

●総 説●

多剤耐性菌と人工呼吸器関連肺炎

滝本浩平¹⁾・岩田健太郎²⁾

キーワード：多剤耐性菌，人工呼吸器関連肺炎，VAPバンドル，デエスカレーション

要 旨

近年、多剤耐性菌が話題となることが多くなり、集中治療に携わる者にとっては無視できない問題となってきた。耐性菌は増加する一方であるが、耐性菌に対抗できる抗菌薬の開発は停滞ぎみであり、「Bad Bugs, No Drugs」という状況になっている。耐性菌感染症は、治療することのできる抗菌薬に限られ、また初期治療に失敗することが多いため死亡率が増加するなどの問題がある。すなわち耐性菌を作らないことが一番の対策である。この総論では、多剤耐性菌による人工呼吸器関連肺炎を予防するためにはどうすればよいのか、という提案を、多剤耐性菌を予防する、人工呼吸器関連肺炎を予防するという2点から論じたい。多剤耐性菌の治療は困難を伴うが、最後に多剤耐性菌感染症を治療する際の工夫について述べたい。

はじめに

近年、多剤耐性菌が問題として取り上げられることが多くなってきた。高齢化社会、移植手術の増加、手術そのものを受ける患者の増加などで免疫抑制状態になる患者が増加してきていること、その結果多くの感染症に罹患し抗菌薬にさらされる状況が増加していることも、耐性菌を招くきっかけになっている。一方で、耐性菌に対抗することのできる抗菌薬の開発は停滞している。耐性菌は増加する一方であるが、抗菌薬の開発スピードは逆に低下しており、「Bad Bugs, No Drugs」の状態になっている¹⁾。最近、多剤耐性アシネトバクターによる感染症が話題になり、医療従事者ばかりでなく世間の目も「多剤耐性菌」という言葉に敏感になってきた。

それでは「多剤耐性菌」とは何を指すのであろうか。2006年に発表されたCDC (Centers for Disease Control and Prevention) の多剤耐性菌の管理を示したガイド

ラインでは、「多剤耐性菌とは一つ以上のクラスの抗菌薬に耐性がある微生物と定義する」とある²⁾。しかし、実際には世界的に統一された「耐性菌」の定義は存在せず、国や地域によって呼び方が異なる。人によってもその認識が異なるかもしれない。例えばMRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) は多くのクラスの抗菌薬に耐性があるため、言わば「多剤耐性黄色ブドウ球菌」であるが、その名称にはメチシリンという単独の抗菌薬の名前が冠されているため多剤耐性菌と認識されにくい。

実際、文献によって定義は異なる。例えば、「panresistance」を抗緑膿菌作用のあるセフェム、カルバペネム、ピペラシリン/タゾバクタム、フルオロキノロンに耐性があるとしている文献³⁾がある一方で、アミノグリコシドやボミキシムまでも含めた全ての抗菌薬に耐性があるとしている文献もある⁴⁾。また、最近話題になった多剤耐性アシネトバクターに関して言えば、日本では、「カルバペネム、アミノグリコシド、フルオロキノロン全てに耐性を示すもの」とされているが⁵⁾、CDCでは「セフェム、アミノグリコシド、カルバペネム、

1) 大阪大学附属病院集中治療部

2) 神戸大学附属病院感染症内科

フルオロキノロンを含めた少なくとも3クラスの抗菌薬に耐性があるもの」とされている⁶⁾。このように耐性菌の定義は世界的に統一されたものではない。

多剤耐性菌の定義ははっきりと決まっておらず、これは疫学的調査や耐性菌に関する知見を集積するという意味では大きな問題である。しかし耐性菌を減らすためにはどうすればいいのかという臨床的な問題について考えるのであれば、定義にそれほどこだわる必要はない。ここでは、抗菌薬が効きにくい菌を出現させないためにはどうすればいいのかという点を中心に、人工呼吸器関連肺炎（ventilator associated pneumonia: 以下VAPとする）を例に挙げて考えていきたいと思う。

I. 耐性菌は何が悪いのか

それでは、多剤耐性菌の存在はどんな問題をもたらすのだろうか。

1. 治療薬が限られる²⁾

カルバペネムのみが有効な緑膿菌であれば治療薬はカルバペネムしか選択肢がなくなる。セフトジジム、セフェピム、ニューキノロンが使えないのである。治療薬が限られていれば、それだけエンピリカルな抗菌薬治療に失敗する確率が高くなる。また緑膿菌感染症は治癒するかもしれないが、その患者さんがたまたま持っている他の細菌（例えば定着菌として存在するエンテロバクターやセラチア、シトロバクターなど）が、カルバペネム耐性菌になる可能性があるかもしれない。次にこの患者さんが感染症を起こした場合にはカルバペネム耐性菌の存在を常に考えなければいけない。

2. 入院期間と医療コストの上昇

耐性菌は治療に難渋することが多い。人工呼吸器の装着期間を長くするであろうし、それに伴う合併症も増加させる。結果的に医療コストも上昇させる²⁾。

3. 死亡率の上昇

初期治療の失敗は死亡率が高いことが指摘されているが⁷⁾、耐性菌が多いと初期治療に失敗する可能性が高くなり^{8,9)}、結果的に死亡率を上昇させる。

II. 多剤耐性菌によるVAPを予防する

このように見ていくと多剤耐性菌によるVAPはどうも治療する相手としては悪いようである。ということ

はVAPを発症する前に何かできることはないだろうか。そこで耐性菌によるVAPを起こさないための戦略が必要となる。VAPを予防する、耐性菌を予防する、という2つの側面から考えてみたい。

1. VAPを予防する

VAPが発生する機序として、①分泌物の誤嚥、②口腔内、消化管内の菌のコロナイゼーション、③汚染された器具の使用、の3つが挙げられる¹⁰⁾。VAPの予防としては、ヘッドアップの体位を維持する、人工呼吸器の装着期間を短くするなどが言われているが（表1）、これらの推奨はその3つの機序を防ぐことを目的としている。VAPガイドラインが2005年に発表されているのでそれも参照していただきたい¹¹⁾。

また、これらの推奨はVAPバンドルとしてまとめられており、バンドルを順守することでVAPの発生率が減少することが示されている^{12,13)}。代表的なものとしてはIHI (Institute for Healthcare Improvement) のバンドルがある（表2）。日本でも日本集中治療医学

表1 VAPを予防するための非薬物学的方法

-
- エビデンスレベルが1とされる項目
- 非侵襲的なマスク換気を使用する
 - 経口気管挿管
 - 定期的に呼吸器の回路交換をしない
 - 閉鎖式回路を用いる
 - 人工呼吸器の期間を短くする
 - 体位をヘッドアップにする
 - プロトコルやバンドルを用いる

エビデンスレベルが2とされる項目

- 再挿管を避ける
- 患者の移送を避ける

*エビデンスレベル1とはランダム化試験で支持されたものを指す

*エビデンスレベル2とは前向きもしくは後ろ向きのコホート試験で支持されたものを指す

(Recognition and prevention of nosocomial pneumonia in the intensive care unit and infection control in mechanical ventilation: Crit Care Med. 2010; 38 (8 Suppl): S352-362より改変)

表2 IHIの人工呼吸器バンドル

-
- ヘッドアップを保つ
 - 毎日の鎮静の中止と抜管可能かどうかの評価
 - 消化管潰瘍の予防
 - 深部静脈血栓症の予防
 - クロルヘキシジンによる毎日の口腔ケア
-

表3 日本版のVAPバンドル

-
- 手指衛生を確実に実施する
 - 人工呼吸器回路を頻回に交換しない
 - 適切な鎮静・鎮痛をはかる。特に過鎮静を避ける
 - 人工呼吸器からの離脱ができるかどうか、毎日評価する
 - 人工呼吸中の患者を仰臥位で管理しない
-

会主導のVAPバンドルが発表されているが、現在のところその有効性は十分に検証されていない(表3)。

2. 耐性菌が発生しないように予防する

耐性菌によるVAPのリスクファクターとしては、過去90日以内の抗菌薬使用、5日間以上の入院、施設での耐性菌の検出率が高い、患者が免疫抑制状態である、人工呼吸器の装着期間が7日間以上、第3世代セフェム/ニューキノロン/カルバペネムといった広域抗菌薬の使用、などがあげられる^{14, 15)}。ここでは特に抗菌薬の使い方を中心に述べてみたい。

1) 抗菌薬の乱用を避ける

あるクラスの抗菌薬の暴露と耐性菌の発生には関係があることが知られている。例えば、ニューキノロンの暴露とMRSAの発生率には関係がある¹⁶⁾。その他の組み合わせとしては、バンコマイシンとVRE¹⁷⁾、第3世代セフェムとVRE¹⁷⁾、アズトレオナム/セフェム(特に第3世代)とESBLs産生菌^{18, 19)}、第3世代セフェムとセフェム耐性エンテロバクター²⁰⁾、カルバペネムとカルバペネム耐性アシネトバクター/緑膿菌/腸内細菌群^{21, 22)}、をあげることができる。すなわち、不必要、不適切な抗菌薬を使わないことが、耐性菌発生の予防につながるのである。また抗菌薬の暴露は治療対象としている菌だけでなく、コロライズしている菌にも影響を与える。これはcollateral damageと呼ばれている現象である。キノロン系抗菌薬で尿路感染症を治療中に、気道に定着していた緑膿菌がキノロン耐性になってしまったという現象は日常の臨床でもよくみかける²³⁾。この現象は臨床的にどのようなインパクトがあるのか。例えばこの患者がVAPを発症した場合を考えてみよう。キノロン系の暴露歴があるために、キノロン系による治療選択肢がなくなる可能性があり、抗菌薬治療の手数が減ってしまうのである。

2) 適切な量の抗菌薬を使う

抗菌薬の血中濃度が低い場合には耐性菌を生みやす

いし、治療も失敗しやすいことが示されている²⁴⁾。例えばニューキノロンとβラクタムでは、十分なAUC:MIC比が得られないと耐性獲得の比率が上昇することが知られている²⁵⁾。感染症診療の基本であるが、必要な抗菌薬を十分量投与することが重要である。日本の保険診療内では投与量が少ないことがあるので、可能ならばサンフォード抗菌薬ガイド²⁶⁾などを参考に投与量を決めたい。

3) デエスカレーションを行う²⁷⁾

VAPを発症するような患者は重症であることが多いため、初期治療としては比較的広域の抗菌薬が使用されやすい。しかし、これまで述べてきたように広域抗菌薬の使用と耐性菌の発生には密接な関係がある。そのため広域抗菌薬を不必要に長期間投与することは慎みたい。培養の感受性結果が出たらより狭い抗菌薬に変更すること(デエスカレーション)が望まれる。すなわちデエスカレーションができるように抗菌薬開始前に検体をとっておくことが重要である。VAPであれば少なくとも喀痰培養や血液培養を必ず採取しなければならない。

Ⅲ. 多剤耐性菌を治療する際の工夫

多剤耐性菌の治療は困難なことが多いが、それは治療の選択肢が狭い、初期治療に失敗する可能性が高いという意味において「困難」なのである。感受性のある抗菌薬があれば通常感染症と同様にその抗菌薬を投与して治療すればよい。ここでは多剤耐性菌によるVAPを治療する際の工夫について述べたい。

1. 定着菌を治療しない

定着している耐性菌を治療してはいけない。耐性菌の発生と抗菌薬の使用には密接な関係があるため、不必要な抗菌薬の暴露は慎みたい。VAPを疑っていない時に検査した喀痰培養で耐性菌が認められても、それは耐性菌が下気道にいることを示しているだけであり治療の対象にはならない。熱が出ている、呼吸数が多い、喀痰が膿性である、酸素化が悪い、胸部レントゲンで新規肺浸潤影を認めるなど、肺炎のサインがあったらじめて肺炎の診断と治療ができるのである。

2. アンチバイオグラムを利用する

通常感染症治療でも抗菌薬選択にアンチバイオグ

ラムの利用は欠かせないが、多剤耐性菌のリスクがある症例ではアンチバイオグラムが特に役立つ²⁷⁾。施設からカルバペネム耐性の緑膿菌が多く検出されているのであれば、カルバペネムは初期治療の選択肢にはならないであろう。

3. 培養結果を参考にし、抗菌薬の投与歴を参考にし、

症例ごとの細菌プロファイルも重要である。過去に気道分泌物からESBL産生菌やAmpC過剰産生菌が検出されているのであれば、カルバペネムは必ず治療の選択肢に入れなければならない。ニューキノロン耐性菌が検出されているのであれば、ニューキノロンは治療の選択肢にあがらないかもしれない。また抗菌薬の暴露が耐性菌を誘導することから抗菌薬の投与歴も重要である。ニューキノロンやカルバペネムに暴露されているのであれば、それらに耐性の菌が存在している可能性を考える必要がある。

4. 耐性菌に対する2剤併用

多剤耐性菌に対する初期治療の失敗を防ぐために、耐性菌が懸念される状況では異なるクラスの抗菌薬（例えば、カルバペネムとニューキノロンの併用）を投与することが望まれる。ただしHIVや結核治療における多剤併用療法が耐性菌の発生を防ぐのとは異なり、抗菌薬の併用療法が緑膿菌やエンテロバクターなどの耐性化発生率を予防するというデータは少ない^{28~30)}。現時点では、耐性菌を予防するために抗菌薬を併用する意義はあまりないが、初期治療に失敗しないために抗菌薬を併用するという戦略は考慮してもよい。

5. 国内未承認の治療薬を利用する

既存の抗菌薬に全て耐性の場合どうすればよいのか。コリスチンやポリミキシンBなどが選択肢になりうるが、現在では国内未承認薬である（2011年3月現在）。コリスチンは古い抗菌薬であり1949年に日本で発見され1959年に臨床利用されるようになった。しかし毒性が強く副作用も多いことから、また他に使いやすい抗菌薬が出現したため、日本国内では静注薬として使われていない³¹⁾。海外では使用実績があり、国内でも多剤耐性菌が増加するに従いその利用が見直されてきている。

6. 吸入療法を利用する

抗菌薬（特にトブラマイシン）の吸入療法は、嚢胞性線維症や気管支拡張症を基礎疾患にもつ患者の呼吸器感染症では有効な治療であると認識されている³²⁾。アミノグリコシド（トブラマイシン、ゲンタマイシン）、ポリミキシン（コリスチン、ポリミキシンB）、アズトレオナムなどが吸入可能な抗菌薬である。感染している局所へ高い濃度の抗菌薬が到達することが期待でき、また局所投与なので全身投与に伴う副作用を軽減できる可能性がある。VAPではその効果を調べた報告は少ないが、有効性（死亡率の改善や下気道の菌量減少）が示されているものも散見する^{32~35)}。アミノグリコシドにしか感受性がない多剤耐性菌によるVAPでは、肺への移行性が悪いためにアミノグリコシド単独では肺炎の治療が難しいとされている。このような場合にはアミノグリコシドの吸入療法が選択肢にあがるかもしれない。しかし、この方法はエビデンスが限られており、至適投与量もはっきりとわかっていないため、一般的に受け入れられている治療法ではないことに留意されたい。

まとめ

多剤耐性菌によるVAPの治療は常に困難を伴うことから、その予防が大事である。重症患者では「重症」というだけで漫然と抗菌薬が使われる傾向にある。しかし、その先にあるのは、多剤耐性菌の多い集中治療室であり、死亡率の高い集中治療室である。そのような事態が起こらないためにも、抗菌薬を選択する際にはこれまで述べてきたことを参考にして考えていただきたい。

参考文献

- 1) Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al : Bad bugs, no drugs : no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 ; 48 : 1-12.
- 2) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al : Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006. Am J Infect Control. 2007 ; 35 : S165-193.
- 3) Paterson DL, Doi Y : A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2007 ; 45 : 1179-1181.
- 4) Falagas ME, Karageorgopoulos DE : Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli : need

- for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis.* 2008 ; 46 : 1121-1122.
- 5) 日本感染症学会「多剤耐性菌情報」. 2011年2月28日アクセス.
<http://www.kansensho.or.jp/mrsa/100907acinetobacter-2.html>
 - 6) CDC「Multidrug-resistant Organism (MDRO) and Clostridium difficile-Associated Disease (CDAD) Module」. 2011年2月28日アクセス.
http://www.cdc.gov/nhsn/mdro_cdad.html
 - 7) Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al : Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003 ; 115 : 529-535.
 - 8) Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, et al : Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae : variability by site of infection. *Arch Intern Med.* 2005 ; 165 : 1375-1380.
 - 9) Kollef MH : Inadequate antimicrobial treatment : an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2000 ; 31 : S131-138.
 - 10) Coffin SE, Klompas M, Classen D, et al : Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 ; 29 : S31-40.
 - 11) 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.
 - 12) Wip C, Napolitano L : Bundles to prevent ventilator-associated pneumonia : how valuable are they? *Curr Opin Infect Dis.* 2009 ; 22 : 159-166.
 - 13) Bird D, Zambuto A, O'Donnell C, et al : Adherence to ventilator-associated pneumonia bundle and incidence of ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care unit. *Arch Surg.* 2010 ; 145 : 465-470.
 - 14) 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.
 - 15) Peleg AY, Hooper DC : Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010 ; 362 : 1804-1813.
 - 16) Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG, et al : Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 ; 27 : 155-169.
 - 17) Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y : Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 ; 46 : 1619-1628.
 - 18) Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al : Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med.* 1993 ; 119 : 353-358.
 - 19) Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al : Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA.* 1998 ; 280 : 1233-1237.
 - 20) Calil R, Marba ST, von Nowakowski A, et al : 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 : 133-138.
 - 21) Go ES, Urban C, Burns J, et al : Clinical and molecular epidemiology of acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet.* 1994 ; 344 : 1329-1332.
 - 22) Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S : Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species : experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis.* 2002 ; 34 : 499-503.
 - 23) Kaye KS, Kanafani ZA, Dodds AE, et al : Differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the risk for isolation of quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 ; 50 : 2192-2196.
 - 24) Volles DF, Branan TN : Antibiotics in the intensive care unit : focus on agents for resistant pathogens. *Emerg Med Clin North Am.* 2008 ; 26 : 813-834.
 - 25) Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al : Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 ; 42 : 521-527.
 - 26) David NG, Robert CM, George ME, et al (ed) : *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 2010. *Antimicrobial Therapy*, 2010.
 - 27) Anderson DJ, Kaye KS : Controlling antimicrobial resistance in the hospital. *Infect Dis Clin N Am.* 2009 ; 23 : 847-864.
 - 28) Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al : Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia : a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 ; 41 : 1127-1133.
 - 29) Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al : Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients : systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2004 ; 328 : 668.
 - 30) Safdar N, Handelsman J, Maki DG : Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2004 ; 4 : 519-527.
 - 31) Graeme M, Denis S : Colistin : An overview ; UpToDate ver18.3

- 32) Michalopoulos A, Papadakis E : Inhaled anti-infective agents : emphasis on colistin. *Infection*. 2010 ; 38 : 81-88.
- 33) Hallal A, Cohn SM, Namias N, et al : Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia : a pilot study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007 ; 8 : 73-82.
- 34) Ghannam DE, Rodriguez GH, Raad II, et al : Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia : safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 ; 28 : 253-259.
- 35) Mubareka S, Rubinstein E : Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care*. 2005 ; 9 : 29-30.

Multi-drug resistant bacteria and ventilator-associated pneumonia

Kohei TAKIMOTO¹⁾, Kentaro IWATA²⁾

¹⁾ Intensive Care Unit, Osaka University Hospital, Osaka

²⁾ Division of Infectious Diseases, Kobe University Hospital, Kobe

Corresponding author : Kohei TAKIMOTO

Intensive Care Unit, Osaka University Hospital
2-15 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

Key words : multi-drug resistant bacteria, ventilator-associated pneumonia (VAP), bundles to prevent VAP, de-escalation

Abstract

Infection caused by multi-drug resistant bacteria is a big concern in modern medicine. We are facing multi-drug resistant organisms but new antibiotics which can treat these infections are scant. This situation is so-called 'Bad Bugs, No Drugs'. These infections are difficult to treat because appropriate antibiotics are limited, and mortality is high because of inadequate empirical treatment. So the most important way to treat resistant bacterial infection is prevention of its occurrence. In this review, we will discuss two approaches to treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by drug-resistant bacterial infection : one is to prevent the occurrence of drug-resistant bacteria, another is to prevent VAP. In the last section, we will discuss some hints about a treatment of drug-resistant bacteria.