

令和 4 年 4 月 18 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16179

研究課題名（和文）難治性気道感染症における抗菌薬適正使用法の開発 薬剤耐性菌の克服を目指して

研究課題名（英文）Development of strategies to promote proper antibiotic use for refractory respiratory infections

研究代表者

右山 洋平（Migiyama, Yohei）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・特定研究員

研究者番号：20779178

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：人工呼吸器管理中に、気道から緑膿菌が検出された症例についてデータ収集・解析を行い、抗菌薬の有効性に関わる因子について検討した。結果、緑膿菌の濃度に応じて気道感染症の臨床像が異なり、特に高濃度の菌（ $10\text{ cfu/mL}$ ）が検出された場合に、強い炎症反応や画像所見の悪化が見られた。また、人工呼吸器関連気管支炎においては、高濃度の緑膿菌が検出された場合のみ、抗菌薬の使用が人工呼吸器離脱率の改善と関連していた。低・中濃度の緑膿菌に対しては、抗菌薬使用よりも高濃度化を抑えるための全身管理が重要であり、高血糖や長期人工呼吸器管理、セファロスポリン系抗菌薬の使用などがそのリスク因子として見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑膿菌はクオラムセンシング機構を介し、その菌量に応じて病原性を大きく変化させている。本研究はこれに着目し、緑膿菌気道感染に対して抗菌薬使用を考慮すべき菌量や、重篤な高菌量感染になるリスク因子について解析した。現在、薬剤耐性菌の増加が医療システムを脅かす深刻な問題となっている。緑膿菌は抗菌薬への多様な耐性機序を有しており、重症患者の下気道に容易に定着するため、抗菌薬使用の判断が難しい場合が多い。本研究で得られた結果は、緑膿菌気道感染症へのより効果的な抗菌薬使用法の開発や薬剤耐性菌を減少させるためのさらなる臨床研究に繋がるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：We collected and analyzed data of mechanically ventilated ICU patients with *Pseudomonas aeruginosa* isolated from respiratory specimens, and investigated factors related to the efficacy of antibiotic therapy. The results showed that the clinical course of respiratory infection differed depending on the density of *Pseudomonas aeruginosa*, with particularly high density (greater than or equal to  $10\text{ cfu/mL}$ ) of *Pseudomonas aeruginosa* causing a strong inflammatory response and worsening chest x-ray findings. In ventilator-associated tracheobronchitis antibiotic, antibiotic therapy was associated with improved weaning from mechanical ventilation only when high density of *Pseudomonas aeruginosa* were detected. Our study found hyperglycemia, prolonged mechanical ventilation, and the use of non-antipseudomonal cephalosporins as the risk factors for high density of *Pseudomonas aeruginosa*.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：緑膿菌 難治性気道感染症 抗菌薬適正使用 薬剤耐性菌

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

社会の高齢化や免疫抑制剤・抗癌剤などの高度医療の普及に伴い、易感染宿主に対する感染症治療は重要性を増してきている。その一方で、薬剤耐性菌の増加が現代の医療システムを脅かす深刻な問題となっている。緑膿菌は、日和見感染症の最大の原因菌であり、気道に定着して気管支炎や肺炎を繰り返し、慢性的な気道感染を起こす。バイオフィーム形成能が高く、抗菌薬への多様な耐性機序を有しており、緑膿菌感染症は現代の抗菌薬治療でも制御困難となることが多い。難治性の感染症に立ち向かうために、これまで広範な細菌種に対して抗菌活性を有する抗菌薬や、既存の抗菌薬が無効である耐性菌にも有効な抗菌薬の探索・合成が主に行われてきた。しかし、たとえ新規の薬剤でも、不必要に乱用されればすぐに新たな耐性菌の出現を招く可能性があり、いずれ治療の限界が来る恐れもある。このような問題を克服するためには、新しい薬剤のみに頼るのではなく既存の抗菌薬をより適正にかつ有効に活用できる治療戦略を模索していかなければならない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、難治性気道感染症に対し、効果的かつ耐性菌を抑制できる抗菌薬適正使用法の開発を進めることで、抗菌薬が不要な緑膿菌の「定着」状態と治療を行うべき「感染」の臨床的な鑑別法の確立、「感染」のリスク因子の解明、「感染」と緑膿菌のクオラムセンシング機構との関連性についての解明を主に行う。具体的には下気道から緑膿菌が検出された重症患者を後方視的に解析し、緑膿菌の「定着」と「感染」を区別することができる菌濃度の閾値を明らかにする。また、下気道の緑膿菌濃度を規定する因子の探索も同時に行う。呼吸器疾患との関連を調べるため、胸部画像検査における肺の異常所見と、下気道の緑膿菌数に相関性があるか検討を行う。さらに、緑膿菌の濃度と、臨床検体中から検出されるクオラムセンシング関連因子との相関性の有無についても検証する。

### 3. 研究の方法

2004年1月から2019年12月までに、熊本大学病院の集中治療室への入院歴がある重症患者を対象とし、その中で緑膿菌が検出された症例を、電子カルテシステムを使用してリストアップした。ICU入室後、48時間以内に死亡した症例や情報に不備がある症例は、研究対象から除外した。リストアップした患者に対し、以下の項目についてデータを収集した。

- ・ 微生物検査所見 (下気道中の緑膿菌濃度、薬剤感受性など)
- ・ 患者情報 (年齢、性別、症状、バイタルサイン、入院疾患、合併症、既往症の有無)
- ・ 各種検査所見 (血液検査、生理機能検査、胸部CT所見)
- ・ 臨床的アウトカム (治療反応性、入院日数、退院時転帰)

得られたデータから合併症スコア (Charlson 併存疾患指数)、重症度スコア (APACHE II スコア、SOFA スコア)、胸部レントゲン写真の画像スコアを算出した。検出された緑膿菌の濃度によって対象患者を群別し、Kruskal-Wallis 検定、Fisher 検定などにより、臨床情報や各種スコアについての群間比較を行った。さらに、Kaplan-Meier 法や Log-rank 検定などを用いて、群間毎の臨床的アウトカムの比較を行った。

### 4. 研究成果

対象期間中に 3465 人が集中治療室に入室し、624 人で気道から緑膿菌が検出された。最終的に除外基準を満たした症例を除いた 461 人が解析対象となった。解析の結果、高菌量 ( $10^7$  cfu/mL) の緑膿菌が検出された患者は、気道や全身の炎症反応が強く、より重症の呼吸器感染症 (人工呼吸器関連気管支炎、人工呼吸器関連肺炎) を発症していた。高菌量の緑膿菌は、人工呼吸器離脱率の低下 ( $P < 0.01$ ) と ICU 死亡率の上昇 ( $P = 0.047$ ) と関連していた。高菌量の緑膿菌が検出されるリスク因子は、長期の人工呼吸器管理 (OR 3.07、95%CI 1.35~6.97)、抗緑膿菌作用を有しないセファロsporin系抗菌薬の使用 (OR 2.17、95%CI 1.35~3.49)、ICU 滞在中の高血糖 (OR 2.01、95%CI 1.26~3.22)、COPD などの呼吸器系の基礎疾患 (OR 1.9、95%CI 1.12~3.23) であった。一方、溶血性レンサ球菌やコアグラゼ陰性ブドウ球菌などの常在菌が検出された患者ほど、検出される緑膿菌の菌量は低い傾向にあった (OR 0.43、95%CI 0.26~0.73)。傾向スコア分析により、人工呼吸器関連気管支炎患者に対する抗菌薬治療は、高菌量の緑膿菌が検出された患者でのみ、人工呼吸器からの離脱率を改善することが明らかになった。緑膿菌の菌量と密接な関連があるクオラムセンシング機構と気道感染症との関連性について、緑膿菌のクオラムセンシング機構の重要なオートインデューサーである N-アシル-L-ホモセリンラクトンを、そのレポーター株 *Chromobacterium violaceum* を用いて検出し、評価を行う

予定であったが、新型コロナウイルス感染拡大の影響ため、予定通り実験が行えず、N-アシル-L-ホモセリンラク톤の定量系の構築は期限内に終了し得なかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Migiyama Yohei, Sakata Shinya, Iyama Shinji, Tokunaga Kentaro, Saruwatari Koichi, Tomita Yusuke, Saeki Sho, Okamoto Shinichiro, Ichiyasu Hidenori, Sakagami Takuro	4. 巻 25
2. 論文標題 Airway Pseudomonas aeruginosa density in mechanically ventilated patients: clinical impact and relation to therapeutic efficacy of antibiotics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-021-03488-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Migiyama Yohei, Anai Moriyasu, Kashiwabara Kosuke, Tomita Yusuke, Saeki Sho, Nakamura Kazuyoshi, Okamoto Shinichiro, Ichiyasu Hidenori, Fujii Kazuhiko, Kohroggi Hirotosugu	4. 巻 24
2. 論文標題 Lung abscess following bronchoscopy due to multidrug-resistant Capnocytophaga sputigena adjacent to lung cancer with high PD-L1 expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 852 ~ 855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.03.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akter Shahinur, Migiyama Yohei, Tsutsuki Hiroyasu, Ono Katsuhiko, Hamasaki Chika, Zhang Tianli, Miyao Kenki, Toyomoto Touya, Yamamoto Keiichi, Islam Waliul, Sakagami Takuro, Matsui Hirotaka, Yamaguchi Yoshihiro, Sawa Tomohiro	4. 巻 65
2. 論文標題 Development of potent antipseudomonal lactams by means of polycarboxylation of aminopenicillins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 449 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12930	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 右山 洋平、猪山 慎治、堀尾 雄甲、徳永 健太郎、猿渡 功一、富田 雄介、佐伯 祥、岡本 真一郎、一安 秀範、坂上 拓郎
2. 発表標題 重症呼吸不全に合併した 人工呼吸器関連肺炎に対する 抗菌薬吸入療法の検討
3. 学会等名 日本集中治療医学会第3回九州支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 右山洋平、小野勝彦、津々木博康、坂上拓郎、澤智裕
2. 発表標題 緑膿菌性肺炎に対する抗菌薬吸入療法の検討
3. 学会等名 第71回日本細菌学会九州支部総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------