

# Journal Club

## HAP / VAP

2016年IDSAガイドラインより



東京ベイ・浦安市川医療センター

PGY 3 新山 優

# 今回の論文

*Clinical Infectious Diseases* **Clinical Infectious Diseases Advance Access published July 14, 2016**

**IDSA GUIDELINE**



## Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kalil,<sup>1,a</sup> Mark L. Metersky,<sup>2,a</sup> Michael Klompas,<sup>3,4</sup> John Muscedere,<sup>5</sup> Daniel A. Sweeney,<sup>6</sup> Lucy B. Palmer,<sup>7</sup> Lena M. Napolitano,<sup>8</sup> Naomi P. O'Grady,<sup>9</sup> John G. Bartlett,<sup>10</sup> Jordi Carratalà,<sup>11</sup> Ali A. El Solh,<sup>12</sup> Santiago Ewig,<sup>13</sup> Paul D. Fey,<sup>14</sup> Thomas M. File Jr,<sup>15</sup> Marcos I. Restrepo,<sup>16</sup> Jason A. Roberts,<sup>17,18</sup> Grant W. Waterer,<sup>19</sup> Peggy Cruse,<sup>20</sup> Shandra L. Knight,<sup>20</sup> and Jan L. Brozek<sup>21</sup>

# 定義

---

□ VAP : *Ventilator-associated pneumonia*

挿管後、48時間以上経過してから発症した肺炎

□ HAP : *Hospital-acquired pneumonia*

入院中に非挿管状態で  
入院後48時間以上経過してから出現した肺炎

# 2005年からの変更点

---

1. GRADEシステムの採用
2. HCAP (healthcare-associated pneumonia)の概念の廃止
3. 初期投与抗菌薬の選択のとき、各病院のアンチバイオグラムを利用して決定する。

# 2016年ガイドラインの目的

---

- Patient harmと不必要な抗菌薬暴露を最小限にし、Antibiotic resistanceの進展を減らすことを目的としている。

- ・ グラム陰性桿菌に対する2剤併用療法
- ・ empiricにMRSAをカバーする抗菌療法  
をアンチバイオグラムを利用しての適正利用

HAP/VAPの治療期間の短期間化

# 今回のスライドの見方

---

Question

□ Recommendation

Evidence (対象)

Evidence (結果)

# 1 培養検体について

## Question

VAP/HAPを治療するときは

侵襲的な検体採取 + 定量培養

or

非侵襲的な検体採取 + 定量培養

or

非侵襲的な検体採取 + 定性培養

のどれを用いて治療をすればよいか？

# 1 培養検体について

---

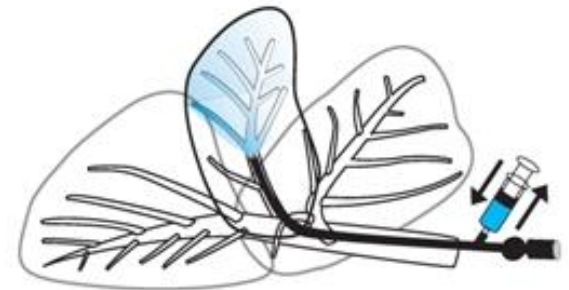
- 非侵襲的な定性培養をVAPの診断に用いるべき  
(weak recommendation, low quality evidence)

Recommendation



# 1 侵襲的・非侵襲的とは

- Invasive respiratory sampling
  - BAL
  - protected specimen brush (PSB)
  - 盲目的なbronchial sampling (mini-BAL)
- Non-invasive respiratory sampling
  - 気管内吸引



# 1 根拠

侵襲的な検体採取 + 定量培養

vs. 非侵襲的な検査採取 + 定量培養

vs. 非侵襲的な検体採取 + 定性培養

28日死亡率、全体の死亡率、ICU滞在期間、人工呼吸器使用期間、抗菌薬の変更に差はなし

検体採取方法は臨床的outcomeに影響を与えない

N Engl J Med 2006; 355: 2619-30 / Ann Intern Med 2000; 132: 119-225  
Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 119-25 / Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 371-6

Crit Care Med 2000; 28: 2737-41

# 1 検体採取に関して

---

- 非侵襲的な方がコストも安く、合併症が少ない利点がある。一方で、侵襲的検体採取よりも得られる臨床的な利点は変わらない。
- ガイドラインでは、VAPの診断を行う上で、**非侵襲的サンプリング＋定性培養**を推奨

Recommendation

## 2 VAPの治療と培養

### Question

VAPが疑われる患者に対し、  
侵襲的な定量培養が行われたときに

培養結果が診断域を下回った場合は抗菌薬を  
辞めるべきか、続けるべきか？

### 診断域

- ・PSB  $< 10^3$  CFU/mL
- ・BAL  $< 10^4$  CFU/mL

注: CFU colony-forming units

## 2 VAPの治療と培養

---

- 抗菌治療はやめるべき  
(weak recommendation, low quality evidence)

Recommendation

この推奨は患者の侵襲度とコストの側面より記載されている。

# 3 HAPの治療について

## Question

HAPが疑われる患者において  
喀痰培養の結果によって治療を決めるべきか  
それとも、Empiricに治療をすべきか？

- 非侵襲的に入手した喀痰培養の結果を見て、治療を推奨する。

(weak recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation

もし喀痰培養が非侵襲的に入手することが出来なければ、すぐに侵襲的に検体を入手することを考慮する。

# 4, 5, 6, 7 治療開始について

## Question

HAP/VAPを疑った患者において

- プロカルシトニン
- sTREM-1
- CRP
- CPIS

を臨床診断に併用して治療開始を判断してもよいか？

- 臨床診断のみで決定するように推奨  
(weak recommendation, low quality evidence)

## Recommendation

# 8 VATについて

---

## Question

VATは抗菌治療をすべきか？

- 抗菌治療は必要ない  
(weak recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation



# 8 VATについて

---

## □ *Ventilator-Associated Tracheobronchitis*

### 定義

- ・原因のはっきりしない発熱
- ・新規の膿性痰もしくは膿性痰の増加
- ・新たな細菌が発生した気管支培養陽性
- ・胸部レントゲン陰性

# 8 VATは治療すべきか

---

## RCT

58人のVATの患者に対して

抗菌治療をした群

8日間抗菌治療をしなかった群

抗菌治療をした方が

- ・ ICU死亡率の低下
- ・ VAPの続発率が上昇
- ・ 人工呼吸離脱期間が長い

人工呼吸期間とICU滞在時間に差はなし

Crit Care 2008; 12: R62

# 8 根拠

---

4つの観察研究

経静脈的抗菌治療を受けた群

受けなかった群

抗菌治療と人工呼吸期間は相関している

死亡率、ICU滞在日数は差はなし

Crit Care 2005; 9: R238-45

# 8 VATの治療について

---

- ガイドラインでは、VATを治療しないことを推奨
- 治療により人工呼吸期間は短くなるかもしれないが、見解がまちまち  
→現時点では、**VATの治療効果は少ない**

Recommendation

# 9 アンチバイオグラムについて

## Question

VAPにおけるEmpiric therapy regimenの選択は地域（各病院）のアンチバイオグラムのデータに合わせて行ったのでよいか？

- すべての病院は各病院ごとでバイオアンチグラムを作成し、出来ればICU独自のものがあればよい。
- 各病院のアンチバイオグラムに合わせてレジメンが推奨される。

## Recommendation

# 10 VAPのEmpiric therapy

---

Question

VAPを臨床的に疑う患者における  
Empiric therapyの推奨抗菌薬は？

# 10 VAPの具体的な治療方針

- エンピリカル治療では
  - Staphylococcus aureus
  - 緑膿菌
  - その他のグラム陰性桿菌

についてそれぞれ考察し抗菌薬を決定する。  
(strong recommendation, low quality evidence)

Recommendation

# 10-1 Staphylococcus aureus

- エンピリカル治療でMRSAをカバーするのは
  - ・ 黄色ブドウ球菌の10-20%以上がMRSA
  - ・ 多剤耐性菌のリスクがあるときに抗MRSA薬を追加する  
(weak recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation

## 多剤耐性菌のリスクとは

- ・ 90日以内に経静脈的に抗菌薬曝露歴がある
- ・ 敗血症性ショック
- ・ ARDS
- ・ VAP発症前に5日以上入院歴
- ・ 急性の腎代替療法後



# 10-1 Staphylococcus aureus

---

- MRSAに対する初期治療は  
バンコマイシン or リネゾリド  
(strong recommendation, moderate quality evidence)
- MSSA (非MRSA) に対する初期治療は  
ピペラシリンタゾバクタム、セフエピム、レボ  
フロキサシン、イミペネム、メロペネム  
(weak recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation

# 10-2 Pseudomonas spp

## □ エンピリカル治療で緑膿菌を治療するとき

2剤併用療法（2 antipseudomonal antibiotics）は以下のとき検討する。

- ・ 多剤耐性菌のリスクがある場合
- ・ 分離されるグラム陰性菌の10%以上に使用抗菌薬の耐性がある場合

これ以外のときはmonotherapyでよい。  
(weak recommendation, low quality evidence)

Recommendation

# 10-3 陰性桿菌

---

- 陰性桿菌を治療するとき  
アミノグリコシドやコリスチンは避ける  
(weak recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation

# 11 HAP

## Question

HAPにおけるEmpiric therapy regimenの選択は地域（各病院）のアンチバイオグラムのデータに合わせて行ったのでよいか？

- すべての病院は各病院ごとでバイオアンチグラムを作成し、出来れば**HAP患者のみ**があればよい。
- 各病院のアンチバイオグラムに合わせてレジメンが推奨される。

## Recommendation

# 12 HAPのEmpirical therapy

---

Question

HAPを臨床的に疑う患者における  
Empiric therapyの推奨抗菌薬は？

# 12 HAPのEmpirical therapy

- HAPのときはS. aureusをカバー
- MRSA感染の可能性が高い場合<sup>1)</sup>  
もしくは死亡率が高い場合はMRSAをカバー  
(weak recommendation, very-low quality evidence)
- MRSA, MSSAの抗菌薬についてはVAPと同様
- リスクの高い症例<sup>2)</sup>では緑膿菌や他の陰性桿菌を2剤併用療法でカバーする。それ以外は単剤  
(strong recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation

1) 90日以内の経静脈的抗菌薬治療の曝露歴  
MRSAが20%以上検出されているところでの入院

2) 90日以内の経静脈的抗菌薬治療曝露歴 or 高い死亡率の予想時

# 13 PK/PDについて

---

- PK/PD  
(Pharmacokinetic/Pharmacodynamic)  
を利用して、抗菌薬の治療量は決定すべき  
(weak recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation

# 14 吸入抗菌薬

---

- アミノグリコシドとポリミキシンに対して感受性のあるグラム陰性桿菌によるVAP患者に対して  
吸入と経静脈投与の両方の使用を推奨される。  
(weak recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation



# 15 MRSAのdefinitive therapy

---

- HAP/VAPでのMRSAに対しては  
バンコマイシン or リネゾリドでの治療が  
他の抗菌薬や併用両方よりも推奨される。  
(strong recommendation, moderate quality evidence)

Recommendation

# 15 根拠

---

4つのRCTを対象にメタ解析  
バンコマイシンで治療した群  
リネゾリドで治療した群

死亡率、臨床的な治癒率、腎毒性、血小板減少、  
重篤な副作用、また副作用による治療の中断に関  
して差はなし

J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1361-9 / Clin Infect Dis 2002; 60: 1481-90

Chest 2008; 134: 1200-7 / Clin Infect Dis 2012; 54: 621-9

# 16 緑膿菌のdefinitive therapy

---

- HAP/VAPでの緑膿菌に対して  
各病院の感受性に合わせて抗菌薬の選択をする。  
(strong recommendation, low quality evidence)
- ただし、アミノグリコシドの単剤療法は行わない。  
(strong recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation

# 17 緑膿菌のdefinitive therapy

---

## Question

緑膿菌でのHAP/VAPの患者に対する治療は  
monotherapy or combination therapyがよいのか？

# 17 緑膿菌のdefinitive therapy

- 緑膿菌の感受性が判明している時点で敗血症ショックであるか死亡のリスクが高いと判断されるとき2剤併用。上記でないときは1剤で治療を行う。  
(weak recommendation, very-low quality evidence)
- ただし、アミノグリコシドの単剤療法は行わない。  
(strong recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation

# 18 ESBL-producing 陰性桿菌のdefinitive therapy

---

- HAP/VAPでのESBL産生グラム陰性菌に対して感受性検査の結果と患者の状態に合わせて治療薬を選択することを推奨  
(strong recommendation, very-low quality evidence)

Recommendation

# 18 根拠

RCTは存在せず、観察研究があるのみ  
ただそれも十分な症例数が集められておらず、かなり限定的な結果である。

唯一あるエビデンスは、第三世代セフェムでESBL  
産生菌の治療を行い失敗したケースシリーズ。

J Microbiol Immunol Infect 2014; 49: 208-15

ガイドラインでは、臨床経験と各々の判断に抗菌薬の選択を任せている。

→very low quality evidence

# 19 Acinetobacter Spp. のdefinitive therapy

- HAP/VAPでのAcinetobacter spp. に対して感受性があればカルバペネム or アンピシリン/スルバクタムで治療を行う。  
(weak recommendation, low quality evidence)
- 感受性がポリミキシンのみであれば経静脈的投与とコリスチンの吸入を推奨.
- コリスチンのみの感受性であれば、リファンピシンの追加は行わない。
- チゲサイクリンは使用しない。

Recommendation



# 19 ABPC/SBTの根拠

---

Acinetobacter spp.によるVAPの77症例

14症例 ABPC/SBTで治療

63症例 Imipenem-Cilastatinで治療

死亡率、ICU滞在期間、人工呼吸器期間、イミペネムと比較して臨床的な反応性に差はなし  
ただし、ABPC/SBTの群の方がアミノグリコシド吸入薬の使用率が高い。

Clin Infect Dis 2002; 34: 1425-30

## 20 カルバペネム耐性菌のdefinitive therapy

---

- HAP/VAPでのカルバペネム耐性菌に対してポリミキシンのみの感受性の場合、経静脈的にポリミキシンの投与を推奨  
(strong recommendation, moderate quality evidence)

Recommendation

# 21 VAPの治療期間

---

Question

VAPの抗菌治療期間は  
7日間と8-15日間のどちらが推奨されるか？

# 21 VAPの抗菌薬投与期間

---

- ガイドラインではVAPは7日間の投与を推奨  
これはブドウ糖非発酵菌でも7日間。
- 2つのRCTと1つの観察研究を根拠に決定している。

# 21 1つ目の根拠

6つのRCTを対象にメタ解析

508人のHAP/VAP（ほとんどVAP）

short courses of antibiotics (7-8 days)

long courses of antibiotics (10-15 days)

短い治療期間群のほうが

- ・ MDR菌による再発率が低下
- ・ 28-day antibiotic-free daysが上昇

死亡率、肺炎再発率、治療失敗、入院期間、人工呼吸期間に違いなし

# 21 1つ目の根拠

---

short courses of antibiotics (7-8 days)

long courses of antibiotics (10-15 days)

サブグループ解析

ブドウ糖非発酵菌において短い治療期間群で肺炎  
の再発が増加

死亡率などは変化なし

# 21 2つ目の根拠

---

4つのRCTのメタ解析

883人のVAP患者を対象

short-course regimens (7-8 days)

long-course regimens (10-15 days)

短い治療期間群のほうが

- antibiotic-free daysが上昇

その他、死亡率、肺炎の再発率、人工呼吸期間、ICU滞在日数に差異なし

Chest 2013; 144: 1759-67

# 21 ブドウ糖非発酵菌について

---

ブドウ糖非発酵菌のVAPにおける観察研究

27人 3-8日の抗菌治療

127人 9日以上の抗菌治療

死亡率、再発率に差はなし



# 22 HAPの治療期間

---

- HAP患者に対して  
7日間の抗菌治療期間が推奨される  
(strong recommendation, very low quality evidence)

Recommendation

# 22 HAPの抗菌治療期間

---

- ガイドラインでは7日間の抗菌治療を推奨
- HAPに関して、短期と長期の抗菌治療期間を比較した研究はないが、VAPを参照に決定。

# 21,22 VAP/HAPの抗菌治療期間

- 治療期間は7日間
- ブドウ糖非発酵菌に関しても7日間より長くする根拠は乏しい。MRSAに関してはガイドライン内に具体的な記載は認められない。
- しかし緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌は肺炎を再発させるかもしれない

Recommendation

# 23 de-escalation

---

- HAP/VAP患者に対して  
抗菌薬はde-escalationをすべきである。  
(weak recommendation, very low quality evidence)

Recommendation

# 24, 25 抗菌薬の中止基準

---

- プロカルシトニンと臨床診断を使用したほうがよい。  
(weak recommendation, low quality evidence)
- CPISを使用して抗菌薬を終了することは勧められない。  
(weak recommendation, low quality evidence)

Recommendation

# Discussion

---

## ①ブドウ糖非発酵菌に対して本当に7日間投与で構わないのか。

肺炎の再発率の増加を指摘する論文もあるが、ガイドライン内では結論は得られていない。

概して、治療期間を長くしておくのは根拠不足。抗菌薬の暴露を減らす方針の意図あり、このような記載になったと考えられる。

重症例であれば今まで通り14日の抗菌治療が無難かもしれない。

# Discussion

---

**②ESBL産生菌に対して感受性があればその他の抗菌薬でもよいか。**

ESBLとは  
フポドキシム(CPDX), セフトラジウム(CAZ), アズトレオナム(AZT), セフトキシム(CTX), セフトリアキシン(CTRX)  
に耐性を認めていることが条件。

それ以外の抗菌薬には感受性が残っていることがしばしばある。

---

日本ではCMZ（セフメタゾール）に感受性が残っていた場合には、CMZでの治療も頻用されている。

確固たるevidenceはないため、本ガイドライン上では「感受性があれば使用可」との記載になった。

重症例であれば、いままで通りMEPMを使用するのが無難かもしれない。



# Discussion

## ③MRSAに対して、バンコマイシンかリネゾリドのどちらを使用すればよいか。

今回のガイドラインでは、効果および副作用に関しては両者に差がないことが示されている。

バンコマイシンのほうが日本では普及しており、コスト的にも安価であるため、現実的にはバンコマイシンが第一選択薬かもしれない。

薬品名	単価	1日コスト
バンコマイシン0.5g	1278円	1 g IV q8h 約7600円
リネゾリド600mg	14997円	600 mg IV q12h 約30000円

# Discussion

---

## ④ VATの抗菌治療を本当に開始しないか。

ICUではしばしば人工呼吸器管理中で、focusのはっきりしない発熱で喀痰が増加している症例に対して、VAPとして抗菌薬加療を開始することも多い。

本ガイドラインの先行研究では、上記が過剰な治療である可能性を示唆している。

---

そもそもVAT定義の中に、バイタルサインは含まれていない。

たとえVATの定義を満たした状態だったとしても、循環動態不安定であれば、現実的には抗菌薬治療を開始するべき。

# 当院での対応

---

- ICUのアンチバイオグラムの作成。
- 当院の入院患者のMRSA検出率34%  
VAPを疑う症例に関しては全例バンコマイシン  
(もしくはリネゾリド) を使用を検討するべきか。
- VAP/HAPに関しては症例ごとに対応。基本的には1週間投与の方針。  
中でも、ブドウ糖非発酵菌肺炎の重症例・難治例では今まで通り2週間投与を行う。