

□総説□

人工呼吸管理に伴う肺炎と選択的消化管内殺菌

多治見公高* 西田伸一*

はじめに

選択的消化管内殺菌 (Selective Digestive Decontamination: SDD) は Stoutenbeek らが提唱した集中治療患者の院内感染予防法¹⁾でヨーロッパを中心に多くの臨床研究が行われ、院内感染発生率が減少することが示されている。しかし、北米ではその有用性が疑問視されて、臨床で施行されるには至っていない。その理由は、SDDが院内感染、特に院内肺炎の発生率を低下させるものの最終的な予後に対しての有効性が示されていないこと、また、予防的な抗菌剤の大量使用は高額な医療行為であることが上げられている³⁾。

一方、近年重症患者の感染症の原因の一つとして腸管内での病原細菌の増殖と、損傷を受けた腸管粘膜を介し病原細菌が血液中あるいはリンパに侵入する。いわゆる Bacterial Translocation が注目され、その予防法として SDD が注目されている⁴⁾。

SDD は尿路感染、創感染、気道感染などすべての院内感染予防対策として施行されるが、本稿では人工呼吸施行時の院内肺炎予防に関して概説する。

1. 院内肺炎

1) 感染経路からの分類

院内感染の定義は、医療施設に入院中の患者が、原疾患とは別に新たに罹患した感染症、および医療従事者が病院内で感染した感染症である。従って、入院時には菌を獲得していないため潜伏期を考えると、入院後 48 ないし 72 時間後に発症する感染症である。

肺炎発生機序を起炎菌の気道への侵入経路から分類すると、体外から直接到達する場合すなわち外因性感染 (Exogenous Infection) と、口咽頭および消化管内にコロニー形成された菌が気道内に侵入し起炎菌となる内因性感染 (Endogenous Infection) とに分けられる。更に、内因性感染は起炎菌を、入院時すでに保有している場合と、入院後に獲得した場合に分けられる。前者を一次性内因性感染 (Primary Endogenous Infection)、後者を二次性内因性感染 (Secondary Endogenous Infection) と分類する⁵⁾ (図 1)。すなわち、外因性感染と二次性内因性感染が院内獲得菌による感染である。ただし、集中治療室入室時点を基準と考えると、一次性内因性感染も院内獲得菌による感染の可能性がでてくる。この分類は院内感染の発症機序を理解し、その予防策を行う上で有用である。

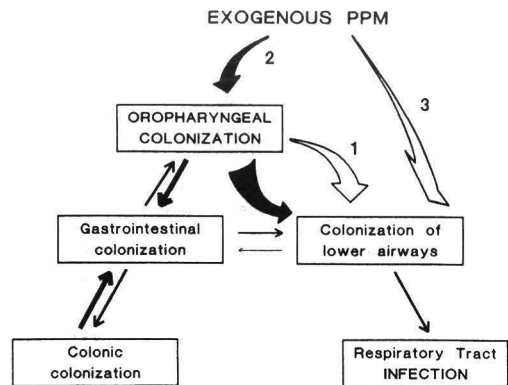


図 1 気道感染の機序。1 は一次性内因性感染、2 は二次性内因性感染、3 は外因性感染を示す。

(Stoutenbeek and van Saene: Prevention of pneumonia by selective decontamination of the digestive tract (SDD) Intensive Care Med 18: S 18-S 23 より引用)

* 帝京大学救命救急センター

Potentially Pathogenic Microorganisms

○Community-acquired

Streptococcus pneumoniae
Hemophilus influenzae
Branhamella catarrhalis
Echerichia coli
Staphylococcus aureus
Candida albicans

●ICU-associated

Klebsiella
Proteus
Morganella
Enterobacter
Citrobacter
Serratia
Acinetobacter
Pseudomonades

図 2 院内肺炎の起炎菌となる可能性の高い市中獲得菌と病院 (ICU) に関連した菌

2) 起炎菌からの分類

重症患者 (Compromised host) に感染症を発生させる起炎菌 (Potentially Pathogenic Microorganisms ; PPM) の多くは、感染防御機構が正常な健康人には感染症を起こすことのない弱毒菌である。これらの菌を、健康人の口咽頭に常在することのある市中獲得菌 (Community acquired microorganisms) と、入院中の患者あるいは入院歴のある患者の口咽頭あるいは上部消化管内にコロニー形成され、健康人には認められない病院獲得菌叢 (Hospital associated flora) とに区別する⁹⁾ (図 2)。

集中治療室入室時後 48 時間以内に発症し、起炎菌として市中菌が検出された場合にはほとんどが一次性内因性感染である。しかし、病棟で抗菌剤投与など治療を受けた患者を集中治療室に収容した場合には入室後 48 時間以内の発症でも起炎菌は病院獲得菌叢によることがある。一方、集中治療室に直接入室した多発外傷患者の治療を開始して第 1 病日に肺炎を起こした場合には起炎菌は市中菌である。しかし、集中治療室での肺炎は入室後 72 時間以内に発症することはまれで、4 日目以降に罹患し、入院経過とともに罹患率が高くなる。また、外因性感染の予防対策を厳重に行っても院内肺炎罹患率はゼロにはならないとの報告もあり、最も重大な感染は二次性内因性感染でありその起炎菌は病院獲得細菌叢であると言える。

3) 感染防御の破綻 (図 3)

健康人は口咽頭あるいは上部消化管内での起炎菌のコロニー形成を防御する機構を有している。防御機構は複雑であるが、唾液の流れ、嚥下、粘液、IgA の分泌、胃酸、胆汁、蠕動運動、常在 (正常) 細菌叢などにより構成され、外来性に侵入した病原菌を殺菌し増殖、コロニー形成を阻止している。

しかし、人工呼吸中の患者では H₂-ブロッカー投与による胃酸の低下、鎮痛鎮静剤投与による嚥下、蠕動運動の低下、抗菌剤投与による常在 (正常) 細菌叢 (normal flora, indigenous flora) の破壊、気管内チューブおよび胃管による粘膜損傷など防御機構は破綻する。その結果、咽頭および上部消化管内に病原菌のコロニー形成が起こる。コロニー形成された病原菌は分泌物とともに気管内チューブを伝わり気道内へと流入する。肺内に流入した分泌物は、正常肺では咳反射により排泄され、また病原菌は肺胞マクロファージ、IgA などの肺の防御機構により殺菌される。更に、全身の感染防御機構が正常に機能していれば感染は成立しない。この防御機構が破綻している呼吸不全患者では気道内にコロニー形成が起こり引き続き肺炎が発症する。

4) 予防

人工呼吸中の患者では、熟練者による挿管手技による粘膜損傷の回避、吸入気の適切な加温加湿により気道の繊毛運動を維持、体位変換を含めた

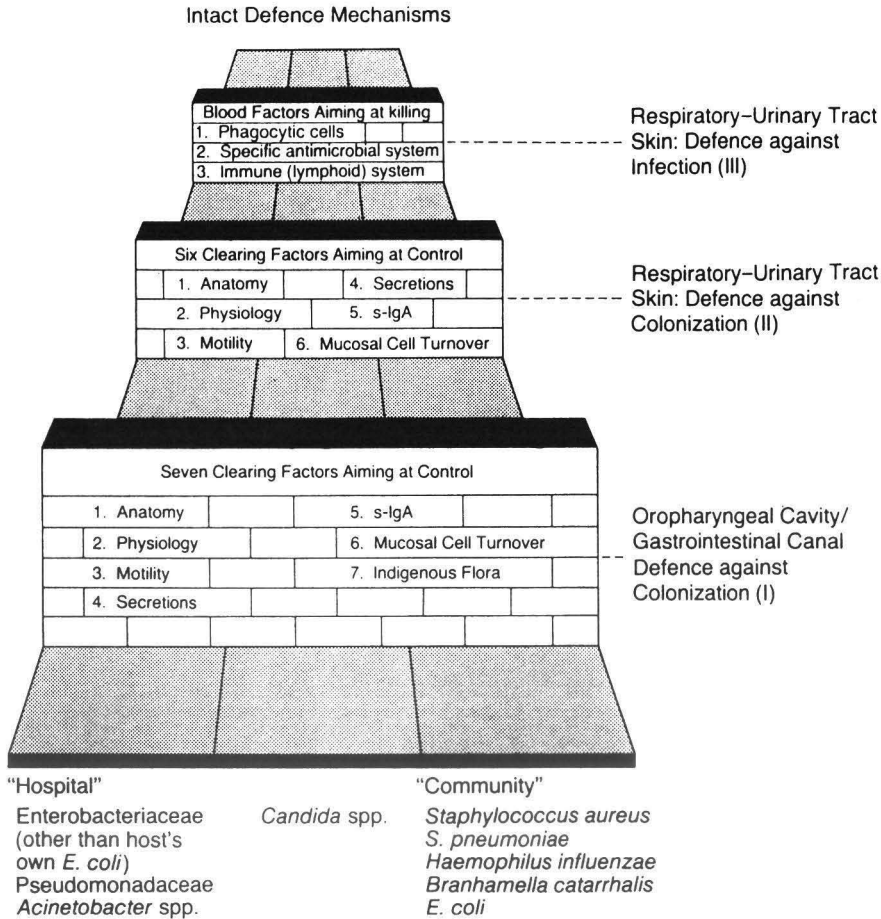


図 3 生体の感染防御機構を模式図で示す

(van Saene HF et al : Concept of selective decontamination of the digestive tract in the critically ill. In : Infection Control by Selective Decontamination. Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Edited by van Saene HF, Stoutenbeek CP, Lawin P, et al. pp 88-94, Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 1989 より引用)

肺理学療法による無気肺の防止などに努めることなどが肺炎の予防には最も大切であることを忘れてはならない⁶⁾。それに加え、ARDSなど肺障害が強いときには肺の感染防御機構は破綻しているために、気道に病原菌が侵入しないように感染対策を厳重に施行する必要がある。

次に感染経路別の感染予防対策について述べる。外因性感染予防は、医療従事者の手洗いの励行、気管内吸引時の清潔操作、人工呼吸器の回路の消毒、空調設備などの整備による環境の改善による。また、患者を手術室や検査室に搬送する時

に使用するアンビューバッグも汚染されていると感染源となるために頻回の消毒が必要である。一次性内因性感染予防は、広域抗菌剤の経静脈的全身投与により行う。二次性内因性感染予防は、SDDすなわち口咽頭および消化管内への局所的抗菌剤投与¹⁾、H₂-ブロッカーの予防的投与の禁止、酸性の経腸栄養投与⁷⁾、口咽頭の洗浄などにより病院獲得菌のコロニー形成を抑制することである。しかし、二次性内因性感染の起炎菌である病院獲得菌は外来性に口腔内に侵入するため、外因性感染予防対策も菌の獲得を防ぐのには勿論必

要である。

2. 胃内 pH と院内肺炎

H₂-ブロッカーの投与による胃内 pH の上昇が、院内肺炎発生率を高くすることは良く知られている。一方、集中治療室収容患者は過大な侵襲を受け、内視鏡的検索によればほとんどの症例で胃粘膜病変が認められることが知られ⁸⁾、H₂-ブロッカーの予防的投与が必要であるとの報告も散見される。しかし、消化性胃十二指腸潰瘍の治療剤としても H₂-ブロッカーの有効性は認められないとの報告もある⁹⁾。われわれの施設の調査では H₂-ブロッカー投与群で肺炎、上部消化管出血ともに非投与群と比較して高率にみられた。また、過去 2 年間 H₂-ブロッカーの予防的投与は行っていないが、上部消化管出血が致命的な合併症となった症例は経験していない。

経腸栄養の開始は腸蠕動を活発にし、また粘膜の脱落を防止しコロニー形成を抑制するため、重要患者では早期の経腸栄養の開始が完全静脈栄養と比較して予後を改善するとされている。しかし、一般的に使われている経腸栄養剤の pH は 6.5 程度あり、その投与により胃内 pH は上昇し病院獲得菌のコロニー形成が起こることも知られている。そこで、経腸栄養剤に塩酸を加え、その pH を 3.5 以下に抑えコロニー形成を抑制し⁷⁾、院内肺炎の発生頻度を低下させることができる。また、持続的投与では胃内 pH が上昇したままであるのに対して、間欠的投与では胃内 pH が低下する時間があり病院獲得菌のコロニー形成をある程度抑制できる。

3. SDD

1) 理論と抗菌剤

SDD とは¹⁾口咽頭および消化管内の正常細菌叢を温存したまま、選択的に好気性グラム陰性桿菌と真菌の増殖およびコロニー形成を抑制し二次性内因性感染を予防する非吸収性抗菌剤局所投与方法である。

従って、使用抗菌剤としては選択性、非吸収性で、かつ消化管内には白血球が存在しないために殺菌性 (bactericidal) であり、また糞便により

不活性化されないことが理想的である。非吸収性薬剤が望ましい理由は、全身的な副作用が発現せず、腸管内濃度が低下せず十分な殺菌濃度を保ち、かつ低濃度抗菌剤に暴露され耐性が出現することを避けるためである。

以上の特性を有し病院獲得菌すなわち好気性グラム陰性桿菌と真菌とに有効な抗菌剤で現在使用できるものの組み合わせは、ポリミキシン、アミノ配糖体、アムホテリシンである。ポリミキシンは抗菌作用の他にエンドトキシンを吸着する作用があることも SDD には利点である。アミノ配糖体ではトブラマイシンを使用するが、その理由はゲンタミシンはトブラマイシンと比較して嫌気性菌を抑制し、カナマイシン、ネオマイシンは糞便により不活性化されるためである。

投与量はポリミキシン 400 mg、トブラマイシン 320 mg、アムホテリシン 2000 mg を一日量とし 4 回に分けて胃管より投与する。また、おのこの抗菌剤を 2% 含有する軟膏を口咽頭内に塗布する。

以上の抗菌剤の選択は Stoutenbeek らの原法であり、他の抗菌剤の組み合わせによる SDD も報告されている¹⁰⁾¹³⁾。

2) SDD に併用する抗菌剤の経静脈全身投与
抗菌剤の経静脈全身投与を SDD に併用する理由は、入室早期に発症する一次性内因性感染の予防である。集中治療室入室時に口咽頭および上部消化管内にコロニー形成されている病原菌は、気管内挿管操作に伴い気道内に流入する可能性が高く、また入室時すでに気管以下) にコロニー形成を認めることも多い。そこで、SDD は気道内に存在する菌には無効であるため全身投与による肺炎予防が必要となる。更に、肺炎がすでに発症している場合には、治療としての抗菌剤の経静脈全身投与が必要である。

理想的な抗菌剤は市中獲得菌と病院獲得菌叢の両者に効力を有し、気道への排泄性がよく、腸内正常細菌叢を破壊しないものが望ましい。以上を考慮し Stoutenbeek らは第 3 世代セファロスピリンのセフォタキシム (CTX) を選択している¹²⁾。投与期間は SDD が成立するまでの入室後 4 日間を推奨している。

抗菌剤の選択と投与期間は、患者の入室経路と入室前の治療により決められるべきである。例えば、多発外傷患者が直接入室した場合には、口咽頭および上部消化管内の正常細菌叢は維持されているため一次性内因性感染予防は必要ないかも知れない。しかし、院内から入室して来る患者では感染が発症していなくても院内獲得菌のコロニーが存在し予防的全身投与の意義は大きい。また、菌種も様々でありそれに見合った抗菌剤と投与期間を考慮すべきであろう。

3) 耐性菌の出現

耐性菌の出現頻度を病院内の各部署で比較すると集中治療室で最も高い。集中治療室患者では、感染とコロニー形成を区別することは難しく、また感染以外で発熱、白血球増多を認めることも多いために感染の確定に至らずに、広域抗菌剤の長期間予防的経静脈投与が日常的に行われている¹³⁾。その結果、口咽頭および上部消化管内の病院獲得菌叢は低濃度の抗菌剤に長期間暴露され耐性を獲得する。

耐性獲得の機序は単純ではないが、抗菌剤の経静脈投与を控えれば耐性菌の出現頻度が下がることは事実である。

SDD 施行による耐性菌の出現が報告されている¹⁴⁾。しかし、理論的に SDD は正常細菌叢を温存し、病院獲得菌叢を殺菌することから、耐性獲得の危険性は経静脈的予防投与と比較すると少ないと考えられる。また、SDD で使用されているポリミキシン、アムホテリシンは耐性獲得を起こし難い抗菌剤である。しかし、いかなる投与方法、いかなる抗菌剤にも耐性獲得の危険は存在し、今後 SDD 施行症例での耐性獲得に関する嚴重な調査が必要であろう。

4) 現在までに報告されている成績

Stoutenbeek らが 1984 に SDD を発表して以来 1990 年末までに 16 の臨床研究が報告されている。これらの結果をまとめると、SDD により院内感染は減少するが、最終的な予後を改善してはいないことを示している。しかし、この中の多発外傷症例の予後および感染に関連した死亡率を検討すると SDD により死亡率が低下したことが示されている¹¹⁾。

5) 適応

SDD の適応は人工呼吸管理中の院中感染予防法である。人工呼吸管理は、術後 1 から 2 日程度のこともあり、また酸素化障害を伴わない意識障害患者あるいは神経筋疾患に対する換気補助のみのこともある。肺炎合併の頻度の少ないこれらの症例にはおそらく SDD の適応はないであろう。しかし、オープンスペースの集中治療室での交叉感染のことを考えると病院獲得菌のコロニー形成の可能性のあるすべての症例に適応があるともいえる。

われわれは、適応として人工呼吸管理の長期化が予想され、かつ肺の感染防御機構が障害される可能性の強い症例、すなわち ARDS 合併のリスクの高い重症多発外傷、敗血症、広範囲熱傷などを考えている。

4. SDD の有効性を証明する難しさ

1) 肺炎診断

集中治療室での院内肺炎発生率は 8% から 70% まで報告によって幅がある。その理由は集中治療室入室患者では肺炎診断がしばしば困難であるためである。一般的に肺炎の診断は、発熱、白血球増多、膿性痰、胸部単純レントゲン写真での浸潤影、起炎菌の検出により行われる。

しかし、これらの所見は、無気肺、肺水腫などによる浸潤影、他の創部が原因の発熱、白血球増多など肺炎以外が原因となることも多い。起炎菌の同定法として、protected brush catheter¹⁵⁾、bronchoalveolar lavage (BAL) による検体採取が推奨されているが、これも 20%-30% の疑陰性率があるとされている¹⁴⁾。また、SDD 施行中には、気管分泌物から、口腔内塗布に使われている抗菌剤が検出され菌の同定に影響を与える可能性も示唆されている¹⁶⁾。

2) 重症度評価

SDD 施行群と非施行群とで肺炎発生率、死亡率を比較する場合には、SDD 施行前の重症度、予測死亡率が群間で差がないことが研究の前提となる。しかし、集中治療室入室患者を対象とした場合には、従来の臨床研究で行われている疾患名、年齢、性別に群間で差がないことを示しても

意味がない¹⁷⁾。そこで、予後予測の可能な APACHE system, Mortality Prediction Model などの指標の使用が推奨されている¹¹⁾。

また、死亡率を検討する場合には、感染と関係のある死亡か、脳死など感染とは因果関係のない死亡かを考慮する必要がある。

結 語

われわれは、臨床経験から SDD が有効であると考え¹⁸⁾、人工呼吸管理中の重症患者に施行している。しかし、SDD の有効性を確立するためには、耐性獲得、コストと有効性、適応などの問題点を多施設共同研究により明らかにしなくてはならない。

また、集中治療室での院内感染を完全に防止するためには、集中治療室の設計、看護体制などを含めた運営から考え直さなくてはならないであろう。

文 献

- 1) Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Miranda DR, et al: A new technique for infection prevention in the intensive care unit by selective decontamination of the digestive tract. *Acta Anesth Belg* 34 : 193-209, 1983
- 2) Stoutenbeek CP, vanSaene HFK, Miranda DR, et al : The effect of selective decontamination of the digesive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 10 : 185-192, 1984
- 3) Fink MP : Selective digestive decontamination : A gut issue for the nineties. *Crit Care Med* 20 : 559-562, 1992
- 4) Fiddian-green RG, Baker S : Nosocomial pneumonia in the critically ill : Product of aspiration or translocation? *Crit Care Med* 19 : 763-769, 1991
- 5) van Saene HF, Stoutenbeek CP, Zandstra DF : Concept of selective decontamination of the digestive tract in the critically ill. In : *Infection Control by Selective Decontamination. Update in Intensive Care and Emergency Medicine* Edited by van Saene HF, Stoutenbeek CP, Lawin P, et al. pp 88-94, Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 1989
- 6) 石田博厚, 丸川征四郎 (訳) : 胸部理学療法 ICU における理論と実際. 総合医学社
- 7) Heyland D, Bradley C, Mandell LA : Effect of acidified feeding on gastric colonization in the critically ill patient. *Crit Care Med* 20 : 1389-1394, 1992
- 8) Wu KC, Dringer MN : Prophylaxis against stress ulceration. *Crit Care Report* 1 : 131-137, 1989
- 9) Walt RP, Cottrell J Mann SG, et al : Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. *Lancet* 340 : 1058, 1992
Niederman MS and Fein AM : Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome, and nosocomial pneumonia. *Clini Chest Med* 11 : 633, 1990
- 10) Ulrich C, Harinck-de Weerd JE, Bakker NC, et al : Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections : Prospective randomized study. *Intensive Care Med* 15 : 424-431, 1989
- 11) van Saene HF, Stoutenbeek CP, Stoller JK : Selective decontamination of the digestive tract in the intensive care unit : Current status and future. *Crit Care Med* 20 : 691-703, 1992
- 12) Stoutenbeek CP : The role of systemic antibiotic prophylaxis in infection prevention in intensive care by SDD. *Infection* 17 : 418-421, 1989
- 13) Maki DG : Risk factors for nosocomial infection on intensive care. "Devices versus nature" and goals for the next decade. *Arch Intern Med* 149 : 30-35, 1989
- 14) Suresnes L, Johanson WG, Newark, et al : Selective digestive decontamination in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 18 : 188, 1992
- 15) 西田伸一, 多治見公高 : 人工呼吸管理下での肺炎の診断と予防. *診断と治療* 80 : 2113-2117, 1992
- 16) Gastinne H, Wolff M, Lachatre G, et al : Antibiotic levels in bronchial tree and in

serum during selective decontamination. Intensive Care Med 17 : 215-218, 1991

- 17) Members of the american collage of chest physician/society of critical care medicine consensus conference committee. American collage of chest physician/society of critical care medicine consensus conference : Defini-

tions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20 : 864-874, 1992

- 18) 西田伸一, 多治見公高, 遠藤幸男ほか：院内肺炎の予防としての selective digestive decontamination の有用性. 呼吸 11 : 222-224, 1992
-