewer to 3.88 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Subsequent resistant Candida												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	5/54 (9.3%)	4/55 (7.3%)	RR 1.27 (0.36 to 4.49)	20 more per 1,000 (47 fewer to 254 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

a ハイリスクのバイアスが複数あり、割り付けられた介入に依存するアウトカムでありグレードダウンした。

b OIS を満たさないためグレードダウンした。

疑問

CQ2-10: 経験的抗真菌薬が投与された敗血症において、β-D グルカン を指標とした抗真菌薬の中止を行うか？

集団	経験的抗真菌薬が投与された敗血症
介入	β-D グルカン を指標とした抗真菌薬の終了
比較対照	β-D グルカン を指標としない抗真菌薬の終了
主要なアウトカム	28-30 日死亡; ICU 死亡; 抗真菌薬投与期間; ventilator-free days: 人工呼吸管理期間; 耐性カンジダの新規出現
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	敗血症は侵襲性カンジダ感染症などの真菌感染症によっても引き起こされることがあり、診断までの時間が長く、敗血症患者において適時に抗真菌療法を開始できないことが多い。真菌感染症による敗血症は死亡率が高く、真菌感染症を強く疑う敗血症では経験的抗真菌薬の投与が検討されるが、薬剤による有害事象や耐性化のリスクもあることから、真菌感染の疑いが弱まった段階で安全に抗真菌薬を終了できるかという臨床的疑問は重要な課題である。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	真菌感染症による敗血症は死亡率が高く、真菌感染症を強く疑う敗血症では経験的抗真菌薬の投与が検討されるが、薬剤による有害事象や耐性化のリスクもあることから、真菌感染の疑いが弱まった段階で安全に抗真菌薬を終了できるかという臨床的疑問は重要な課題である。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい	抗真菌薬投与期間は 2 件の研究 (n=229) で平均 7.64 日短縮 (95%CI: 6.54 日短縮-8.74 日短縮) された。1-2) Ventilator-Free Days は 1 件の研究 (n=109) で、平均 2.5 日増加 (95%CI: 0.15 日増加-4.87 増加) した。1)	

<input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	以上より、望ましい効果は「小さい」と判断した。	
---	-------------------------	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>28-30 日死亡は 2 件の研究(n=229)で 1000 人あたり 3 人増加 (95%CI: 91 人減少-146 人増加)し、ICU 死亡は 2 件の研究 (n=229) で 1000 人あたり 11 人増加(86 人減少-161 人増加)した。</p> <p>1 件の研究 (n=109)で耐性カンジダの検出は 1000 人あたり 20 人増加 (95%CI 47 人減少~254 人増加) した。1)</p> <p>したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>28-30 日死亡および Ventilator-Free days に関してバイアスのリスクは深刻ではないが、望ましい効果である抗真菌薬投与期間はバイアスのリスクが深刻である。全てのアウトカムに対して非一貫性、非直接性は深刻ではないが、不精確性は深刻である。以上より、エビデンスの確実性は「低」とした。</p>	

基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>価値観に関する情報は抽出されなかった。一般的に死亡アウトカムに対する相対的な価値は高いと考えられ、そのばらつきは小さいと予想されるため、重要な不確実性やばらつきはおそらくなしとした。</p>	

基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、抗真菌薬投与期間以外の正味の効果推定値は、有益効果として 1000 人当たり 25 人の減少 (95%CI:642 人の減少~310.6 人増加)であった。また、抗真菌薬投与期間に関する効果推定値は、平均 7.64 日短縮 (95%CI: 6.54 日短縮-8.74 日短縮)であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>直接的に費用対効果を検討した研究はなかった。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>今回の研究では費用対効果の検討は行っていないが、β-D グルカン測定に関する費用(免疫学的検査判断料 144 点)と抗真菌薬の投与期間短縮に伴う費用削減効果を加味すると無視できるほどの増加や減少と判断した。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい	<p>β-D グルカンの測定は外注となる施設があるものの、日々の血液検査の一環として施行可能であり、医療者の容認性は高い。個人的負担の観点からは、個人・家族からの容認性は高いと考えられ</p>	

○ はい ○ さまざま ○ 分からない	る。	
---------------------------	----	--

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ○ おそらく、はい ● はい ○ さまざま ○ 分からない	介入はβ-D グルカンを測定することのみであり、多くの施設で実現可能である。	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

判断							
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

経験的抗真菌薬を投与された敗血症に対して、 β -D グルカン を指標とした抗真菌薬投与の中止を行うことを弱く推奨する (GRADE 2C)。

正当性

介入による望ましい効果は「小さい」、望ましくない効果は「わずか」であり、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」であった。全体のエビデンスの確実性は「低」であり、当該介入の条件付きの推奨とした。

サブグループに関する検討事項

なし。

実施に関わる検討事項

組み入れ対象となった RCT では抗真菌薬の早期終了を行うことがハイリスクの症例や、侵襲性カンジダ感染の診断が確定した症例は除外されている。このため、RCT から除外されている抗真菌薬早期終了によるリスクが高いとされた症例(好中球減少症, 3 ヶ月以内の化学療法, 臓器移植後の免疫抑制薬の使用, AIDS, 過去三ヶ月以内の侵襲性カンジダ感染症あるいは抗真菌薬治療) あるいは侵襲性カンジダ感染症と診断した後においては β -D グルカン を指標とした抗真菌薬の終了を行うことを推奨しない。また、アスペルギルス感染症などの侵襲性カンジダ感染症以外の真菌感染症は RCT の対象外であり、侵襲性カンジダ感染症以外の真菌感染症を念頭に経験的抗真菌薬を開始した場合には β -D グルカン を指標とした抗真菌薬の終了を行うことを推奨しない。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

真菌感染のリスクによって層別化された集団において、医療コストに関する検討が可能な質の高いランダム化比較試験が望まれる。

文献の要約

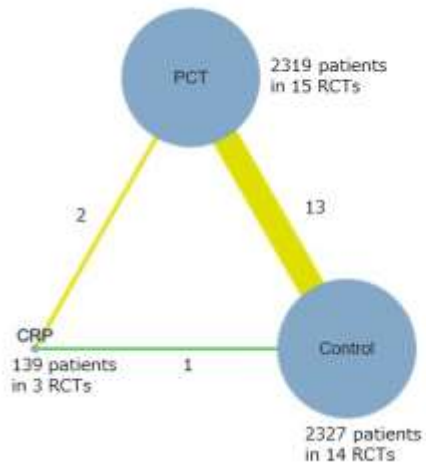
1. ROUZÉ A, LORIDANT S, POISSY J, ET AL. BIOMARKER-BASED STRATEGY FOR EARLY DISCONTINUATION OF EMPIRICAL ANTIFUNGAL TREATMENT IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *INTENSIVE CARE MED.* 2017;43(11):1668-1677. DOI:10.1007/S00134-017-4932-8.

2. DE PASCALE G, POSTERARO B, D'ARRIGO S, ET AL. (1,3)-B-D-GLUCAN-BASED EMPIRICAL ANTIFUNGAL INTERRUPTION IN SUSPECTED INVASIVE CANDIDIASIS: A RANDOMIZED TRIAL. *CRIT CARE.* 2020;24(1):550. PUBLISHED 2020 SEP 5. DOI:10.1186/S13054-020-03265-Y

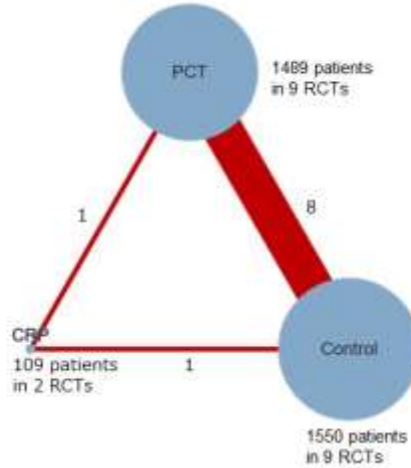
出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

CQ2-11. 敗血症に対する抗菌薬治療において、プロカルシトニン (PCT)を指標とした治療終了を行うか？

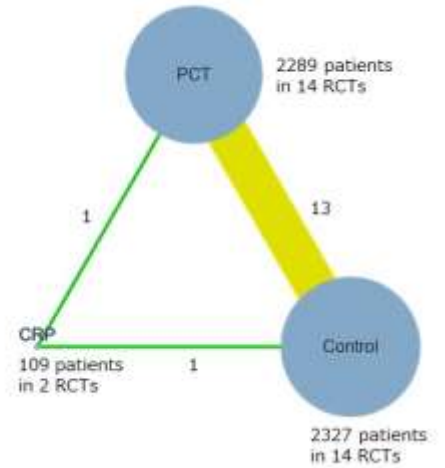
Short-term mortality



Recurrence



Antibiotic duration



いよいよ

Table Summary of findings of the network meta-analysis for biomarker-guided antibiotic cessation strategies

Which biomarker-guided antibiotic cessation strategies should be used in patients with sepsis

Patient or population: Critically ill adults with sepsis

Settings: Patients treated in the intensive care unit

Interventions: One of the following antibiotic discontinuation strategies: PCT-guided, CRP-guided

Comparison: Standard

Outcome		Effects and confidence in the estimate of effects			
		PCT		CRP	
Mortality					
Standard Comparator	234 per 1000 (23.4%)*	RR 0.86 (0.77 to 0.96)	32 fewer per 1000 (53 fewer to 9 fewer)	RR 1.17 (0.81 to 1.68)	39 more per 1000 (44 fewer to 158 more)
		⊕⊕⊕⊕ High confidence in estimate based on 4501 patients (13 study)		⊕⊕⊕○ Moderate confidence in estimate due to imprecision based on 130 patients (1 study)	
Recurrence					
Standard Comparator	128 per 1000 (12.8%)*	RR 1.05 (0.89 to 1.25)	7 more per 1000 (14 fewer to 32 more)	RR 1.08 (0.22 to 5.26)	11 more per 1000 (99 fewer to 546 more)
		⊕⊕○○ Low confidence in estimate due to risk of bias and imprecision based on 2924 patients (8 study)		⊕⊕○○ Low confidence in estimate due to risk of bias and imprecision based on 130 patients (1 study)	
Antibiotic duration					
Standard Comparator		MD -2.15 (-2.80 to -1.50)		MD -2.69 (-4.70 to -0.67)	
		⊕⊕⊕⊕ High confidence in estimate based on 4501 patients (13 study)		⊕⊕⊕⊕ High confidence in estimate based on 130 patients (1 study)	

* The assumed baseline risk is provided based on the sum of events in the control/baseline group divided by the sum of patients in the control/baseline group.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

参考 PCT vs CRP 比較に関する NMA 結果

PCT ガイドと CRP ガイドの間の差は本 CQ の推奨に影響を及ぼす重要な大きさとして示されなかった

Which biomarker-guided antibiotic cessation strategies should be used in patients with sepsis

Patient or population: Critically ill adults with sepsis

Settings: Patients treated in the intensive care unit

Interventions: One of the following antibiotic discontinuation strategies: PCT-guided, CRP-guided

Comparison: Standard

Outcome		Effects and confidence in the estimate of effects			
		PCT		CRP	
Mortality					
CRP Comparator	345 per 1000 (34.5%)*	RR 0.74 (0.52 to 1.06)	90 fewer per 1000 (167 fewer to 19 more)		
		⊕⊕⊕○ Moderate confidence in estimate due to imprecision based on 154 patients (2 study)			
Recurrence					
CRP Comparator	37 per 1000 (3.7%)*	RR 0.97 (0.20 to 4.72)	1 fewer per 1000 (30 fewer to 138 more)		
		⊕⊕○○ Low confidence in estimate due to risk of bias and imprecision based on 94 patients (1 study)			
Antibiotic duration					
CRP Comparator		MD 0.54 (-1.45 to 2.52)			
		⊕⊕⊕○ Moderate confidence in estimate due to imprecision based on 94 patients (1 study)			

* The assumed baseline risk is provided based on the sum of events in the control/baseline group divided by the sum of patients in the control/baseline group.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

参考 NMA データ

D 抗菌薬期間	M 死亡率	R 再発
<p>Comparison Control:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA mean difference: 2.148(1.498,2.798) Direct mean difference: 2.175(1.516,2.833) Indirect mean difference: 1.100(-3.049,5.249)</p> <p>Inconsistency measures Difference of mean differences: 1.075(-3.126,5.275) P value: 0.616 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p>Comparison Control:CRP Evidence: mixed</p> <p>NMA mean difference: 2.685(0.666,4.704) Direct mean difference: 2.000(-1.355,5.355) Indirect mean difference: 3.075(0.547,5.603)</p> <p>Inconsistency measures Difference of mean differences: -1.075(-5.275,3.126) P value: 0.616 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p>Comparison CRP:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA mean difference: -0.537(-2.524,1.440) Direct mean difference: -0.900(-3.341,1.541) Indirect mean difference: 0.175(-3.244,3.593)</p> <p>Inconsistency measures Difference of mean differences: -1.075(-5.275,3.126) P value: 0.616 Incoherence judgment: No concerns</p>	<p>Comparison Control:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 1.161(1.040,1.295) Direct risk ratio: 1.163(1.041,1.299) Indirect risk ratio: 1.058(0.505,2.217)</p> <p>Inconsistency measures Ratio of risk ratios: 1.099(0.520,2.323) P value: 0.804 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p>Comparison Control:CRP Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 0.858(0.597,1.231) Direct risk ratio: 0.808(0.447,1.462) Indirect risk ratio: 0.888(0.563,1.403)</p> <p>Inconsistency measures Ratio of risk ratios: 0.910(0.430,1.923) P value: 0.804 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p>Comparison CRP:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 1.353(0.947,1.934) Direct risk ratio: 1.309(0.840,2.039) Indirect risk ratio: 1.439(0.787,2.630)</p> <p>Inconsistency measures Ratio of risk ratios: 0.910(0.430,1.923) P value: 0.804 Incoherence judgment: No concerns</p>	<p>Comparison Control:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 0.950(0.800,1.127) Direct risk ratio: 0.955(0.804,1.135) Indirect risk ratio: 0.117(0.005,2.755)</p> <p>Inconsistency measures Ratio of risk ratios: 8.143(0.345,192.116) P value: 0.194 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p>Comparison Control:CRP Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 0.924(0.190,4.488) Direct risk ratio: 0.323(0.035,3.027) Indirect risk ratio: 2.632(0.282,24.562)</p> <p>Inconsistency measures Ratio of risk ratios: 0.123(0.005,2.897) P value: 0.194 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p>Comparison CRP:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 1.028(0.212,4.991) Direct risk ratio: 0.363(0.039,3.364) Indirect risk ratio: 2.956(0.314,27.863)</p> <p>Inconsistency measures Ratio of risk ratios: 0.123(0.005,2.897) P value: 0.194 Incoherence judgment: No concerns</p>
整合性 Global test based on a random-effects design-by-treatment interaction model		
<p>Define clinically important size of effect: Mean difference : 2 に設定 χ^2 statistic: 0.250 (1 degrees of freedom), P value: 0.617</p>	<p>χ^2 statistic: 0.061 (1 degrees of freedom), P value: 0.804</p>	<p>χ^2 statistic: 1.691 (1 degrees of freedom), P value: 0.194</p>

疑問

CQ 2-11: 敗血症に対する抗菌薬治療において、プロカルシトニン（PCT）を指標とした治療終了を行うか？

集団	敗血症あるいは敗血症性ショックを呈する、18歳以上の成人
介入	抗菌薬治療の中止戦略として次のいずれかを使用 1. プロカルシトニン（PCT）値をガイドとした抗菌薬終了 2. C反応性蛋白（CRP）値をガイドとした抗菌薬終了(※)
比較対照	従来診療（特定のPCTおよびCRPをガイドとしない抗菌薬終了）
主要なアウトカム	死亡（短期死亡：28日,30日,入院の序列で採択）、再発、抗菌薬投与日数
セッティング	敗血症を呈した入院患者
視点	個人の視点
背景	<p>抗菌薬総使用量は、薬剤耐性菌の出現と関連しており、抗菌薬曝露歴は次の新たな敗血症のリスクになりうるということが報告されている[1,2]。近年推奨される抗菌薬の投与期間は、種々の感染症ごとに従来の教科書的な期間よりも短縮できることが示されてきているが、重症度の高い敗血症にも適用可能かは議論の余地がある。一方、敗血症の経過においてPCTやCRPの低下は死亡リスクの減少と関連していることが報告されている[3-5]。そこで、敗血症における抗菌薬中止の意思決定に際してPCT、あるいはCRPを用いることにより、患者の転帰を悪化させることなく抗菌薬日数を短縮できるか、という臨床的疑問は重要な臨床課題である。</p> <p>JSSCG2020でも同様のCQをとりあげたが、その際は、CRP値をガイドとした抗菌薬終了戦略は、比較対照（PCT値をガイドとしない群）として取り扱っていた。そこで本CQでは、効果推定値の精度を高めるべく、PCT値をガイドとした抗菌薬終了戦略、CRP値をガイドとした抗菌薬終了戦略、および標準診療（PCT・CRPのいずれもガイドとしない）の3群でネットワークメタアナリシス（NMA）を行うこととした。CRP値をガイドとした抗菌薬終了戦略の効果推定値も求めた上でCQ/Answerとして提示することも検討したが、現時点の研究エビデンスで十分な結論を出せないと判断しCQ・Answerには含めないこととした(※)。</p>

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい	敗血症における抗菌薬治療の中止基準として明確なものはない。抗菌薬曝露期間の短縮は、患者自身の薬剤耐性菌感染リスクを低下させるとともに、次の新たな敗血症のリスクを低下させるので、個人の視点から重要な治療戦略である。	

○ さまざま ○ 分からない		
-------------------	--	--

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 (PCT) <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない (CRP)	<p>本 CQ はネットワークメタアナリシス (NMA) を用いて 16 件の RCT (n=4785) を評価した。</p> <p>死亡は、16 件 (n=4785) で、PCT vs Control 13 件[6-18]、CRP vs Control 1 件[19]、PCT vs CRP 2 件[20,21]あった。</p> <p>抗菌薬投与日数は、15 件 (n=4725) で、PCT vs Control 13 件[6-18]、CRP vs Control 1 件[19]、PCT vs CRP 1 件[20]あった。</p> <p>PCT vs Control では、死亡に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて PCT 群で、RD 32 人少ない/1000 人 (95% CI 53 人少ない~9 人少ない)[エビデンスの確実性は高]であった。抗菌薬投与日数に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて PCT 群で、MD 2.15 日短い/1000 (95% CI 2.80 日短い~1.50 日短い)[エビデンスの確実性は高]であった。それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、望ましい効果は「中」と判断した。</p> <p>CRP vs Control では、死亡に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて CRP 群で、RD 39 人多い/1000 (95% CI 44 人少ない~158 人多い)[エビデンスの確実性は中]であった。抗菌薬投与日数に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて CRP 群で、MD 2.69 日短い/1000 (95% CI 4.70 日短い~0.67 日短い)[エビデンスの確実性は高]であった。それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、望ましい効果は「分からない」と判断した。</p>	

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか (PCT) <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない (CRP)	<p>再発は、RCT 10 件 (n=3148) で、PCT vs Control 8 件 [6,9,11,12,14-16,18]、CRP vs Control 1 件[19]、PCT vs CRP 1 件[20]あった。</p> <p>PCT vs Control では、再発に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて PCT 群で、RD 7 人多い/1000 (95% CI 14 人少ない~32 人多い) [エビデンスの確実性は低]であった。望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p> <p>CRP vs Control では、再発に関するネットワーク効果推定値は、</p>	

	Control 群と比べて CRP 群で、RD 11 人多い/1000 (95% CI 99 人少ない~546 人多い)[エビデンスの確実性は低]であった。95%CI が広いため、望ましくない効果は「分からない」と判断した。	
--	--	--

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 (CRP) <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 高 (PCT) <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>PCT vs Control では、PCT 群は死亡を減らし、抗菌薬投与日数を短縮させる方向であり、再発はほとんど増加させなかったことから、エビデンスの方向性は一致していると判断した。全体的なエビデンスの確実性は「重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も高いグレード」として「高」と判断した。</p> <p>CRP vs Control では、CRP 群は抗菌薬投与日数を短縮させる方向であったが、死亡、再発については 95%CI が広く方向性は明確ではなかった。エビデンスの方向性が一致していない可能性を考慮して、全体的なエビデンスの確実性は「重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も低いグレード」として「低」と判断した。</p>	

基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>敗血症の抗菌薬治療期間における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。</p> <p>一般的に、死亡や再発に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ おそらく介入が優れている ● 介入が優れている (PCT) ○ さまざま ● 分からない (CRP) 	<p>ランダム化比較試験 16 論文を用いて NMA を行った (PCT vs Control 13 論文、CRP vs Control 1 論文、PCT vs CRP 2 論文) [6-21]。</p> <p>PCT ガイドを適用すれば、抗菌薬投与日数は 7-10 日程度から約 2 割の短縮ができ (「中」程度)、死亡を減少させる (「小」程度) ことから、「中」程度の望ましい効果がある。一方、再発を増加させる望ましくない効果は「わずか」である。したがって、効果バランスは、「介入が優れている」と判断した。</p> <p>CRP ガイドを適用すれば、抗菌薬投与日数は 7-10 日程度から約 2 割の短縮ができ (「中」程度) 一方、死亡や再発は、やや増加する可能性があるが 95%CI が広く方向性が明確ではなかった。そのため、望ましい効果と望ましくない効果の程度はともに「分からない」と判断した。したがって、効果バランスは、「分からない」と判断した。</p>	
--	--	--

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照の費用対効果がよい ○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ● さまざま (PCT) ● 採用研究なし (CRP) 	<p>費用対効果に関する研究は、PCT vs Control に関する RCT 2 件であった[11,16]。</p> <p>ブラジルでの RCT では、患者 1 人当たりの総費用 (抗菌薬・PCT に係る費用) は、per-protocol 解析で、388.25 ドル/患者 (約 30%) の節約ができた (PCT 群(n = 20) : 977.40 ドル、Control 群(n = 31) : 1365.65 ドル) [11]。</p> <p>韓国での RCT では、患者 1 人当たりの抗菌薬に係る費用は、modified intention to treat (mITT)解析で 30 ドル/患者の節約 (PCT 群(n = 23) : 240.5 ドル、Control 群(n = 29) : 270.1 ドル)、per-protocol 解析で 53 ドル/患者の節約 (PCT 群(n = 11) : 206.2 ドル、Control 群(n = 26) : 258.8 ドル) ができた。この報告では、患者 1 人当たりの総費用 (累積) は、mITT 解析では PCT 群 : 11,721.0 ドル、Control 群 : 8,879.4 ドル、per-protocol 解析では PCT 群 : 10,598.6 ドル、Control 群 : 9,618.2 ドルであった[16]。これらの結果は日本での報告ではない点や、PCT の測定頻度によっても変わる可能性を加味して「さまざま」と判断した。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>通常診療で利用可能な検査である。</p>	
---	-------------------------	--

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>PCT あるいは CRP 値の測定は、患者の状態をモニタリングする日々の血液検査の一環で施行可能であることから、医療者および患者にとっての容認性は高い。抗菌薬曝露期間の短縮は、患者自身の薬剤耐性菌感染リスクを低下させるとともに、次の新たな敗血症のリスクを低下させるので、個人の視点から許容できる。</p> <p>ただし、研究間でプロトコルの遵守率にはばらつきがあったと報告されている。プロトコルの煩雑さ（連日測定か、測定結果からどう判断につなげるか）などによって容認性が変わると考えられる。診療報酬点数（2023 年 5 月現在）は、PCT：284 点、CRP：16 点である。費用負担の影響は DPC 採用病院では包括医療費に含まれるため、施設によって容認性は若干異なる。</p>	<p>日本の保険診療を加味した PCT プロトコルが専門家コンセンサスとして発表されており参考になる[22] →下記の「実施に関わる検討事項」を参照。</p>

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>PCT あるいは CRP 値の測定が院内で施行され速やかに結果が得られるかどうかについては施設間差があり、実行可能性はさまざまと考えられる。本邦において PCT や CRP を院内測定している施設の割合は不明であるが、CRP に比して PCT は十分でない想定される。院内測定を導入している場合には測定頻度を増やすことの敷居は高くない。</p>	

判断の要約：PCT 値を指標とした抗菌薬終了戦略

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

敗血症に対して、PCT を指標とした治療終了を行うことを弱く推奨する (GRADE 2A)。

正当性

PCT ガイドによって抗菌薬中止を行うことは、望ましい効果が「中」で、望ましくない効果は「わずか」であることから、効果のバランスは「介入が優れている」となり、妥当と考えられる。死亡を減らし、抗菌薬投与日数を短縮し、再発は増加させないことから、エビデンスの方向性は一致していると判断した。したがって、全体的なエビデンスの確実性は「重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も高いグレード」として「高」と判断した。以上より、PCT を指標に抗菌薬中止を行うことは正当と判断される。

サブグループに関する検討事項

PCT の測定方法について、連日測定 (少なくとも day 5-7 は連日測定)、非連日測定 (少なくとも day0-7 は非連日測定、うち 1 回は day3-5 を含む)、「PCT 0.5 $\mu\text{g/L}$ および 80%の低下」を指標として採用したプロトコールの研究群にそれぞれ限定して感度分析を行った。

PCT vs Control について、死亡は、いずれにおいても主解析と同様の結果で頑健であった。抗菌薬投与日数と再発は、PCT 連日測定の研究群、および「PCT 0.5 $\mu\text{g/L}$ および 80%の低下」を指標とした PCT プロトコールの研究群に限定しても同様の結果であったが、非連日測定の研究群では 95%CI が広がった。

実施に関わる検討事項

PCT 値の測定結果を迅速に得られるか、測定結果から抗菌薬中止の意思決定につなげるプロトコールがあるか、といった点に留意する必要がある。プロトコール作成にあたって、PCT については、海外および日本からエキスパートコンセンサスとして提案されており、参考になる[22,23]。

前者は、「PCT を 24-48 時間毎に測定し、0.5 $\mu\text{g/L}$ 未満または 80%減少した場合に抗菌薬中止する」(2018) というものである。

さらに、日本の保険診療等も加味して検討されたのが後者で、「PCT の測定は、DPC 病院では 4 回 (day0,1,3-4,5-7)、非 DPC 病院では 2 回 (day0、day3-5) とし、day5-7 に 0.5 $\mu\text{g/L}$ 未満または 80%減少した場合に抗菌薬中止する」(2022) としている。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

PCT・CRP ガイドによる抗菌薬中止について、以下の内容に関する検討が求められる。

- ・再発などの望ましくない効果に関する質の高い RCT (再発の定義、測定方法などへの配慮)
- ・より効果的なプロトコール (PCT 値の測定タイミング、判断基準など)
- ・CRP プロトコールと PCT プロトコールの比較
- ・測定費用を考慮した医療経済的効果

文献の要約

1. Micek S, Johnson MT, Reichley R, Kollef MH. An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 23];12:56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414209>
2. Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL, Epstein L, Hatfield KM, McDonald LC. Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days After a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 23];66:1004–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29136126>
3. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: Relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*. 2009;13.
4. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14.
5. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023;49:142–53.
6. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:498–505.
7. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: A randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009;13.
8. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: Results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394:221–6.
9. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375:463–74.
10. Annane D, Maxime V, Faller JP, Mezher C, Clec'h C, Martel P, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: A randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2013;3.
11. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, Dalla Valle Martino M, Dos Santos Ferreira CE, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:266–71.
12. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1102–10.
13. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaschinski U, et al. Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1266–76.
14. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-

label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819–27.

15. Liu Y, Yang W, Wei J. Guiding effect of serum procalcitonin (PCT) on the antibiotic application to patients with sepsis. *Iran J Public Health.* 2017;46:1535–9.

16. Jeon K, Suh JK, Jang EJ, Cho S, Ryu HG, Na S, et al. Procalcitonin-guided treatment on duration of antibiotic therapy and cost in septic patients (PRODA): A multi-center randomized controlled trial. *J Korean Med Sci.* 2019;34.

17. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, Panagaki A, Melachroinou N, Drakou E, et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:202–10.

18. Vishalashi SG, Gupta P, Verma PK. Serum procalcitonin as a biomarker to determine the duration of antibiotic therapy in adult patients with sepsis and septic shock in intensive care units: A prospective study. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2021;25:507–11.

19. Borges I, Borges I, Carneiro R, Bergo R, Martins L, Colosimo E, et al. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: A randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care.* 2020;24.

20. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: A randomized trial. *Crit Care Med.* 2013;41:2336–43.

21. Ali WA, Bazan NS, Elberry AA, Hussein RRS. A randomized trial to compare procalcitonin and C-reactive protein in assessing severity of sepsis and in guiding antibacterial therapy in Egyptian critically ill patients. *Ir J Med Sci.* 2021;190:1487–95.

22. Ito A, Shime N, Fujishima S, Fujitani S, Komiya K, Schuetz P. An algorithm for PCT-guided antimicrobial therapy: A consensus statement by Japanese experts. *Clin Chem Lab Med.* 2023;61:407–11.

23. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: An international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:1308–18.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

CQ2-12 敗血症に対して、比較的短期間（7日間以内）の抗菌薬治療を行うか？

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	7(8)日以内の抗菌薬治療	それ以降の抗菌薬治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

臨床的治癒率

3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	148/314 (47.1%)	157/326 (48.2%)	RR 0.95 (0.80 to 1.13)	24 fewer per 1,000 (から 96 fewer to 63 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	---	-----------	----

死亡率

6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	116/937 (12.4%)	115/944 (12.2%)	RR 1.04 (0.81 to 1.32)	5 more per 1,000 (から 23 fewer to 39 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	---	-----------	----

新たな感染症イベント

4	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	90/661 (13.6%)	70/652 (10.7%)	RR 1.24 (0.81 to 1.89)	26 more per 1,000 (から 20 fewer to 96 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-----------------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	------------------------	--	-----------	----

薬剤耐性菌の検出

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	49/127 (38.6%)	58/119 (48.7%)	RR 0.73 (0.40 to 1.34)	132 fewer per 1,000 (から 292 fewer to 166 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 最適情報量(OIS)が満たさない。
- 異質性が中等度
- 信頼区間が 1.25 を超える
- 信頼区間が 0.75 と 1.25 の両方を超える

疑問

CQ2-12 敗血症に対して、比較的短期間（7日間以内）の抗菌薬治療を行うか？	
集団	18歳以上の成人で、敗血症あるいは敗血症性ショックを呈する、あるいは集中治療を要する、感染症
介入	7日間以内の短期間抗菌薬治療
比較対照	7日間を超える長期間抗菌薬治療
主要なアウトカム	死亡率、臨床的治癒、新たなイベント、薬剤耐性菌の検出
セッティング	ICU患者を含む入院患者
視点	個人の視点
背景	抗菌薬治療期間は、標的臓器および原因微生物ごとに決まっているが、必ずしも科学的根拠は十分ではなく敗血症に対する治療期間も明確ではない。一方、抗菌薬治療に伴う害として、投与期間が長いほど常在菌叢の中で耐性菌や <i>Clostridioides difficile</i> 、真菌が定着・増殖するリスクが高まり、次の新たな敗血症のリスクになりうる。そこで、患者の転帰を悪化させることなく、抗菌薬投与期間を短縮できるか、という臨床的疑問は重要な臨床課題である。

評価

基準 1. 問題		
この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	肺炎等の各種感染症における抗菌薬の治療期間について、短期間治療は長期間治療と比較して死亡率や臨床的治癒率に差がないとする報告が増えてきており [1] [2] 敗血症においても同様の検討を行うことは、重要な治療戦略である。	Antimicrobial Resistance (AMR) 対策や医療経済に貢献のある重要な治療戦略でもある。
基準 2. 望ましい効果		
予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	※備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい ● 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	6件のRCT (n=1881) を評価した。[3] [4] [5] [6] [7] [8] 薬剤耐性菌の検出は、1000人あたり131人減少 (95%CI: 292人減少~166人増加) であった。 したがって、望ましい効果は「中」と判断した。	

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	※備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	6 件の RCT (n=1881) を評価した。[3] [4] [5] [6] [7] [8] 臨床的治癒は 1000 人あたり 24 人減少 (95%CI: 96 人減少~63 人増加)、死亡は 1000 人あたり 5 人増加 (95%CI: 23 人減少~39 人増加)、新たな感染イベントは 1000 人あたり 26 人の増加 (95%CI:20 人の減少~95 人増加)であった。 それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として 1000 人あたり 65 人の増加(95%CI:70 人減少~200 人増加)であった。したがって、望ましくない効果は「小さい」と判断した。	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	※備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Possible net benefit であり、対応する確実性は low である。 そして、その net effect に重要なアウトカムは「薬剤耐性菌の検出」であり、精確性以外の確実性は high である。したがって、net effect の確実性は low である。 また、薬剤耐性菌の検出の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性)は、low からダウングレードをせず low とした。	

基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	抗菌薬治療期間における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムや臨床的治癒率、新たなイベント率、薬剤耐性菌の検出に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。	

基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	※備考
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）は、有益効果として 1000 人あたり 66 人の増加(95%CI:200 人の減少～332 人増加)であった。</p> <p>したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>費用対効果が述べられている文献はなかった。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>抗菌薬使用、それに伴う医療者の介入が主な資源利用となる。抗菌薬のコストは 2013 年度以降の抗菌薬の薬剤料は減少傾向 [9] となっており、短期間の抗菌薬投与となればよりコストの低下は見込めるため『無視できるほどの増加や減少』とする。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい	<p>抗菌薬の治療期間を 1 週間を超えるものから 1 週間以内に短縮するという介入は、患者の状態をモニタリングした状況において施行は可能であり、医療者の仕事量および患者侵襲を減らすことか</p>	

<input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>ら医療者および患者にとっての容認性は高い。介入に伴う広域抗菌薬投与量の変化、及びこれに伴うコストへの影響は評価できていないが、個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からは問題なく許容できる。</p> <p>また、抗菌薬の短期間治療により医療施設における AMR 対策につながり、結果的に敗血症患者自身の薬剤耐性菌感染リスクを低下させるのであれば、患者・家族の個人の視点からも許容できる。ただし、敗血症の死亡率や治癒率、再発率を悪化させることがないことが前提となる。</p>	
---	--	--

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>介入は抗菌薬の治療期間短縮であり多くの医療施設において問題なく実行可能である。</p>	

判断の要約

問題	判断							
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない	
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない	
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない	
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし	
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし				
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない	
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし	

	判断						
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨 ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨 ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付き の推奨 ○	当該介入の 条件付きの推奨 ●	当該介入の 強い推奨 ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

結論

推奨

敗血症に対して、比較的短期間（7日間以内）の抗菌薬治療を行うことを弱く推奨する（GRADE 2C）。

正当性

望ましい効果と望ましくない効果はともに差がないことから、抗菌薬治療期間を7日間以内とすることは妥当と考えられる。ただし、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）の精確性分類は Possible net benefit であり、対応する確実性は low である。そして、その net effect に重要なアウトカムは「薬剤耐性菌の検出」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は low であり、エビデンスが不足していると考えられる。また、敗血症の原因となる各感染症のうち研究データがあるのは肺炎と腹腔内感染症と菌血症に限られており、エビデンスが不足している。一方で効果のバランスは介入がおそらく優れている。これらより、当該介入の条件付き推奨とした。

サブグループに関する検討事項

肺炎、腹腔内感染症、菌血症においてサブグループ解析も行ったが、エビデンスが不足しており今後の更なる研究が待たれる。

実施に関わる検討事項

敗血症または集中治療を要する状況に特化したエビデンスがあるのは、肺炎と腹腔内感染症と菌血症に限られている。CQ 設定時に対象としていた尿路感染症、胆管炎に関するエビデンスは不足している。また、長期投与が必要な感染症（心内膜炎、化膿性脊椎炎）は本 CQ の対象ではない。実際、敗血症または集中治療を要する状況に特化したエビデンスがない領域では、各種一般感染症に対する抗菌薬治療期間を参考にする必要があり、敗血症に対して短期間治療とする場合はこれらの条件を考慮して実施した上で、再発/再燃リスクに注意する必要がある。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められる。

- ・敗血症または集中治療を要する感染症を対象とした、抗菌薬投与日数に関する質の高い RCT
- ・抗菌薬治療期間と、薬剤耐性菌の検出率や新たなイベント率（短期間治療による再発率の増加、長期間治療による薬剤耐性菌検出率の増加に伴う新たな二次感染の増加）の関係性の検証

文献の要約

- 1) Rachael A Lee.et al. Short-course antibiotics for common infections: what do we know and where do we go from here? *Clinical microbiology and Infection* (2023)29(2):150-159
- 2) Simone Bastrup Israelsen.et al. Short-course antibiotic therapy for hospitalized patients with early clinical response in community-acquired pneumonia: a multicentre cohort study *Clinical microbiology and Infection* (2023)29(1):54-60
- 3) Molina, J.et al. Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales: a randomized, controlled trial *Clinical microbiology and infection* (2022)28:550-557
- 4) Yahav, D.et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: a Noninferiority Randomized Controlled Trial *Clinical infectious diseases* (2019)69:1091-1098
- 5) Philippe Montravers.et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial *Intensive Care Med* (2018)44:300-310
- 6) Marin H Kollef.et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia *Critical Care* (2012)16:R218
- 7) Gilles Capellier.et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment *Plos One* (2012)7:e41290
- 8) Jean Chastre.et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial *JAMA* (2003)290:2588-2598
- 9) 抗菌薬・抗真菌薬の薬剤料の推移等について、令和元年厚生労働省保険局調査課調べ
https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/database/zenpan/dl/cyouzai_doukou_topics_r1_05-1.pdf

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成