

◎総 説◎

人工呼吸器関連肺炎と抗菌薬

志馬伸朗

キーワード：人工呼吸器関連肺炎，ガイドライン，抗菌薬，終末期医療

要 旨

人工呼吸開始後 48 時間以降に発生する人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia : VAP）は、院内肺炎の 1 つで、致死率が高い疾患である。VAPへの対応において、経験的治療の選択は予後を決める重要な因子である。日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 では、まず積極的治療の必要性を評価したうえで、積極的治療を行う場合には患者重症度を I-ROAD システムと敗血症により評価し、耐性菌のリスクを評価したうえで経験的抗菌薬を選択する。VAP の原因微生物は綠膿菌、エンテロバクター、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌など、通常の市中肺炎（community-acquired pneumonia : CAP）レジメンが無効な薬剤耐性菌の関与が大きい。原因菌が判明すれば可及的狭域の薬剤に変更した標的治療を行う。また、肺炎でないと判断されれば抗菌薬を中止する。治療期間は概ね 1 週間を目処とし、臨床所見の加え改善にプロカルシトニンの低下を参考所見として判断する。

I. はじめに

肺炎は新生児から超高齢者までの全ての年齢層に発生する極めてありふれた疾患である。肺炎はその名のとおり肺胞における炎症であるが、病原微生物により惹起された炎症つまり感染性肺炎を本稿では取りあげる。感染性肺炎の診療において重要なことは、原因となる微生物の診断である。正確な診断なくしては、抗微生物治療を適切に選択することができない。これに関連して、肺炎をその発生の場と背景により分類することも重要である。

前述のごとく、肺炎は、頻度の高い疾患であり、とりわけ人工呼吸中には肺炎を併発しやすい。人工呼吸開始後 48 時間以降にあらたに発生する肺炎を人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia : VAP）と称する。ICU において発生する院内感染症のうち最頻の感染症は肺炎であり、その多くは VAP である。

ICU における抗菌薬処方の実にほぼ半数が肺炎を含む呼吸器感染症に対して行われている¹⁾。すなわち、肺炎に対する適切な治療は、ICU における抗菌薬適正使用の観点からも重要な意義を持つ。本稿では主としてこの VAP に対する抗菌治療について取りあげる。

II. 肺炎の分類

2017 年に日本呼吸器学会より成人肺炎診療ガイドラインが発表された²⁾。発症の場や病態の観点から、肺炎は 3 つに分類される。①基礎疾患有しない市中の患者に発症する市中肺炎（community-acquired pneumonia : CAP）、②医療ケアや介護を受ける高齢者に発症する医療・介護関連肺炎（nursing home-healthcare associated pneumonia : NHCAP）、③入院中の患者に発症する院内肺炎（healthcare-associated pneumonia : HAP）である。VAP は HAP に含まれる。

III. VAP の疫学

米国の報告で、VAP は院内肺炎の 80%、ICU にお

ける全感染症の25%を占める。VAP 発生率は、0.0～4.4例/1,000人工呼吸日数、人工呼吸器患者の8～28%である^{3,4)}。

VAPは、主としてICUで管理される重症患者に発生する合併症であり、宿主の高い重症度／併存合併症に加え、原因となる微生物の薬剤耐性／治療難渋性の問題が関連して死亡率が高い。国内データによれば、肺炎の死亡率はVAP:32.4%、HAP:30.4%、HNCAP(海外定義の医療ケア関連肺炎〈healthcare-associated pneumonia: HCAP〉を含む):15.5%、CAP:6.3%であり、VAPの死亡率はもっとも高い²⁾。VAP患者の死亡率と非VAP患者の死亡率の差を非VAP患者死亡率で割った寄与死亡率は3～17%である⁵⁾。VAPのう

ち16%はI-ROADスコアでの重症群にあてはまり、その死亡率は40%で、軽症～中等症群の死亡率21%に比べて高い⁶⁾。

IV. 肺炎診療の基本的フローチャート

日本のガイドラインに示される肺炎診療の基本となるフローチャートを図1に示す²⁾。特徴は、肺炎の診断治療過程において、①CAPとそれ以外の肺炎を大別したこと、②2016年に新しく定義された“敗血症”的概念を取り入れ、肺炎以外の全身管理を含めて迅速に集中治療を提供し救命を目指すべき重症患者を抽出する概念を取り入れたこと、③全ての肺炎患者に対して積極的な治療を提供するのではなく、反復性の誤嚥性

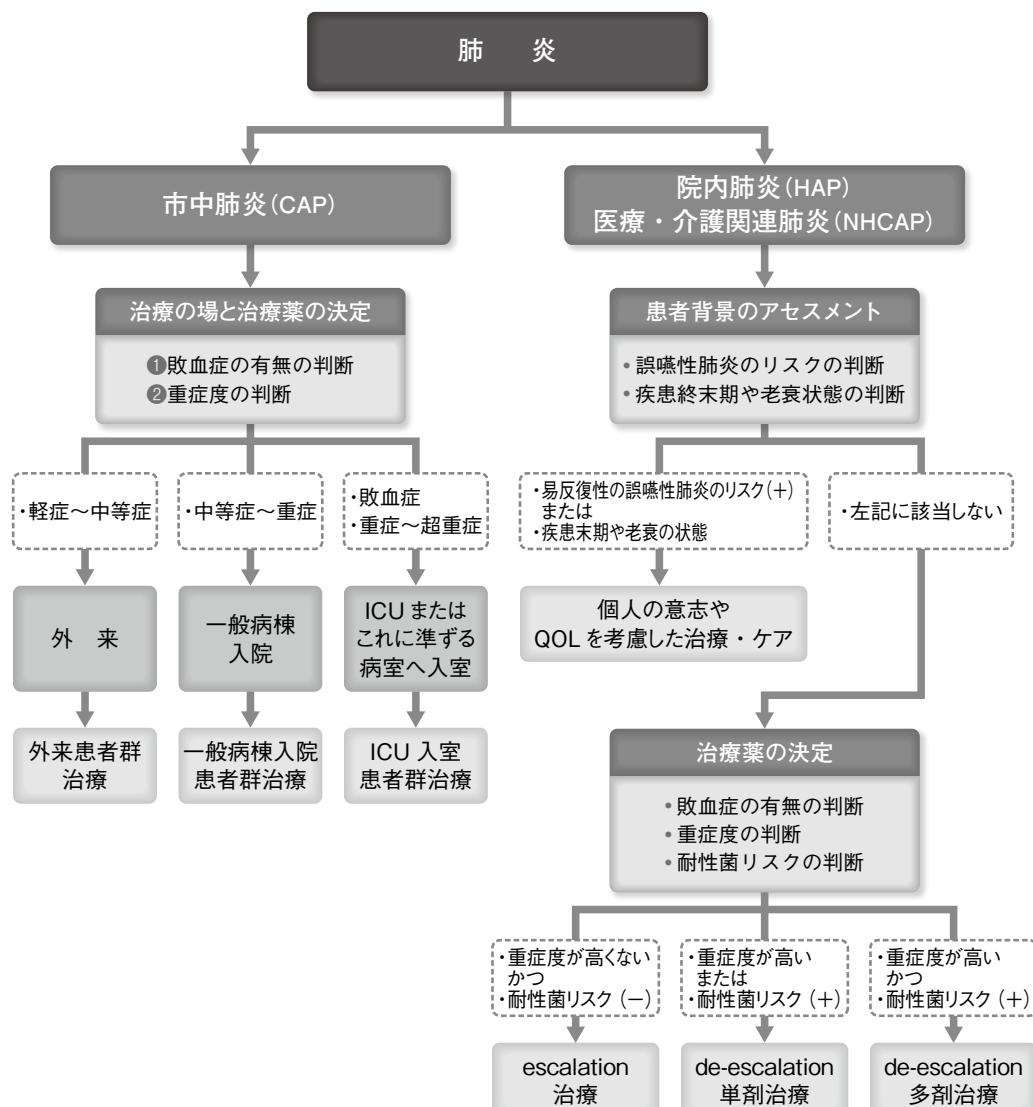


図1 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドラインの診療フローチャート²⁾

(日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 より改変し、転載)

肺炎や、終末期や老衰の状態である場合は、患者本人や家族とよく相談したうえで、個人の意志や生活の質（quality of life : QOL）を考慮した治療もしくはケアを行う、という概念を取り入れたことである。VAPにおいても、この概念は適用される。

V. 原因微生物

VAPにおける分離菌を図2に示す²⁾。緑膿菌、エンテロバクター属などの治療難渋性グラム陰性桿菌群に加え、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）など、いわゆるCAPレジメン（第3世代セフェム系抗生物質やスルバクタム／アンピシリン）が無効な微生物の占める割合が多い。ただし、分離菌と真の原因菌とは必ずしも同一ではない。

古典的には、人工呼吸期間と病原微生物の種に違い（表1）があるとされ、VAPは人工呼吸開始48～96時間に発生した早期VAPと、96時間を超えて発生した晚期VAPと区別されてきた³⁾。しかし、近年、早期と晚期VAPにおいて、緑膿菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）など多剤耐性菌を含め、病原菌分離頻度は大きく変わらないとする報告もあり⁷⁾、発生時期のみで分類することは必ずしも適切でない。

VI. 抗菌治療

VAPの治療は、肺炎の可能性を疑うものの原因微生物が未同定な状態での経験的治療から開始することが多い。成人肺炎診療ガイドラインでは、経験的治療の選択は、I-ROADシステム（図3）および敗血症に基づく重症度評価に加え、多剤耐性菌リスク（表2）の評価に基づき行うこととしている⁸⁾。抗菌薬耐性グラム陰性桿菌の発生率は、国・地域・施設あるいは部署により異なるため、それぞれの現場の傾向を知ることも重要である。加えて、MRSA感染症の蓋然性についても別途評価する（表3）。

1. 経験的治療

VAPの予後は、経験的治療の段階で、後に判明する原因菌に対して有効な抗菌薬が使用されたかどうかに強く影響を受ける。重症度が低く、耐性菌リスクが低い場合には狭域の薬剤より開始し、全身状態の改善がみられない場合に、必要に応じて広域の薬剤への変更も考慮する治療（escalation治療）が選択可能であるが、それ以外の場合には基本的に広域の薬剤で初期治療を開始し、全身状態の改善を確認し、可能であれば

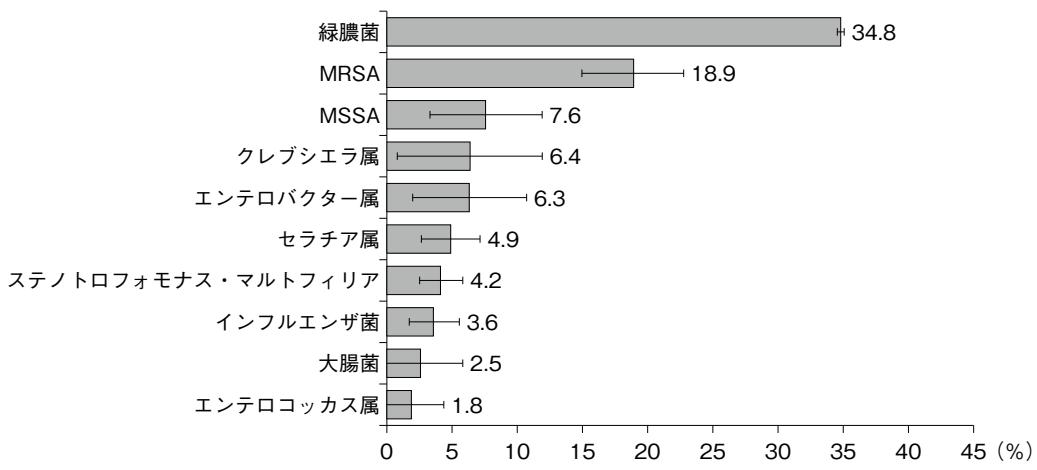


図2 VAPの分離菌²⁾
(日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017より転載)

表1 古典的なVAP発症時期別病原菌種

	早期（5日未満）	晚期（5日以降）
菌種	インフルエンザ桿菌、肺炎球菌、MSSA、エンテロバクター	緑膿菌、アシネットバクター、MRSA

MSSA、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌；MRSA、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

1. 生命予後予測因子 (I-ROAD)

- ① I (Immunodeficiency) : 悪性腫瘍または免疫不全状態
- ② R (Respiration) : $\text{SpO}_2 > 90\%$ を維持するために $\text{FiO}_2 > 35\%$ を要する
- ③ O (Orientation) : 意識レベルの低下
- ④ A (Age) : 男性 70 歳以上、女性 75 歳以上
- ⑤ D (Dehydration) : 乏尿または脱水

3 項目以上が該当

2. 肺炎重傷度規定因子

- ① $\text{CRP} \geq 20\text{mg/dL}$
- ② 胸部 X 線画像陰影の拡がりが一側肺の 2/3 以上

該当なし

軽症群 (A 群)

該当あり

中等症群 (B 群)

重症群 (C 群)

図 3 I-ROAD²⁾

(日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 より転載)

表 2 耐性菌リスク因子

- ① 免疫抑制状態
- ② 過去 90 日以内の入院
- ③ 機能障害 (バーセル指数 < 50)
- ④ 過去 6 カ月以内の抗菌治療
- ⑤ ICU または人工呼吸管理

多剤耐性菌の定義：MRSA、緑膿菌、アシネットバクター・バウマニ、基質拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 產生菌

低リスク群：0 ~ 1 個、高リスク群：2 個以上

表 3 MRSA のリスク要因

- 痰のグラム染色でグラム陽性球菌が同定される
- MRSA の感染既往や保菌がある
- 長期の入院歴がある
- 長期の抗菌薬の投与歴がある

MRSA、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

敗血症	I-ROAD	重症度	耐性菌リスク	治療方針
なし	軽症群	高くない	なし あり	escalation 治療 de-escalation 単剤治療
なし	中等症群以上	高い	なし あり	de-escalation 単剤治療 de-escalation 多剤治療
あり	軽症群	高い	なし あり	de-escalation 単剤治療 de-escalation 多剤治療
あり	中等症群以上	高い	なし あり	de-escalation 単剤治療 de-escalation 多剤治療

図 4 重症度別経験的治療の考え方²⁾

(日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 より転載)

狭域の薬剤への変更を考慮する治療 (de-escalation 治療) を行う。特に患者重症度も耐性菌リスクも高い場合は多剤併用による de-escalation 治療を考慮する (図 4)²⁾。

しかし、多剤耐性菌感染が疑われる場合、これをカバーする初期治療が、耐性菌をターゲットとしない抗菌薬投与群と比較して死亡のリスクを下げるか否かという疑問に直接答える研究はない。原因となる耐性の内容 (MRSA や緑膿菌など)、あるいは初期治療で用

いられた広域抗菌薬の種類などが異なっており、結果にも影響を与えている。体系的レビュー / メタ解析結果では多剤併用と単剤治療の間で生命予後を含む重要転帰に変わりないとされる⁹⁾。アミノグリコシド系薬剤を含む多剤併用療法には、腎傷害リスク増加の危険性も示唆される。

表 4 に日本の成人肺炎診療ガイドラインにおいて推奨される VAP を含む HAP に対する経験的抗菌薬の選択肢を示す²⁾。初期経験的治療の選択において、①緑

表4 VAPの経験的治療の目安²⁾

		escalation 治療	de-escalation 単剤治療	de-escalation 多剤治療
適用の目安	敗血症	なし	あり	あり
I-ROAD	軽症		中等症以上	中等症以上
	および		または	および
耐性菌危険因子	なし		あり	あり
抗菌薬		CTRX (CTX) or SBT/ABPC or LVFX *	CAZ or CFPM or TAZ/PIPC or カルバペネム or ニューキノロン	CAZ or CFPM or TAZ/PIPC or カルバペネム + ニューキノロン + 抗 MRSA 薬 †

代表的薬剤を記載 (*非定型肺炎を疑う場合、† MRSA 危険因子を考慮のうえ)

CTRX、セフトリアキソン；CTX、セフォタキシム；SBT/ABPC、スルバクタム／アンピシリン；CAZ、セフタジム；CFPM、セフェピム；TAZ/PIPC、ピペラシリン／タゾバクタム

表5 主要な原因菌別の推奨的抗菌薬

原因菌	抗菌薬	
	第1選択	注意点
肺炎球菌	ペニシリン G、アンピシリン	
MSSA	セファゾリン	
MRSA	リネゾリド	
インフルエンザ桿菌	アンピシリン、セフトリアキソン	
クレブシエラ属、大腸菌	セファゾリン、セフトリアキソン	
緑膿菌	セフタジム、アズトレオナム	ESBL 产生菌であれば、 メロペネム or ドリペネム 多剤耐性菌に注意
エンテロバクター属、セラチア属	セフェピム	
アシнетバクター属	スルバクタム／アンピシリン、 メロペネム or ドリペネム	

いずれも感受性結果を確認の上で使用する。

ESBL、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ；MRSA、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌；MSSA、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌。

膿菌、エンテロバクター属などのいわゆる治療難渋性グラム陰性桿菌、および②メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を治療対象にすべきかを考える。抗菌薬選択については基本的に分離菌とそれに対する薬剤感受性試験結果を基にしており、個々の治療レジメン間における直接比較試験は乏しい^{10～13)}。また、過去のガイドラインにおける類似の推奨に関して、これに遵守した治療が行われた場合に、生命予後改善と真に関連するかについての検討は十分ではなく、その結果も一貫していない^{6, 14, 15)}。今回新しく提示された抗菌薬選択に関しても、同様に前向き比較試験の結果に基づいておらず、この分類による抗菌薬処方が真に患者重要転帰を改善させるのか否かに関する臨床評価は今後行われるべきである。

2. 標的治療への変更（de-escalation）と治療期間

標的治療は、原因菌に対する抗菌薬の治療効果や感受性に関する知見に基づき、できる限り狭域で単剤のものを選択する（de-escalation）（表5）。治療効果は、痰のグラム染色などを用いた微生物学的消失、呼吸機能や肺傷害の改善（ガス交換能や痰の量や性状）、バイタルサインや臓器障害など全身状態の改善、あるいは炎症反応（主としてプロカルシトニン）の収束などから総合的に評価する。de-escalation を行うこと自体の有効性を評価したRCTは1編のみで¹⁶⁾、この研究では de-escalation の有無による生命予後は不变であった。観察研究では、抗菌薬多剤併用療法に伴う副作用やコストを考慮すれば、標的治療へ速やかに移行することは理にかなった方法として受け入れられる¹⁷⁾。また、経験的治療を開始した後にVAPでないと判断した場

合には、生命予後を悪化させることなく抗菌薬を早期に終了することができる¹⁸⁾。

PCT アルゴリズムを用いた HAP の抗菌薬治療で、28 日死亡は低下する傾向にあり（OR 0.66；95% CI 0.39 ~ 1.14；p=0.13）、抗菌薬使用期間は短縮する（MD -3.20；95% CI -4.45 ~ -1.95；p<0.00001）¹⁹⁾。抗菌薬使用期間の短縮目的には、PCT の経時的測定とこれを 1 つの指標とした抗菌薬終了決定方針が有益な可能性が示唆される。

2003 年の大規模 RCT およびこれを含むメタ解析では、抗菌薬の治療期間 8 日間と 15 日間の比較で、患者の生命予後や治療失敗に差異はないことが示された^{20, 21)}。ブドウ糖非発酵系グラム陰性桿菌であれば 10 ~ 14 日、それ以外では 7 ~ 8 日を標準的な治療期間に設定できる。

VII. 積極的治療の差し控え

医療倫理的な側面からは、QOL を優先し、抗菌治療を含めた侵襲的な積極治療を控えるという選択肢もありうる。老衰あるいは疾患末期などの不可逆的な死の局面にある終末期と判断される場合には、主治医たる医師の意見も参考に、個人の意思、あるいは個人の意思を知る家族の意見を尊重し、本人の予後を見通して、全体として延命が QOL 保持と両立しない場合には、医学的介入は延命ではなく QOL を優先する選択肢がある^{22, 23)}。現実的な判断は容易ではないが、患者の QOL を優先したこの様な考え方を導入する観点は重要であろう。

COI に関し、著者はファイザー社、第一三共社、大日本住友製薬社からそれぞれ 50 万円超の講演料収入がある。

参考文献

- 1) Ohnuma T, Hayashi Y, Yamashita K, et al : Japanese Survey of Antimicrobial Use in ICU Patients (JSCRIPT) investigators : A nationwide survey of intravenous antimicrobial use in intensive care units in Japan. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 ; 51 : 636-41.
- 2) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会：成人肺炎診療ガイドライン 2017. 東京、克誠堂出版、2017.
- 3) Waters B, Muscedere J : A 2015 update on ventilator-associated pneumonia : new insights on its prevention, diagnosis, and treatment. *Curr Infect Dis Rep.* 2015 ; 17 : 496.
- 4) Kollef MH, Chastre J, Fagon JY, et al : Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med.* 2014 ; 42 : 2178-87.
- 5) Barbier F, Andremont A, Wolff M, et al : Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia : recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2013 ; 19 : 216-28.
- 6) Sakaguchi M, Shime N, Iguchi N, et al : Effects of adherence to ventilator-associated pneumonia treatment guidelines on clinical outcomes. *J Infect Chemother.* 2013 ; 19 : 599-606.
- 7) Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, et al : Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care.* 2013 ; 58 : 1220-5.
- 8) Maruyama T, Fujisawa T, Okuno M, et al : A new strategy for healthcare-associated pneumonia : a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clin Infect Dis.* 2013 ; 57 : 1373-83.
- 9) Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, et al : Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 ; 10 : CD004267.
- 10) Kollef MH, Chastre J, Clavel M, et al : A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2012 ; 16 : R218.
- 11) Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al : Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect.* 2008 ; 56 : 432-6.
- 12) Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, et al : Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia : a multicenter, randomized study. *Crit Care Med.* 2008 ; 36 : 1089-96.
- 13) Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, et al : Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin : a multicenter, randomized controlled trial. VAP Study Group. *Clin Infect Dis.* 1998 ; 26 : 346-54.
- 14) Wilke M, Grube RF, Bodmann KF : Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res.* 2011 ; 16 : 315-23.
- 15) Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al : Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care : an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011 ; 11 : 181-9.

- 16) Kim JW, Chung J, Choi SH, et al : Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU : a randomized clinical trial. Crit Care. 2012 ; 16 : R28.
- 17) Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, et al : Canadian Critical Care Trials Group. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia : a multicenter observational study. J Crit Care. 2008 ; 23 : 82-90.
- 18) Micek ST, Ward S, Fraser VJ, et al : A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. Chest. 2004 ; 125 : 1791-9.
- 19) Stoltz D, Smyrnios N, Eggimann P, et al : Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia : a randomised study. Eur Respir J. 2009 ; 34 : 1364-75.
- 20) Chastre, J, Wolff M, Fagon JY, et al : Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults : a randomized trial. JAMA. 2003 ; 290 : 2588-98.
- 21) Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, et al : Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia : a systematic review and meta-analysis. Chest. 2013 ; 144 : 1759-67.
- 22) 厚生労働省：人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン（平成19年発表、平成27年改訂）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku/jouhou-10800000-Iseikyoku/0000078981.pdf> (2018年7月25日アクセス)
- 23) 日本老年医学会：高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン～人工的水分・栄養補給の導入を中心として～. 2012.
https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/pdf/jgs_ahn_gi_2012.pdf (2018年7月25日アクセス)

Antimicrobial therapy for ventilator-associated pneumonia

Nobuaki SHIME

Department of Emergency and Critical Care Medicine,
Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University

Corresponding author : Nobuaki SHIME

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of
Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734-8551, Japan

Key words : ventilator-associated pneumonia, guidelines, antimicrobials, terminal care

Abstract

Ventilator-associated pneumonia (VAP), occurring in mechanically-ventilated patients >48 hours, is included in hospital-acquired pneumonia and possesses highest mortality among types of pneumonia. Empirical antimicrobial therapy is a crucial factor affecting outcomes in patients with VAP. The JRS Guidelines for the Management of Pneumonia in Adults, published in 2017, describes a chart for pneumonia management. This consists of consideration in order to determine the administration of empirical antimicrobial therapy : 1) discrimination of community- and non-community-acquired pneumonia, 2) assessment of feasibility of aggressive therapy including antimicrobial therapy specifically for elderly patients with repeated aspiration and/or, end-stage disease, 3) assessment of severity-of-illness using I-ROAD and/or sepsis criteria. VAP is frequently caused by difficult-to-treat pathogens including *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Pathogen-directed therapy with narrowest spectrum should be considered when the pathogen and its antimicrobial susceptibility are detected. Antimicrobials could be stopped if a diagnosis of non-pneumonia is obtained. Duration of treatment can be set at ~ 7days, with monitoring of clinical status supported by procalcitonin guidance.