

JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2017 —敗血症およびカテーテル関連血流感染症—

一般社団法人日本感染症学会，公益社団法人日本化学療法学会
JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会
敗血症ワーキンググループ

荒川創一^{1*}，笠井正志²⁾，河合 伸³⁾，坂田 宏⁴⁾，真弓俊彦⁵⁾

所属

1. 三田市民病院泌尿器科
2. 兵庫県立こども病院感染症科
3. 杏林大学医学部総合医療学
4. 旭川厚生病院小児科
5. 産業医科大学医学部救急医学

*委員長

目 次

I. 緒言	12
II. 敗血症	
A) 成人患者	14
Executive summary	14
1. 解説	16
疫学的背景：感染臓器	
疫学的背景：原因微生物	
治療選択上の留意点	
2. Empiric therapy	18
3. Definitive therapy	19
B) 小児患者（乳児以降，免疫状態正常）：市中発症	19
Executive summary	19
1. 解説	19
疾患の特徴と分類	
原因微生物の種類と頻度	
抗菌薬療法の原則	
2. Empiric therapy	21
3. Definitive therapy	21

C) 小児患者：院内発症（新生児除く）	21
Executive summary	21
1. 解説	22
2. Empiric therapy	22
3. Definitive therapy	23
D) 新生児敗血症	23
Executive summary	23
1. 解説	23
疾患の特徴と分類	
原因微生物の種類と頻度	
抗菌薬療法の原則	
2. Empiric therapy	25
3. Definitive therapy	25
III. カテーテル関連血流感染症	
A) 成人カテーテル関連血流感染症	25
Executive summary	25
1. 解説	25
臨床症状	
診断	
原因菌	
発生要因	
治療の原則	
2. Empiric therapy	27
3. Definitive therapy	28
B) 小児カテーテル関連血流感染症	32
Executive summary	32
1. 解説	32
疾患の特徴と分類	
原因微生物の種類と頻度	
抗菌薬療法の原則	
2. Empiric therapy	33
3. Definitive therapy	33
IV. 参考文献	34
V. 付表	44

I. 緒言

敗血症は、あらゆる感染症の中でも最も重篤な病態に属するもののひとつである。細菌感染症治療の原点ともいふべきその治療体系構築には、感染症学・化学療法学の叡智を集学しなければならない。近年さまざまな抗菌薬耐性菌の出現により細菌感染症はその治療方針を柔軟に転換していくことが求められているが、敗血症領域においても例外ではない。MRSA や ESBL 産生菌などを含め、耐性菌の関与を念頭において対処する必要もある。耐性菌は院内感染にとどまらず市中感染において日常的に認められるようになってきている。

敗血症は、一般に原発の感染部位があり、その重症化した病態を指す場合がその定義でもある。一方で血管内留置カテーテルが要因となって起こる狭義の血流感染症は臨床的によく遭遇するところで、敗血症の項で取り上げるには病態に乖離があるが、便宜上本項に包含させる。前者では原発感染巣を検索し、その感染部位や病態に応じた治療を施すのが原則であるが、本ガイドラインでは原発巣が不明あるいは不明確な時点での敗血症に対する初期抗菌薬治療に特化して、empiric therapy としての抗菌薬化学療法を記述する。カテーテル関連血流感染症においては、原因菌が同定された際の definitive therapy についても具体的に解説する。

2012 年発刊の JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011、さらに 2014 年に刊行された改訂版 JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014 では、それらの第 1 章に敗血症が位置付けられている。2017 年度中には再改訂版 JAID/JSC 感染症治療ガイドの編集が予定されている。ここではそのガイドの行間を補充し解説するために、ガイドラインとして構成することとした。ポケット版としての上記ガイドの記述背景とエビデンスとが十分に理解されることによって、実地医療者にとってこのガイドラインが実際の抗菌薬適正使用のさらなる一助となれば幸いである。昨今のガイドラインは Minds の規定に則った手法による記載が一般化されつつあり、本ガイドラインも本来であればそれに従うのが理想である。しかし、時間的制約等がある中でその方式にこだわることにより、成書としての発刊が遅れ実地臨床に資するタイミングが徒に遅れることを避けるために、今回は必ずしもそれには従い得ていない。このガイドラインは、日本感染症学会・日本化学療法学会ホームページにてドラフトを公表しパブリックコメントを広く聴取し、妥当な指摘には可及的に対応し書き改めて、本稿に至ったものである。委員が立脚した最大のポイントは、敗血症治療に直面した医師・薬剤師等が、具体的にどの抗菌薬を選択すべきかを明確に示し、臨床現場での治療学に直結させるという点である。Clinical Question 等が併記されていない不完全な側面は、次の委員会での改訂作業に委ねることを前提として、このガイドラインを実地に役立てていただきたい。

本ガイドラインは、上述の観点および今後新しい耐性菌の出現や蔓延が考えられること、新規抗菌薬開発の情報を盛り込む必要性などから、数年ごとに逐次改訂をしていく予定である。

なお、本邦における敗血症診療ガイドラインは直近で、日本集中治療医学会・日本救急医学会による「日本版敗血症診療ガイドライン 2016」¹⁾、国際的なガイドラインとしては、Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016²⁾ が公表されているが、これらのガイドラインは、幅広く敗血症診療全体について記述されており、綿密なガイドライン作成手法に則ったゴールデンスタンダードとしての極めて豊富な内容からなる。ただ、抗菌薬治療に特化されたものではなく、具体的な抗菌薬名への言及は割愛されている。それに対して、ここにまとめたガイドラインは、抗菌薬化学療法のしかも empiric therapy 選択薬を主体とした内容であり（カテーテル関連血流感染に関しては definitive therapy に言及）、上記の両ガイドライン¹⁾²⁾ を十分に理解されていることを前提としている。すなわち、ショックや多臓器不全といった救命的対応を要する敗血症病態において、治療の一端を担う抗菌薬選択がよりの確に行われることをサポートするのがこの JAID/JSC 敗血症ガイドラインの位置づけである。

もっとも重要な点は、敗血症という致命的臓器不全に対しては、抗菌薬化学療法を可及的早期（具体的には 1 時間以内）から開始することは単なる必要条件の一つであり、敗血症診療においては感染源コントロールおよび気道/呼吸/循環に始まる集中治療管理が、救命の観点から必須ということで、それを前提に治療に当たることを忘れてはならない。

1. 推奨度グレード，文献のエビデンスレベルに関する記載

推奨度		エビデンスレベル	
A	強く推奨する	I	ランダム化比較試験
B	一般的な推奨	II	非ランダム化比較試験
C	総合的判断で施行	III	症例報告
		IV	専門家の意見

2. 第一選択薬，第二選択薬の定義について

第一選択薬	最初に使用を推奨する薬剤
第二選択薬	アレルギーや臓器障害，ローカルファクターなどの理由により第一選択薬が使用できない場合の薬剤

3. p. 44～45 に新生児投与量一覧を示す.

4. †印は日本における保険適応外（感染症名，投与量，菌種を含む）を示す.

II. 敗血症

A) 成人患者

—Executive summary—

1) 定義・診断のサマリー

- 敗血症の定義：感染に対する生体反応の調節不全で、生命を脅かす臓器障害が生じた状態。
- 敗血症では、ショックや臓器不全を伴うことから、全身状態の管理（A：気道の確保，B：呼吸状態の安定化，C：循環：ショックからの離脱，循環の安定化）を行いながら，感染症治療を行う（AI）。
- 敗血症は従来，表1のように定義されてきたが，2016年に新たな定義と診断基準（表2，図1）が提唱された。

表1 2001年の敗血症の定義，基準

以下のいくつか認められるか，疑われる感染
<p>全身項目</p> <p>発熱 (>38.3℃)</p> <p>低体温 (中枢温<36℃)</p> <p>心拍数>90/min または>年齢の健常値+2SD 標準偏差</p> <p>頻呼吸</p> <p>意識レベルの変調</p> <p>著明な浮腫 または 輸液過剰 (24時間で>20 mL/kg)</p> <p>糖尿病のない患者での高血糖 (血漿血糖>140 mg/dL)</p> <p>炎症指標</p> <p>白血球増加 (>12,000 /μL)</p> <p>白血球減少 (<4,000 /μL)</p> <p>白血球数が正常で10%を超える幼稚白血球を伴う</p> <p>血漿CRP>健常値+2SD</p> <p>血漿プロカルシトニン>健常値+2SD</p> <p>血行動態指標</p> <p>血圧低下 (SBP<90 mmHg, MAP<70 mmHg, 成人でSBPが40 mmHgを超えて低下, またはその年齢での基準値-2SDを超えて低下)</p> <p>臓器機能障害指標</p> <p>低酸素血症 (PaO₂/FIO₂<300)</p> <p>急性乏尿 (十分な輸液負荷にもかかわらず2時間以上尿量<0.5 mL/kg/hr)</p> <p>クレアチニン上昇>0.5 mg/dL</p> <p>凝固異常 (INR>1.5 または aPTT>60 秒)</p> <p>イレウス (腸蠕動音の消失)</p> <p>血小板減少 (血小板数<100,000 /μL)</p> <p>高ビリルビン血症 (血漿総ビリルビン>4 mg/dL)</p> <p>組織還流指標</p> <p>高乳酸血症 (>1 mmol/L)</p> <p>毛細血管再充満時間遅延または斑紋形成</p>
<p>SD：標準偏差，CRP：C-reactive protein，SBP：収縮期血圧，MAP：平均血圧，INR：international normalized ratio，aPTT：activated partial thromboplastin</p> <p>小児の敗血症の診断基準：炎症の症状や所見+高/低体温（直腸温>38.5℃または<35℃），頻脈（低体温では認められないことあり）+少なくとも以下の1つ以上の臓器機能障害を示す徴候（意識の変調，低酸素，乳酸値の上昇，速脈）</p> <p>(Levy MM, Fink MP, Marshall JC, <i>et al.</i> 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250-6.³⁾より引用)</p>

表 2. 2016 年の敗血症の定義, 基準 (Sepsis-3)

2016年に表2-1~3の敗血症に関する新たな定義や診断基準が提唱された。しかし、これらの有用性に関する研究報告は現時点ではほとんどない。

表 2-1 敗血症の定義 (Sepsis-3)

感染に対する生体反応の調節不全で、生命を脅かす臓器障害が生じた状態

表 2-2 敗血症の診断 (Sepsis-3)

ICUでは感染症によってSOFAスコア(表3)で2点以上上昇した場合

ICU以外では、感染症によってqSOFAで2項目以上認められた場合に敗血症を疑い、臓器障害をSOFAで確認する(図1)

qSOFAスコア

- ・呼吸数 ≥ 22 回/分
- ・収縮期血圧 ≤ 100 mmHg
- ・意識状態の変調

表 2-3 敗血症性ショックの診断 (以下の全てを満たす場合)

- ・適切な初期輸液後
- ・平均血圧 65 mmHg 以上を維持するために昇圧薬が必要な低血圧
- ・血清乳酸値 > 2 mmol/L

(Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016 ; 315 : 801-10.)

※文献4)より和訳改変

表 3 SOFA スコア

Sepsis-related Organ Failure Assessment → Sequential Organ Failure Assessment

	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	≥ 400	< 400	< 300	< 200 +呼吸補助	< 100 +呼吸補助
血小板数 [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
T.Bil [mg/dL]	< 1.2	1.2 ~ 1.9	2.0 ~ 5.9	6.0 ~ 11.9	> 12.0
血圧低下	平均動脈圧 ≥ 70 mmHg	平均動脈圧 < 70 mmHg	DOA $< 5\gamma$ or DOB (投与量を問わない)	DOA $> 5.1-15\gamma$ or $\leq 0.1\gamma$ or NAD $\leq 0.1\gamma$	DOA $> 15\gamma$ or AD $> 0.1\gamma$ or NAD $> 0.1\gamma$
GCS	15	13 ~ 14	10 ~ 12	6 ~ 9	< 6
Cre [mg/dL] 尿量	< 1.2	1.2 ~ 1.9	2.0 ~ 3.4	3.5 ~ 4.9 or $< 500\text{mL}/\text{日}$	> 5.0 or $< 200\text{mL}/\text{日}$

PaO₂/FiO₂: 動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度, DOA: ドパミン, DOB: ドブタミン, AD: アドレナリン, NAD: ノルアドレナリン, カテコラミンは1時間以上投与した投与量. GCS: Glasgow coma scale

※文献4)より和訳改変

2) 治療のサマリー: 市中発症

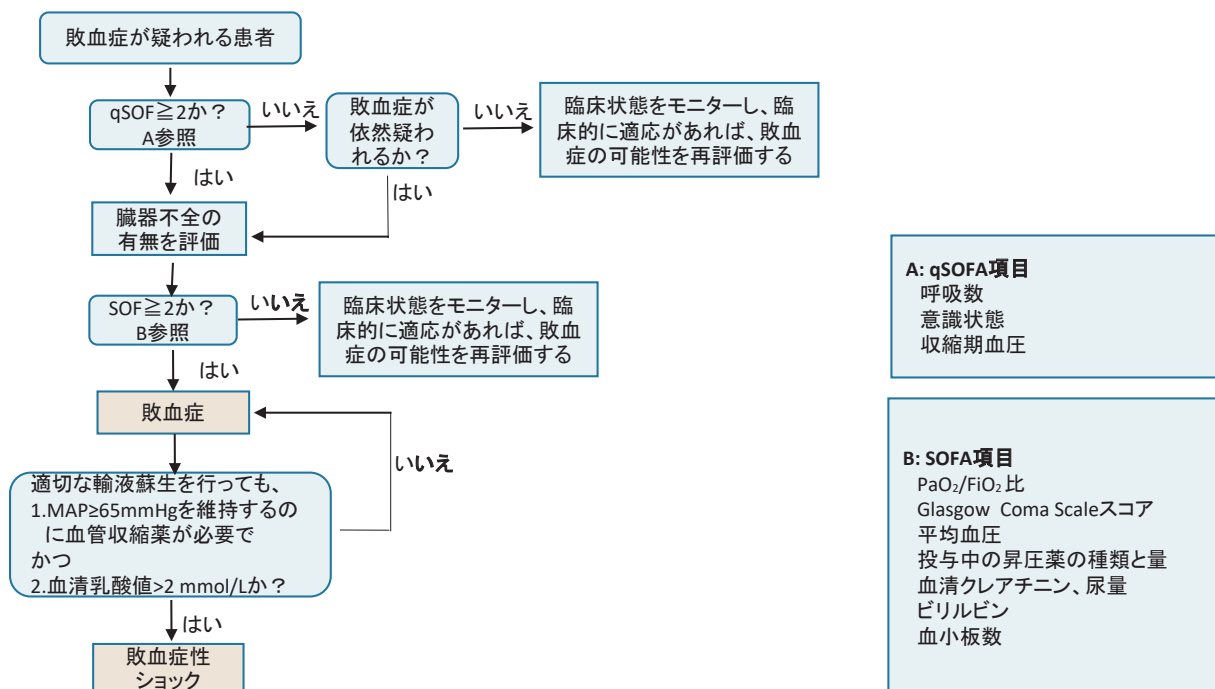
- 敗血症の病態診断がなされたら、1時間以内に Empiric therapy としての抗菌化学療法を開始するよう最大限努力すること。
- 市中発症敗血症(あるいはその疑い)の重症病態を示す患者においては、*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*などを原因微生物として想定し、第3世代のセファロスポリン系薬等にて治療を開始する(AII)。
- i) 過去にESBL産生菌の検出歴がある, ii) 最近の抗菌薬の使用歴(特にβ-ラクタム系抗菌薬), iii) 慢性呼吸器疾患、肝臓疾患などの既存の臓器疾患がある, iv) 侵襲的泌尿器科処置の既往がある, v) 長期療養型施設入所者、等の病歴を有する患者はESBL産生菌感染症の高リスク群であり、カルバペネム系薬を用いる(BII)。
- S. pneumoniae*による感染症を考慮する患者では、患者背景からβ-ラクタム系薬低感受性菌による感染症が疑われる場合には、VCMの併用を考慮する(AII)。

3) 治療のサマリー: 院内発症, もしくは市中発症医療関連感染

- 緑膿菌を含むグラム陰性桿菌, およびMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)等の多剤耐性グラム陽性球菌を原因微生物として想定し、抗緑膿菌作用のあるβ-ラクタム系薬に抗MRSA薬の併用を考慮する(AII)。

平成30年1月20日

図1 敗血症診断のアルゴリズム



Sequential [sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score は感染前の臓器不全の有無が不明の場合は、0とする。qSOFA：quick SOFA, MAP：平均血圧

※文献4) より和訳改変

- 医療機関によって感染症の原因微生物の抗菌薬に対する感受性の傾向が異なるため、当該施設のアンチバイオグラムを検討して治療薬を選択する (AIV)。
- 重症もしくは好中球減少・細胞性免疫不全等の免疫不全を有する患者では、*Candida* による感染症のリスクが高い。このような場合には抗真菌薬の併用も検討する (CII)。

1. 解説

【疫学的背景：感染臓器】

敗血症の原因となる感染症の臓器・系統毎の分布は、肺 (35%)、腹部 (21%)、尿路 (13%)、皮膚軟部組織 (7%)、その他 (8%)、フォーカス不明 (16%) との報告がある⁵⁾。日本救急医学会での Sepsis Registry 調査では、呼吸器 (436 例, 39.5%)、腹腔内 (268 例, 24.3%)、尿路 (160 例, 14.5%)、皮膚軟部組織 (110 例, 10.0%) の順であった⁶⁾。

【疫学的背景：原因微生物】

敗血症の原因微生物の傾向は患者背景によって異なる。一般に市中感染の成人敗血症の原因微生物では、大腸菌・肺炎球菌・黄色ブドウ球菌の順に頻度が高い⁷⁾。しかし同じ市中感染でも長期療養型施設入所中患者の敗血症では原因微生物が異なる。具体的にはグラム陰性桿菌では大腸菌、プロテウスなどの腸内細菌科グラム陰性桿菌のみならず、緑膿菌も原因となる。また通常の市中感染と同様に黄色ブドウ球菌の検出頻度は高いが、そのうち 1/3 を MRSA が占めるとの報告がある⁸⁾。長期療養型施設入所者は医療に曝露している頻度が高く、その結果発症する感染症も医療関連感染症の性質を帯びていることが原因として考えられる。

日本集中治療学会の Sepsis Registry 調査で、本邦の医療機関の集中治療室に入室した敗血症患者を疫学的に検討している。本研究では内科領域より 66 例、外科領域より 58 例、救急領域より 142 例 (うち外傷 3 例を含む) が登録されているが、これによれば原因微生物として頻度の高いものは MRSA (22.0%)、*E. coli* (14.0%)、*Klebsiella pneumoniae* (11.8%)、MSSA (9.7%)、*Pseudomonas aeruginosa* (9.2%)、*Enterobacter* 属 (7.4%)、*S. pneumoniae* (6.0%) の順であった⁹⁾。

医療機関における血液培養の結果の動向を見ることで、菌血症レベルでの原因微生物をある程度推測することが

可能である。本邦の公的サーベイランスシステムである厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業の2011年度検査部門 JANIS（一般向け）年報によれば、血液培養で検出頻度の高い菌は順に *S. aureus* 14.7%, *E. coli* 13.2%, *Staphylococcus epidermidis* 11.3%, Coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) 9.5%, *K. pneumoniae* 6.0%, *Enterococcus faecalis* 3.4%, *P. aeruginosa* 3.4%である¹⁰⁾。

日本救急医学会 Sepsis Registry 調査では、624例の血液から314株が検出され、グラム陽性球菌147株、グラム陰性桿菌140株とほぼ同数で、検出菌は *E. coli* が最も多く全体の14.0%を占め、次に *S. aureus* 9.9% (MSSA 6.4%, MRSA 3.5%), *K. pneumoniae* 8.6%, *S. pneumoniae* 4.5%, *P. aeruginosa* 3.8%, *Bacteroides* 属 3.2%の順であった¹¹⁾。

菌血症と敗血症とは自ずとその定義は異なり、前者は単に血液培養陽性となっている感染症（あるいはその疑い）の一形態を指し、後者は血液培養陽陰性に関わらない重症感染症病態を指している。留意すべきは、近年、菌血症の概念が変化してきていることである。ここでは敗血症における抗菌化学療法を解説することが目的であるが、その前提として、血液培養陽性の状態（＝菌血症）について、その考え方の変遷を振り返る。すなわち、菌血症も、1) 市中発症、2) 市中発症医療関連、3) 院内発症の三つの概念に整理され、それぞれに違った特徴があることが分かってきた。Friedman らの2002年の報告¹²⁾では、医療関連菌血症を、1) 過去30日以内の在宅経静脈治療、創傷処置、経腸栄養、在宅看護、2) 過去30日以内の血液透析または静脈注射による化学療法、3) 過去90日以内に2日以上急性期病院への入院歴、4) 長期療養施設に入所、のいずれかに該当するものと定義し、市中発症菌血症を「入院時もしくは入院から48時間以内に採取された血液培養陽性例で医療関連感染の定義を満たさないもの」、院内発症菌血症を「入院から48時間以降（ただし長期療養型施設からの転院例では入院時以降）に採取された血液培養陽性例」、市中発症医療関連菌血症を「入院時若しくは入院から48時間以内に採取された血液培養陽性例で医療関連感染の定義を満たすもの」としている。

この結果、医療関連菌血症例では血管内カテーテル挿入例が多く、*S. aureus* が原因微生物として多いことや、市中発症医療関連菌血症例でも院内発症菌血症と同程度に MRSA が原因微生物として多いことなどが判明してきている。まとめれば、市中発症医療関連菌血症例では、院内発症菌血症と同様の原因微生物の分布や耐性傾向がある。敗血症の重症例には同時に菌血症をきたしている場合が多いため、敗血症の empiric therapy 選択のうえでもこのことを考慮する必要がある。

【治療選択上の留意点】

①市中発症敗血症

定義：入院前もしくは入院から48時間以内に発症した敗血症で医療関連感染の定義を満たさない場合とする。

※医療関連感染（再掲）：1) 過去30日以内の在宅経静脈治療、創傷処置、経腸栄養、在宅看護、2) 過去30日以内の血液透析または静脈注射による化学療法、3) 過去90日以内に2日以上急性期病院への入院歴、4) 長期療養施設に在住、のいずれかに該当するもの。

市中発症敗血症（あるいはその疑い）患者においては、*E. coli*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* を原因微生物として想定する。第3世代のセファロスポリン系薬等を選択して治療を開始する（A II）¹¹⁾。

市中感染においても、患者の背景によっては抗菌薬耐性菌の関与を想定する必要がある。近年、Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌による感染症が市中でも問題となっている。ESBL 産生菌による感染のハイリスク状態として、1) 過去に ESBL 産生菌の検出歴がある、2) 最近の抗菌薬（特に β -ラクタム系薬）の使用歴、3) 慢性呼吸器疾患、肝臓疾患などの既存の臓器疾患がある、4) 侵襲的泌尿器科処置の既往がある、5) 長期療養型施設入所者、等があげられている¹¹⁾。このような場合に ESBL 産生菌による感染も考慮した治療を選択する（B II）。

また、*S. pneumoniae* による感染症を考慮する場合、地域・医療機関によっては β -ラクタム系薬剤低感受性の *S. pneumoniae* による感染症を考慮すべきである。これは例えば髄膜炎の場合などに特に問題となる。この場合、VCM の併用を考慮する（A II）¹²⁾。

②院内発症、もしくは市中発症医療関連感染

定義：院内発症敗血症を「入院から48時間以降に発症した敗血症」とし、市中発症医療関連敗血症を「入院前もしくは入院から48時間以内に発症した医療関連感染の敗血症」と定義する。

この場合、まずはグラム陰性桿菌なかでも緑膿菌と、MRSA 等の多剤耐性のグラム陽性球菌を原因微生物として想定する。Empiric therapy としては抗緑膿菌作用のある β -ラクタム系薬剤に抗 MRSA 薬の併用を考慮する（A II）。特に人工透析中の患者、外来での静脈カテーテル留置例では MRSA による菌血症のリスクが高いため、VCM の併用を考慮する（A II）。

最も重要な点は、医療機関によって感染症の原因微生物の傾向が異なることである。具体的には緑膿菌などのグ

ラム陰性桿菌は施設によって抗菌薬に対する感受性の傾向が著しく異なる。よって、当該施設のアンチバイオグラムを検討して治療薬を選択していく（AIV）¹²⁾。

SOFA スコア上重症もしくは好中球減少・細胞性免疫不全等の免疫不全を有する患者では、*Candida* による感染症のリスクが高い。このような場合には抗真菌薬の併用も検討する（CII）¹³⁾。

2. Empiric therapy

(1) 市中発症

第一選択

- ・一般的な推奨
 - CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1~2 回
 - CTX 点滴静注 1 回 2g・1 日 3 回+
 - TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3~4 回+
- ・ESBL 産生菌感染症の高リスク群

1) 過去に ESBL 産生菌の検出歴がある, 2) 最近の抗菌薬 (特に β -ラクタム系薬) の使用歴がある, 3) 慢性呼吸器疾患, 肝臓疾患などの既存の臓器疾患がある, 4) 侵襲的泌尿器科処置の既往がある, 5) 長期療養型施設入所者, などでは, カルバペネム系薬を用いる.

- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
- IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5g・1 日 4 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5~1g・1 日 3 回
- PAPM/BP 点滴静注 1 回 1g・1 日 2 回
- BIPM 点滴静注 1 回 0.3g・1 日 4 回
- ・ β -ラクタム系薬剤低感受性 *S. pneumoniae* の検出頻度が高い地域の場合
 - 上記のいずれかに VCM 点滴静注 1 回 1g (または 15mg/kg)・1 日 2 回を追加^{注)}

第二選択

- ・ β -ラクタム系薬にアレルギーがある場合
 - VCM 点滴静注 1 回 1g (または 15mg/kg)・1 日 2 回^{注)}
 - + 下記のいずれか
 - PZFX 点滴静注 1 回 1,000mg・1 日 2 回
 - CPFX 点滴静注 1 回 400mg・1 日 3 回
 - LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

注：グリコペプチド系薬の投与にあたっては必ず therapeutic drug monitoring (TDM) を実施する。

(2) 院内発症, もしくは市中発症医療関連感染

第一選択

・抗緑膿菌作用のある下記の β -ラクタム系薬のなかで, 当該施設における *P. aeruginosa* などのブドウ糖非発酵菌, および *E. coli* などの腸内細菌 (ESBL 産生菌の場合がある) に対するアンチバイオグラムを検討し, 感受性が保たれている薬剤を選択.

- CFPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3~4 回
- CZOP 点滴静注 1 回 1g・1 日 3~4 回
- CAZ 点滴静注 1 回 1g・1 日 3~4 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3~4 回+
- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
- IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5g・1 日 4 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5~1g・1 日 3 回
- BIPM 点滴静注 1 回 0.3g・1 日 4 回

上記のいずれか+下記のいずれか (MRSA が否定できない場合)

- VCM 点滴静注 1 回 1g (または 15mg/kg)・1 日 2 回^{注)}
- TEIC 点滴静注初日 1 回 400mg・1 日 2 回, 2 日目以降 400mg・1 日 1 回^{注)}
- ABK 点滴静注 1 回 200mg・1 日 1 回

重症時、もしくは患者が好中球減少・細胞性免疫障害などの免疫不全状態にある場合 *Candida* による感染を考慮し、下記のいずれかの併用を検討する。

- MCFG 点滴静注 1 回 100mg・1 日 1 回
- CPFPG 点滴静注 初日 1 回 70mg・1 日 1 回、2 日目以降 1 回 50mg・1 日 1 回
- L-AMB 点滴静注 1 回 2.5～5.0mg/kg・1 日 1 回

第二選択

- ・β-ラクタム系薬にアレルギーがある場合
 - PZFX 点滴静注 1 回 1,000mg・1 日 2 回
 - CPFPG 点滴静注 1 回 400mg・1 日 3 回
 - LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

上記のいずれか+下記のいずれか (MRSA が否定できない場合)

- VCM 点滴静注 1 回 1g (または 15mg/kg)・1 日 2 回^{注)}
- TEIC 点滴静注 初日 1 回 400mg・1 日 2 回、2 日目以降 400mg・1 日 1 回^{注)}
- ABK 点滴静注 1 回 200mg・1 日 1 回

重症時、もしくは患者が好中球減少・細胞性免疫障害などの免疫不全状態にある場合 *Candida* による感染を考慮し、下記のいずれかの併用を検討する。

- MCFG 点滴静注 1 回 100mg・1 日 1 回
- CPFPG 点滴静注 初日 1 回 70mg・1 日 1 回、2 日目以降 1 回 50mg・1 日 1 回
- L-AMB 点滴静注 1 回 2.5～5.0mg/kg・1 日 1 回

注：グリコペプチド系薬の投与にあたっては必ず TDM を実施する。

3. Definitive therapy

原発巣、原因菌が判明すれば、その感染臓器に移行性が良く、安価、臨床的に効果が高いと証明されている抗菌薬に変更する (de-escalation)。各ガイドライン参照。

DAP は敗血症に適応があるが、適応菌種が MRSA のみであり、MRSA による敗血症で肺炎がない場合には選択してもよい。成人には 6mg/kg・1 日 1 回を 24 時間ごとに緩徐に静注または 30 分かけて点滴静注する。

B) 小児患者 (乳児以降、免疫状態正常)：市中発症

—Executive summary—

- 最近の本邦における生後 4 カ月以降の市中発症の敗血症の原因菌は *S.pneumoniae*, *E.coli*, 生後 4 カ月未満では *Streptococcus agalactiae* が多い (A II)。
- ショックなど重篤な状態を呈している患者では、ショックの対応を最優先として、培養検体採取後可能な限り早期に適正な抗菌薬投与を行う (A I)。
- 生後 1 カ月未満、全身状態が不良な生後 1～3 カ月の児、白血球数 5,000/μL 以下か 15,000/μL 以上の児には、入院を前提として非経口で抗菌薬を投与する (A II)。
- Empiric therapy には CTX または CTRX を使い、*S.aureus* による感染症の頻度が高い地域では VCM を加える (A II)。
- 抗菌薬の投与期間は短期間 (5～7 日間) と長期間 (7～21 日間) を比較検討すると有意差が認められていない (A II)。

1. 解説

【疾患の特徴と分類】

小児において、SIRS の概念に基づいて診断基準が公表されたのは成人より約 10 年以上遅れた 2005 年である¹⁴⁾。この診断基準に沿った報告は現在でもそれほど多くはない。そのため、この章での敗血症の定義はかつての「細菌 (真菌) による持続的あるいは間欠的な菌血症を伴い、放置すれば生命予後にもかかわるほど重篤な症状を呈する感染症もしくは細菌 (真菌) による SIRS」および「菌血症としては把握できないが臨床的に敗血症の定義を満たす病態」とした¹⁵⁾¹⁶⁾。年齢分布は、1 歳未満から 1 歳に多く、年齢が進むにつれて頻度は低下する。

敗血症は大きく、原発となる髄膜炎、肺炎、尿路感染症などの局所感染巣が不明な一次性と局所感染巣から菌が血中に放出される二次性とに分類される⁶⁾⁷⁾。二次性敗血症は髄膜炎、肺炎、尿路感染症などのそれぞれの感染巣のガイドラインに記載されているので、本稿では一次性に関して述べる。

敗血症は体温調節の異常（高熱、低体温）、頻脈、多呼吸を初期症状とする。進行するとショック、呼吸不全、意識障害、痙攣などの重篤な症状を呈する。二次性では局所感染巣に基づく症状が初期から認められるが、一次性では続発する臓器障害によって、局所症状が出現することがある¹⁵⁾¹⁶⁾。

Occult bacteremia は発熱以外には軽度の上気道炎症程度しか認めないうえに、SIRS の基準を満たさず全身状態も良好であるにもかかわらず、血液培養で菌が検出される病態である¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、無治療の occult bacteremia のうち、3~5%の患者は髄膜炎に移行する^{19)~21)}。敗血症の頻度は保健・福祉・医療を含めた社会的基盤の整備状況や人種、気候などによって大きく異なる。残念ながら、本邦の小児の市中発症の敗血症の報告は単一の施設における成績^{22)~24)}のみで、頻度は不明である。Occult bacteremia の頻度は *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ワクチンや7価次いで13価 *S. pneumoniae* 結合型ワクチン (PCV7・13) が普及する以前の報告は、39℃以上発熱があつて診療に訪れる生後3カ月から36カ月までの児の3~5%とされていた^{25)~27)}。しかし、Hib ワクチンやPCV7・13が普及した後の報告では、0~3%に低下している^{28)~30)}。

【原因微生物の種類と頻度】

本邦では、市中発症の敗血症の原因微生物に関する報告は一病院に限定された成績であるが、肺炎球菌が最も多い原因菌とする報告^{22)~24)}がほとんどである。

2010年~2011年の欧州12カ国において16の救急病院に搬送された敗血症性ショックの小児176名を検討した報告³¹⁾では、分離された菌株98株中、最も多かったのは *Neisseria meningitidis* で25株、以下 *E. coli* 15株、*S. pneumoniae* 11株、*Staphylococcus epidermidis* 7株、*Pseudomonas* 属6株、*Streptococcus pyogenes* 5株、*S. aureus* 5株、*Klebsiella* 属4株、*S. agalactiae* 3株であった。年齢別に見ると生後4カ月未満では *S. agalactiae* の頻度が高いことが特異的である。

Hib ワクチンが普及後、*H. influenzae* が原因菌である敗血症は激減した¹⁸⁾¹⁹⁾。*S. pneumoniae* もPCV7普及後に頻度は減少した^{28)~30)}が、PCV7および13に含まれていない血清型が原因菌になっている³²⁾³³⁾ために *H. influenzae* ほどの効果は認められていない。1998年から2003年にかけての原因菌の変動を検討した報告²²⁾では、*H. influenzae* は検出されず、*S. pneumoniae* は減少傾向を示していた。*E. coli* は増加していたが、その多くは尿路感染症を伴っていた。*S. aureus* は微増していて³⁴⁾、市中感染型のMRSAによる敗血症の報告³⁵⁾³⁶⁾が少なくない。*N. meningitidis* と *S. pyogenes* は年によって頻度は異なっていた³⁴⁾。ただ、*N. meningitidis* は、理由は不明であるが諸外国と比べて本邦では極めて発症が少なく、年間数名の発症に過ぎない³⁷⁾。*Salmonella* 属は non typhoidal *Salmonella* 属がほとんどであり、大きな変動はなかった³⁴⁾。まれな原因菌としては *Listeria monocytogenes* があり、本邦では小児、成人あわせて発症率は0.65/10万人で、欧米の10分の1程度と推測されている²⁸⁾。

【抗菌薬療法の原則】

市中感染の敗血症に対する抗菌薬療法については、比較対照をおかない評価が多く、ランダム比較試験は行われておらず、行われていても二重盲検で行った試験はない。したがって、原因菌の感受性の傾向と抗菌薬の特性から選択された抗菌薬が経験的に用いられるのが現状である。本邦で小児の血液から分離された主要な菌に対する抗菌力は、単にMIC値のみで示せば *S. pneumoniae* ではPAPM³⁸⁾、*S. agalactiae* ではPAPM³⁹⁾、*E. coli* ではCTR³⁹⁾、*S. pyogenes* ではDRPM⁴⁰⁾が優れている。

Empiric therapy として *S. pneumoniae*、*S. agalactiae* (特に4カ月未満)、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*N. meningitidis*、および *E. coli* などのグラム陰性桿菌に対して抗菌力が優れる、具体的にはCTR またはCTX を選択する。NICE のガイドライン⁴¹⁾では、生後1カ月未満、全身状態不良な生後1~3カ月の児、白血球数5,000/μL以下か15,000/μL以上の児には、入院を前提として非経口抗菌薬を投与すべきとしている。NICE のガイドライン⁴¹⁾を含めて欧米の成書⁵⁾⁶⁾では empiric therapy としては、CTR またはCTX に *L. monocytogenes* を考慮してABPCを併用することを推奨しているが、本邦では *L. monocytogenes* がまれ⁴²⁾なため、併用の必要性は低い。また、*S. aureus* の中で、MRSAによる感染症の頻度が高い地域ではVCMを加える。CTR、CTXが何らかの理由で使用できない時には、MEPMを選択する。MEPMはCTXと同様の有効性と安全性を示唆する報告がある⁴³⁾。ただし、カルバペネム系薬のルーチンの使用は避けるべきである。

ショック、またはショックに近い状態の患者では、ショックの対応を最優先として、培養検体採取後可能な限り(1時間以内)早期に抗菌薬投与を行うことが重要である⁴⁴⁾⁴⁵⁾。Occult bacteremia には原因菌の頻度から *S. pneumoniae* と *E. coli* などのグラム陰性桿菌に対応できる薬剤を選択する。Occult bacteremia に対して抗菌薬を経口投与にする

か非経口投与にするかについては meta-analysis で有意差がないとされている¹⁸⁾。Hib と PCV13 ワクチンが普及した現在では occult bacteremia がまれとなり、髄膜炎に移行する可能性も低いため、発熱があっても全身状態が良好で occult bacteremia を疑う乳幼児は、血液培養を採取してその結果が判明するまで抗菌薬を投与しないという選択肢もある¹⁵⁾。

投与期間については、検査所見や臨床所見の改善によって投与終了を決定する。短期間（5～7日間）と長期間（7～21日間）を比較した meta-analysis では、有効性に有意差がなかったという報告⁴⁶⁾がある。

2. Empiric therapy

第一選択

- CTRX 静注または点滴静注 1回 50～100mg/kg・1日 1～2回（最大 100mg/kg/日, 4g/日）
- CTX 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日 4回（最大 4g/日）
上記のいずれか+（MRSA の検出頻度が高い施設または MRSA が否定できない場合）
- VCM 点滴静注 1回 15mg/kg・1日 4回（最大 2g/日）

第二選択

- TAZ/PIPC 点滴静注 1回 112.5mg/kg・1日 3回（最大 13.5g/日）
- MEPM 点滴静注 1回 40mg/kg・1日 3回（最大 3g/日）
- DRPM 点滴静注 1回 40mg/kg・1日 3回（最大 3g/日）
+（MRSA の検出頻度が高い施設または MRSA が否定できない場合）
- VCM 点滴静注 1回 15mg/kg・1日 4回（最大 2g/日）

β-ラクタム系薬にアレルギーの場合それらの代わりに AZT もしくは CPFY の使用を考慮する

- AZT 点滴静注 1回 30mg/kg・1日 4回（最大 4g/日）
- CPFY 点滴静注 1回 10mg/kg・1日 3回（最大 1.2g/日）
VCM を使用する際には適宜血中濃度を測定（TDM）し、至適レベルを維持する。

3. Definitive therapy

原発巣、原因菌が判明すれば、その感染臓器に移行性が良く、安価、臨床的に効果が高いと証明されている抗菌薬に変更する（de-escalation）。各ガイドライン参照。

Occult bacteremia

- CTRX 静注または点滴静注 1回 25～50mg/kg・1日 1～2回（最大 50mg/kg/日, 2g/日）
- CTX 静注または点滴静注 1回 25mg/kg・1日 3～4回（最大 4g/日）

C) 小児患者：院内発症（新生児除く）

Limitation

- 本項では感染症が疑われるがフォーカスが不明かつ急速進行性な重症感染症、すなわち重症敗血症（2005年に International pediatric sepsis consensus conference で定義された severe sepsis¹⁴⁾に相当する）を念頭に記載した。
- フォーカスが判明している例、カテーテル感染症、好中球減少症に伴う例では、各ガイドラインを参考にしていただきたい。

—Executive summary—

- 院内発症の小児敗血症死亡率は低くない。
- 全身状態から緊急度、重症度を把握し、速やかに適切な初期対応をするよう最大限努力すること。
- Empiric therapy は重症敗血症認識後 1時間以内に開始するよう最大限努力すること。
- Empiric therapy の薬剤は、地域での流行性、発症場所（市中・院内）、基礎疾患・患者、リスクの有無（例：デバイスの有無、好中球減少症）を考慮して選択する（BIV）。
- 早期に積極的な感染源コントロールを行う（BIV）。

1. 解説

米国における小児 severe sepsis の死亡率の検討では、基礎疾患を有さない児で2%、慢性疾患がある児で8%である⁴⁷⁾。本邦小児集中治療室 (Pediatric Intensive Care Unit : PICU) での severe sepsis 127 例の検討では、PICU 内発症例が37% (47/127)、院内発症例が28% (36/127) であり、それぞれの28日死亡率は10.6%と33.3%とされている。死亡リスク要因として血液疾患の併存 (OR 8.97, 95% CI : 1.56~51.60) とショック合併 (OR 5.35, 95% CI : 1.04~27.44) が挙げられている⁴⁸⁾。

緊急度、重症度の初期把握には、「バイタルサイン」と「見た目」がポイントになる。たとえ高熱があっても、機嫌良く、元気に遊んでいれば、重症である可能性は極めて低い。「チアノーゼ、呼吸促迫、末梢循環不全、点状出血、保護者の懸念、医師の直感」は小児重症感染症を示唆する臨床所見とされる⁴⁹⁾。気道閉塞の有無、呼吸障害 (頻呼吸、努力呼吸、低酸素血症)、組織循環不全 (弱い脈拍、冷たく湿った白い皮膚、末梢血管再充満速度 (capillary refilling time : CRT) の延長、無尿・乏尿)などを迅速に評価し、重症化する危険があるかを早期に判断する⁵⁰⁾。

まずは、適切な重症度評価により、ショックや呼吸不全など、生命に危機的な状況が進行しているか否かを判断することが重要である。ひとたび重症と判断すれば、一刻も早い抗菌薬投与が必要である。すなわち、敗血症性ショック診断後1時間以内に抗菌薬投与が推奨される⁵¹⁾⁵²⁾。Empiric therapy の有効性が生命予後改善に有意に関連する⁵³⁾ため、頻度の高い原因菌を十分にカバーする広域抗菌薬を投与する。

小児において院内発症のフォーカス不明の敗血症に限定した抗菌薬療法についての臨床研究は、RCT (randomized controlled trial) はもとより、観察研究の報告も乏しい。院内発症の小児敗血症の原因として頻度が高くかつ重症化しやすい原因菌として、*S. aureus* (MRSA を含む)、*Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* 属など)、ブドウ糖非発酵菌 (特に *P. aeruginosa*) がある^{54)~56)}。特に *Enterobacteriaceae* による敗血症を疑う場合は ESBL 産生菌を考慮にいれる必要がある⁵⁷⁾。

院内発症の敗血症に対する抗菌薬治療は、原因菌判明までは黄色ブドウ球菌とグラム陰性菌を広くカバーする⁵⁸⁾。嫌気性菌のカバーは通常不要であるが、骨盤内感染症が疑われる患者、好中球減少症、ステロイド投与中の患者では考慮する⁵⁹⁾。*P. aeruginosa* に対して広域ペニシリン薬とアミノグリコシド薬はシナジー効果が *in vitro* で証明されており⁶⁰⁾⁶¹⁾、考慮の余地がある。しかし反対の意見もあり⁶²⁾⁶³⁾、また腎機能障害の可能性を上げることから、本ガイドラインではアミノグリコシド薬の併用は推奨しない。

モノバクタム系薬であるアズトレオナム (AZT) はペニシリン・セフェム薬にアレルギーを持つ患者にも使用可能とされる。米国において、腸内細菌の15%が AZT 耐性という報告もあり、その使用に関しては施設内のアンチバイオグラムを参考に選択する⁶⁴⁾。CPFX などフルオロキノロン系薬は、2~3%程度の頻度で関節障害をきたすと言われており、使用は限定される⁶⁵⁾。しかし、AZT を含むβ-ラクタム系薬が無効なグラム陰性桿菌の重症敗血症が疑われる場合に緊急的に使用することも考慮される。

デブリードメント、ドレナージ、デバイス除去などの感染源コントロールは重要である。早期かつ積極的に介入する意義は高い。感染源コントロールの有用性が示されている感染源は、壊死性筋膜炎⁶⁶⁾、穿孔性腹膜炎⁶⁷⁾、肺化膿症、膿胸⁶⁸⁾、などがある。経過中、適切な抗菌薬使用にも関わらず、反応が乏しい場合にも、感染源コントロールの必要性を再検討する。

2. Empiric therapy

第一選択

抗緑膿菌作用のある下記のβ-ラクタム系薬の中で、当該施設におけるグラム陰性菌 (*P. aeruginosa* や *Enterobacteriaceae*) に対するアンチバイオグラムをもとに、感受性の保たれている薬剤を選択する。

- PIPC 静注または点滴静注 1回 100 mg/kg・1日3回 (最大12g/日)
- TAZ/PIPC 点滴静注 1回 112.5mg/kg・1日3回 (最大13.5g/日)
- CAZ 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日3~4回 (最大4g/日†)
- CFPM † 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日3回 (最大4g/日)

* ESBL 産生菌感染症の高リスク群

(過去の培養で ESBL 産生菌陽性、施設での流行など)

- MEPM 点滴静注 1回 40mg/kg・1日3回 (最大3g/日)
- DRPM 点滴静注 1回 40mg/kg・1日3回 (最大3g/日)

* MRSA が否定できない場合、上記β-ラクタム系薬に加えて

- VCM 点滴静注 1回 15mg/kg・1日4回（最大2g/日）
- ABK 点滴静注 1回 4～6mg（力価）/kg・1日1回

*真菌感染が否定できない場合、上記β-ラクタム薬に加えて

- FLCZ 点滴静注 1回 6～12mg/kg・1日1回（最大400mg/日）
- AMPH-B 点滴静注 1回 0.25mg/kg（最大1.0mg/kgまで増量可）・1日1回
- L-AMB 点滴静注 1回 2.5～5mg/kg・1日1回
- MCFG 点滴静注 1回 3～6mg/kg・1日1回（最大150mg/日）

第二選択

β-ラクタム系薬にアレルギーの場合、それらの代わりに AZT もしくは CFX の使用を考慮する。

- AZT 点滴静注 1回 30mg/kg・1日4回（最大4g/日）
- CFX 点滴静注 1回 10mg/kg・1日3回（最大1.2g/日）

VCM を使用する際には適宜血中濃度を測定（TDM）し、至適レベルを維持する。

3. Definitive therapy

原発巣、原因菌が判明すれば、その感染臓器に移行性が良く、安価、臨床的に効果の高いと証明されている抗菌薬に変更する（de-escalation）。各ガイドライン参照。

D) 新生児敗血症

—Executive summary—

- 新生児敗血症は数時間で急激に増悪する可能性があるため、敗血症を疑った時には培養検体を採取後、できるだけ速やか（1時間以内）に抗菌薬を開始するよう最大限努力すること。
- 本邦では生後7日未満で発症する early onset（早発）型は GBS が最も多く、それ以降で発症する late onset（遅発）型は *E. coli* などのグラム陰性桿菌、*S. aureus* が多い（A II）。
- 早発型の empiric therapy として ABPC と GM または ABPC と CTX の併用が用いられている（A II）。
- 遅発型ではその施設の環境に生息している菌による場合が多いので、普段より施設および地域のアンチバイオグラムを作成し、empiric therapy に用いる薬剤を決めておく（A II）。
- 抗菌薬投与期間が長いほど、耐性菌や真菌が増殖する危険性が高まるので、血液から菌が消失し、症状・検査所見が改善されれば速やかに終了する（A II）。
- 細菌感染が否定された時には治療開始後48時間以内に投与を中止する（A I）。
- 抗菌薬の適正な使用方法を処方する医師に教育指導することで、耐性菌を減少させる効果が認められ、教育は非常に重要である（A II）。

1. 解説

【疾患の特徴と分類】

新生児期に発症する全身性侵襲性の細菌感染症である。新生児期の定義は WHO では生後28日未満とされているが、報告によっては定義を生後1カ月以内としたり、新生児期をすぎても NICU 内に入院中の低出生体重児の敗血症は含めているものもある。

新生児敗血症は、その感染の時期などによって次の4つに分類されるが、重複する例も少なくない。(1) 経胎盤感染：母体に微生物が感染し、その後胎盤を介して胎児に感染。(2) 子宮内感染：前期破水などによって経膈上行感染で絨毛膜羊膜炎がおこり、その感染した羊水を胎児が吸引して感染。(3) 産道感染：出生時に産道に生息する菌に感染。(4) 出生後感染：出生後に環境や家族から獲得した菌によって感染⁶⁹⁾。以上が4つの分類である。

発症した時期による分類で、出生後7日未満の早発型（Early onset）、それ以降の遅発型（Late onset）に分けられる⁶⁹⁾⁷⁰⁾。ただし、早発型を出生後72時間以内に限定する報告もある。早発型は主に子宮内感染か産道感染、遅発型は産道感染か出生後感染が原因と考えられている。また、低出生体重児が新生児期をこえて NICU 内で発症した敗血症を超遅発型（Very late onset）とすることも⁶⁹⁾ある。

新生児は細胞性免疫および液性免疫ともに未発達であり、早産児ほど顕著である⁶⁹⁾⁷⁰⁾。NICU に入院する早産低出生体重児およびハイリスク新生児は呼吸循環機能や消化管機能などが十分に発達していないうえに、さまざまな障

害が生じるので、生命を維持するために気管内チューブ、中心静脈カテーテルや胃チューブなどを長期に使用しなければならない。また、体位交換、吸引、哺乳など多くのスタッフによるケアが欠かせない。入院した児を収容する保育器は、児の体温を維持するために高温多湿の設定が必要であるが、このような環境は多くの微生物の増殖や、交差感染を引き起こしやすい。したがって、NICUは極めて感染が生じやすい環境である⁶⁹⁾⁷⁰⁾。

また、新生児は重症な感染症の初期症状が非特異的であることが多く⁶⁹⁾⁷⁰⁾、抗菌薬治療が遅れると急速に悪化するのために、どうしても細菌感染が確定する以前に抗菌薬を投与されがちである。挿管や臍カテーテル留置後の予防的な抗菌薬投与には有効性がない^{71)~73)}にもかかわらず、抗菌薬を投与することも少なくない。ルーチン的に抗菌薬を投与することは入院患者やNICUの環境に耐性菌や真菌が定着・増殖することに繋がる⁷⁴⁾⁷⁵⁾。

新生児敗血症の臨床症状に特異的なものはない。その中でも比較的多い症状を挙げる。発熱はほとんどなく、低体温が認められることが多い。痙攣、体動の減少、仮死、多呼吸・陥没呼吸、人工呼吸器を装着している児では換気条件の悪化、徐脈・頻脈、ショック、哺乳不良、嘔吐・腹部膨満、黄疸増強、紫斑と様々な症状が認められる。また、なんとなくおかしい(not doing well)といった漠然とした徴候が発症を示すこともある⁶⁹⁾⁷⁰⁾。

【原因微生物の種類と頻度】

新生児敗血症の頻度、原因菌は保健・福祉・医療を含めた社会的基盤の整備状況や人種、気候などによって大きく異なる。いわゆる先進国といわれる欧米ではearly onsetは*S. agalactiae*が最も多く、その他には*E. coli*, *S. aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS)の頻度が高い^{76)~79)}。比較的まれな原因菌としては*L. monocytogenes*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus*属などがある^{76)~79)}。遅発型では*E. coli*, *Pseudomonas*属, *Serratia*属, *Enterobacter*属, *Klebsiella*属などのグラム陰性桿菌や*S. aureus*, CNS, *Candida*属が認められ、しかもMRSAやESBL産生菌などの抗菌薬耐性菌が多いのが特徴である^{80)~83)}。

本邦における新生児敗血症データのほとんどは単一の施設からの報告^{84)~87)}である。それらの報告によると早発型は*S. agalactiae*が最も多く、ついで*E. coli*, *Staphylococcus*属であり、遅発型は病院内環境に生息する*Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*などのグラム陰性桿菌やMRSA, CNS, *Candida*属が原因となる。産科施設から退院後に市中感染で敗血症をきたすことがあるが、「原発巣不明の敗血症(疑い)小児患者(乳児以降, 免疫状態正常):市中発症」の項を参照していただきたい。

【抗菌薬療法の原則】

新生児敗血症は数時間で急激に増悪する可能性があるため、敗血症を疑った時には培養検体を採取後、できるだけ速やか(1時間以内)に抗菌薬を開始する⁶⁹⁾⁷⁰⁾。

新生児敗血症に対する抗菌薬療法については、比較対照試験はほとんどなく、原因菌の感受性の傾向と抗菌薬の特性から用いられる薬剤が経験的に決められている。早発型のempiric therapyとしては、*S. agalactiae*, *E. coli*などのグラム陰性桿菌、*L. monocytogenes*を考慮し、ペニシリン薬(PCG, ABPC)とGMまたはABPCとCTXとの併用が広く用いられている⁶⁹⁾⁷⁰⁾⁸⁸⁾⁸⁹⁾。NICEではペニシリン薬(PCG, ABPC)とGMの併用は早発型の原因菌の95~97%、ABPCとCTXの併用は100%をカバーするとしている⁸⁹⁾。GMは腎臓や聴覚に対する副作用があるため、therapeutic drug monitoring(TDM)を行うことが望ましい⁹⁰⁾。在胎32週以降の新生児では1日量を数回に分割投与するより、1回で投与する方法が推奨されている⁹¹⁾⁹²⁾。CTXはGMよりグラム陰性桿菌に対して抗菌力が強いこと、髄液への移行が良いことが特徴であり、GMのようにTDMの必要がないことからGMに変わって用いられる機会が多い⁹³⁾。有効性もABPCとGMとの併用と同等かそれ以上という成績⁹⁴⁾がある。しかし、CTXを使用すると耐性菌を誘導する可能性があること⁹⁵⁾⁹⁶⁾、真菌感染が増加すること^{97)~99)}、異常な腸内細菌叢を形成すること¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾から、ルーチン使用は避けるべきである。CTXと同じ第3世代セフェム薬であるCTRは、蛋白結合率が高いことから高ビリルビン血症の児への投与は避け、結晶を作るのでカルシウム含有輸液製剤との同時投与は避けるべきで、新生児への投与は慎重に行う必要がある¹⁰²⁾。

NICU入院中に発症した遅発型はその施設の環境に生息している菌による場合が多い¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾。人工呼吸器や血管内留置カテーテルに関連する感染症が多いのも特徴である¹⁰⁵⁾。施設によってはABPCとGMとの併用で対応できる敗血症は30%程度であるという報告¹⁰⁶⁾もあり、第3世代のセファロスポリン薬やカルバペネム薬を優先しなければならない原因菌も少なくない¹⁰⁷⁾。普段から施設および地域のアンチバイオグラムを作成し、empiric therapyに用いる薬剤を決めておく¹⁰⁸⁾。

投与期間については、7日間と14日間との無作為比較試験の成績では*S. aureus*以外の菌が原因の時には両群に差がなかったが、*S. aureus*が原因の時には7日間の成績が不良であった¹⁰⁹⁾。10日間と14日間の無作為比較試験では両群に有意差は認められなかった¹¹⁰⁾。抗菌薬投与期間が長いほど、常在細菌叢の中で耐性菌や真菌が増殖する危険

性が高まる⁷⁴⁾¹¹¹⁾ので、血液から菌が消失し、症状・検査所見が改善されれば速やかに終了する。細菌感染が否定された時には治療開始後 48 時間以内に投与を中止する⁶⁹⁾⁷⁰⁾。

抗菌薬の適正な使用方法を処方する医師に教育指導することで、耐性菌を減少させたとする報告¹¹²⁾が認められ、教育は非常に重要であることが明らかになった。抗菌薬に関する組織的な教育指導体制、カルバペネム薬や抗 MRSA 薬の使用を制限する薬剤管理体制、有効な empiric therapy を行うための細菌の検出頻度や耐性状況を速やかに報告できる検査体制の整備が抗菌薬の適正使用の実践には欠かせない¹⁰⁸⁾。

2. Empiric therapy の用法・用量は 44～45 頁「付表 新生児投与量」を参照。

・ Early onset

- ABPC 静注または点滴静注 + GM 点滴静注
- ABPC 静注または点滴静注 + CTX 静注または点滴静注
- * 髄膜炎を否定できない時には ABPC + CTX
- * *S. aureus* による感染症が多い施設では ABPC + CTX + VCM 点滴静注

・ Late onset

- ABPC 静注または点滴静注 + GM 点滴静注
- ABPC 静注または点滴静注 + CTX 静注または点滴静注
- * *S. aureus*, CNS による感染症が多い施設では ABPC + CTX + VCM 点滴静注または MEPM 点滴静注 + VCM 点滴静注
- * ESBL 産生菌や耐性傾向が強いグラム陰性桿菌の分離頻度が高い施設では MEPM 点滴静注
- * 真菌感染が否定できないときには FLCZ, AMPH-B, L-AMB, MCFG のいずれかを追加

・ β-ラクタム系薬にアレルギーの場合

それらの代わりに AZT の使用を考慮する

3. Definitive therapy

原発巣、原因菌が判明すれば、その感染臓器に移行性が良く、安価、臨床的に効果が高いと証明されている抗菌薬に変更する (de-escalation)。各ガイドライン参照。

「付表 2. 新生児投与量」を参照。

Ⅲ. カテーテル関連血流感染症

A) 成人カテーテル関連血流感染症

—Executive summary—

- カテーテル関連血流感染症の診断は¹¹³⁾¹¹⁴⁾、少なくとも 1 セットの皮膚から採血した血液培養とカテーテル先端培養から同じ微生物が検出される (A-I)¹¹³⁾¹¹⁵⁾。又は経皮的血液採取とカテーテルから採取された血液培養をもって決定される (A II)¹¹³⁾¹¹⁶⁾。
- 末梢静脈カテーテルと中心静脈カテーテルがあるが、特に頻度が高く、重篤な合併症の原因となるのは中心静脈カテーテル感染である¹¹⁴⁾。
- 代表的な原因微生物としては、coagulase negative *Staphylococcus* (CNS)、*S. aureus* (MRSA を含む)、*Candida* 属、*Enterococcus*、グラム陰性桿菌 (*E. coli*, *Enterobacter* 属、*P. aeruginosa*, *Klebsiella* 属など) が挙げられる (B II)⁵⁾¹¹⁷⁾。
- 抗菌薬療法は、できる限り 2 セット以上 (1 セットはカテーテル採血とする) (A-II) の血液培養を行った後に行う (A II)¹¹⁸⁾。しかし、血液培養を優先するために抗菌薬療法が遅れてはならない (A II)¹¹⁹⁾¹²⁰⁾。
- Empiric therapy として抗 MRSA 薬と広域スペクトル抗菌薬の併用が推奨される (A II)⁸⁾。
- Definitive therapy は、原因菌に基づき抗菌薬を選択する。

1. 解説

【臨床症状】

血管留置カテーテルとして末梢静脈カテーテル、中心静脈カテーテル、末梢動脈カテーテル、肺動脈カテーテル、

圧モニターシステムなど様々なカテーテルが使用されているが、これらのデバイス使用を背景として発生する血流感染をカテーテル関連血流感染（CRBSI：catheter related blood stream infection）という。発熱、悪寒、戦慄など感染症としての症状がみられるが、カテーテル抜去のみで解熱する場合もある。重症例では全身性炎症反応症候群（SIRS：systemic inflammatory response syndrome）に基づく臓器障害を合併することも稀ではない。

【診断】

CRBSIを診断するためには、血液培養を行う必要がある。血液は抗菌薬が使用される前に採取することが大切である（A I）¹²¹。採取前に採取部位の皮膚消毒として>0.5%クロルヘキシジナルコールを用いる（A II）¹²²¹²³。クロルヘキシジナルコールが使用できない場合には、ポビドンヨードを使用する。

血液採取は2セット以上とし、可能であれば感染していると疑われるカテーテルから1セット、末梢静脈から1セット採取する¹²⁴¹²⁵。

CRBSIの確定診断は、少なくとも1つの経皮的に採取された血液培養とカテーテル先端培養が陽性であるか（A I）、または経皮的血液採取とカテーテルから採取された血液培養陽性をもって決定される（A II）¹¹⁵¹¹⁶。

CRBSIの基準である定量の血液培養については、カテーテルより採取した血液から検出される微生物のコロニー数が、末梢から採取されたもののコロニー数の3倍以上であれば、カテーテル関連血流感染症の確定になる（A-II）¹¹³¹¹⁵。血液培養陽性化までの時間差〔DTP：differential time to positivity〕については、カテーテルから採取した血液検体の方が、末梢から採取された血液検体よりも少なくとも2時間以上早く陽性になることをもってCRBSIの確定になる（A-II）¹¹³¹¹⁶。

【原因菌】

原因菌として頻度が高い病原体は、CNS、*S. aureus*、*Enterococcus* 属、*Candida* 属である¹¹⁷¹²⁶。グラム陰性桿菌は、CDC¹²⁶と疫学的重要病原体サーベイランス・管理（SCOPE）のデータベースによる報告¹²⁷では、それぞれCRBSI病原体の19%と21%を占めていた。

CRBSIを引き起こす一般病原体すべてに関して、薬剤耐性が問題となっている。MRSAが現在ICU入院患者から分離される全黄色ブドウ球菌分離株の50%前後を占めるが、MRSAのCRBSIの発生率は近年減少傾向にある¹²⁸。グラム陰性桿菌に関して、*Klebsiella*と*E. coli*での第3世代セファロスポリン薬に対する抗菌薬耐性率は著しく上昇し、*P. aeruginosa*でのイミペネム耐性とセフトラジジム耐性も同様に増加している¹²⁹。*Candida*属はフルコナゾール耐性菌の増加に注意する必要がある。

【発生要因】

カテーテル感染の発生には次の4ルートが考えられる¹¹³。(1)挿入部位の皮膚微生物が皮下のカテーテル経路に侵入したり、カテーテルの表面に沿って入り込んだりして、カテーテル先端でコロニーを形成する¹¹⁴¹²⁹~¹³¹。(2)手指や、汚染された輸液剤または器具の接触によるカテーテルまたはカテーテルハブの直接的な汚染¹¹³¹¹⁷¹³²。(3)発生頻度は不明であるが、他の感染病巣からカテーテルに血行性の播種が起こる場合¹¹⁸¹³³。(4)輸液汚染¹³⁴である。

以上のようなCRBSIの発生要因を踏まえて、血管内カテーテルの取り扱いに関しては以下のような点に注意すべきである。

①末梢静脈カテーテルは、3~4日ごとに交換するべきである（B I）¹³⁵~¹³⁷。中心静脈カテーテルについては、定期的な交換は不要で、機能不全、感染徴候がある場合に交換する（A II）¹³⁸¹³⁹。

②CVCやPICCは発熱だけで抜去しない。感染が他で明らかになっている場合や、発熱の非感染性原因が疑われる場合、カテーテル抜去の妥当性に関して臨床判断する（A II）¹⁴⁰。

③ガイドワイヤー交換は、感染のエビデンスが存在しない場合において、機能不全の非トンネル型カテーテルを交換するのに行う（B I）¹⁴¹¹⁴²。

④カテーテルを温存する場合は、菌がコロニー化しているカテーテルを通して、抗菌薬を投与する（C III）。また予防抗菌薬ロックは、無菌操作が最適最大限に徹底されているにもかかわらず複数回CRBSIの既往歴を持つ長期カテーテル留置患者で使用する¹⁴³¹⁴⁴（抗菌薬ロックについてはわが国では一般的ではない）。

⑤敗血症、感染性心内膜炎、血栓性静脈炎などを合併している場合、抗菌化学療法を72時間以上施行しても効果が乏しい場合、*S. aureus*、*P. aeruginosa*、Fungi、*Mycobacterium*による感染の場合は、長期使用カテーテルは抜去すべきである（A II）。グラム陰性桿菌、*S. aureus*、*Enterococci*、Fungi、*Mycobacterium*による場合は、短期の留置カテーテルも抜去すべきである（A II）¹⁴⁵¹⁴⁶。

⑥カテーテルを温存した場合で、抗菌化学療法にもかかわらず72時間後の血液培養で陽性である場合は、抜去すべきである（B II）¹⁴⁵¹⁴⁶。

⑦殺菌が困難な微生物 (*Bacillus* 属, *Micrococcus* 属, *Propionibacterium* 属など) の分離がみられコンタミネーションが除外された場合, 長期, 短期にかかわらずカテーテルを抜去する (BⅢ)^{147)~149)}.

⑧カテーテル抜去後 (72 時間以上) も真菌血症や, 菌血症が継続する場合: 感染性心内膜炎, 血栓性静脈炎, 骨髄炎を考慮し 6~8 週間の抗菌化学療法をおこなう (AⅡ)¹⁵⁰⁾¹⁵¹⁾.

【治療の原則】

CRBSI における抗菌薬使用は, 早期使用により予後が改善されることを考慮し発症後 1 時間以内に開始すべきである⁵¹⁾. 先に述べたように, 抗菌薬開始前に血液培養サンプルを採取すべきであるが (AⅠ)¹⁵²⁾, 採血に時間をとって抗菌薬の投与を遅らせることのないようにすべきである. 抗菌薬の選択においては, 予想されるすべての菌に活性を有する薬剤を用いて empiric therapy を開始すべきであり, 病原微生物の動向から考え VCM と広域スペクトルの抗菌薬の併用が推奨される (AⅡ)⁴⁵⁾¹¹⁸⁾¹⁵³⁾. LZD については, CRBSI の過去のトライアルで VCM との差異はみられず, 現段階で empiric therapy に用いる必要はない (AⅠ)¹⁵⁴⁾. グラム陰性菌をカバーする empiric therapy は, 地域ごとの抗菌薬感受性や疾患の重症度を考慮して選択する (AⅡ)¹⁵⁴⁾. また好中球減少, 敗血症, 多剤耐性のグラム陰性菌の保菌者である場合は緑膿菌を含む耐性菌をカバーできる併用療法を行う (AⅡ)⁴⁵⁾¹⁵⁴⁾¹⁵⁵⁾. カテーテルが鼠蹊部から挿入されている場合で CSBSI が疑われる重症患者においては, カンジダをカバーする抗真菌薬を追加する必要がある¹⁵⁶⁾. 近年のカンジダ血症の分離状況は *Candida albicans* 45~58%, *Candida glabrata* 12~24% で, non-*albicans Candida* が増加しており, FLCZ に対して *C. glabrata* は耐性傾向が強いことから, カンジダ血症が疑われる場合は MCFG, CPFPG あるいは L-AMB の使用を考えるべきである (BⅠ)¹⁵⁶⁾¹⁵⁷⁾. 投与量は PK/PD に基づき, 効果, 安全性および耐性菌抑制の観点から計画されるべきである¹⁵⁵⁾. 血液培養の結果により菌種が判明し, 感受性が示された場合, 直ちに最適な抗菌薬へ変更する (de-escalation, definitive therapy).

2. Empiric therapy (β-ラクタム系薬の投与量は次頁の注釈参照)

第一選択

- DAP 点滴静注 1 回 6mg/kg・1 日 1 回
- VCM 点滴静注 1 回 1g (または 15mg/kg)・1 日 2 回
上記のいずれか + 下記のいずれか
- 第 4 世代セフェム系薬点滴静注
- カルバペネム系薬点滴静注
- TAZ/PIPC 点滴静注

第二選択

- LZD 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2 回
+ 下記のいずれか
- PZFX 点滴静注 1 回 1,000mg・1 日 2 回
- CPFPG 点滴静注 1 回 400mg・1 日 3 回
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

・重症例 (ショック, 臓器障害の徴候があるなど) や患者背景に免疫低下, 長期抗菌薬使用などの病態がある場合

第一選択

- DAP 点滴静注 1 回 6mg/kg・1 日 1 回
- VCM 点滴静注 1 回 1g (または 15mg/kg)・1 日 2 回
上記のいずれか + 下記のいずれか
- 第 4 世代セフェム系薬点滴静注
- カルバペネム系薬点滴静注
- TAZ/PIPC 点滴静注
+ 下記のいずれか
- MCFG 点滴静注 1 回 150mg・1 日 1 回
- CPFPG 点滴静注 初日 (loading dose) 70mg・1 日 1 回, 2 日目以降 50mg 1 日 1 回
- FLCZ 点滴静注 1 回 400mg・1 日 1 回または L-AMB 点滴静注 1 回 2.5~5mg/kg・1 日 1 回 (代替薬 F-FLCZ)
注釈: non-*albicans Candida* の多い地域では MCFG または CPFPG を優先とする

バイオフィルムを形成すると, 全ての抗真菌薬の抗真菌活性が低下するが, 中でもアゾール系薬で

はその影響が著しい。これらは、主に *in vitro* および動物実験のデータであるが、血管内カテーテルの抜去が不可能な症例には、L-AMB あるいはキャンデイン系薬を推奨する。

第二選択

- LZD 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2 回
+ 下記のいずれか
 - PZFX 点滴静注 1 回 1,000mg・1 日 2 回
 - CPMX 点滴静注 1 回 400mg・1 日 3 回
 - LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
+ 下記のいずれか
 - MCFG 点滴静注 1 回 100mg・1 日 1 回
 - CPFG 点滴静注 初日 (loading dose) 70mg・1 日 1 回, 2 日目以降 50mg・1 日 1 回
 - FLCZ 点滴静注 1 回 400mg・1 日 1 回
 - L-AMB 点滴静注 1 回 2.5~5mg/kg・1 日 1 回 (代替薬 F-FLCZ)
- 注釈：・β-ラクタム系薬の投与量
- CFPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2~3 回
 - CZOP 点滴静注 1 回 1g・1 日 2~3 回
 - MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
 - DRPM 点滴静注 1 回 0.5g・1 日 3 回
 - IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5g・1 日 4 回
 - PAPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2 回
 - BIPM 点滴静注 1 回 0.3g・1 日 4 回
 - TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3 回

3. Definitive therapy

基本的考え方

- ・ Empiric therapy が無効で切り替える場合と有効でも de-escalation でより狭域抗菌薬に切り替える場合とがあり、いずれも血液培養・薬剤感受性成績をもとに抗菌薬を決定する。
- ・ 抗菌薬使用期間は血管内留置カテーテル関連血流感染の場合、カテーテルの短期留置と長期留置により区別する。(図 2, 3 血流感染治療の取り扱い参照)

それぞれの検出菌に対しては、以下の抗菌薬を選択する。

S.aureus :

MSSA :

第一選択

- CEZ 点滴静注 1 回 2g・1 日 3 回†

第二選択

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 4 回

MRSA :

第一選択

- DAP 点滴静注 1 回 6mg/kg・1 日 1 回
- VCM 点滴静注 1 回 1g (または 15mg/kg)・1 日 2 回

第二選択

- LZD 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2 回

CNS :

MS-CNS :

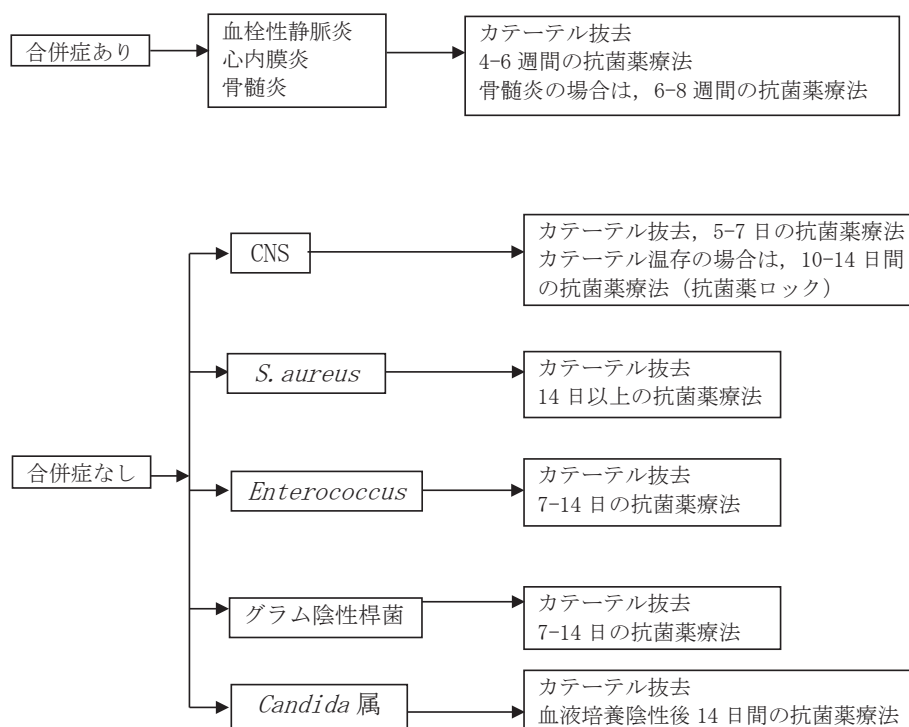
第一選択

- CEZ 点滴静注 1 回 2g・1 日 3 回†

第二選択

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 4 回

図2 短期間のCVC, AC留置患者における血流感染症の取り扱い



注釈：合併症とはベースメーカー留置，感染性心内膜炎や血栓性静脈炎の徴候，悪性腫瘍その他の免疫低下状態を示す。

抗菌薬ロックの有効性を示す論文があり，IDSAのガイドラインでは推奨されている。しかしながら，耐性菌の出現の増加も懸念されることを念頭において行うべきである。

MR-CNS：

第一選択

- DAP 点滴静注 1回 6mg/kg・1日1回
- VCM 点滴静注 1回 1g (または 15mg/kg)・1日2回

第二選択

- LZD 点滴静注 1回 600mg・1日2回

Enterococcus faecalis/faecium：

ABPC 感受性：

第一選択

- ABPC 点滴静注 1回 2g・1日4~6回

第二選択

- VCM 点滴静注 1回 1g (または 15mg/kg)・1日2回

ABPC 耐性, VCM 感受性：

- VCM 点滴静注 1回 1g (または 15 mg/kg)・1日2回 ± GM 点滴静注 1回 60mg・1日3回

ABPC 耐性, VCM 耐性：

- LZD 点滴静注 1回 600 mg・1日2回

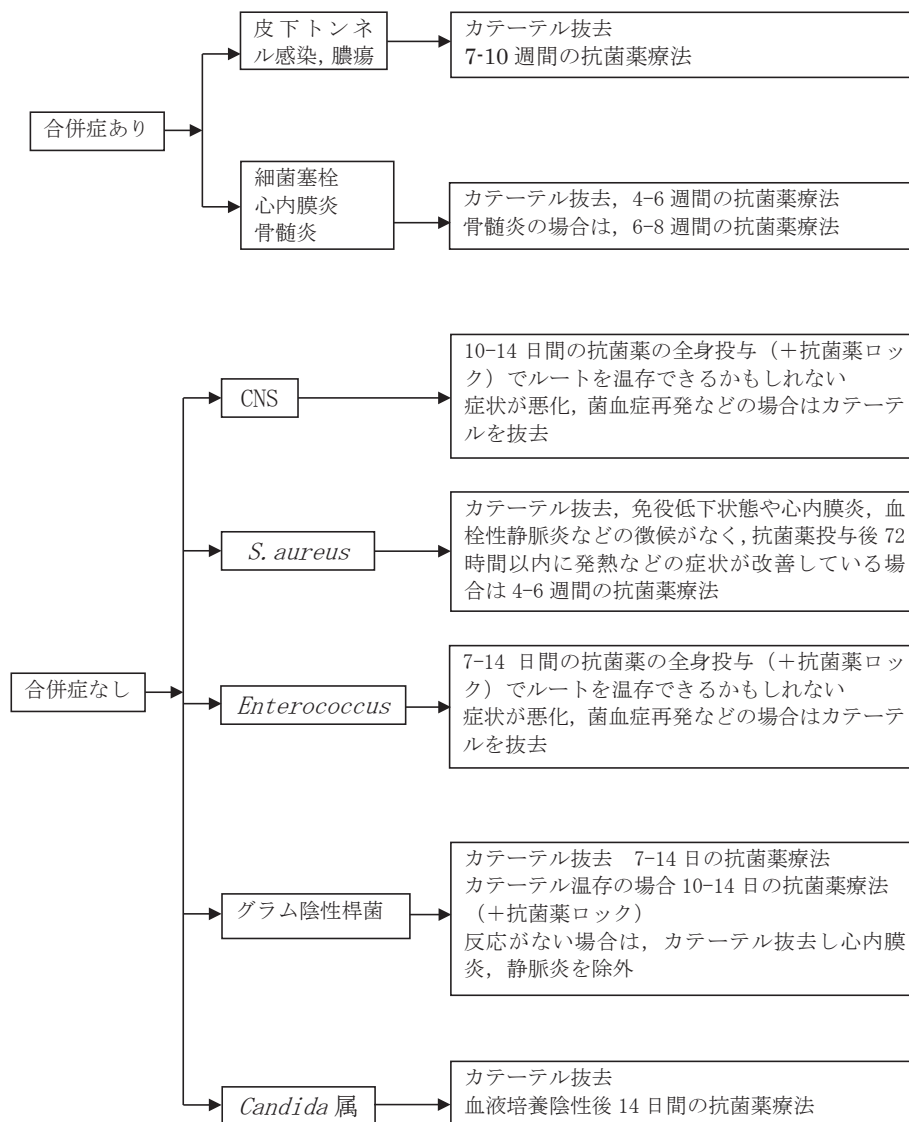
E. coli, K.pneumoniae：

ESBL 非産生：

第一選択

- CEZ 点滴静注 1回 2g・1日3回†
- CTM 点滴静注 1回 2g・1日3回†
- CTRX 点滴静注 1回 2g・1日1回

図3 長期間のCVカテーテルやCVポート留置における血流感染症の取り扱い



第二選択

- PZFX 点滴静注 1回 1,000mg・1日2回
- CPFY 点滴静注 1回 400mg・1日3回

ESBL 産生：

- MEPM 点滴静注 1回 0.5~1g・1日3回
- DRPM 点滴静注 1回 0.5~1g・1日3回

Enterobacter 属, *Serratia marcescens*：

- MEPM 点滴静注 0.5~1g・1日3回
- DRPM 点滴静注 1回 0.5~1g・1日3回
- CFPM 点滴静注 1g・1日3回
- PZFX 点滴静注 1回 1,000mg・1日2回
- CPFY 点滴静注 400mg・1日3回

Acinetobacter 属：

- SBT/ABPC 点滴静注 1回 3g・1日3~4回
- MEPM 点滴静注 1回 0.5g~1g・1日3回 + MINO 点滴静注 100mg・1日2回
- DRPM 点滴静注 1回 0.5g~1g・1日3回 + MINO 点滴静注 100mg・1日2回

P. aeruginosa :

- CFPM 点滴静注 1 回 2g・1 日 3 回⁺
 - CZOP 点滴静注 1 回 2g・1 日 3 回⁺
 - MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
 - DRPM 点滴静注 1 回 0.5g・1 日 3 回
 - TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3~4 回⁺
- ±
- AMK 点滴静注 1 回 15mg/kg・1 日 1 回

Burkholderia cepacia :

- MEPM 点滴静注 1 回 0.5g~1g・1 日 3 回

Fungi

Candida albicans または他の *Candida* 属 :

第一選択

- MCFG 点滴静注 1 回 100mg・1 日 1 回
- CPFG 点滴静注 初日 1 回 70mg, ・1 日 1 回, 2 日目以降 50mg・1 日 1 回
- FLCZ 点滴静注 1 回 400mg・1 日 1 回

第二選択 :

- L-AMB 点滴静注 1 回 2.5mg~5mg/kg・1 日 1 回

まれな原因微生物

Corynebacterium 属 :

第一選択

- VCM 点滴静注 1 回 1g (または 15mg/kg)・1 日 2 回

第二選択

- LZD 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2 回

Chryseobacterium 属 :

第一選択

- MINO 点滴静注 1 回 100mg・1 日 2 回
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

第二選択

- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5g・1 日 3 回
- ST 点滴静注 1 回 3~5mg/kg・1 日 3 回

Ochrobacterium 属 :

第一選択

- CPFX 点滴静注 1 回 400mg・1 日 3 回
- ST 点滴静注 1 回 3~5mg/kg・1 日 3 回

第二選択

- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5g・1 日 3 回

Bacillus 属 :

第一選択

- VCM 点滴静注 1 回 1g (または 15mg/kg)・1 日 2 回

第二選択

- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 3 回

注：グリコペプチド系薬の投与にあたっては必ず TDM を施行する。また耐性菌の発現を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間にとどめること。

B) 小児カテーテル関連血流感染症

—Executive summary—

- 原因菌として最も多いのは CNS である。施設によって差があるが、MRSA, *Enterococcus* spp, 腸内細菌, ブドウ糖非発酵菌, 真菌が頻度の高い原因菌である (A II)。
- Empiric therapy には VCM と第 3, 4 世代セフェム系薬もしくはカルバペネム系薬の併用を行う。具体的な薬剤は施設, 地域のアンチバイオグラムを参考にして選択する (A II)。
- カテーテル関連血流感染症が疑われれば, カテーテルを抜去することを考慮するが, 小児では新たな血管確保が困難な場合が少なくないので, やむをえず留置を継続する際には培養検査をもとに注意深い経過観察を行う (A II)。
- 完全経静脈栄養患者, 広域スペクトル抗菌薬の長期使用, 血液悪性腫瘍患者, 移植患者, あちこちの部位から真菌が検出されている患者では真菌が原因の可能性が高いので, 抗真菌薬も併用する (A II)。

1. 解説

【疾患の特徴と分類】

疾患の定義, 特徴, 診断については小児も成人と同様なので, 成人カテーテル関連血流感染症を参照していただきたい。

初期症状として, 通常の敗血症と大きな差は認められない。幼児・学童期では体温調節の異常 (高熱, 低体温), 頻脈, 多呼吸を認め, 進行するとショック, 呼吸不全, 意識障害, 痙攣などを呈する。新生児, 乳児では体温調節の異常 (高熱, 低体温), 体動の減少, 仮死, 哺乳不良, 嘔吐・腹部膨満, 多呼吸・陥没呼吸, 人工呼吸器を装着している児では換気条件の悪化, 徐脈・頻脈, ショック, 痙攣といった症状が認められる。また, なんとなくおかしい (not doing well) だけの初発症状もある。感染経路として皮膚刺入部やポート装着部であれば, 皮膚周囲の発赤, 腫脹, 浸出液などの局所感染徴候が認められることがある。

頻度は米国の NHSN の 2011 年の新生児の成績 (於 NICU) では中心静脈留置のべ日数 1,000 日あたりのカテーテル関連血流感染症は 0.9 から 2.5 で, 出生体重が少ないほど高かった。小児 (於 PICU) では 0.9 から 1.8 であったが血液腫瘍患者では 2.1 から 2.2 と高かった¹⁵⁸⁾。本邦ではカテーテル関連敗血症に関する大規模な調査は行われていない。

【原因微生物の種類と頻度】

2009 年から 2010 年における NHSN に登録されたカテーテル関連血流感染症の原因菌の成績¹⁵⁹⁾は, 成人と小児を併せているが, CNS が 20.5% を占めて最も多く, 次いで *S.aureus* が 12.3%, *E.faecalis* が 8.8% であった。その他にはグラム陰性桿菌, 特に *E.coli*, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属などの腸内細菌, *Pseudomonas* 属, *Acinetobacter* 属などのブドウ糖非発酵菌, そして真菌の頻度が高かった。検出された *S.aureus* のほぼ半分が MRSA であった。頻度としては MRSA ほど高くなかったが, ESBL 産生グラム陰性桿菌, VCM 耐性腸球菌など様々な耐性菌が認められた。小児に限った成績では, ほとんどの報告で最も多い原因菌として CNS をあげているが, その頻度は 30~80% と報告によって差が認められた^{160)~165)}。CNS に次ぐ原因菌には, NHSN の成績と検出率には差があるが, 同様な菌種があげられている。また, 同時に 2 菌種以上が検出される例も少なくなかった。MRSA や MRCNS の頻度も報告によって異なるが, 30~60% の範囲であった^{160)~165)}。

【抗菌薬療法の原則】

Empiric therapy には, 原因菌として最も頻度が高い CNS, さらに MRSA, *Enterococcus* 属にも抗菌力が優れている VCM を選択する¹¹⁸⁾。VCM はグラム陰性桿菌には抗菌力が劣るため, グラム陰性桿菌を対象として β -lactamase 阻害薬とペニシリン薬の配合薬, 第 3, 4 世代セフェム薬またはカルバペネム薬との併用療法が推奨される¹¹⁸⁾。グラム陰性桿菌の抗菌薬感受性は地域, 施設によって大きく異なるため, 地域および施設のアンチバイオグラムを作成しておき, それに基づいて empiric therapy に用いる抗菌薬を選択する。完全経静脈栄養患者, 広域スペクトル抗菌薬の長期使用, 血液悪性腫瘍患者, 移植患者, あちこちの部位から真菌が検出されている患者では真菌が原因である可能性が高いので, 抗真菌薬も併用する¹⁶⁶⁾¹⁶⁷⁾。

カテーテル関連血流感染症が疑われれば, カテーテルを抜去することを考慮することは成人と同じである。しかし, 小児では新たな血管確保が困難な場合が少なくないので, 抜去には慎重にならざるをえない。診断が確定した後, 早期にカテーテルを抜去した群としなかった群を比較すると, 新生児の成績ではあるが抜去しなかった群で治

療の成功率が低下する傾向にある^{168)~170)}。抜去することが困難であると判断した場合には、注意深い経過観察が必要である¹³⁾。臨床症状が悪化または反復する時、血液から原因菌が消失しない時にはやはりカテーテルを抜去しなければならない。カテーテルを抜去しない時には、抗菌薬の全身投与を行いながら、カテーテルを抗菌薬¹⁷¹⁾¹⁷²⁾やエタノール^{173)~175)}でロックする治療が有効であったとする報告があるが、小規模な集団での成績であり、今後の症例の集積が必要である。

小児のカテーテル関連血流感染症に対する抗菌薬の投与期間に関するエビデンスとなる報告はいまだに認められず、現段階では成人のカテーテル関連血流感染症の治療に準ずるので、具体的には成人カテーテル関連血流感染症の項（図2, 3）を参照する。

2. Empiric therapy

第一選択

- VCM 点滴静注 1回 15mg/kg・1日4回（最大2g/日）
+ 下記のいずれか
- CFPM† 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日3回（最大4g/日）
- CAZ 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日3～4回（最大4g/日）
- TAZ/PIPC 点滴静注 1回 112.5 mg/kg・1日3回（最大13.5g/日）
- MEPM 点滴静注 1回 40mg/kg・1日3回（最大3g/日）
- DRPM 点滴静注 1回 40mg/kg・1日3回（最大3g/日）

第二選択

- LZD 12歳未満：点滴静注 1回 10mg/kg・1日3回（最大600mg/回）
12歳以上：点滴静注 1回 10mg/kg・1日2回（最大600mg/回）
+ 下記のいずれか
- CFPM† 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日3回（最大4g/日）
- CAZ 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日3～4回（最大4g/日）
- TAZ/PIPC 点滴静注 1回 112.5mg/kg・1日3回（最大13.5g/日）
- MEPM 点滴静注 1回 40mg/kg・1日3回（最大3g/日）
- DRPM 点滴静注 1回 40mg/kg・1日3回（最大3g/日）

†小児に保険適応はない

3. Definitive therapy

Empiric therapy が無効で切り替える場合と、有効でも de-escalation でより狭域抗菌薬に切り替える場合とがあり、いずれも血液培養・薬剤感受性成績をもとに抗菌薬を決定する（成人での治療薬参照）。

それぞれの検出菌に対しては、以下の抗菌薬を選択する。

MSSA, MSCNS：

第一選択

- CEZ 静注または点滴静注 1回 33mg/kg・1日3回（最大5g/日）
- ABPC 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日4回（最大12g/日）

第二選択（β-ラクタム系薬にアレルギーの場合）

- VCM 点滴静注 1回 15mg/kg・1日4回（最大2g/日）

MRSA, MRCNS：

第一選択

- VCM 点滴静注 1回 15mg/kg・1日4回（最大2g/日）

第二選択

- LZD 12歳未満：点滴静注 1回 10mg/kg・1日3回（最大600mg/回）
12歳以上：点滴静注 1回 10mg/kg・1日2回（最大600mg/回）

Enterococcus faecalis：

第一選択

- ABPC 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日4回（最大12g/日）

第二選択

- VCM 点滴静注 1 回 15mg/kg・1 日 4 回（最大 2g/日）

Enterococcus faecium :

第一選択

- VCM 点滴静注 1 回 15mg/kg・1 日 4 回（最大 2g/日）

第二選択

- LZD 12 歳未満：点滴静注 1 回 10mg/kg・1 日 3 回（最大 600mg/回）
12 歳以上：点滴静注 1 回 10mg/kg・1 日 2 回（最大 600mg/回）

腸内細菌科細菌（ESBL 非産生）

第一選択

- CTX 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 4 回（最大 4g/日）
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 50～100mg/kg・1 日 1～2 回（最大 100mg/kg/日, 4g/日）
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3 回（最大 13.5g/日）

第二選択

- MEPM 点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回（最大 3g/日）
- DRPM 点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回（最大 3g/日）

腸内細菌科細菌（ESBL 産生）

- MEPM 点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回（最大 3g/日）
- DRPM 点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回（最大 3g/日）

P.aeruginosa :

第一選択

- CAZ 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3～4 回（最大 4g/日）

±

TOB 点滴静注 1 回 2～2.5mg/kg・1 日 3 回

第二選択

- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3 回（最大 13.5g/日）
- MEPM 点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回（最大 3g/日）
- DRPM 点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回（最大 3g/日）

上記のいずれか±

- TOB 点滴静注 1 回 2～2.5mg/kg・1 日 3 回

Candida 属 :

- MCFG 点滴静注 1 回 3～6mg/kg・1 日 1 回（最大 150mg/日）
- CPFPG 点滴静注 初日 (loading dose) 70mg/m²・1 日 1 回, 2 日目以降 50～70mg/m²・1 日 1 回
- L-AMB 点滴静注 1 回 2.5～5mg/kg・1 日 1 回
- FLCZ 点滴静注 1 回 3～12mg/kg・1 日 1 回（最大 400mg/日）

利益相反自己申告 :

著者荒川創一は大正富山医薬品株式会社から講演料を受けている。

著者坂田 宏は Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を受けている。

著者真弓俊彦はロシユ・ダイアグノスティックス株式会社より研究費を受けている。

著者真弓俊彦は一般社団法人日本血液製剤機構, ファイザー株式会社より奨学寄付金を受けている。

IV. 参考文献

- 1) 西田 修, 小倉裕司, 井上茂亮, 射場敏明, 今泉 均, 江木盛時, 他: 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Spetic Shock 2016 (J-SSCG2016) 日集中医誌 2017; 24 (Suppl2): 232, 日救急医学会誌 2017; 28 (Suppl): p.232.
- 2) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *et al.*: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic shock: 2016. Intensive Care Med 2017; 43:

304—77.

- 3) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, *et al.* : 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 1250—6.
- 4) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al.* : The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 ; 315 : 801—10.
- 5) Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, *et al.* : Severe sepsis and septic shock : review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006 ; 48 : 28—54.
- 6) Fujishima S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Kushimoto S, Shiraishi S, *et al.* : A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *J Infect Chemother* 2014 ; 20 : 115—20.
- 7) Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA : Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients : impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003 ; 123 : 1615—24.
- 8) Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S : Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents : evaluation in a large cohort from multiple homes. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 1484—90.
- 9) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本敗血症診療ガイドライン. 日本集中治療医学会. 2012-11-06. <http://www.jsicm.org/SepsisJapan2012.pdf>.(参照 2013).
- 10) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 JANIS. <http://www.nih-janis.jp/>.(参照 2013-11-18)
- 11) 田熊清継, 藤島清太郎, 齋藤大蔵, 白石振一郎, 池田弘人, 荒木恒敏, 他 : Severe sepsis 症例からの分離菌の検討. *日救医学会誌* 2013 ; 24 : 283—90.
- 12) Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, *et al.* : Health care-associated bloodstream infections in adults : a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 791—7.
- 13) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014 東京 : ライフサイエンス出版 ; 2014. 敗血症 p.1—20.
- 14) Goldstein B, Giroir B, Randolph A : International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference : definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 ; 6 : 2—8.
- 15) Enrione MA, Powell KR : Sepsis, septic shock, and systemic inflammatory response syndrome. In : Kliegman RM, *et al.* ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Saunders, 2011, p.1094—9.
- 16) Sheldon L, Kaplian, Jesus G : Vallejo. Bacteremia and septic shock. In : Feigin RD, *et al.* (eds) *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed. Saunders, 2009, p.837—51.
- 17) Powell KR : Fever without a focus. In : Kliegman RM, *et al.* (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Saunders, 2011, p.1087—93.
- 18) Parrati DL, Feigin RD : Fever without source and fever of unknown origin. In : Feigin RD, *et al.* (eds) *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed. Saunders, 2009, p.851—862.
- 19) Rothrock SG, Green SM, Harper MB, Clark MC, McIlmail DP, Bachur R : Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia : a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 1998 ; 5 : 599—606.
- 20) Bachur R, Harper MB : Reevaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 502—9.
- 21) Baraff LJ : Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 2000 ; 36 : 602—14.
- 22) 清水正樹, 黒田文人, 川村昌代, 山田直江, 前馬秀昭, 後藤千奈美, 他 : 市中感染症における菌血症の臨床的検討. *日小児会誌* 2008 ; 112 : 1527—33.
- 23) 東川正宗, 鈴木幹啓, 大森雄介, 小川昌宏, 藤原 卓, 井上正和 : 血液培養陽性 26 例の臨床的検討. *日小児会誌* 2009 ; 113 : 1557—63.

- 24) 浅井洋子, 石羽澤映美, 五十嵐加弥乃, 土田悦司, 野原史勝, 梶野真弓, 他 : 入院患者における菌血症の臨床的検討. 日小児会誌 2010 ; 114 : 1389—93.
- 25) Wright PF, Thompson J, McKee KT Jr, Vaughn WK, Sell SH, Karzon DT : Patterns of illness in the highly febrile young child : epidemiologic, clinical, and laboratory correlates. Pediatrics 1981 ; 67 : 694—700.
- 26) Carroll WL, Farrell MK, Singer JI, Jackson MA, Lobel JS, Lewis ED : Treatment of occult bacteremia : a prospective randomized clinical trial. Pediatrics 1983 ; 72 : 608—12.
- 27) Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, Steinberg J, Powell K, Christy C, *et al.* : Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. J Pediatr 1994 ; 124 : 504—12.
- 28) Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL : Occult bacteremia from a pediatric emergency department : current prevalence, time to detection, and outcome. Pediatrics 2000 ; 106 : 505—11.
- 29) Stoll ML, Rubin LG : Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine : a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. Arch Pediatr Adolesc Med 2004 ; 158 : 671—5.
- 30) Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DM, Takayama JI, Segal M, *et al.* : Management and outcomes of care of fever in early infancy. JAMA 2004 ; 291 : 1203—12.
- 31) Van de Voorde P, Emerson B, Gomez B, Willems J, Yildizdas D, Iglowstein I, *et al.* : Paediatric community-acquired septic shock : results from the REPEM network study. Eur J Pediatr 2013 ; 172 : 667—74.
- 32) Alpern ER, Alessandrini EA, McGowan KL, Bell LM, Shaw KN : Serotype prevalence of occult pneumococcal bacteremia. Pediatrics 2001 ; 108 : E23.
- 33) Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, Bidet P, Bonacorsi S, Carol A, *et al.* : Epidemiology of pediatric community-acquired bloodstream infections in a children hospital in Paris, France, 2001 to 2008. Diagn Microbiol Infect Dis 2010 ; 66 : 332—5.
- 34) Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, *et al.* : Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3-to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. Pediatr Infect Dis J 2006 ; 25 : 293—300.
- 35) Burke RE, Halpern MS, Baron EJ, Gutierrez K : Pediatric and neonatal *Staphylococcus aureus* bacteremia : epidemiology, risk factors, and outcome. Infect Control Hosp Epidemiol 2009 ; 30 : 636—44.
- 36) Suryadevara M, Moro MR, Rosenbaum PF, Kiska D, Riddell S, Weiner LB, *et al.* : Incidence of invasive community-onset *Staphylococcus aureus* infections in children in Central New York. J Pediatr 2010 ; 156 : 152—4.
- 37) Horino T, Kato T, Sato F, Sakamoto M, Nakazawa Y, Yoshida M, *et al.* : Meningococemia without meningitis in Japan. Intern Med 2008 ; 47 : 1543—7.
- 38) 坂田 宏 : 侵襲性肺炎球菌感染症の小児から分離された *Streptococcus pneumoniae* の抗菌薬感受性. 感染症誌 2013 ; 87 : 1—5.
- 39) 坂田 宏, 小久保雅代, 白井 勝, 梶野真弓, 高瀬雅史, 岡本年男, 他 : 敗血症・髄膜炎の乳児から分離された大腸菌と B 群溶血連鎖球菌の薬剤感受性. 日小児会誌 2005 ; 109 : 22—5.
- 40) Sakata H : Susceptibility and *emm* type of *Streptococcus pyogenes* isolated from children with severe infection. J Infect Chemother 2013 ; 19 : 1042—6.
- 41) National institute for health and care excellence. NICE clinical guideline. Feverish illness in children : Assessment and initial management in children younger than 5 years. the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London 2013.
- 42) Okutani A, Okada Y, Yamamoto S, Igimi S : Nationwide survey of human *Listeria monocytogenes* infection in Japan. Epidemiol Infect 2004 ; 132 : 769—72.
- 43) Hsu HL, Lu CY, Tseng HY, Lee PI, Lai HP, Lin WC, *et al.* : Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections in children. J Microbiol Immunol Infect 2001 ; 34 : 275—80.
- 44) Kissoon N, Orr RA, Carcillo JA : Updated American College of Critical Care Medicine—pediatric advanced life support guidelines for management of pediatric and neonatal septic shock : relevance to the emergency

- care clinician. *Pediatr Emerg Care* 2010 ; 26 : 867—9.
- 45) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, *et al.* : Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 296—327.
 - 46) Havey TC, Fowler RA, Daneman N : Duration of antibiotic therapy for bacteremia : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011 ; 15 : R267.
 - 47) Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL : Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007 ; 119 : 487—94.
 - 48) Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M, *et al.* : Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis : results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 2012 ; 38 (7) : 1191—7. doi : 10.1007/s00134-012-2550-z. Epub 2012 Apr 18.
 - 49) Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D : European Research Network on Recognising Serious Infection investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries : a systematic review. *Lancet* 2010 ; 375 : 834—45.
 - 50) Barbara Aehlert, 宮坂勝之 : 日本版 PALS スタディガイド小児二次救命処置の基礎と実践 (第1版), 2008. p.190—3.
 - 51) Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, *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 (6) : 1589—96. PMID : 16625125.
 - 52) Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH : Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained : a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 (9) : 3640—5. PMID : 16127033.
 - 53) Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, *et al.* : Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2010 ; 65 (12) : 2658—65. doi : 10.1093/jac/dkq373. Epub 2010 Oct 14. Review. PMID : 20947620.
 - 54) Albano EA, Pizzo PA : Infectious complications in childhood acute leukemias. *Pediatr Clin North Am* 1988 ; 35 : 873—901.
 - 55) Toltzis P, Blumer JL : Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in the critical care setting. *Pediatr Clin North Am* 1995 ; 42 : 687—702.
 - 56) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP : Nosocomial infections in the pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance. *Pediatrics* 1999 ; 103 : e39.
 - 57) Paterson DL, Bonomo RA : Extended-spectrum beta-lactamases : a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005 ; 18 : 657—86.
 - 58) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, *et al.* : 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 730—51.
 - 59) Zaidi AK, Knaut AL, Mirrett S, Reller LB : Value of routine anaerobic blood cultures for pediatric patients. *J Pediatr* 1995 ; 127 (2) : 263—8.
 - 60) Lau WK, Young LS, Black RE, Winston DJ, Linne SR, Weinstein RJ, *et al.* : Comparative efficacy and toxicity of amikacin/carbenicillin versus gentamicin/carbenicillin in leukopenic patients : A randomized prospective trial. *Am J Med* 1977 ; 62 : 959—66.
 - 61) Shales DM, Bass SN : Combination antimicrobial therapy. *Pediatr Clin North Am* 1983 ; 30 : 121—34.
 - 62) Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR : Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia : Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989 ; 87 : 540—6.
 - 63) Korvick JA, Bryan CS, Farber B, Beam TR Jr, Schenfeld L, Muder RR, *et al.* : Prospective observational study of *Klebsiella bacteremia* in 230 patients : Outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 ; 36 : 2639—44.
 - 64) Sader HS, Fritsche TR, Jones RN : Potency and spectrum trends for cefepime tested against 65746 clinical bacterial isolates collected in North American medical centers : Results from the SENTRY Antimicrobial

- Surveillance Program (1998-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005 ; 52 : 265—73.
- 65) Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J : Fluoroquinolones in paediatrics : a risk for the patient or for the community? *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 (9) : 537—46.
- 66) Murphy JJ, Granger R, Blair GK, Miller GG, Fraser GC, Magee JF : Necrotizing fasciitis in childhood. *JPediatr Surg* 1995 ; 30 : 1131—4.
- 67) Haecker FM, Berger D, Schumacher U, Friess D, Schweizer P : Peritonitis in childhood : Aspects of pathogenesis and therapy. *Pediatr Surg Int* 2000 ; 16 : 182—8.
- 68) Wu MH, Tseng YL, Lin MY, Lai WW : Surgical treatment of pediatric lung abscess. *Pediatr Surg Int*. 1997 ; 12 : 293—5.
- 69) Stoll BJ : Infections of the Neonatal infant. In : Kliegman RM, *et al.* ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011 ; p.794—811.
- 70) Nizet V, Klein JO : Bacterial sepsis and meningitis. In : Remington JS, *et al.* ed. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 7th ed. Elsevier, Philadelphia, 2006 ; p.222—75.
- 71) Inglis GD, Davies MW : Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 19 (4) : CD005251.
- 72) Inglis GD, Jardine LA, Davies MW : Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 18 (3) : CD004338.
- 73) Inglis GD, Jardine LA, Davies MW : Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical artery catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 17 (4) : CD004697.
- 74) Singh N, Patel KM, Léger MM, Short B, Sprague BM, Kalu N, *et al.* : Risk of resistant infections with *Enterobacteriaceae* in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 1029—33.
- 75) Isaacs D : Unnatural selection : reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 ; 91 : F72—4.
- 76) Kuhn P, Dheu C, Bolender C, Chognot D, Keller L, Demil H, *et al.* : Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010 ; 24 : 479—87.
- 77) Sgro M, Shah PS, Campbell D, Tenuta A, Shivananda S, Lee SK : Early-onset neonatal sepsis : rate and organism pattern between 2003 and 2008. *J Perinatol* 2011 ; 31 : 794—8.
- 78) Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, *et al.* : Early onset neonatal sepsis : the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics* 2011 ; 127 : 817—26.
- 79) Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, *et al.* : Neonatal infections in England : the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 ; 96 : F9-F14.
- 80) Shane AL, Stoll BJ : Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2013 ; 30 : 131—41.
- 81) Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, *et al.* : Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012 ; 88 (Suppl2) : S69—74.
- 82) Didier C, Streicher MP, Chognot D, Campagni R, Schnebelen A, Messer J, *et al.* : Late-onset neonatal infections : incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr* 2012 ; 171 : 681—7.
- 83) Wynn JL, Benjamin DK Jr, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, Smith PB : Very late onset infections in the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2012 ; 88 : 217—25.
- 84) 数川久恵, 荻田純子, 牧野 巧, 石和田稔彦, 大塚春美, 黒崎知道, 他 : 当院 NICU における新生児敗血症の検討—B 群溶連菌, 緑膿菌を中心に—. *小児感染免疫* 2007 ; 19 : 3—8.
- 85) Morioka I, Morikawa S, Miwa A, Minami H, Yoshii K, Kugo M, *et al.* : Culture-proven neonatal sepsis in Japanese neonatal care units in 2006-2008. *Neonatology* 2012 ; 102 : 75—80.
- 86) 辻 章志, 木下 洋, 緒方 肇, 北村直行, 辰巳貴美子, 大橋 敦, 他 : 関西医科大学病院 NICU における敗血症起因菌の 23 年間の推移. *日新生児会誌* 2003 ; 39 : 1—4.
- 87) 山本和歌子, 与田仁志, 中島やよひ, 遠藤大一, 矢代健太郎, 川上 義 : 当院 NICU における 15 年間 31 例

- の早発型敗血症の検討. 日周産期・新生児会誌 2007 ; 43 : 70—74.
- 88) Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, Chambers H, Saag M : The Sanford guide to antimicrobial therapy 2013. 43rd ed. Antimicrobial Therapy Inc. USA 2013.
 - 89) National institute for health and care excellence. NICE clinical guideline. Antibiotics for early-onset neonatal infection : antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London 2012.
 - 90) Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ : Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet 2009 ; 48 : 71—88.
 - 91) Agarwal G, Rastogi A, Pyati S, Wilks A, Pildes RS : Comparison of once-daily versus twice-daily gentamicin dosing regimens in infants ≥ 2500 g. J Perinatol 2002 ; 22 : 268—74.
 - 92) Hagen I, Øymar K : Pharmacological differences between once daily and twice daily gentamicin dosage in newborns with suspected sepsis. Pharm World Sci 2009 ; 31 : 18—23.
 - 93) Jacobs RF, Kearns GL : Cefotaxime and desacetylcefotaxime in neonates and children : a review of microbiologic, pharmacokinetic, and clinical experience. Diagn Microbiol Infect Dis 1989 ; 12 : 93—9.
 - 94) Odio CM : Cefotaxime for treatment of neonatal sepsis and meningitis. Diagn Microbiol Infect Dis 1995 ; 22 : 111—7.
 - 95) Bryan CS, John JF Jr, Pai MS, Austin TL : Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. Am J Dis Child 1985 ; 139 : 1086—9.
 - 96) de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN : An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. Lancet 2000 ; 355 (9208) : 973—8.
 - 97) Manzoni P, Farina D, Leonessa M, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, *et al.* : Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. Pediatrics 2006 ; 118 : 2359—64.
 - 98) Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, *et al.* : Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants : risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. Pediatrics 2006 ; 117 : 84—92.
 - 99) Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK Jr : The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. Pediatrics 2006 ; 118 : 717—22.
 - 100) Sakata H, Yoshioka H, Fujita K : Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns. Eur J Pediatr 1985 ; 144 : 186—90.
 - 101) Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P : Stool microflora in extremely low birth-weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999 ; 80 : F167—73.
 - 102) Monte SV, Prescott WA, Johnson KK, Kuhman L, Paladino JA : Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. Expert Opin Drug Saf 2008 ; 7 : 515—23.
 - 103) Bizzarro MJ, Gallagher PG : Antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. Semin Perinatol 2007 ; 31 : 26—32.
 - 104) Toltzis P : Colonization with antibiotic-resistant Gram-negative bacilli in the neonatal intensive care unit. Minerva Pediatr 2003 ; 55 : 385—93.
 - 105) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, *et al.* : Late-onset sepsis in very low birth weight neonates : the experience of the NICHD neonatal research network. Pediatrics 2002 ; 110 : 285—91.
 - 106) Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA : Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. Lancet 2005 ; 365 : 1175—88.
 - 107) 坂田 宏. Neonatal intensive care unitにおける血液由来のグラム陰性桿菌の薬剤感受性. 日化療会誌 2005 ; 53 : 623—6.
 - 108) Patel SJ, Saiman L : Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. Semin Perinatol 2012 ; 36 : 431—6.
 - 109) Chowdhary G, Dutta S, Narang A : Randomized controlled trial of 7-Day vs. 14-Day antibiotics for neonatal

- sepsis. *J Trop Pediatr* 2006 ; 52 : 427—32.
- 110) Gathwala G, Sindwani A, Singh J, Choudhry O, Chaudhary U : Ten days vs. 14 days antibiotic therapy in culture-proven neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 2010 ; 56 : 433—5.
- 111) Namblar S, Singh N : Change in epidemiology of health care-associated infection in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 839—42.
- 112) Calil R, Marba ST, von Nowakowski A, Tresoldi AT : Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control* 2001 ; 29 : 133—8.
- 113) Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP : Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 ; 45 : 1—49.
- 114) O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, *et al.* : Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. CDC. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/bsi-guidelines.pdf> (accessed 2017-02-15).
- 115) Safdar N, Fine JP, Maki DG : Meta-analysis : methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med*. 2005 ; 142 : 451—66.
- 116) Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J : Differential time to positivity : a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 18—25.
- 117) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB : Nosocomial bloodstream infections in US hospitals : analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 309—17.
- 118) Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, *et al.* : Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 1—45.
- 119) Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, *et al.* : Effectiveness of treatments for severe sepsis : a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 861—6.
- 120) Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, *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—53.
- 121) Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, Valenstein PN : Trends in blood culture contamination : a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2005 ; 129 : 1222—5.
- 122) Little JR, Murray PR, Traynor PS, Spitznagel E : A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection : effects on rates of blood culture contamination. *Am J Med* 1999 ; 107 : 119—25.
- 123) Mimoz O, Karim A, Mercat A, Cosseron M, Falissard B, Parker F, *et al.* : Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 834—7.
- 124) DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, Griffith J, Wawrose D, Schenkein D, *et al.* : Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 641—7.
- 125) Martinez JA, DesJardin JA, Aronoff M, Supran S, Nasraway SA, Snyderman DR : Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 7—13.
- 126) A report from the NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999 ; 27 : 520—32.
- 127) Gaynes R, Edwards JR : National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 848—54.

- 128) Burton DC, Edwards JR, Horan TC, Jernigan JA, Fridkin SK : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1997-2007. JAMA 2009 ; 301 : 727—36.
- 129) Safdar N, Maki DG : The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. Intensive Care Med 2004 ; 30 : 62—7.
- 130) Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG : The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters : a prospective study utilizing molecular subtyping. Am J Med 1991 ; 91 : 197S—205S.
- 131) Maki DG, Weise CE, Sarafin HW : A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. N Engl J Med 1977 ; 296 : 1305—9.
- 132) Dobbins BM, Kite P, Kindon A, McMahon MJ, Wilcox MH : DNA fingerprinting analysis of coagulase negative staphylococci implicated in catheter related bloodstream infections. J Clin Pathol 2002 ; 55 : 824—8.
- 133) Anaissie E, Samonis G, Kontoyiannis D, Costerton J, Sabharwal U, Bodey G, *et al.* : Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995 ; 14 : 134—7.
- 134) Raad I, Hanna HA, Awad A, Alrahwani A, Bivins C, Khan A, *et al.* : Optimal frequency of changing intravenous administration sets : is it safe to prolong use beyond 72 hours? Infect Control Hosp Epidemiol 2001 ; 22 : 136—9.
- 135) Maki DG, Ringer M : Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1991 ; 114 : 845—54.
- 136) Tager IB, Ginsberg MB, Ellis SE, Walsh NE, Dupont I, Simchen E, *et al.* : An epidemiologic study of the risks associated with peripheral intravenous catheters. Am J Epidemiol 1983 ; 118 : 839—51.
- 137) Lai KK : Safety of prolonging peripheral cannula and i.v. tubing use from 72 hours to 96 hours. Am J Infect Control 1998 ; 26 : 66—70.
- 138) Eyer S, Brummitt C, Crossley K, Siegel R, Cerra F : Catheter-related sepsis : prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. Crit Care Med 1990 ; 18 : 1073—9.
- 139) Uldall PR, Merchant N, Woods F, Yarworski U, Vas S : Changing subclavian haemodialysis cannulas to reduce infection. Lancet 1981 ; 1 : 1373.
- 140) Pettigrew RA, Lang SD, Haydock DA, Parry BR, Bremner DA, Hill GL : Catheter-related sepsis in patients on intravenous nutrition : a prospective study of quantitative catheter cultures and guidewire changes for suspected sepsis. Br J Surg 1985 ; 72 : 52—5.
- 141) Cobb DK, High KP, Sawyer RG, Sable CA, Adams RB, Lindley DA, *et al.* : A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. N Engl J Med 1992 ; 327 : 1062—8.
- 142) Beathard GA : Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. J Am Soc Nephrol 1999 ; 10 : 1045—9.
- 143) Dogra GK, Herson H, Hutchison B, Irish AB, Herth CH, Golledge C, *et al.* : Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate : a randomized controlled study. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 2133—9.
- 144) Allon M : Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution. Clin Infect Dis 2003 ; 36 : 1539—44.
- 145) Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr, Woods CW, Campbell S, *et al.* : Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2005 ; 40 : 695—703.
- 146) Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, *et al.* : *Staphylococcus aureus* endocarditis : a consequence of medical progress. JAMA 2005 ; 293 : 3012—21.
- 147) Cotton DJ, Gill VJ, Marshall DJ, Gress J, Thaler M, Pizzo PA : Clinical features and therapeutic interventions in 17 cases of *Bacillus* bacteremia in an immunosuppressed patient population. J Clin Microbiol 1987 ; 25 : 672—4.

- 148) Peces R, Gago E, Tejada F, Laures AS, Alvarez-Grande J : Relapsing bacteraemia due to *Micrococcus luteus* in a haemodialysis patient with a Perm-Cath catheter. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2428—9.
- 149) Blue SR, Singh VR, Saubolle MA : *Bacillus licheniformis* bacteremia : five cases associated with indwelling central venous catheters. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 629—33.
- 150) Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, *et al.* : Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 2066—72.
- 151) Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, *et al.* : A prospective multi-center study of *Staphylococcus aureus* bacteremia : incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003 ; 82 : 322—32.
- 152) Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP : Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters : a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 400—7.
- 153) 日本集中治療学会 Sepsis Registry 委員会. 第1回 Sepsis Registry 調査 (2007年10月～12月)
- 154) Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, *et al.* : Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 1591—8.
- 155) Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, *et al.* : Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections : noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 203—12.
- 156) 山口英世, 西山彌生, 内田勝久, 高橋長一郎, 川島千恵子, 林 和, 他 : Japan Antifungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査 (3) : 2005年度報告. *日臨微生物誌* 2009 ; 19 : 128—41.
- 157) Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr : Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 244—51.
- 158) Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell GC, Anttila A, *et al.* : National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2011, device-associated module. <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/dataStat/NHSN-Report-2011-Data-Summary.pdf>.
- 159) Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, *et al.* : Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections : summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009—2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013 ; 34 : 1—14.
- 160) Newman N, Issa A, Greenberg D, Kapelushnik J, Cohen Z, Leibovitz E : Central venous catheter-associated bloodstream infections. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59 : 410—4.
- 161) Dueñas L, Bran de Casares A, Rosenthal VD, Jesús Machuca L : Device-associated infections rates in pediatrics and neonatal intensive care units in El Salvador : findings of the INICC. *J Infect Dev Ctries* 2011 ; 5 : 445—51.
- 162) Advani S, Reich NG, Sengupta A, Gosey L, Milstone AM : Central line-associated bloodstream infection in hospitalized children with peripherally inserted central venous catheters : extending risk analyses outside the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 1108—15.
- 163) Simon A, Bode U, Beutel K : Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology : an update. *Clin Microbiol Infect* 2006 ; 12 : 606—20.
- 164) Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC : Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients : incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 ; 33 : 1200—6.
- 165) L'Hériteau F, Lacavé L, Leboucher B, Decousser JW, De Chillaz C, Astagneau P, *et al.* : NEOCAT, surveillance network of catheter-related bloodstream infections in neonates : 2010 data. *Arch Pediatr* 2012 ; 19 : 984—9.
- 166) Lorente L, Jimenez A, Santana M, Iribarren JL, Jiménez JJ, Martín MM, *et al.* : Microorganisms responsible

- for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 2424—7.
- 167) Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, *et al.* : Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 1119—27.
- 168) Benjamin DK Jr, Miller W, Garges H, Benjamin DK, McKinney RE Jr, Cotton M, *et al.* : Bacteremia, central catheters, and neonates : when to pull the line. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 1272—6.
- 169) Karlowicz MG, Furigay PJ, Croitoru DP, Buescher ES : Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 22—7.
- 170) Nazemi KJ, Buescher ES, Kelly RE Jr, Karlowicz MG : Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with *Enterobacteriaceae* bacteremia. *Pediatrics* 2003 ; 111 : e269—74.
- 171) Megged O, Shalit I, Yaniv I, Fisher S, Livni G, Levy I : Outcome of antibiotic lock technique for persistent central venous catheter-associated coagulase-negative *Staphylococcus* bacteremia in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010 ; 29 : 157—61.
- 172) Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM, Kuhn SM, Pritchett J, Kehl SC, *et al.* : Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution : A randomized, multicenter, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1269—78.
- 173) Valentine KM : Ethanol lock therapy for catheter-associated blood stream infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2011 ; 12 : e292—6.
- 174) Wolf J, Shenep JL, Clifford V, Curtis N, Flynn PM : Ethanol lock therapy in pediatric hematology and oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60 : 18—25.
- 175) Pieroni KP, Nespor C, Ng M, Garcia M, Hurwitz M, Berquist WE, *et al.* : Evaluation of ethanol lock therapy in pediatric patients on long-term parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2013 ; 28 : 226—31.
- 176) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 協和企画 ; 小児領域 p.30

V. 附表

1. 新生児投与量¹⁷⁶⁾1. 新生児投与量¹⁷⁶⁾

■上段1回投与量 (mg/kg), 下段1日投与回数

体重	<1.2 kg		1.2 kg ~ 2 kg		≥2 kg	
	生後 (日)	~ 28	~ 7	7 ~ 28	~ 7	7 ~ 28
ABPC 髄膜炎 (髄膜炎を除外できない場合)		50 2	50 2	50 3	50 3	50 4
その他の感染症		25 2	25 2	25 3	25 3	25 4
SBT/ABPC		- -	50 2	50 2	50 2	50 2
TAZ/PIPC		- -	100 2	100 3	100 2	100 2
CEZ			20 2	20 2	20 2	20 3
CTX		50 2	50 2	50 3	50 2	50 4
CTRX			50 1	50 1	50 1	75 1
CAZ		50 2	50 2	50 3	50 3	50 3
CZOP 重症・難治感染症			40 3 ~ 4	40 3 ~ 4	40 3 ~ 4	40 3 ~ 4
その他の感染症			20 2 ~ 3	20 3 ~ 4	20 2 ~ 3	20 3 ~ 4
MEPM 髄膜炎		40 3	40 3	40 3	40 3	40 3
その他の感染症		20 2	20 3	20 3	30 3	30 3
IPM/CS		- -	20 2	20 2	20 2	20 3

2. 新生児投与量

2. 新生児投与量

体重	<1.2 kg	1.2 kg ~ 2 kg		≥2 kg	
生後 (日)	~ 28	~ 7	7 ~ 28	~ 7	7 ~ 28
GM	2.5 18時間ごと	2.5 2	2.5 3	2.5 2	2.5 3
(ピーク 5 ~ 12 µg/mL, トラフ値 < 2 µg/mL)					
ABK		2 ~ 6 1	2 ~ 6 1	2 ~ 6 1	2 ~ 6 1
(ピーク 9 ~ 12 µg/mL, トラフ値 < 2 µg/mL)					
AMK	7.5 2	7.5 2	7.5 3	10 2	10 3
(ピーク 20 ~ 30 µg/mL, トラフ値 < 10 µg/mL)					
TOB	2.5 1 または 18時間ごと	2 2 または 18時間ごと	2 2 ~ 3	2 2	2 3
(ピーク 5 ~ 12 µg/mL, トラフ値 < 2 µg/mL)					
VCM	15 1	10 2	10 2	10 3	10 3
(トラフ値 < 10 ~ 20 µg/mL)					
TEIC	初回のみ 16 mg/kg, 以後 8 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分以上かけて投与				
CLDM		5 2	5 3	5 3	5 4
AZT		30 2	30 3	30 2	40 3
ACV		20 2	20 3	20 3	20 3
AMPH-B	0.5 ~ 1 mg/kg/回 1 日 1 回 3 ~ 6 時間以上かけて点滴静注				
FLCZ	生後 2 週までは 72 時間毎に, 生後 3 ~ 4 週は 48 時間毎に, 生後 5 週以降は 24 時間毎に静注もしくは経口投与 (早期に有効血中濃度を得るために初回量を倍量投与可)				
L-AMB	2.5 ~ 5 mg/kg/回 1 日 1 回 1 ~ 2 時間以上かけて点滴静注				
MCFG	3 ~ 6 mg/kg/回 1 日 1 回 1 時間以上かけて点滴静注 (10 ~ 15 mg/kg まで増量可能)				
CPFG	25 mg/m ² /回 1 日 1 回 1 時間で点滴静注				
EM 経口	— —	10 2	10 3	10 2	10 3