

第Ⅶ章 急性胆管炎・胆嚢炎に対する 抗菌薬療法

急性胆管炎および急性胆嚢炎は腹腔内感染症において重篤な結果を引き起こす極めて重要な病態である。急性胆管炎と急性胆嚢炎は、2013年の改訂胆道感染症の国際診療ガイドライン Updated Tokyo Guidelines (TG 13) では急性胆管炎と急性胆嚢炎の定義、病因、疫学の項ではそれぞれ独立して記載されている。急性胆管炎と急性胆嚢炎に対する抗菌薬療法の最終目的は、全身感染徴候の改善と局所の感染制御、手術症例における手術部位感染（浅層および深層切開創感染）の予防、体腔内膿瘍、肝膿瘍形成の予防である（Expert opinion：以下EO）¹⁾。

急性胆管炎においては、抗菌薬の投与が導入される以前には、閉塞した胆管のドレナージが治療の根幹をなしていた（EO）¹⁾、BoeyとWay（EO）²⁾により、患者の状態を手術に向けて安定させる目的でアンピシリン（ピクシリン[®]）とゲンタマイシン（ゲンタシン[®]）による抗菌薬療法が有効であることが報告された。これにより、抗菌薬療法を行いながら緊急手術を避けて待機的手術を行うこととなった。

急性胆嚢炎に対する抗菌薬療法は、急性胆嚢炎が様々な重症度と病理学的所見を持つにもかかわらず、一括して述べられてきた。早期や非重症例では病理学的に細菌感染の存在は明らかではない。このような症例では抗菌薬療法はさらなる重篤な病態への進行を予防することが目的である。それ以外の全身性炎症性症候群（systemic inflammatory response syndrome：SIRS）を呈する症例では、抗菌薬療法は治療目的であり、感染源コントロールである胆嚢切除までの治療としての意味を持つ。

日本語版では、ガイドライン利用者の便宜をはかるため、本章での抗菌薬名の記載を日本語カタカナ一般名（代表的商品名[®]）の併記とすることとした。またTG 13に記載があるが、本邦にて薬剤自体の保険診療が未承認であるものは明記した。

1. ガイドラインの変更点

Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis (TG 07) 以降、胆道感染症の治療は進歩した。2007年以降、2007年策定胆道感染症の国際診療ガイドライン Tokyo Guidelines (TG 07) に関連した国際ガイドラインとして、SIS-NA/IDSA 2010 (Surgical Infection Society of North America/ Infectious Diseases Society of America, 北米外科感染症学会・米国感染症学会) ガイドラインや国際ガイドラインである Surviving Sepsis Campaign 2008 および 2012 が発表された。また新しい抗菌薬やタゾバクタム・ピペラシリン（ゾシン[®]）、メロペネム（メロベン[®]）、ドリペネム（フィニバックス[®]）、レボフロキサシン（クラビット[®]）の高用量投与の保険診療が承認され、メトロニダゾール経口薬（フラジール[®]）およびタゾバクタム・ピペラシリン（ゾシン[®]）の適応拡大が認可された。近い将来にはメトロニダゾール静注薬も認可されようとしている。また、薬物動態理論（pharmacokinetics-pharmacodynamics：PK-PD）に基づいた抗菌薬療法が一般的になりつつある。一方で、TG 07 以降、様々な耐性菌が増加しつつある。1つは extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌*であり、クリンダマイシン（ダラシンS[®]）やセフメタゾール（セフメタゾン[®]）、フロモキシセフ（フルマリン[®]）に対する *Bacteroides fragilis* の耐性化が進んでいる。さらに、TG 13 では急性胆管炎と急性胆嚢炎の重症度分類が変更され、抗菌薬療法もそれに合わせた変更が必要とされた。

TG 13 では、特に医療関連感染としての胆道系感染 healthcare-associated biliary tract infection に対する抗菌薬療法を新しく設け、推奨薬を記載した。今後ますます高齢者が増加し、様々な病態から耐性菌が増加する危険性が高まっている。

特記すべきこととして、腸内細菌における世界的な耐性化の蔓延により、SIS-NA/IDSA 2010 ガイドラインではいくつかの抗菌薬が推奨薬から削除された。また、胆汁移行性についても再検討を行った。そして、今

回、議論を呼んでおり、現場でのニーズが高い待機的な endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) 時の胆管炎を予防するための抗菌薬投与についても推奨薬を記載した。

* ESBL 産生菌：第三世代セフェム系に耐性を示す菌で腸内細菌、緑膿菌、アシネトバクターなどにみられる。セフェム系のみならず多剤耐性を示すことが多く、治療および感染対策上、世界的に問題となっている。

1) 背景

胆道感染症から通常、分離される微生物はよく知られており、表 1, 2 に示す。抗菌薬による治療は、各地域または施設のアンチバイオグラム antibiogram (感受性パターン) に依存する面が大きい。TG 13 に記載された抗菌薬は、「使用することが適切である」と判断されたものであり、地域の感受性パターンにより TG 07 と比べ修正がなされた。

TG 13 では、推奨抗菌薬の提示法が刷新された。表 3 に示す推奨抗菌薬は、培養および感受性結果が出るまでの間の初期治療薬 empiric therapy である。初期治療薬は、様々な重症度に応じて提示された。ただし、抗菌薬の選択において重要なことは、重症度のみならず、想定する原因微生物であり、重症度別に想定する微生物が異なるがゆえに、異なる抗菌薬または併用薬を提示した。表 3 では、市中感染の急性胆管炎・胆嚢炎、および医療関連感染の胆管炎、胆嚢炎に対して、重症度別に、初期治療薬として使用が適正・適切である抗菌薬を提示している。培養および感受性結果により最適化することを前提とした推奨であることに留意していただきたい。

胆道感染では様々な細菌が分離されている (Clinical practice guidelines : 以下 CPG)^{3,4)}, (Observational studies : 以下 OS)^{20~31)}。抗菌薬療法を行う上では、おのおの施設の分離菌の薬剤感受性結果を参考にすべきである。ただし、施設の分離菌の感受性データの解釈では、その集計方法により注意を要する場合もある。市中感染であれば自然耐性菌以外の耐性菌は少ないと考えられる。ただし、重症例では、緑膿菌や腸球菌、また地域で蔓延する耐性菌などを中心とした微生物を想定し、発症早期からの適切な抗菌薬の投与が必要とされる。

Healthcare-associated biliary tract infection では当然ながら耐性菌は増加している。重症例では腸球菌を考慮して抗耐性グラム陽性菌薬 (例：バンコマイシンなど) を最初から投与することが必要である。

一方、グラム陰性菌の耐性菌では、ESBL 産生菌は市中における保菌者も報告されており、特に重症例では ESBL 産生菌をも視野において抗菌薬療法が必要とされる場合が増加しつつある。さらにカルバペネム耐性緑膿菌、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクターを考慮しなければならない場合もある。現在、日本も例外でなく、世界規模で、臨床現場において、こうした多剤耐性グラム陰性菌への対応は極めて重要な課題となっている。

2) 意思決定のプロセス

PubMed を用い、2003 年 1 月 1 日から 2012 年 5 月 15 日までの文献によりシステマティックレビューを行った。キーワードとして、“Acute cholangitis” AND (“Antibiotics” OR “Antimicrobial therapy”), “Acute cholecystitis” AND (“Antibiotics” OR “Antimicrobial therapy”) をヒト研究に限って検索した。前者と後者でそれぞれ 65 論文、122 論文が検索された。さらにこれらは “Clinical trials”, “Randomized studies” というキーワードで限定した。TG 07 に引用された論文についても再度レビューしガイドライン改訂の際に統合した。TG 07 の論文検索の終了時 2005 年以降にクリニカルクエスチョンに関してほとんどデータやエビデンス

表1 急性胆道炎症例の胆汁分離菌

胆汁分離菌	分離菌の割合 (%)
グラム陰性菌	
<i>Escherichia coli</i>	31 ~ 44
<i>Klebsiella</i> spp.	9 ~ 20
<i>Pseudomonas</i> spp.	0.5 ~ 19
<i>Enterobacter</i> spp.	5 ~ 9
<i>Acinetobacter</i> spp.	-
<i>Citrobacter</i> spp.	-
グラム陽性菌	
<i>Enterococcus</i> spp.	3 ~ 34
<i>Streptococcus</i> spp.	2 ~ 10
<i>Staphylococcus</i> spp.	0*
嫌気性菌	4 ~ 20
その他	-

(文献 3, 20 ~ 27, 30 より集計)

*Salvador ら²⁷⁾の最近の報告では胆汁からは分離されていないが、Sung ら¹⁴⁾によれば胆道炎による菌血症では3.6%から分離され、市中感染が2%、医療関連感染が4%と報告されている。

表2 胆道感染による菌血症の分離菌

血液からの分離菌	胆道感染による菌血症	
	市中感染*	医療関連性感染**
グラム陰性菌	頻度 (%)	頻度 (%)
<i>Escherichia coli</i>	35 ~ 62	23
<i>Klebsiella</i> spp.	12 ~ 28	16
<i>Pseudomonas</i> spp.	4 ~ 14	17
<i>Enterobacter</i> spp.	2 ~ 7	7
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	7
<i>Citrobacter</i> spp.	2 ~ 6	5
グラム陽性菌		
<i>Enterococcus</i> spp.	10 ~ 23	20
<i>Streptococcus</i> spp.	6 ~ 9	5
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	4
嫌気性菌	1	2
その他	17	11

*文献 14, 28 ~ 30 より集計, **文献 14

がない場合には、国内および国外のエキスパートで構成される東京ガイドライン改訂委員会によるコンセンサスのプロセスが使用された。

今回の改訂では抗菌薬の選択に関する推奨の構成が改訂された。すなわち胆道感染の重症度別により、微生物学的な診断が確定するまでの初期治療（エンピリック治療）として、使用が適切であると判断される抗菌薬

表3 急性胆管炎・胆嚢炎の推奨抗菌薬（抗菌薬の記載順は推奨順位を示すものではない）

重症度	市中感染			医療関連感染 ^g
	Grade I	Grade II	Grade III ^g	
抗菌薬				
ペニシリン系薬を基本として	スルバクタム・アンピシリン ^b (ユナシンS [®]) +アミノ配糖体薬 ^f	タゾバクタム・ピペラシリン (ゾシン [®])	タゾバクタム・ピペラシリン (ゾシン [®])	タゾバクタム・ピペラシリン (ゾシン [®])
セファロスポリン系を基本として	セファゾリン (セファメジン [®]) ^a or セフォチアム (パンスポリン [®]) ^a or セフォタキシム (クラフォラン [®]) or セフトリアキソン (ロセフィン [®]) or cefuroxime ^a ±メトロニダゾール (フラジール [®]) ^d セフメタゾール (セフメタゾン [®]) ^a or フロモキシセフ (フルマリン [®]) ^a スルバクタム・セフォペラゾン (スルペラゾン [®])	セフトリアキソン (ロセフィン [®]) or セフォタキシム (クラフォラン [®]) or セフェピム (マキシピーム [®]) or セフゾプラム (ファーストシン [®]) or セフタジジム (モダシン [®]) ±メトロニダゾール (フラジール [®]) ^d スルバクタム・セフォペラゾン (スルペラゾン [®])	セフェピム (マキシピーム [®]) or セフタジジム (モダシン [®]) or セフゾプラム (ファーストシン [®]) ±メトロニダゾール (フラジール [®]) ^d	セフェピム (マキシピーム [®]) or セフタジジム (モダシン [®]) or セフゾプラム (ファーストシン [®]) ±メトロニダゾール (フラジール [®]) ^d
カルバペネム系を基本として	Ertapenem	Ertapenem	イミベネム・シラスタチン (チエナム [®]) or メロペネム (メロペン [®]) or ドリペネム (フィニボックス [®])	イミベネム・シラスタチン (チエナム [®]) or メロペネム (メロペン [®]) or ドリペネム (フィニボックス [®])
モノバクタム薬を基本として	推奨なし	推奨なし	アズトレオナム (アザクタム [®]) ±メトロニダゾール (フラジール [®]) ^d	アズトレオナム (アザクタム [®]) ±メトロニダゾール (フラジール [®]) ^d
ニューキノロン系を基本として ^c	シプロフロキサシン (シプロロキサ [®]) or レボフロキサシン (クラビット [®]) or パズフロキサシン (パシル [®]) ±メトロニダゾール (フラジール [®]) ^d モキシフロキサシン (アベロックス [®])	シプロフロキサシン (シプロロキサ [®]) or レボフロキサシン (クラビット [®]) or パズフロキサシン (パシル [®]) ±メトロニダゾール (フラジール [®]) ^d モキシフロキサシン (アベロックス [®])		

メトロニダゾール (フラジール[®]) は経口薬のみ承認。静注薬は2013年2月時点で未承認。モキシフロキサシン (アベロックス[®]) は胆道感染症に対して適応未承認。Cefuroxime, ertapenem は国内未承認。

- 施設の感受性パターン (アンチバイオグラム, antibiogram) を参考に薬剤を選択すべきである。
- ほとんどの大腸菌はスルバクタム・アンピシリンに対して耐性であり SIS-NA/IDSA 2010 のガイドラインから除外された⁶⁾。感受性が低い施設で使用する場合にはアミノ配糖体薬との併用を推奨する。
- フルオロキノロン系薬は分離菌が感性である場合かβラクタム薬に対してアレルギーがある場合に推奨する。
- 抗嫌気性作用のある薬剤 (メトロニダゾール, クリンダマイシン) は胆管空腸吻合が行われている場合に推奨する。カルバペネム系薬, タゾバクタム・ピペラシリン (ゾシン[®]), スルバクタム・アンピシリン (ユナシンS[®]), スルバクタム・セフォペラゾン (スルペラゾン[®]), セフメタゾール (セフメタゾン[®]), フロモキシセフ (フルマリン[®]), クリンダマイシン (ダラシンS[®]) は嫌気性菌に対する作用がある。ただし, 国内でメトロニダゾール (フラジール[®]) の静注薬の代替薬として使用されているクリンダマイシン (ダラシンS[®]) に対して *Bacteroides* 属の耐性が増加している。
- バンコマイシン (塩酸バンコマイシン[®]) は Grade III の市中感染の急性胆管炎・胆嚢炎および医療関連感染において腸球菌感染に対して推奨する。リネゾリド (ザイボックス[®]) またはダプトマイシン (キュービシン[®]) は医療関連感染において VRE (バンコマイシン耐性腸球菌) を保菌している場合, バンコマイシンによる治療歴がある場合, もしくは施設・地域において VRE が流行している場合に推奨する。
- アミノ配糖体薬として, ゲンタマイシン (ゲンタシン[®]), トブラマイシン (トブラシン[®]), アミカシン (アミカシン[®]) などがある。

を選定した。表3には、市中・医療関連の胆管炎および胆嚢炎の初期治療薬として適切と判断される薬剤を掲載した。

Q 61. 急性胆管炎・胆嚢炎の起病菌を同定するためにはどのように検体を採取すべきか？

- 胆汁培養検査は、どのような処置にも先駆けて行われるべきである。急性胆嚢炎では、Grade Iを除きすべての症例で採取されるべきである。(推奨度1, レベルC)
- 胆嚢切除の際に得られた胆汁や組織(穿孔, 気腫, 壊疽の場合)は培養検査を行う。(推奨度2, レベルD)
- 市中発症でGrade Iの胆嚢炎では全例には血液培養は推奨されない。(推奨度2, レベルD)

起病菌を同定することは胆道感染症治療の第一歩である。胆汁培養の陽性率は、急性胆管炎では59～93%、急性胆嚢炎では29～54%と報告されている(OS)^{3,4,20～27}。最近の報告でTG 07に掲載された研究では、胆汁の培養陽性率は胆管炎の症例では67% (66/98例)であったが、非胆管炎例では33% (32/98例)であった(OS)²⁷。表1に急性胆道感染症例から得られた一般的な細菌を示す。胆管炎を疑う症例では総胆管胆汁の培養検査を行うべきである。

一方で、急性胆管炎症例では21～71%で血液培養が陽性となることが知られている(CPG)³。急性胆嚢炎では急性胆管炎に比べて血液培養の陽性率は低い傾向にあり、最近20年間の報告では7.7～15.8%である(OS)^{28,31}。表2に特に最近になって報告された胆道感染の分離菌を示す(OS)^{14,28～30}。

急性胆道感染症における血液培養の有用性に関する臨床研究は乏しい。血流感染を診断する意義の1つは、その合併症である感染性心内膜や微小膿瘍を予測し、治療不良を防ぐことである。表2に示す急性胆道感染症の原因微生物は、大半がグラム陰性菌である。グラム陰性菌は、一般に、心臓の正常自己弁の感染性心内膜炎や血流感染の合併症としての微小膿瘍を形成する頻度は低い細菌である。したがって、胆道感染によりグラム陰性菌による血流感染症を併発したとしても、感染性心内膜炎を起こしやすい連鎖球菌や腸球菌などのグラム陽性菌と同じ対応(後述の抗菌薬の治療期間を最低2週間は確保するなど)は一般に不要である。このような理由からGrade Iの市中感染の胆嚢炎に対しては、原因微生物の大半がグラム陰性菌であり、血流感染自体の頻度が低く、血液培養の結果により治療方針が大きな影響を受けないため、日常的に血液培養を行うことは推奨されない(レベルD)。

SIS-NA/IDSA 2010 ガイドラインでは市中発症の腹腔内感染症に対して日常的に血液培養を行うことに反対する推奨をしているが、それは血液培養の結果により治療方針と結果に変化がないと判断されているからである(CPG)⁶。このことを裏付ける臨床研究として、英国の救急部にて施行された血液培養の治療方針に関する影響についての研究がある(OS)³²。この後ろ向き研究では対象期間中に1,062本の血液培養が行われたが、92本(9%)が陽性であった。このうち52本(5%)が真陽性であったがわずかに18件(1.6%)で治療が変更された。

Q 62. 急性胆管炎・胆嚢炎の治療薬を選択する場合、どのような点を考慮すべきか？

- 抗菌薬は、可及的に早く投与開始すべきである。(推奨度 1, レベル B)
 抗菌薬療法を行う場合には、予想される原因微生物、薬物動態理論 (pharmacokinetics-pharmacodynamics : PK-PD) に基づいた投与量・投与回数の設定、施設の感受性パターン (アンチバイオグラム, antibiogram), 患者の抗菌薬治療歴, 腎機能, 肝機能を考慮すべきである。(推奨度 1, レベル D)
- また、胆道閉塞の有無, 重症度, 各種ドレナージによる胆道閉塞の改善の有無を考慮する。嫌気性菌は胆管空腸吻合が行われている症例で治療の適応となる。(推奨度 2, レベル C)

抗菌薬の選択には様々な要因を総合的に考慮する。それらは、原因微生物を予想すること、各施設の感受性パターン (アンチバイオグラム, antibiogram) による薬剤感受性の傾向、それに従った抗菌薬のスペクトラムと予想有効性、薬物動態理論 (PK-PD) に基づいた投与量・投与回数設定、施設の感受性パターン (アンチバイオグラム)、患者の抗菌薬治療歴、腎機能、肝機能などである (CPG)^{3,4)}、(OS)²⁰⁻²⁷⁾。抗菌薬治療歴のある患者は耐性菌を持つリスクが高い。抗菌薬投与前には腎機能を検査し、腎障害が存在する場合には薬剤師に相談する。腎機能は以下の式によって評価する (CPG)^{3,4)}、(EO)³³⁻³⁵⁾。

クレアチニン・クリアランス = $(140 - \text{年齢}) [\text{理想体重 (kg)}] / (72 \times \text{血清クレアチニン値 mg/dL})$

女性では 0.85 を乗ずる。

理想体重 (男性) = $50 + 0.91 \times [\text{身長 (cm)} - 142.4] \text{kg}$

(女性) = $45.5 + 0.91 \times [\text{身長 (cm)} - 142.4] \text{kg}$

抗菌薬は、可及的に早く投与開始すべきである。敗血症性ショックの患者では、1 時間以内に投与を開始すべきである (CPG)⁵⁾。それ以外の患者であっても 4 時間以内には投与を開始すべきである。抗菌薬は、様々なドレナージ術 (経皮的, 内視鏡的, 外科手術的な手技) に先立ち投与開始すべきである (CPG)⁶⁾。嫌気性菌に対する抗菌力を持つ薬剤は胆管空腸吻合を行っている患者では対象となる (レベル C)。

3) 新しい抗菌薬

チゲサイクリン (タイガシル[®]) は TG 13 策定中は国内で承認審査中であったが、現在、承認されている。MRSA, VRE を含むグラム陽性菌と多剤耐性アシネトバクターを含むグラム陰性菌、嫌気性菌に対して幅広い抗菌力を持つ薬剤である (EO)⁴¹⁾ が、*Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力に欠ける。日本では多剤耐性アシネトバクターなど重要な耐性グラム陰性桿菌に対して承認されたが、本邦における臨床試験は行われていない。副作用としての悪心・嘔吐が 10 ~ 20 % に出現し用量依存性である。最近のメタアナリシスでは無作為試験の結果、死亡率と治療失敗率が増加するという結論が示されている (Systematic review : 以下 SR)⁴²⁾。

2. 急性胆管炎・胆嚢炎の治療に適切な抗菌薬の選択と投与計画

1) 表 3 の解説

表 3 は、TG 13 に記載された急性胆管炎・胆嚢炎の推奨抗菌薬のまとめである。培養と感受性結果が出るまでの推奨される初期治療薬 (エンピリック薬) が掲載されている。これらの抗菌薬は、各重症度の疾患におい

て、その使用が適正、適切であると判断されるものである。提示方法では、抗菌薬の各クラスごとに使用できる抗菌薬を提示した。一般にベータラクタム系のペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系がほかのクラスの抗菌薬よりも優先される。掲載された抗菌薬での有効性の差に関しては臨床データが乏しく、どの抗菌薬が最も優れているかどうかのデータはほとんどないのが実情である。そのため、ガイドラインとして第一選択薬を推奨することは困難である。患者の安全面から、もっとも確実なことは、本ガイドラインを活かして各施設の感受性パターン（アンチバイオグラムと呼ばれるローカルファクター）を参照しながら、院内マニュアルを作成することである。

また、モノバクタム系のアズトレオナム（ベータラクタム系にI型アレルギーやStevens Johnson症候群がある場合は使用しないほうが安全である）とニューキノロン系は、ペニシリンアレルギーの患者に対してやそのほか感受性が維持できている地域では使用可能である。

また表3はTG13にて推奨抗菌薬として掲載された薬剤であるが、英語名で記載されているものは抗菌薬自体が国内未承認であるものである。Cefuroxime, ertapenemは国内未承認である。アミノ配糖体については、代表的な抗菌薬としてゲンタマイシン（ゲンタシン[®]）、トブラマイシン（トブラシン[®]）、アミカシン（アミカシン[®]）などがあげられる。アミノ配糖体の使用に際しては、ピーク値とトラフ値の測定が必要であり、適正使用について施設内の薬剤師や感染症専門家に相談することが望ましい。

冒頭でも述べたが、利用可能な抗菌薬で、内外格差が深刻なものがメトロニダゾール（フラジール[®]）の静脈注射の承認の有無である。メトロニダゾール（フラジール[®]）は、国外では嫌気性菌の第一選択薬であり標準薬としての位置づけは明確である。今後、国内で早期に利用可能になることが重要課題である。

そのほか、抗菌薬の承認用量・投与方法などについて、内外格差の大きかった抗菌薬は冒頭で述べたとおり、ほぼ解消された。スルバクタム・アンピシリン（ユナシンS[®]）については、後述するように腸内細菌の間での世界的な耐性菌の増加により、SIS-NA/IDSA 2010ガイドラインでは初期治療薬としては推奨がなくなったが、感受性が判明した場合の最適治療には使用できる。TG13では、初期治療としてスルバクタム・アンピシリン（ユナシンS[®]）を使用する場合には、アミノ配糖体との併用があれば患者に安全に使用できると判断されている。国内事情においては、高齢者も増加しており、糖尿病患者そのほかの腎機能障害のある患者には、併用するかどうかを慎重に判断することが必要である。

胆管炎の治療ではドレナージなどの感染源のコントロールが必要である。ドレナージの適応と時期については重症度と治療のフローチャート（p.51）を参照されたい。

2005年以後、急性胆管炎・胆嚢炎の抗菌薬療法に関する無作為臨床試験は行われていない。一方で、世界的に腹腔内感染症、特に胆道感染症では臨床的に多剤耐性菌が出現している（OS）^{7~14,40}。

基本的に今回の推奨抗菌薬は、これまでの臨床研究で分離された、より感受性を維持した分離菌に対して、抗菌薬の有効性と性質に基づいて推奨が策定された（RCT）^{36~39,43~49}。こうした方法は、より耐性の分離菌に対する治療効果に関して有効性に問題がある場合もある（EO）⁵⁰。つまり分離菌が耐性であれば治療できないということである。

疾患の重症度に応じて抗菌薬を選択することはESBL産生の*Escherichia coli*や*Klebsiella* spp.が市中で増加してきたことからずっと疑問視されていた。これらの菌はセファロスポリン系薬、ペニシリン系薬、フルオロキノロン系薬に十分に感性ではない。SIS-NA/IDSA 2010ガイドラインでは、もし地域の*E. coli*の20%以上が耐性であれば、エンピリック療法に用いる抗菌薬は、狭域抗菌薬に対する薬剤感受性が証明されるまではカルバペネム系抗菌薬やタゾバクタム・ピペラシリン（ゾシン[®]）、アミカシン（アミカシン[®]）を用いることを推奨している（CPG）⁶。

3. 市中発症の急性胆管炎・胆嚢炎の抗菌薬治療

1) 重症の市中発症急性胆管炎・胆嚢炎

重症市中の Grade III 急性胆管炎・胆嚢炎では、抗緑膿菌作用薬を初期治療として原因微生物と感受性が判明するまで使用することが推奨される。*Pseudomonas aeruginosa* は最近の報告では、原因微生物の内訳の 20% に及ぶことも知られ、場合により病原性の高い微生物としても知られている (OS)^{14,27)}。緑膿菌をカバーしなかった場合、重症患者においては死亡率を上昇させることにもなりかねない。

腸球菌は、Grade III 急性胆管炎・胆嚢炎では、重要な微生物であり、培養と感受性結果が判明するまでバンコマイシン（塩酸バンコマイシン[®]）の併用が推奨される。アンピシリン（ピクシリン[®]）は、感性であれば腸球菌に対して使用できる。一般に、アンピシリン（ピクシリン[®]）は、市中感染症で *Enterococcus faecalis* の大半をカバーすることができる。*Enterococcus faecium* は、バンコマイシン（塩酸バンコマイシン[®]）が初期治療での選択薬である。国内では少ないが、世界の多くの病院では、バンコマイシン耐性腸球菌 (*E. faecalis*, *E. faecium* とともに) が重要な菌として取り上げられている。バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant *Enterococcus*: VRE) の治療には、リネゾリド（ザイボックス[®]）やダプトマイシン（キュビシン[®]）が必要である。もし日本でも VRE が蔓延することになった場合には、医療関連感染の治療にあたる現場の医師は、勤務先の病院における VRE の分離頻度を認識しておく必要がある。

嫌気性菌は分離される頻度は少ないが、バクテロイデス *Bacteroides fragilis* group については、TG 13 では胆管空腸吻合の既往歴がある患者には、抗菌薬でカバーすることを提案している。

2) 軽症および中等症の市中発症急性胆管炎・胆嚢炎

表 3 は、Grade I および II の市中発症の急性胆管炎・胆嚢炎に対する初期治療としての推奨抗菌薬を示す。国内ではメトロニダゾール（フラジール[®]）の静脈注射は未承認である。この結果、クリンダマイシン（ダラシン S[®]）が選択薬の 1 つとなる。ただし、クリンダマイシン（ダラシン S[®]）耐性の *Bacteroides fragilis* group は深刻であり、SIS-NA/IDSA 2010 ガイドラインでは推奨薬から削除された (CPG)⁶⁾。Cefoxitin（国内未承認）、セフメタゾール（セフメタゾン[®]）、フロモキシセフ（フルマリン[®]）、スルバクタム・セフォペラゾン（スルペラゾン[®]）は *Bacteroides* spp. に対しては一般に活性があるが、cefoxitin は耐性が蔓延していることから SIS-NA/IDSA 2010 ガイドラインでは推奨薬から削除された (CPG)⁶⁾。*Bacteroides* spp. の地域の感受性パターンおよび使用可能な抗菌薬のオプションが抗菌薬の選択において強調される。

表 4 に、耐性の蔓延率が高い抗菌薬を示す (OS)^{7~14)}。スルバクタム・アンピシリン（ユナシン S[®]）は、世界的には腹腔内感染症にもっとも頻繁に使用されてきた抗菌薬の 1 つであるが、耐性化が蔓延し、大腸菌に対して高い耐性率を示している。TG 13 においては、スルバクタム・アンピシリン（ユナシン S[®]）は、初期治療において、地域での感受性が 80% 以下の場合、およびアミノ配糖体と併用しない場合には推奨しない。スルバクタム・アンピシリン（ユナシン S[®]）の原因微生物に対する感受性結果が判明した時点で最適治療薬として使用するのとは妥当である。

ニューキノロン系抗菌薬の使用については、腸内細菌の耐性化が深刻なため (OS)^{7~14)}、感受性結果が判明した後にのみ推奨する。またニューキノロン系抗菌薬は、ベータラクタム系アレルギーの患者の代替薬として使用できる。

血液培養、胆汁培養の培養・感受性結果により最適抗菌薬へ変更する（後述のディ・エスカレーション de-escalation）。

4. 医療関連急性胆管炎・胆嚢炎の抗菌薬治療

医療関連感染に対する抗菌薬療法の明確なエビデンスはない。医療関連感染に対するエンピリック療法の基本は原因微生物が判明するまでは抗緑膿菌作用のある薬剤を選択することである。地域によっては、感受性パターン（アンチバイオグラム）により ESBL 産生グラム陰性菌を早期から考慮せねばならない場合もある。その場合、専門医への早期相談が望ましい。表 3 に医療関連感染の急性胆管炎・胆嚢炎の初期治療での推奨抗菌薬を示す。

バンコマイシン（塩酸バンコマイシン[®]）は、耐性グラム陽性菌（MRSA や腸球菌）を患者が保菌している場合に推奨される。グラム陽性菌のなかで、黄色ブドウ球菌は、腸球菌に比べ、胆道感染に関しては通常みられる原因微生物ではない。日本では少ないが、患者がバンコマイシン耐性腸球菌を保菌している場合、VRE が検出されている地域の患者で以前にバンコマイシンでの治療歴がある場合、VRE が地域に蔓延している場合には、リネゾリド（ザイボックス[®]）またはダプトマイシン（キュビシン[®]）を初期治療で使用することが TG 13 では推奨されている。

嫌気性菌のカバーでは、*Bacteroides fragilis* group を胆管空腸吻合の既往歴がある患者には、TG 13 では抗菌薬でカバーすることを提案している。

胆道感染症の治療に抗菌薬の胆汁移行性は関与するか？

従来から胆道感染症の治療における抗菌薬の胆汁移行性について多くの検討がなされたが、明確な基礎的細菌学的なエビデンスはない (EO)¹⁾。急性胆管炎・胆嚢炎に対する胆汁移行性の良い薬剤と不良な薬剤のよく計画された臨床試験が必要である。胆管内に細菌が増殖した状態では胆汁移行性の良い薬剤は胆管内に多くの抗菌薬が移行し、効果が期待できる。しかし一方で、胆管に閉塞機転が存在し内圧が高まっている場合には胆汁移行性の良い薬剤であっても胆管内には移行しないためにその有効性を発揮できない可能性がある。現在、胆道移行性が良い抗菌薬が、ほかの抗菌薬に比べ有意に臨床アウトカムがよいというエビデンスは乏しい。

高度耐性菌による胆管炎・胆嚢炎はどのように治療すべきか？

過去 10 年間で、もっとも注目に値する微生物学領域の事象は、新しい β ラクタマーゼに関連した腸内細菌科の耐性菌の出現である。腹腔内感染症においてもこれらの菌が世界的に増加している (OS)^{7~19,27)}。これらの菌は多くの国々に移動し市中発症の胆管炎・胆嚢炎の原因となることが増加している。ESBL 産生グラム陰性菌の増加によって多くの国々で胆管炎・胆嚢炎の初期治療においてこれらの菌を目標とする必要が出てくる。ESBL 産生 *Escherichia coli* や *Klebsiella* spp. はカルバペネム系薬やチゲサイクリン（タイガシル[®]）に対して感性である。しかし、いくつかの国では、*Klebsiella* spp. や *E. coli* でカルバペネム系抗菌薬に対する高度耐性株もみられている (OS)^{51~54)}。世界的に受け入れられた治療の 1 つの原則として、ある菌種に対する耐性菌の割合が 10~20% を超えると、その初期治療の対象とすべきとされている。多剤耐性グラム陰性菌に使用されている colistin（コリスチン、国内未承認）は毒性が強く投与量の設定が困難である (OS)⁴⁰⁾。日本化学療法学会から“コリスチンの適正使用に関する指針”が発表されている [http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/colistin_guideline.html]。

SIS-NA/IDSA 2010 ガイドライン (CPG)⁶⁾ では、医療関連感染に対する初期療法の項目が設けられた。このガイドラインでは、緑膿菌、ESBL 産生菌、腸内細菌科、アシネトバクターおよびそのほかの多剤耐性菌の割合が 20% 以下の場合には、初期治療には単剤でカルバペネム系抗菌薬、タゾバクタム・ピペラシリン（ゾ

シン[®]), または二剤併用でセフトジジム (モダシン[®]) またはセフェピム (マキシピーム[®]) に静注用メトロニダゾール (フラジール[®]) を併用することを推奨している。

日本では, 第四世代セフェム系セフェピム (マキシピーム[®]) の代替薬としてセフォゾプラム (ファーストシン[®]), セフピロム (ケイテン[®]), セフスロジン (タケスロン[®]) の3薬剤があるがエビデンスは乏しい。

SIS-NA/IDSA 2010 ガイドライン (CPG)⁶⁾ ではESBL 産生腸内細菌に対しては, カルバペネム系抗菌薬, タゾバクタム・ピペラシリン (ゾシン[®]), アミノ配糖体薬を推奨している。緑膿菌では, セフトジジム (モダシン[®]) に対する耐性率が20%以上の時はカルバペネム系抗菌薬, タゾバクタム・ピペラシリン (ゾシン[®]), アミノ配糖体を推奨している。こうしたガイドラインを利用したとしても, 抗菌薬の適正使用は時として難しいことがある。

Q 63 市中発症の急性胆嚢炎の抗菌薬療法は？

- 胆嚢摘出術が行われ感染源がコントロールされたら24時間以内に抗菌薬投与は終了できる。(推奨度2, レベルC)
- 中等症および重症の急性胆嚢炎では胆嚢摘出術が行われた後も抗菌薬療法を継続すべきである。(推奨度1, レベルD)
- 胆嚢周囲膿瘍, 胆嚢穿孔に対する抗菌薬療法は表3に示すように推奨する。抗菌薬療法は発熱の消失, 白血球数の正常化, 腹部症状の消失まで継続すべきである。(推奨度1, レベルD)

多くの場合, 胆嚢摘出によって感染源が除去され, ほとんど感染した組織は残存しない。このような場合には, 抗菌薬は24時間以内に中止可能である。急性胆嚢炎に関する最近の臨床研究は極めて限られている(RCT)^{43,46~48)}。これらでは, アモキシシリン (ビクシリン[®]) +トブラマイシン (トブラシン[®]) 対ピペラシリン (ペントシリン[®]) またはセフォペラゾン (セフォビッド[®]), pefloxacin (国内未承認) 対mezlocillin (国内未承認) +ゲンタマイシン (ゲンタシン[®]) のランダム化比較試験がされたが, 比較された抗菌薬では, アウトカムに差はなかった。最近のエビデンスが極めて乏しい状況でTG13においては, 表3に示すように, 使用するのが適正・適切と判断される抗菌薬を推奨薬とした。これらはすべて腹腔内感染症ではなんらかのランダム化試験がなされたことがある抗菌薬である。それには膿瘍や穿孔を合併した胆嚢炎も含まれている。表3には, 市中発症および医療関連の急性胆嚢炎に対する初期治療の推奨薬を掲載している。

感受性結果が判明後の抗菌薬治療

原因微生物の感受性結果が判明後は, 最適治療へと変更する。このプロセスをディ・エスカレーション de-escalation と呼ぶ。表4に, 耐性の蔓延が問題となっているが感受性が判明した後は, 安全に使用できる抗菌薬のリストを掲載する。

表4 腸内細菌属が耐性を示すことが多い抗菌薬

抗菌薬の種類	抗菌薬
ペニシリン系	スルバクタム・アンピシリン (ユナシン S [®])
セファロスポリン系	セファゾリン (セファメジン [®]) セフォチアム (パンスポリン [®]) セフメタゾール (セフメタゾン [®]) フロモキシセフ (フルマリン [®]) セフトリアキソン (ロセフィン [®]) ^a セフォタキシム (クラフォラン [®]) ^a
フルオロキノロン系	シプロフロキサシン (シプロキサ [®]) レボフロキサシン (クラビット [®]) モキシフロキサシン (アベロックス [®]) ^b パズフロキサシン (パシル [®])

(文献4～11より引用)

a: ESBL 産生腸内細菌属の世界的な拡大により, 第三世代セフェム系抗菌薬に耐性を示すことがある。

b: 日本では適応未承認。

抗菌薬による治療期間

市中発症および医療関連の急性胆管炎・胆嚢炎の最適な治療期間については, 十分によくデザインされたランダム化比較試験において研究されていない。胆道閉塞の原因が十分にコントロールされているかどうかにより治療期間が決まる。また胆道ドレナージ術の技術の発達により, 少なくとも過去20年間に全体の治療方針は大きな影響を受けてきた。

SIS-NA/IDSA 2010 ガイドライン (CPG)⁶⁾ では, 一旦, 感染源がコントロールされれば, 複雑性腹腔内感染症の治療期間として4～7日間を推奨している。しかしながら, 市中発症および医療関連の急性胆管炎・胆嚢炎に関してはほとんど最近のエビデンスがない状況であるため, 表5は, エキスパート・オピニオンとして, 治療期間をガイドする目的で作成された。特に腸球菌や連鎖球菌によるグラム陽性菌による血流感染を合併している場合には, これらの菌が感染性心内膜炎を起こす菌として知られているため, 最低2週間の治療を行うことが望ましい。

表5 推奨される抗菌薬の投与期間

重症度	市中感染			医療関連感染
	Grade I		Grade II	
疾患	胆嚢炎	胆管炎	胆管炎・胆嚢炎	胆管炎・胆嚢炎
治療期間	胆嚢摘出術が行われた場合は24時間以内に投与を中止できる	いったん感染巣が制御されたら4～7日間の投与を推奨 グラム陽性菌*による菌血症の場合は2週間以上の投与を推奨		
治療延長の要因	術中に穿孔し, 胆汁が漏出した場合には4～7日間の投与を推奨		胆管に結石または閉塞があり, それが解決されない場合は解剖学的にそれが解決するまで抗菌薬の投与を続ける	

*腸球菌, 連鎖球菌

表6 市中および医療関連胆道感染症に対する経口抗菌薬

抗菌薬の種類	抗菌薬
ペニシリン系	アモキシシリン・クラバン酸（オーグメンチン [®] ）
セファロスポリン系	セファレキシン（ケフレックス [®] ）±メトロニダゾール（フラジール [®] ）
フルオロキノロン系	シプロフロキサシン（シプロキサ [®] ）or レボフロキサシン（クラビット [®] ） ±メトロニダゾール（フラジール [®] ） モキシフロキサシン（アベロックス [®] ）*

*日本では適応未承認。

経口薬への変更

急性胆管炎・胆嚢炎の患者で静脈注射での治療後、経口摂取が可能になった患者は、経口薬での治療に変更が可能である（RCT）⁵⁵。原因微生物の感受性により、経口薬は、例えば、吸収率 bioavailability の良好なニューキノロン系（シプロフロキサシン：シプロキサ[®]、レボフロキサシン：クラビット[®]、モキシフロキサシン：アベロックス[®]）、アモキシシリン・クラバン酸（オーグメンチン[®]）または第一世代などのセフェム系抗菌薬（セファゾリン：セファメジン[®]）へ変更可能である。表6は、通常使用される吸収率 bioavailability の良好な経口薬のリストである。

5. 待機的 ERCP の際の予防抗菌薬は何が最適か？

Cochrane review では ERCP の予防抗菌薬投与の利益を検討し有益であることを見出した（Meta-analysis：以下 MA）⁵⁶。一方、内視鏡施行時の国際ガイドラインでは ERCP 施行の際の予防薬投与を推奨した（CPG）⁵⁷。これは、感染性心内膜炎の予防を目的としたレジメであり、経口薬ではアモキシシリン（サワシリン[®]）、クリンダマイシン（ダラシン S[®]）、静注薬ではアンピシリン（ビクシリン S[®]）、セファゾリン（セファメジン[®]）が、βラクタム薬に対するアレルギーのある患者にはバンコマイシン（塩酸バンコマイシン[®]）が心内膜炎の予防の目的であげられた。しかしながら、胆道狭窄による胆管炎や菌血症の予防を目的としたものではなかった。

最近、待機的な ERCP の予防抗菌薬投与の相反するメタアナリシスが報告された（MA）^{56,58}。Bai ら（MA）⁵⁸ は予防投与は胆管炎を予防しないと結論した。一方、Cochrane review は待機的な ERCP の予防抗菌薬投与によって菌血症（RR：relative risk 0.50）、胆管炎（RR 0.54）、膵炎（RR 0.54）の発生率を低下させたと報告した（MA）⁵⁶。しかし、予防投与によっても最終的な死亡率は、RR 1.33（95%信頼区間（CI）0.31～5.44）で減少しなかったためこのシステムティックレビューでは、さらなる臨床研究が必要であると結論づけた。臨床研究として、ランダム化比較試験が必要であり、待機的 ERCP の予防投与の効果についてバイアスの少ない研究、抗菌薬投与のタイミング（ERCP の施行前、施行中、施行後など）の比較研究、および抗菌薬同士の効果の比較研究を行うことが必要であると述べられた（MA）⁵⁶。

ERCP の際によく用いられる抗菌薬は、経口ミノサイクリン（ミノマイシン[®]）（RCT）⁵⁹、ピペラシリン（ペントシリン[®]）（RCT）^{60,61}、クリンダマイシン（ダラシン S[®]）とゲンタマイシン（ゲンタシン[®]）の併用（RCT）⁶²、セフィキシム（セフスパン[®]）（RCT）⁶³、セフォタキシム（クラフォラン[®]）（RCT）^{64,65}、セフトジジム（モダシン[®]）⁶⁶ などであった。

TG 13 では、胆道の狭窄が証明された場合の胆管炎と菌血症の予防薬として表7の抗菌薬を示した。セファ

ゾリン（セファメジン[®]）などの狭域セファロスポリン系抗菌薬が予防薬として使用可能である。セファゾリン（セファメジン[®]）は内視鏡検査による心内膜炎と胆管炎を予防できる便利な薬剤である。ピペラシリン（ペントシリン[®]）は待機的 ERCP の予防薬として検討されてきた抗緑膿菌作用を持つ1つの薬剤である (RCT)^{60,61}。TG 13 では世界的な ESBL 産生菌の増加を考慮してピペラシリン（ペントシリン[®]）とタゾバクタム・ピペラシリン（ゾシン[®]）を加えた。

表7 ERCP の予防抗菌薬

抗菌薬の種類	抗菌薬
セファロスポリン系	セファゾリン（セファメジン [®] ） セフメタゾール（セフメタゾン [®] ） フロモキシセフ（フルマリン [®] ）
ペニシリン系	ピペラシリン（ペントシリン [®] ） タゾバクタム・ピペラシリン（ゾシン [®] ）

6. 抗菌薬による灌流

抗菌薬による術野の灌流は興味を持たれ続けてきたが最近レビューが行われた (CPG)⁶⁷。著者は抗菌薬による局所的な創の洗浄は全身投与並みの創感染の予防効果があるかもしれないと結論している。全身投与と局所投与の併用は相乗効果があるかもしれないが、同じ薬剤が局所と全身に投与されたためかもしれない。

7. 今後の課題

抗菌薬は慎重に投与すべきであり、同時に各施設、地域、国で適正使用を奨励すべきである。最近の世界的な耐性菌の増加は最近の抗菌薬使用のあり方に警告を与えている。TG 13 は市中発症と医療関連の急性胆道感染を診療する医師たちに実践的な指針を示した。このプロジェクトにはいまだ多くの不確定な部分が存在する。各施設・各地域における耐性菌に対する持続的な監視と急性胆管炎・胆嚢炎の更なる研究が行われるべきである。

引用文献

- 1) van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GNJ, Dankert J, van Leeuwen DJ. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. Clin Infect Dis 1994 ; 19 : 279-86. (EO)
- 2) Beoy JH, Way LW. Acute cholangitis. Ann Surg 1980 ; 191 : 264-70. (EO)
- 3) Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis : Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007 ; 14 : 59-67. (CPG)
- 4) Yoshida M, Takada T, Kawarada Y, Tanaka A, Nimura Y, Gomi H, et al. Antimicrobial therapy for acute cholecystitis : Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007 ; 14 : 83-90. (CPG)
- 5) 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. (CPG)
- 6) Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children : Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010 ; 50 : 133-64. (CPG)
- 7) Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh P-R, Woods GL, Satishchandran V, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intraabdominal infections worldwide :

- the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 : 965–73. (OS)
- 8) Rossi F, Baquero F, Hsueh P–R, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TA, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram–negative bacilli isolated from patients with intra–abdominal infections worldwide : 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 58 : 205–10. (OS)
 - 9) Yang Q, Wang H, Chen M, Ni Y, Yu Y, Hu B, et al. Surveillance of antimicrobial susceptibility of aerobic and facultative Gramnegative bacilli isolated from patients with intra–abdominal infections in China : the 2002–2009 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents* 2010 ; 36 : 507–12. (OS)
 - 10) Hsueh P–R, Badal RE, Hawser SP, Hoban DJ, Bouchillon SK, Ni Y, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of aerobic and facultative Gram–negative bacilli isolated from patients with intra–abdominal infections in the Asia–Pacific region : 2008 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Int J Antimicrob Agents* 2010 ; 36 : 408–14. (OS)
 - 11) Chen Y–H, Hsueh P–R, Badal RE, Hawser SP, Hoban DJ, Bouchillon SK, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of aerobic and facultative Gram–negative bacilli isolated from patients with intra–abdominal infections in the Asia–Pacific region according to currently established susceptibility interpretive criteria. *J Infect* 2011 ; 62 : 280–91. (OS)
 - 12) Ishii Y, Tateda K, Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial susceptibility for b–lactams using the Etest method against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2006). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 ; 60 : 177–83. (OS)
 - 13) Ishii Y, Ueda C, Kouyama Y, Tateda K, Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial susceptibility for b–lactams against clinical isolates from 51 medical centers in Japan (2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011 ; 69 : 443–8. (OS)
 - 14) Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang C–I. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial–resistant pathogens. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 473–83. (OS)
 - 15) Paterson DL. Resistance in gram–negative bacteria : Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006 ; 34 (Suppl 5) S 20–S8. (OS)
 - 16) Choi SH, Lee J, Park S, Kim MN, Choo E, Kwak Y, et al. Prevalence, microbiology, and clinical characteristics of extended–spectrum ; beta–lactamase–producing *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* and *Morganella morganii* in Korea. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2007 ; 26 : 557–61. (OS)
 - 17) Kang CI, Cheong H, Chung D, Peck K, Song JH, Oh MD, et al. Clinical features and outcome of community–onset bloodstream infections caused by extended–spectrum b–lactamase–producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2008 ; 27 : 85–8. (OS)
 - 18) Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK : a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010 ; 10 : 597–602. (OS)
 - 19) Peirano G, van der Bij AK, Gregson DB, Pitout JD. Molecular epidemiology over an 11–year period (2000 to 2010) of extended spectrum b–lactamase–producing *Escherichia coli* causing bacteremia in a centralized Canadian region. *J Clin Microbiol* 2012 ; 50 : 294–9. (OS)
 - 20) Kune G, Schutz E. Bacteria in the biliary tract. A study of their frequency and type. *Med J Aust* 1974 ; 1 : 255–8. (OS)
 - 21) Csendes A, Fernandez M, Uribe P. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. *Am J Surg* 1975 ; 129 : 629–31. (OS)
 - 22) Csendes A, Becerra M, Burdiles P, Demian I, Bancalari K, Csendes P. Bacteriological studies of bile from the gallbladder in patients with carcinoma of the gallbladder, cholelithiasis, common bile duct stones and no gallstones disease. *Eur J Surg* 1994 ; 160 : 363–7. (OS)
 - 23) Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, Diaz J, Csendes P, Mitru N. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Arch Surg* 1996 ; 131 : 389–94. (OS)
 - 24) Csendes A, Mitru N, Maluenda F, Diaz J, Burdiles P, Csendes P, et al. Counts of bacteria and pyocytes of choledochal bile in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *Hepatogastroenterology* 1996 ; 43 : 800–6. (OS)

- 25) Maluenda F, Csendes A, Burdiles P, Diaz J. Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones, with or without acute suppurative cholangitis. *Hepatogastroenterology* 1989 ; 36 : 132–5 . (OS)
- 26) Chang W, Lee K, Wang S, Chuang S, Kuo K, Chen J, et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease : an audit of 10–year’s experience. *Kaohsiung J Med Sci* 2002 ; 18 : 221–8. (OS)
- 27) Salvador V, Lozada M, Consunji R. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian Academic Medical Center. *Surg Infect* 2011 ; 12 : 105–11. (OS)
- 28) Kuo CH CC, Chen JJ, Tai DI, Chiou SS, Lee CM. Septic acute cholecystitis. *Scand J Gastroenterol* 1995 ; 30 : 272–5. (OS)
- 29) Melzer M, Toner R, Lacey S, Bettany E, Rait G. Biliary tract infection and bacteremia : presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes. *Postgrad Med J* 2007 ; 83 : 773–6. (OS)
- 30) Lee CC, Chang IJ, Lai YC, Chen SY, Chen SC. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 563–9. (OS)
- 31) Baitello AL, Colleoni Neto R, Herani Filho B, Cordeiro JA, Machado AMO, Godoy MF, et al. Bacteremia-prevalence and associated factors in patients with acute calculous cholecystitis. *Rev Assoc Med Bras* 2004 ; 50 : 373–9. (OS)
- 32) Kelly AM. Clinical impact of blood cultures taken in the emergency department. *J Accid Emerg Med* 1998 ; 15 : 254–6. (OS)
- 33) Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editors. Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics, 12 th edition. New York : The McGraw–Hill Companies ; 2011. (EO)
- 34) Amsden G. Chapter 49, Tables of antimicrobial agent pharmacology. In : Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases, 7 th edition, Volume 1. Philadelphia : Churchill Livingstone, Elsevier ; 2010 ; 705–61. (EO)
- 35) McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother* 2011 ; 66 (Suppl 2) : ii 25–31. (EO)
- 36) Goldstein EJ, Solomkin JS, Citron DM, Alder JD. Clinical efficacy and correlation of clinical outcomes with in vitro susceptibility for anaerobic bacteria in patients with complicated intraabdominal infections treated with moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 1074–80. (RCT)
- 37) Solomkin J, Zhao YP, Ma EL, Chen MJ, DRAGON Study Team. Moxifloxacin is non–inferior to combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole in patients with community–origin complicated intra–abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009 ; 34 : 439–45. (RCT)
- 38) Weiss G, Reimnitz P, Hampel B, Muehlhofer E, AIDA Study Group. Moxifloxacin for the treatment of patients with complicated intra–abdominal infections (the AIDA Study). *J Chemother* 2009 ; 21 : 170–80. (RCT)
- 39) Malangoni MA, Song J, Herrington J, Choudhri S, Pertel P. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin – tazobactam and amoxicillin – clavulanate for the treatment of complicated intra – abdominal infections. *Ann Surg* 2006 ; 244 : 204–11. (RCT)
- 40) Schultsz C, Geerlings S. Plasmid–mediated resistance in Enterobacteriaceae : changing landscape and implications for therapy. *Drugs* 2012 ; 72 : 1–16. (OS)
- 41) Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline : a glycylicycline antimicrobial agent. *Clin Ther* 2006 ; 28 : 1079–106. (EO)
- 42) Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on non–inferiority trials. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 1699–709. (SR)
- 43) Muller E, Pitt HA, Thompson JE Jr, Doty J, Mann L, Manchester B. Antibiotics in infections of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1987 ; 165 : 285–92. (RCT)
- 44) Gerecht W, Henry N, Hoffman W, Muller S, LaRusso N, Rosenblatt J, et al. Prospective randomized comparison of mezlocillin therapy alone with combined ampicillin and gentamicin therapy for patients with cholangitis. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 1279–84. (RCT)
- 45) Thompson JE Jr, Pitt HA, Doty J, Coleman J, Irving C. Broad spectrum penicillin as an adequate therapy for acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet* 1990 ; 171 : 275–82. (RCT)
- 46) Chacon J, Criscuolo P, Kobata C, Ferraro J, Saad S, Reis C. Prospective randomized comparison of pefloxacin and ampicillin plus gentamicin in the treatment of bacteriologically proven biliary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1990 ; 26 (Suppl B) : 167–72. (RCT)
- 47) Thompson JE Jr, Bennion R, Roettger R, Lally K, Hopkins J, Wilson SE. Cefepime for infections of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1993 ; 177 (Suppl) : 30–4. discussion 35–40. (RCT)

- 48) Yellin AE, Berne TV, Appleman MD, Heseltine PN, Gill MA, Okamoto MP, et al. A randomized study of cefepime versus the combination of gentamicin and mezlocillin as an adjunct to surgical treatment in patients with acute cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet* 1993 ; 177 (Suppl) : 23–29. discussion 35–40. (RCT)
- 49) Sung J, Lyon D, Suen R, Chung S, Co A, Cheng A, et al. Intravenous ciprofloxacin as treatment for patients with acute suppurative cholangitis : a randomized, controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1995 ; 35 : 855–64. (RCT)
- 50) Powers JH. Editorial commentary : Asking the right questions : morbidity, mortality and measuring what's important in unbiased evaluations of antimicrobials. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 1710–3. (EO)
- 51) Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK : a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010 ; 10 : 597–602. (OS)
- 52) Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA. Centers for Disease Control and Prevention Epicenter Program. Emergence and rapid regional spread of Klebsiella pneumonia carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 532–40. (OS)
- 53) Di Carlo P, Pantuso G, Cusimano A, D'Arpa F, Giammanco A, Gulotta G, et al. Two cases of monomicrobial intraabdominal abscesses due to KPC-3 Klebsiella pneumoniae ST 258 clone. *BMC Gastroenterol* 2011 ; 30 : 103. (CR)
- 54) Bogdanovich T, Adams-Haduch JM, Tian GB, Nguyen MH, Kwak EJ, Muto CA, et al. Colistin-resistant, Klebsiella pneumonia carbapenemase (KPC) -producing Klebsiella pneumonia belonging to the international epidemic clone ST 258. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 373–6. (OS)
- 55) Solomkin JS, Dellinger EP, Bohnen JM, Rostein OD. The role of oral antimicrobials for the management of intra-abdominal infections. *New Horiz* 1998 ; 6 (Suppl 2) : S 46–52. (RCT)
- 56) Brand M, Bizz D, O'Farrell PJR. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6 ; (10) : CD 007345. (MA)
- 57) Hirota WK, Petersen K, Baron TH, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, et al. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003 ; 58 : 475–82. (CPG)
- 58) Bai Y, Gao F, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis : meta-analysis. *Pancreas* 2009 ; 38 : 126–30. (MA)
- 59) Branders JW, Scheffer B, Lorenz-Meyer H, Korst HA, Littmann KP. ERCP : complications and prophylaxis. A controlled study. *Endoscopy* 1981 ; 13 : 27–30. (RCT)
- 60) Byl B, Deviere J, Struelens MJ, Roucloux I, De Coninck A, Thys JP, et al. Antibiotic prophylaxis of infectious complications after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 1236–40. (RCT)
- 61) Van den Hazel SJ, Speelman P, Dankert J, Huibregtse K, Tytgat GNJ, Van Leeuwen DJ. Piperacillin to prevent cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 442–7. (RCT)
- 62) Llach J, Bordas JM, Almela M, Pellise M, Mata A, Soria M, et al. Prospective assessment of the role of antibiotic prophylaxis in ERCP. *Hepatogastroenterology* 2006 ; 53 : 540–2. (RCT)
- 63) Lorenz R, Lehn N, Born P, Hermann M, Neuhaus H. Antibiotic prophylaxis with cefuroxime in therapeutic endoscopy of the bile ducts. *Dtsch Med Wochenschr* 1996 ; 121 : 223–30. (RCT)
- 64) Sauter G, Grabein B, Mannes GA, Reckdeschel G, Sauerbruch T. Antibiotic prophylaxis of infectious complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A randomized controlled study. *Endoscopy* 1990 ; 22 : 164–7. (RCT)
- 65) Niederau C, Pohlmann U, Lubke H, Thomas L. Antibiotic prophylaxis during therapeutic or complicated diagnostic ERCP : results of a randomized controlled clinical study. *Gastrointest Endosc* 1994 ; 40 : 533–7. (RCT)
- 66) Rätty S, Sand J, Pulkkinen M, Matikainen M, Norback I. Post-ERCP pancreatitis : reduction by routine antibiotics. *J Gastrointest Surg* 2001 ; 5 : 339–45. (RCT)
- 67) Alexander JW, Solomkin JS, Edwards MJ. Updated recommendations for control of surgical site infections. *Ann Surg* 2011 ; 253 : 1082–93. (CPG)