

講演

I

肺炎診療マネジメントと今後の課題

座長 迎 寛 先生 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器内科学分野(第二内科) 教授

演者 柳原 克紀 先生 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・診断学分野(臨床検査医学) 教授
長崎大学病院 検査部 部長

肺炎の疫学と肺炎診療ガイドライン

肺炎は市中肺炎(CAP)、医療・介護関連肺炎(NHCAP)ならびに院内肺炎(HAP)に大別され、それぞれ分離菌の状況等に応じた治療方針や治療薬の選択が求められる。特に死亡率が30%を超えるHAPや人工呼吸器関連肺炎(VAP)については、敗血症の有無や耐性菌リスク、重症度を適切に診断し、escalation治療、de-escalation単剤/多剤治療のいずれかに基づく治療を行うことが成人肺炎診療ガイドラインで提唱されている¹⁾。

薬剤耐性菌の現状

近年、問題視されている薬剤耐性菌として、MRSA^{※1}、ESBL^{※2}産生菌、CRE^{※3}に加え、薬剤耐性緑膿菌があげられる。大腸菌・肺炎桿菌に占めるESBL産生菌の発現率は増加が認められている²⁾。緑膿菌に関しては、当院の患者126例を対象に患者の免疫状態と緑膿菌菌血症との関連について検討した結果、免疫能が正常な患者は免疫能が低下した患者に対し、死亡率が低い傾向が認められた。また、免疫能が低下した患者におけるサブグループ解析では、不適切な初期抗菌薬治療を受けた患者は適切な初期抗菌薬治療を受けた患者に対して30日生存率が低かった[30日死亡率:66.7%対20.5%($P<0.01$, log-rank検定)](図1)³⁾。

さらに、カルバペネマーゼの産生、AmpC・ESBLの過剰産生、膜透過性(ポーリン)の低下などの多様な耐性機序を持つCREは国際的に広がりを見せており、中国ではKPC型に加えIMP型のアウトブレイクが報告されている⁴⁾。当院の症例対照研究における多変量解析では、肝疾患、カルバペネム系抗菌薬及び抗真菌薬の使用歴がIMP-1型MBL産生肺炎桿菌を獲得するリスク因子であることが確認された⁵⁾。

今後の課題

薬剤耐性(AMR)に起因する死亡者数は世界中で増えているが、特にアフリカとアジアでの増加が懸念されており⁶⁾、日本でもAMR対策アクションプランとして抗微生物薬の使用量や薬剤耐性率の目標値が示されている。抗菌薬の適正使用が求められる薬剤耐性菌時代において、耐性菌を誘導しにくい薬剤をバランス良く使用していくことが今後の課題のひとつになるだろう。

※1: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

※2: Extended Spectrum β -Lactamase: 基質拡張型 β ラクタマーゼ

※3: Carbapenem-Resistant Enterobacterales: カルバペネム耐性腸内細菌目細菌

1) 一般社団法人日本呼吸器学会, 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.

2) Takesue Y et al. *J Infect Chemother.* 2017; 23(6): 339-348.

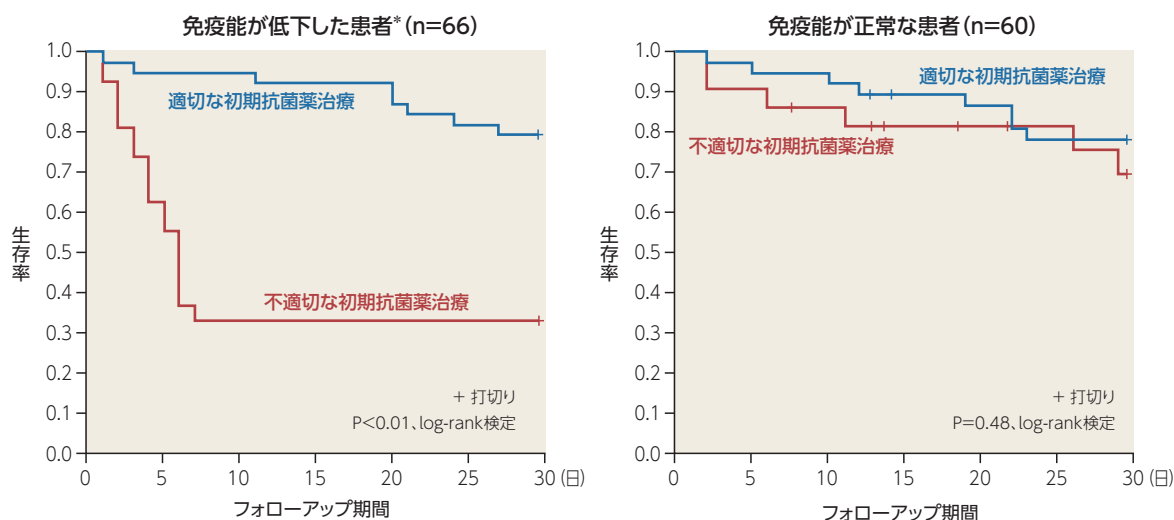
3) Migiyama Y et al. *Jpn J Infect Dis.* 2016; 69(2): 91-96.

4) N Deborrah Friedman et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38(5): 580-594.

5) Yamakawa H et al. *J Infect Chemother.* 2019; 25(4): 240-246.

6) Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond, G7 OECD report, Sept. 2015.

図1 初期抗菌薬治療による30日生存率への影響



方法: 長崎大学医学部附属病院における緑膿菌菌血症の成人患者126例の医療記録を2003年~2012年の間で遡及的にレビューした。初期抗菌薬治療は、血液培養検体採取後48時間以内に適切な用量で投与され、血液培養で分離された緑膿菌に対して感受性を示す抗菌薬が1つ以上含まれていた場合に適切であるとした。生存率は、Kaplan-Meier法で推定し、log-rank検定を用いて比較した。

* (i) 過去1ヵ月間のステロイドまたは免疫抑制剤の使用 (ii) 好中球減少症 (iii) 過去1ヵ月間に化学療法または放射線療法を受けている癌患者 (iv) 移植後

Migiyama Y et al. *Jpn J Infect Dis.* 2016; 69(2): 91-96.

講演

II

敗血症診療の現状と課題 –J-SSCG2020を踏まえて–

座長 ▶ **三嶋 廣繁** 先生 愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学 主任教授

演者 ▶ **志馬 伸朗** 先生 広島大学大学院医系科学研究科 救急集中治療医学 教授

「日本版敗血症診療ガイドライン2020 (J-SSCG2020)」の改訂

敗血症は、急性臓器不全を併発した感染病態を指す症候群であり、致死率が20%を超える重症病態である。その基本的な治療法はここ40年間変わらず「抗菌薬+感染巣制御+呼吸循環蘇生」とされており¹⁾、特に早期の対応を促すために1時間以内に行うべきこと(乳酸値測定、血液培養、経験的抗菌薬投与、等張晶質液急速投与、血管収縮薬投与)はHour-1 sepsis bundleとして提唱されている²⁾。敗血症患者に経験的治療として開始する抗菌薬は、後から判明する原因菌や薬剤感受性に対して有効である必要があるといえる。

2020年9月に「日本版敗血症診療ガイドライン2020」が公開された。本改訂では、神経集中治療、Patient-and Family-Centered Care、Sepsis Treatment System、ストレス潰瘍の4領域が新たに収載された。CQは89から117と約1.5倍に増え、抗菌薬関連のCQも6から11に増えた。CQは一般的な知識に関するバックグラウンドクエスチョン(BQ)と臨床現場の様々な状況に特化した情報に関するフォアグラウンドクエスチョン(FQ)に分けられ、FQはさらにエビデンスの強固さによって3つのグレードに分類された。また、作成にあたっては多職種(看護師、理学療法士、臨床工学技士、薬剤師)及び患者経験者が参画している点も、本改訂でのポイントである³⁾。

いる⁶⁾。その他、敗血症による急性腎障害での抗菌薬の用量調整が患者の転帰に影響している可能性⁷⁾、敗血症の約18%に認められる過大腎クリアランス($CL_{CR} > 130 \text{ mL/min}$)において、抗菌薬投与が生命予後に影響しない可能性⁸⁾なども報告されている。

臨床でガイドラインを活用する際の注意点

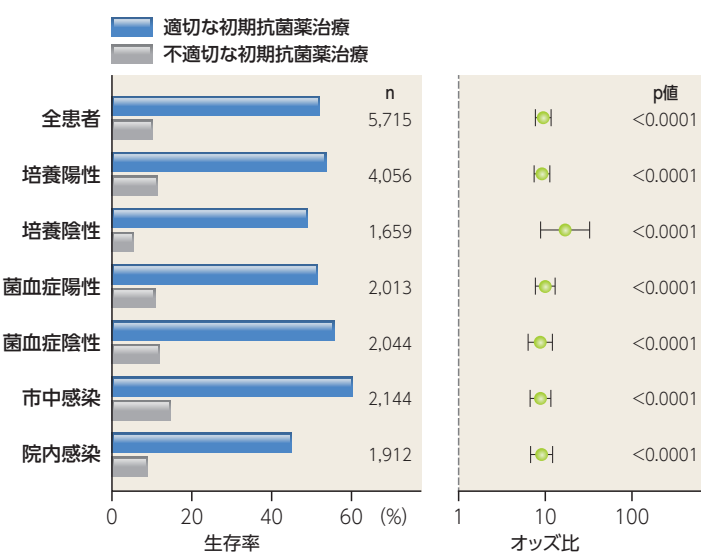
本ガイドラインの推奨度は「推奨」「弱い推奨」「弱い非推奨」「非推奨」の4つのカテゴリで分類されている。この推奨度は、「推奨」が正しく、「非推奨」が正しくないというように明確な境界を作っているのではなく、実際は連続的なスペクトラムであり、「弱い推奨」と「弱い非推奨」の境界は曖昧である³⁾。臨床でガイドラインを参照するにあたっては、推奨度だけで判断するのではなく、診療環境や患者の状態など個々の状況にあわせて活用していただきたい。

- 1) Anthony F et al. *JAMA*. 2011; 306(2): 194-199.
- 2) Levy MM et al. *Crit Care Med*. 2018; 46(6): 997-1000.
- 3) 日本集中治療医学会・日本救急医学会合同作成委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. <https://www.jsicm.org/news/news200930.html>
- 4) Kumar A et al. *Chest*. 2009; 136(5): 1237-1248.
- 5) Abe T et al. *Crit Care*. 2019; 23(1): 202.
- 6) Kondo Y et al. *J Intensive Care*. 2020; 8: 77.
- 7) Crass RL et al. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(9): 1596-1602.
- 8) Udy AA et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 49(5): 624-630.

敗血症のクリニカルエビデンス

敗血症性ショックの患者5,715例を対象とした海外の臨床研究では、初期抗菌薬治療が不適切であった患者は適切であった患者に対して退院までの生存率が有意に低かった[10.3%対52.0%, OR: 9.45, 95%CI: 7.74-11.54 ($p < 0.0001$, カイ二乗検定)]ことが報告されている(図2)⁴⁾。適切な抗菌薬の選択にあたっては、薬剤感受性、臓器・組織移行性、副作用とともにクリニカルエビデンスが重要視される。例えば、抗菌薬は早期に投与するのが良いとされているが、集中治療室に入室した患者の約9人に1人が感染部位を誤診された結果、死亡率が上昇したという報告から⁵⁾、感染部位や原因微生物、重症度を念頭に置いた適切な感染症診断は、早期の抗菌薬投与よりも優先されるべきであるという考え方もできる。一方で、敗血症または敗血症性ショック患者におけるβ-ラクタム系抗菌薬の持続投与や投与時間延長は、耐性菌を増やすことなく臨床的治癒を達成したとするメタアナリシスの結果も報告されて

図2 適切な初期抗菌薬治療による生存率への影響(海外データ)



方法: カナダ、アメリカ、サウジアラビアの22施設における18歳以上の敗血症性ショック患者5,715例について、初期抗菌薬治療の妥当性などを後ろ向きに検討した。初期抗菌薬治療は、ショック発症から48時間以内に採取した血液培養から分離された病原微生物に感受性のある抗菌薬が投与された場合に適切であるとされた。生存率は、カイ二乗検定を用いて比較した。

Reprinted from *Chest*, 136(5), Kumar A et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock, 1237-1248, Copyright 2009, with permission from Elsevier.

Kumar A et al. *Chest*. 2009; 136(5): 1237-1248.



MSD

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>

2021年1月作成
ZBX21SB0009