

□ 特集：人工呼吸器関連肺炎（VAP） □

VAPの治療

公立陶生病院救急部 長谷川 隆一

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科 近藤 康博、谷口 博之

1. はじめに

人工呼吸器関連肺炎(ventilator-associated pneumonia; VAP)はICUの挿管患者の9～27%に合併するといわれ、ひとたび発症すると有意に入院期間や治療費などが増加することから、人工呼吸を行うことの多い重症病棟などでは大きな問題となっている^{1,3)}。またVAPを発症した患者の死亡率は、発症しない患者の2～10倍に上るといわれており、重症患者の予後を悪化させる重要な因子となっている。特にARDS患者ではVAPの合併が多いといわれており^{4,5)}、画像所見や臨床像などARDSそのものの病態とVAPを鑑別することが非常に困難であるばかりか、診断の遅れが予後を悪化させるという悪循環を生み出している。

いずれにせよVAPはその予防に最も重点がおかれるべきで、これによっていかに発症率を下げるかが根本的な対策となるが、実際にVAPの発症が疑われた場合は的確な診断を得ると同時に遅延なく治療に入ってゆくことが重要である。診断については前章で述べられたように種々の臨床診断基準や検査法の精度などが検討されており、特にBALなどの侵襲的検査法の有用性が注目されているが、2005年2月に発表された米国胸部疾患学会(ATIS)のガイドラインには「胸部レントゲンにおける新しい、あるいは進行性の浸潤影と、少なくとも三つの臨床像(38度以上の熱、白血球増多もしくは白血球減少と膿性分泌物)のうち二つが認められることが、経験的抗菌薬治療を開始するための最も正確な組み合わせである」と記されている⁶⁾。診断を優先して抗菌薬投与のタイミングを遅らせることは、むしろ不利益となる可能性も示唆されていることから、治療においては起因菌を想定した「経験的抗菌薬投与」が主体となってくる。本章ではこのATISの「Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia」の内容を中心に、現時点のエビデンスに照らしたVAPの

治療法について述べてゆく。

2.VAPの発症時期と起因菌

VAPは、人工呼吸開始4日以内に発生する「早期VAP」とそれ以降に発生する「晚期VAP」に分けられ、それぞれ起因菌が異なることが知られている。早期VAPの起因菌としては抗菌薬の前投与がなければ肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、MSSA、モラクセラ・カタラーリス、腸内細菌などで、ごくまれに口腔内の嫌気性菌も入ってくるが、前投与があれば緑膿菌も考慮する必要がある。一方晚期VAPでは、多剤耐性緑膿菌、アシネトバクター、エンテロバクター、Stenotrophomonas maltophilia、腸球菌、MRSAなど、抗菌薬に耐性を示す菌群が起因菌として増加してくる。一般に晚期VAPの予後は不良であり、さらにARDS症例におけるVAPはその90%が晚期VAPとされ治療をますます難しくしている。したがって経験的に開始される治療においては、人工呼吸開始からVAP発症までの時間や抗菌薬の使用状況、呼吸不全の重症度などを考慮し、抗菌薬を選択してゆくことになる。

3. 抗菌薬の予防投与

VAP治療の主体は抗菌薬の投与であるが、VAP予防のための抗菌薬の使用については賛否両論ある。昏睡患者へのセフトロキム投与が早期VAPへの予防効果を示したとするもの⁷⁾や、早期VAP発症の増悪因子である心肺蘇生や鎮静剤使用の際に抗菌薬の予防投与が有効とする報告⁸⁾がある一方、先行する抗菌薬投与はVAPの危険因子であったとするロジスティック解析の結果もある(オッズ比:3.1 Koller⁹⁾、13.5 Trouilletら¹⁰⁾)。言い換えれば、抗菌薬の予防投与はVAPの発症を遅らせることはでき

るが、前述のごとくこれにより緑膿菌やアシネトバクター属による肺炎の頻度が増加することになるため慎重に検討しなければならない。また漫然と抗菌薬の投与を継続することも同様に耐性菌を誘導するので慎むべきである。

4. 初期治療

VAPの治療において最も重要なことは、前述のごとく“適切な”抗菌薬の投与を“早期に”行うこと、および不必要な抗菌薬投与を避けることである。初期治療で適切な抗菌薬の選択に失敗すると、その後の培養結果などで抗菌薬を修正しても予後の改善に寄与しないという報告^{11,12)}もあり、医療者側は常にVAPに注意を払い、その発症を早期に疑って治療に入るタイミングを逃さないようにすることが求められる。

5. 抗菌薬の選択

ATSガイドラインでは、人工呼吸時間によるVAPの分類よりも、まず初めに「患者が多剤耐性菌のリスク因子を持っているか」を考えることを薬剤選択の“鍵”としている(図1)。つまり入院して間もなくVAPを発症した場合も、最近退院したばかりの患者や医療関連施設から入院してきた患者は耐性菌のリスクが高いと判断して抗菌薬を選択することになる。具体的な抗菌薬の選択を表1に示す。

耐性菌のリスクのない早期VAPに対しては、第三代セフェムであるセフトリアキソン、またはフルオロキノロン系のレボフロキサシン、シプロフロキサシンなど、またはβラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬であるスルバクタム／アンピシリンなどが推奨されている。一方2002年発行の本邦の院内肺炎ガイドライン¹³⁾では、βラクタマーゼ阻害薬配合βラクタム系薬、第二・三代セフェム系薬またはフルオロキノロン系薬の単剤投与が推奨されている。

早期VAPであっても耐性菌のリスクがある、または晩期VAPに対しては、緑膿菌、クレブシエラ(ESBL)、アシネトバクター、MRSA、レジオネラ・ニューモフィラなどもカバーできるように、抗緑膿菌性セファロスポリン(セフェピム、セフトジジム)または抗緑膿菌性カルバペネム(イミペネム、メロペネム)またはβラクタマーゼ阻害薬配合βラクタム系薬(ピペラシリン・タゾバクタム)＋抗緑膿菌性フルオロキノロン(シプロフロキサシン、レボフロキサシン)またはアミノ配糖体系薬(アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン)＋リネゾリドまたはバンコマイシンが推奨されている。ここでMRSAは5日以上的人工呼吸管理あるいは入院第5病日以降の患者、副腎皮質ホルモン投与中の患者、器質的な肺疾患、免疫抑制剤の投与患者でリスクが高い¹⁴⁾。

本邦のガイドラインでも晩期VAPに対しては、抗緑膿菌作用を有するβラクタム系薬またはフルオロキノロン系薬またはカルバペネム系薬＋アミノ配糖体系薬

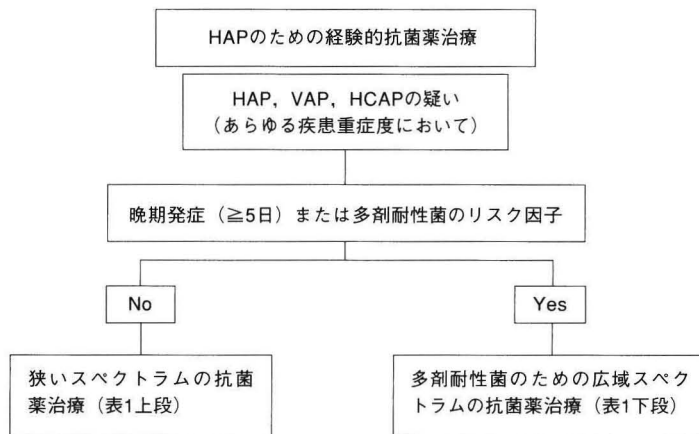


図1 ATSガイドラインにおける院内感染(HAP)、人工呼吸器関連肺炎(VAP)、医療関連肺炎(HCAP)のための初回経験的抗菌薬治療のアルゴリズム

想定される微生物	推奨抗菌薬
	米国胸部疾患学会 (ATS) / 日本呼吸器学会
早期VAP, 耐性菌のリスクなし	
肺炎球菌*	セフトリアキソン
インフルエンザ桿菌	or
MSSA	レボフロキサシン, モキシフロキサシン or シプロフロキサシン
抗菌薬感受性グラム陰性桿菌	or
大腸菌	アンピシリン/スルバクタム
クレブシエラ・ニューモニエ	or
エンテロバクター属	エルタベネム (本邦では未発売)
プロテウス属	
セラチア・マルセッセンス	
晩期VAPまたは耐性菌のリスクあり	
早期VAPの菌種	抗緑膿菌性セファロスポリン (セフェピーム, セフトジジム)
+	or
多剤耐性病原体	抗緑膿菌性カルバペネム (イミペネム, メロペネム)
緑膿菌	or
クレブシエラ (ESBL-) †	βラクタム/βラクタマーゼ阻害剤 (ピペラシリン/タンゾバクタム)
アシネトバクター	+
	抗緑膿菌性フルオロキノロン (シプロフロキサシンまたはレボフロキサシン)
	or
	アミノグリコシド (アマカシド, ゲンタマイシンまたはトブラマイシン)
	+
MRSA	リネゾリドまたはバンコマイシン ‡
レジオネラ・ニューモフィラ †	+
	グリコペプチド系薬

* ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌と多剤耐性肺炎球菌が増えている。レボフロキサシン、モキシフロキサシンはシプロフロキサシンより望ましいが、ガチフロキサシンなどのニューキノロンの有用性は確立していない。

† ESBL+の菌株が予想されるときは、カルバペネムの信頼性が高い。レジオネラが疑われる場合は、マクロライドを含んだ併用療法か、アミノグリコシドよりフルオロキノロンを含んだ併用療法が望ましい。

‡ MRSAリスク因子があるか、地域に高い発症率があるなら。

表1 発症早期のHAPまたはVAP患者における中心的微生物と初回経験的治療における推奨抗菌薬。ATSガイドラインおよび日本呼吸器学会ガイドラインより。(文献6、13より引用、改変)

またはミノサイクリン±グリコペプチド系薬が推奨されており、MRSAが考慮される場合に抗MRSA用抗菌薬を加えるとしている。なお耐性菌のリスクが高い患者では、以上のように作用機序の異なった2種類の抗菌薬の投与が望ましいとされる。

投与量に関しては、表2にATSガイドラインが推奨する多剤耐性菌への抗菌薬と本邦における常用量を示すが、患者の重症度や肝・腎機能などを考慮して投与量を換算する必要がある。

6. 院内サーベイランスと標準的抗菌薬使用プロトコール

経験的抗菌薬投与による初期治療を適切に行うために、院内特にICUなどにおける感染症に関する疫学的なサーベイランスが重視されている。感染対策チームがすでに活動している施設も多いと思われるが、定期的に自施設でのサーベイランスを施行すると同時に、北米のNational Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)¹⁵⁾

抗菌薬	用量（本邦での常用量を示す）*
抗緑膿菌性セファロスポリン	
セフェピム	1～2g/日を2分割（最大4g）
セフトジム	1～2g/日を2分割（最大4g）
カルバペネム	
イミベネム	0.5～1g/日を2～3分割（最大2g）
メロベネム	0.5～1g/日を2～3分割（最大2g）
β ラクタム/ β ラクタマーゼ阻害剤	
ピペラシリン/タゾバクタム	2.5～5g/日を2分割
アミノグリコシド	
ゲンタマイシン	80～120mg/日を2～3分割†
トブラマイシン	180mg/日を2～3分割†
アミカシン	100～200mgを12時間毎†
抗緑膿菌性キノロン	
シプロフロキサシン	300mgを12時間毎
バンコマイシン	0.5gを6時間毎または1gを12時間毎‡
リネゾリド	600mgを12時間毎

* 投与量は腎・肝機能が正常であるという前提に基づいている。

† ゲンタマイシンとトブラマイシンのトラフ値は、1 μ g/ml以下にすべきで、アミカシンでは4～5 μ g/ml以下にすべきである。

‡ バンコマイシンのトラフ値は、15～20 μ g/mlとすべきである。

表2 晩期発症または多剤耐性菌のリスクを持った院内肺炎（VAP、HCAPを含む）への経験的治療。初期経静脈投与における本邦の成人用量。（文献6より引用、改変）

などのように地域や国を挙げて検討してゆくことも今後は求められるであろう。サーベイランスにより各病院で起因菌の感受性を調査した一覧表（アンチバイオグラム; antibiogram）を作成することが可能となり、またこのアンチバイオグラムは定期的に作成されることで抗菌薬の選択をするための判断材料となる。

この結果から抗菌薬を狭いスペクトラムのものに中絶・変更したり、使用する抗菌薬を一定期間毎に変更したり（cycling）、まったくランダムに選択することなどにより、起因菌の耐性化を避けることも可能となる。そしてこの作業は個人で行うより、集団で行った方が効果を期待できるため、各施設で標準的な作業手順である「抗菌薬投与のための標準的プロトコル」を作成すると有用であると思われる。Ibrahimらは、院内サーベイランスに基づいた単純な診療ガイドラインを遵守した結果、VAPに対する初期治療の抗菌薬スペクトラムの的

中率が上り、抗菌薬の投与期間が短縮されたと報告している¹⁶⁾。

7. 抗菌薬の特性

抗菌薬投与で大切なのは、効果が十分得られる適正な用量・用法を用いることである。そのためにはそれぞれの抗菌薬の特徴を生かして投与法を考慮する。例えばフルオロキノロンやリネゾリドは気管支分泌液中で血清濃度と同じかそれ以上になるが、ほとんどの β ラクタム系薬は肺において血清濃度の50%以下にしかない。また血中濃度に関しては、アミノグリコシドやキノロン系薬では濃度依存性効果を、バンコマイシンや β ラクタム系薬では最小阻止濃度（MIC）を超える時間依存性効果を持っている。

一方薬剤が微生物のMICよりも抗菌レベルが低下し

た後も細菌の成長を抑制できる「後抗菌薬効果 (postantibiotic effect; PAE)」も注目されており、アミノグリコシドとキノロンはグラム陰性桿菌に対し長期のPAEがみられる^{17, 18)}。 β ラクタム系薬ではPAEがほとんどみられないが、例外的にカルバペネム系薬 (イミペネムやメロペネム) は、緑膿菌のようなグラム陰性桿菌に対するPAEを持っている¹⁹⁾。

抗菌薬の投与経路としては経口・静注が一般的であるが、近年経気道的なエアロゾル投与が見直されており、肺での高いMICが得られるため全身治療に抵抗する呼吸器感染治療への有効性が示唆されている。特に、多剤耐性緑膿菌によるVAP患者に対するエアロゾル・アミノグリコシドまたはポリミキシンBの有用性の報告がある²⁰⁾。しかしまだデータが少ないため今後の検討を待ちたい。

8. 単剤投与 vs. 多剤併用療法

VAPの治療に用いる抗菌薬は、一般に単剤投与より多剤併用療法が行われる傾向があるが、単剤投与と併用療法を比較したメタ解析では併用療法の優位性はみられず、むしろ腎毒性などの副作用が増加したり医療コストがかさんだりすることが示された²¹⁾。したがってATSのガイドラインでは、耐性菌のリスクのない患者では単剤治療を標準とし、MRSAを含むグラム陽性菌が明らかなVAPも同様に単剤投与を行うとしている。しかし患者が重症である場合の初期治療は併用療法で開始し、もし下気道培養で耐性菌が検出されなければ単剤に的を絞ることもできるかもしれないとも示されており、的確に評価を行いながら治療を継続することが推奨されている。一方、初期治療中でも急激に悪くなる、効果が上らない患者では、培養などの結果が出る前に抗菌薬カバーを広げる必要があるとされている。

9. 治療期間

抗菌薬の投与期間については起因菌により適切に設定する必要があるが、臨床症状は6日以内に改善することが多いとされる。Dennesenらは、ヘモフィルス・インフルエンザや肺炎球菌によるVAPでは治療によりこれらの病原菌は早急に根絶されるが、14日かそれ以上治

療を継続するとエンテロバクター、黄色ブドウ球菌や緑膿菌が生き残り、新たな定着を生じることを示した²²⁾。また最近の検討でも、8日間の初期治療のみの群と15日間の投与を行った群を比較し、予後に差が認められなかったことが示されている²³⁾。一方投与期間の短縮はコスト軽減にもつながる。したがって抗菌薬投与中には患者評価をしっかりと行い、感染がコントロールされたと判断した場合は積極的に一週間以内で治療を終了することを心掛ける必要がある。

10. 特別な病原微生物への対処

適切な経験的初期治療の後に、BALなどにより起因菌が同定された場合、抗菌薬に感受性のある菌であれば、前に記したように単剤治療とすることができる。しかし多剤耐性を示す可能性のある以下の菌の場合は、別に考える必要がある。

緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)

緑膿菌は抗菌薬に耐性を獲得しやすく、 β ラクタム系薬とアミノグリコシド系薬の併用が多く用いられているが、近年アミノグリコシドの投与はPAEなどを考慮し、5～7日で十分とするデータも示されている²⁴⁾。一方キノロンの耐性化が急速に進んでいるとされ、使用は制限されるべきという意見もある。交差感染にも注意が必要で、ICUなどでは治療対象患者から分離される緑膿菌の薬剤耐性に対して、隣の患者に投与された抗菌薬の影響も考慮しなければならないとされる。

アシネトバクター属種

アシネトバクター属は抗菌薬の多くのクラスに自然耐性を持つが、最も効果的なのはカルバペネム、アンピシリン/スルバクタムとポリミキシンと考えられている。近年はカルバペネム耐性菌が問題となっており、カルバペネムの使用は適正に行われなければならない。一方ポリミキシンはエアロゾル治療としての有用性を示した報告がみられる。またコリスチンは、カルバペネムに感受性のないアシネトバクターによるVAP患者で57%の有効率を示した報告もある²⁵⁾。

ESBL (Extended spectrum β -lactamase) 産生腸内細菌

ESBL産生腸内細菌は、セファロスポリンに対する抗

応が一定でないと同時に第三世代セファロスポリンによる治療で容易に耐性を発現するため、カルバペネムを第一選択とする。第四世代のセフェピームや、カルバペネムとアミノグリコシドまたはキノロンの併用療法については、その有用性は証明されていない。

FowlerらはVAPにβラクタマーゼ阻害薬含有抗緑膿菌ペニシリンを使用した結果、他の抗菌薬と比べて死亡リスクが有意に低かったと報告しており（危険率0.41、95%の信頼区間0.21-0.80; p=0.009）²⁶⁾、効果についての検討は十分ではないがピペラシリン／タゾバクタムは十分な用量で使用すれば効果が期待できると思われる。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

従来バンコマイシンが標準的抗菌薬であったが、ATSのガイドラインでは標準的な投与量での臨床的失敗が40%以上あるとして警鐘を鳴らしている。この理由として、医師が腎毒性などの副作用を嫌って、投与量を少なめに設定してしまう傾向がみられることをあげており、TDMなどを利用した血中濃度コントロールが有用であると思われる。確かにバンコマイシンと腎毒性の強いアミノグリコシドなどを併用した場合は、有意に腎不全のリスクが増加するとされ、十分な注意が必要である。一方腎不全患者のMRSA肺炎に対して欧米ではリネゾリドの有用性が報告されており、本邦でも間もなくMRSA治療に対して保険適応となる予定で、今後使用経験が増えてゆくものと思われる。

本邦ではMRSAに対しバンコマイシン以外にも、テイコプラニンやアルベカシンが用いられているが、残念ながらこれらに関する世界的なエビデンスはほとんどない。

11. 抗菌薬サイクリング

院内で使用する抗菌薬を定期的に変換したり使用を制限したりといった抗菌薬サイクリングは、耐性の出現を減らすための戦略として支持されている。具体的にはあるクラスの、または特定の抗菌薬を一定期間使用せずに別の抗菌薬で代替し、適切な時期に再び導入するものである。例えばRahalらは、ESBL+クレブシエラ感染のアウトブレイクに対する第三世代セファロスポリンの使用制限が、感染および定着を44%減少さ

せたと報告した²⁷⁾。またKollefらは、心臓外科術後ICUでのグラム陰性菌感染の初期治療に対し6ヶ月毎にセフトラジジムおよびシプロキササンへの使用制限を行い、主に抗菌薬耐性グラム陰性菌によるVAPの頻度が著しく減少したことを示した²⁸⁾。

しかし一方で代替薬の使用に偏りがあると、これに関連した耐性率に影響が出る場合もあり注意する必要がある。前出のRahalらも、セファロスポリンの制限中にイミベネム使用が140%増加し、イミベネム耐性緑膿菌が69%増加したことを認めている。

抗菌薬サイクリングの長期的効果に関する検討はほとんど行われていないが、Grusonらはセフトラジジムとシプロフロキサシンの計画的な交換と使用制限からなる抗菌薬プログラムを5年以上継続し、その効果が維持できたとしている²⁹⁾。したがって抗菌薬サイクリングは、院内のサーベイランスと合わせて計画的に継続すれば十分効果も期待でき、それを持続させようと考えられる。

12. 効果判定と処方の変更

ATSガイドラインでは、抗菌薬治療に対する効果を常に正確に判定することが強調されており、効果が期待通りでない場合は経験的治療の修正を、また十分効果を上げていても特殊な微生物が検出されない場合は抗菌薬カバーを狭めるような薬剤の変更を求めている。正確な効果判定のために重要なのは、判定までの時間（48～72時間）と下気道サンプリングによる定量的検査・診断で、これらと三つの臨床像（38度以上の熱、白血球増多もしくは白血球減少と膿性分泌物）の変化を併せて評価する。ここで悪化または治療抵抗性と判定された場合にも、むやみに抗菌薬を追加・変更せず、VAPの増悪以外のさまざまな要因も考慮する必要がある（図2）。

肺炎以外の要因を検討する場合は、カテーテル類の交換や、血液、尿、カテーテル先端などの培養も行い、胸・腹部CTや超音波検査などの画像所見も積極的に利用する³⁰⁾。経鼻胃管の挿入時には副鼻腔炎にも注意が必要である。

また治療効果を定量的に判定する方法のひとつとして、「CPIS (clinical pulmonary infection score)」を用いてVAP患者の予後を予測する試みがある。CPISは、酸

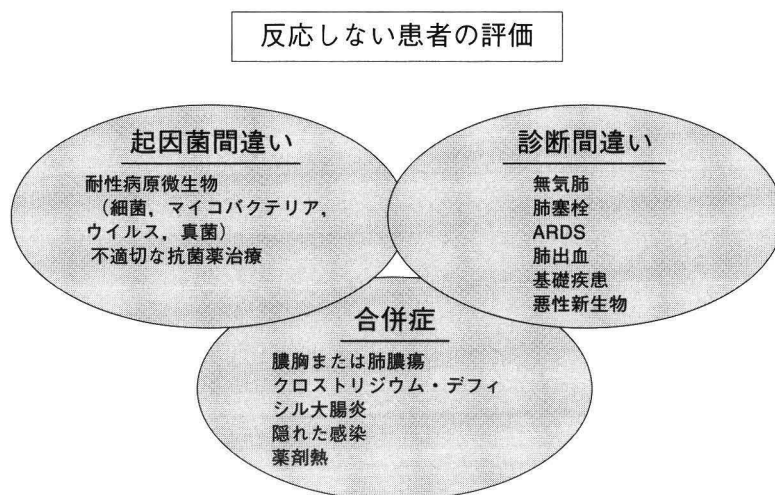


図2 ATSガイドラインより。初期抗菌薬治療に臨床的応答がない場合に考えられる原因（文献6より引用、改変）

素化や白血球数、CRPなどのデータをスコアリングし、合計点でVAPの重症度を判定するものである。Lunaらは経験的治療の最初の3日におけるCPISの改善が院内生存に関連し、逆に不適切な抗菌薬治療は酸素化のパラメータにおいて改善がみられないことと関連したことを報告しており³¹⁾、BALなど侵襲的な検査を伴わずベッドサイドで行える評価であることから臨床的な有用性が期待されている。

気管支鏡を含むすべての評価を行っても感染源が不明の場合、ATSガイドラインでは「開胸下肺生検」を行うことを勧めている。しかし外科的手技を伴うため、その侵襲に耐えうることが前提となり、実際の適応患者はそれほど多くないと思われる。

13. VAP に対する呼吸管理

VAPは近年“tube-associated pneumonia”とも呼ばれ、気管挿管を伴う人工呼吸により発症することが強調されている。一方マスクなどを用いて人工呼吸を行う非侵襲的人工呼吸（non-invasive ventilation; NIV）は、気管挿管を回避してVAPの予防に有用であるとされ³²⁻³⁴⁾、免疫不全患者やCOPD患者などでの人工呼吸で積極的に用いられるようになってきている^{35, 36)}。しかし挿管人工呼吸中の患者をVAP予防のためNIVを用いて早期抜管

したり、すでにVAPを発症した患者をNIVへ移行したりすることの有用性については、まだ明らかでない。

NIVは鎮静が不要で経口摂取も可能であり、声帯機能も温存して誤嚥を防止できるなどのメリットもあり、NIVの管理に習熟した施設では挿管人工呼吸からNIVへの積極的な移行により、VAPの発症が減少したり、抗菌薬投与期間を短縮したりできるかもしれない。

14. まとめ

VAPの管理においては、その予防策がもっとも重要であることは言うまでもないが、ひとたび発症した場合、前述のようにVAP治療は抗菌薬によるものが主であり、適切に選択された抗菌薬を初期にしっかり投与することが今後の改善につながる。しかし抗菌薬を投与するだけでなく、常にその効果に注意し、効果不十分の場合は予想される特別な菌や耐性菌に感受性のある抗菌薬へ変更したり、肺炎以外の病態を視野に入れて検索したりすることが必要とされ、常にダイナミックなアプローチが求められる。そして治療と同時にさまざまな予防策を実施し、菌交代を防ぐことも治療の一環といえよう。

一方抗菌薬選択的中率を上げるためには、院内やICUなどにおける病原微生物のサーベイランスの重要

性も注目されており、この結果に基づいて標準的な抗菌薬投与のガイドラインを作成し準拠することで、治療方針を画一化して治療成績を改善したり経済効果も得られたりすることが明らかになった。今後は各施設において、ATSのガイドラインなどを参考にその施設に合った標準療法を確立し、診療や教育を行うことを勧めたい。

引用文献

- 1) Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
- 2) Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: A prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29: 2303-2309.
- 3) 谷口博之, 近藤康博, 西山理. 人工呼吸関連肺炎 (ventilator associated pneumonia: VAP) の診断と治療. *呼吸* 2002; 21: 1126-1135.
- 4) Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1165-1172.
- 5) Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1942-1948.
- 6) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
- 7) Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, et al. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1729-1734.
- 8) Rello J, Diaz E, Roque M, et al. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1742-1746.
- 9) Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965-1970.
- 10) Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-539.
- 11) Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196-200.
- 12) Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patients outcome: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113: 412-420.
- 13) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人院内肺炎診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会. 杏林舎 2002; pp1-68.
- 14) Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1545-1549.
- 15) National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-485.
- 16) Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1109-1115.
- 17) Andes D, Anon J, Jacobs MR, et al. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamic to antimicrobial therapy of respiratory tract infection. *Clin Lab Med* 2004; 24: 477-502.
- 18) Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 17: 479-501.
- 19) Craig WA. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clin Infect Dis* 1997; 24: S266-S275.
- 20) Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant

- Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 328-330.
- 21) Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al. β -lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2004; 328: 668-672.
- 22) Dennessen PJ, Van der Ven AJ, Kessels AG, et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1371-1375.
- 23) Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al.; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 290: 2588-98.
- 24) Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 328-330.
- 25) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1111-1118.
- 26) Fowler RA, Flavin KE, Barr J, et al. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123: 835-844.
- 27) Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 180: 1233-37.
- 28) Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1040-1048.
- 29) Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31: 1908-1914.
- 30) Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 293-298.
- 31) Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 676-682.
- 32) Elliott M, Ambrosino N. Noninvasive ventilation: a decade of progress. *Eur Respir J* 2002; 19: 587-589.
- 33) Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284: 2361-2367.
- 34) Nourdine K, Combes P, Carton M-J, et al. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999; 25: 567-573.
- 35) Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-487.
- 36) 近藤康博, 谷口博之. 院内肺炎と非侵襲的人工呼吸. *呼吸器科* 2002; 2: 70-74.
-