- 2) Decalmer S, O'Driscoll BR. Oxygen: friend or foe in peri-operative care? *Anaesthesia* 2013;68:8-12.
- 3) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- 4) 金井理一郎, 鶴澤康二, 森山 潔, 他. パルスオキシメーターの低酸素血症検出に関する信頼性の検討. *日集中医誌* 2014;21:175-6.
- 5) 瀬尾勝弘. SpO₂のアラーム設定レベル: SpO₂とSaO₂の乖離. *日集中医誌* 2014;21:130-1.
- 6) Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, et al. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial. *Crit Care Med* 2014;42:1414-22.
- 7) Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Feasibility and safety of conservative versus liberal oxygen targets in the mechanically ventilated patients. CLOSE I study. Available from: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=364185>

受付日 2014年 7 月 3 日
採択日 2014年 7 月 3 日

鈴木 聡^{*1}, 森松 博史^{*2}

^{*1}岡山大学病院集中治療部

^{*2}岡山大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔・蘇生学分野
(〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1)

Therapeutic targets for oxygen therapy in critical illness

To the Editor: Satoshi Suzuki^{*1}, Hiroshi Morimatsu^{*2}

^{*1}Department of Intensive Care, Okayama University Hospital

^{*2}Department of Anesthesiology and Resuscitology, Okayama University Graduate School of Medicine.

(2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama, Okayama 700-8558, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2015;22:156-7.

レター

日集中医誌 2015;22:157-60.

人工呼吸器関連肺炎に対する抗菌薬吸入療法

はじめに

人工呼吸器関連肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)は集中治療領域における最も重要な院内感染症であり, 死亡率上昇^{1,2)}, ICU滞在日数や入院日数延長²⁾, 医療費増加²⁾にも寄与している。近年, 薬剤耐性菌の増加³⁾によりその治療は難しくなっている。特に既存の静注抗菌薬による標準的な治療が困難な多剤耐性緑膿菌や多剤耐性*Acinetobacter baumannii*をはじめとする耐性グラム陰性桿菌の治療戦略は, 新規抗菌薬開発が進んでいないことを背景に, 非常に限られたオプションしか残されていない⁴⁾。このため, 今日では一般的に使用されない古い薬剤の再評価(例: コリスチン, ホスホマイシンなど), 多剤併用療法⁵⁾, pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) を駆使した投与方法(例: β ラクタム系抗菌薬の持続投与)^{6,7)}などが行われているが, 特にVAP

に対しては抗菌薬の吸入療法も有望な治療戦略として期待されている⁸⁾。吸入療法は, 経静脈的投与に比べ肺胞での抗菌薬濃度の上昇と早いクリアランスが期待でき, 治療効果の向上, 副作用の軽減, 薬剤耐性のリスク軽減などの理論的メリットがある。歴史的には, 嚢胞性線維症における緑膿菌の慢性気道感染に対する治療として確立している戦略であるが^{9),10)}, VAPの治療戦略としては経験も科学的検証も不十分である。本稿ではVAPに対する抗菌薬吸入療法の臨床エビデンスおよび問題点について解説する。

これまでに吸入療法が研究されてきた抗菌薬

これまでにコリスチン, アミノグリコシド系抗菌薬, β ラクタム系抗菌薬, ホスホマイシンなどの吸入療法の臨床研究が行われている。

1) コリスチン

吸入療法への応用が最も困難な抗菌薬と考えられて

いる。不活型プロドラッグとして投与され緩徐に加水分解を受けることで誘導されるが、その過程で有害性が懸念される物質を放出する。また、その作用機序は界面活性剤としてグラム陰性桿菌の細胞膜を直接傷害することによるが、高濃度の場合、哺乳類の細胞にも作用し気道や肺胞の細胞傷害を惹起する可能性が指摘されており¹¹⁾、適切な投与量については未解明である。

2) アミノグリコシド系抗菌薬

優れた抗グラム陰性桿菌作用を有し、嚢胞性線維症における緑膿菌およびその他のグラム陰性桿菌による慢性気道感染に対し用いられてきた。その腎毒性、神経毒性のため静注での使用は敬遠される傾向にあるが、吸入療法ではそのリスクは大幅に軽減される。また、その濃度依存性の殺菌作用は、高い気道内濃度の達成と速やかなクリアランスを特徴とする吸入療法に適していると考えられる。主な欠点は喀痰中のムチンによる拮抗作用⁸⁾で、気道内で効力を発揮するには最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) の25倍以上の濃度が必要とされる¹²⁾。したがって、近年の高度耐性菌に対しては理論的にも吸入アミノグリコシド系抗菌薬単剤での治療は難しいと考えられている。

3) β ラクタム系抗菌薬

殺菌作用はtime above MICに依存するため、クリアランスの速い吸入療法には理論上向かない。実際、セフトラジジムが検証された小規模randomized controlled trial (RCT)¹³⁾では3時間ごとの投与が行われており、実践的ではないと考えられる。カルバペネム系抗菌薬ではドリベネムによる肺臓炎が報告され¹⁴⁾臨床研究は進んでいない。

4) ホスホマイシン

細胞壁の合成を阻害し、グラム陰性菌、陽性菌の両方に活性を有するユニークなクラスの抗菌薬である。変異、耐性獲得が容易で単剤療法は推奨されない。アミノグリコシド系抗菌薬との併用でそのリスクは大幅に減弱することが知られている¹⁵⁾。アミカシンとの併用療法は近年、VAP患者に対する第1相試験¹⁶⁾で評価されている。

抗菌薬吸入療法の技術的問題点

吸入製剤の要件として、防腐剤無添加、非高浸透圧、中性に近いpH、適切なイオン組成などが挙げられる。静注用製剤はこれらの要件を満たさず、そのまま吸入投与することはできない⁸⁾。したがって、同じ抗菌薬であっても、静注用製剤とは別に吸入用製剤の開発が

必要となる。また、病巣に抗菌薬を到達させるため、特殊なデリバリーシステムの開発も重要な課題である。多くのネブライザでは粒子径が大きすぎ、抗菌薬の大部分が気管チューブや気道に付着してしまう。また、回路中の水分は粒子径を膨張させ、抗菌薬の到達距離をさらに短縮させる。抗菌薬を肺胞まで到達させるためには極めて小さな粒子にする必要があり、特別なデバイスが開発され臨床試験が行われている^{12),16)}。通常のネブライザを用いて静注用抗菌薬を吸入させることは理論的にも有効性が期待できず、人工呼吸器の呼気弁や呼気流量計の作動に障害を及ぼす可能性もある。

これまでの臨床研究

VAPに対する抗菌薬吸入療法に関する近年のRCTをTable 1にまとめた。いずれも小規模で、生命予後や人工呼吸器期間など臨床的に意味のあるアウトカムで有効性を示した研究はない。抗菌薬の選択やデリバリーシステムの問題が解決されておらず、臨床プラクティスに影響を与えるインパクトをもった臨床研究が行われる段階に至っていないのが現状である。

結 論

薬剤耐性菌によるVAPの治療戦略として抗菌薬の吸入療法が期待され臨床研究が進められている。静注用製剤とは異なる吸入専用製剤および専用の吸入デバイスの開発が課題となっており、大規模臨床研究には至っていないのが現状である。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, et al; Outcomerea Study Group. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1133-9.
- 2) Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:250-6.
- 3) Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001;29 (4 Suppl):N64-8.
- 4) Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
- 5) Araoka H, Baba M, Takagi S, et al. Monobactam and aminoglycoside combination therapy against metallo-beta-lactamase-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* screened using a 'break-point checkerboard plate'. *Scand J Infect Dis* 2010;42:231-3.
- 6) Tamma PD, Putcha N, Suh YD, et al. Does prolonged

Table 1 Characteristics and outcomes of the RCTs focusing on aerosolized antibiotic therapy in patients with ventilator-associated pneumonia

Author, Year	Study design number of patients (aerosol/control)	Patients	Treatment	Outcomes (aerosol vs. control)
Hallal, et al. ¹⁷⁾ 2007	Double blind RCT 10 (5/5)	VAP caused by <i>P. aeruginosa</i> or <i>Acinetobacter baumannii</i>	Inhaled tobramycin vs. intravenous tobramycin	Clinical resolution 100% vs. 60%
Palmer, et al. ¹⁸⁾ 2008	Double blind RCT 43 (19/24)	Ventilator-associated tracheobronchitis	AA vs. placebo (± SA)	VAP (CDC survey diagnostic criteria) 73.6% → 35.7% vs. 75% → 78.6% 28-day mortality 21.1% vs. 16.7% ($P = 0.99$)
Rattanaumpawan, et al. ¹⁹⁾ 2010	Open label RCT 100 (51/49)	Gram negative VAP	Nebulized colistimethate (colistin 75 mg) q12 hr vs. placebo (+SA)	28-day clinical favorable outcome 51% vs. 53.1% ($P = 0.84$) 28-day mortality 43.1% vs. 40.8% ($P = 0.81$)
Lu, et al. ¹³⁾ 2011	Open label RCT 40 (20/20)	VAP caused by <i>P. aeruginosa</i>	Aerosolized ceftazidime and amikacin vs. intravenous ceftazidime and amikacin (or ciprofloxacin)	Treatment success 70% vs. 55% ($P = 0.33$) 28-day mortality 10% vs. 5% ($P = 0.55$)
Niederman, et al. ¹²⁾ 2012	Multicenter double blind RCT 69 (amikacin q12 hr 21, q24 hr 26, placebo 22)	HCAP, HAP, VAP caused by gram negative organisms	Aerosolized amikacin (q12 hr, q24 hr) vs. placebo (+SA)	Target concentration 50.0% vs. 16.7% Clinical cure rate 93.8% vs. 75.0% vs. 87.5% ($P = 0.47$)
Palmer, et al. ²⁰⁾ 2014	Double blind RCT 42 (vancomycin 10, aminoglycoside 12, both 2, placebo 18)	VAP (purulent secretions and clinical pulmonary infection score > 6)	AA (vancomycin, aminoglycoside or both) vs. placebo (± SA)	No. of randomization organisms eradicated 26/27 (96%) vs. 2/23 (9%) ($P < 0.0001$). No. of patients with eradication of resistant organisms 14/16 (88%) vs. 1/11 (9%) ($P < 0.0001$)

AA, aerosolized antibiotics; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HAP, hospital-acquired pneumonia; HCAP, healthcare-associated pneumonia; RCT, randomized controlled trial; SA, systemic antibiotics; VAP, ventilator-associated pneumonia.

- β -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. BMC Infect Dis 2011;11:181.
- 7) Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2013;56:272-82.
 - 8) Kollef MH, Hamilton CW, Montgomery AB. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? Curr Opin Infect Dis 2013;26:538-44.
 - 9) Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N Engl J Med 1999;340:23-30.
 - 10) McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:921-8.
 - 11) McCoy KS. Compounded colistimethate as possible cause of fatal acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2007;357:2310-1.
 - 12) Niederman MS, Chastre J, Corkery K, et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. Intensive Care Med 2012;38:263-71.
 - 13) Lu Q, Yang J, Liu Z, et al; Nebulized Antibiotics Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:106-15.
 - 14) Hilar O, Ezzo DC, Jodkowski TZ. Doripenem (doribax), a new carbapenem antibacterial agent. P T 2008;33:134-80.
 - 15) MacLeod DL, Barker LM, Sutherland JL, et al. Antibacterial activities of a fosfomycin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. J Antimicrob Chemother 2009;64:829-36.
 - 16) Montgomery AB, Vallance S, Abuan T, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Dose-Escalation Phase 1 Study of Aerosolized Amikacin and Fosfomycin Delivered via the PARI Investigational eFlow(®) Inline Nebulizer System in Mechanically Ventilated Patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2014;27:441-8.
 - 17) 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.
 - 18) Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. Crit Care Med 2008;36:2008-13.
 - 19) Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, et al. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2010;65:2645-9.
 - 20) Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:1225-33.

受付日 2014 年 10 月 16 日
採択日 2014 年 11 月 17 日

笹野 幹雄*¹, 林 淑朗*^{1,2}

*¹ 医療法人鉄蕉会亀田総合病院集中治療科
(〒296-8602 千葉県鴨川市東町929)

*² クィーンズランド大学臨床研究センター
(オーストラリアクィーンズランド州ブリスベン)

Aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia

To the Editor: Mikio Sasano*¹, Yoshiro Hayashi*^{1,2}

*¹ Department of Intensive Care Medicine, Kameda Medical Center
(929 Higashi-cho, Kamogawa, Chiba 296-8602, Japan)

*² UQ Centre for Clinical Research, The University of Queensland
(Herston, QLD 4029, Australia)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2015;22:157-60.