原　著

アシネトバクター菌血症の初期治療における抗菌薬選択と死亡率との関連性

国立病院機構名古屋医療センター総合内科
濱田博史　林　雅

（令和2年8月24日受付）
（令和2年12月25日受理）

Key words: *Acinetobacter*, bacteremia, empiric therapy

要　旨

グラム陰性ブドウ糖非発酵性のアシネトバクターは，自然環境や，健常人および免役能低下患者の皮膚や腸管などから分離され，免疫不全となるような基礎疾患を有する患者で肺炎やカテーテル感染症を起こす場合がある．またアシネトバクターは複数の抗菌薬に耐性を示すことが多いため，経験的治療として選択された初期治療薬に耐性を示す場合には予後が悪化する可能性がある．一方，担癌患者や終末期など状態が悪い患者での感染が多いこと，日本においては，海外に比較して多剤耐性菌のリスクが低いことなどの点も存在する．今まで初期治療とその予後に関しての研究は限られており今回は自施設での2009年1月から2018年7月までのアシネトバクター菌血症68症例を後ろ向きに解析し，初期治療の選択と予後への影響について検討した．患者の平均年齢は69歳．感染巣は腸管感染症（34%），カテーテル感染（25%）が多かった．初期治療の抗菌薬が適切と判断された症例は43例（63%），不適切と判断された症例は25例（37%）だった．2群間の30日死亡率において差は認めず9名（21%）及び6名（24%）（P値=0.90）であった．現在の日本において，アシネトバクター菌血症では初期治療の選択は重要でなく，予後の規定因子として初期治療の選択には左右されず，背景疾患や年齢が予後を規定する因子である可能性がある．必ずしも初期から広域に加療する必要はなく，培養結果に応じて適切に選択することが重要であることが示唆された．

〔感染症誌　95：301～306，2021〕

序　文

アシネトバクターは土壌，河川水などの自然環境から分離される環境菌であり，乾燥に強く，健常成人の皮膚や便などからも分離される．免疫不全患者の院内感染の原因菌の一つであり，的確な診断の下で適切な治療が必要である．院内肺炎や，カテーテル感染などの原因菌として知られ，重症化することも多く，起因菌の同定を待たずに初期からempiric therapyを必要とする状況での感染も多い．しかしアシネトバクター属は遺伝子変異，および様々な耐性メカニズムにより，βラクタム系，アミノグリコシド系，フルオロキノロン系抗菌薬など，広域に耐性を獲得した菌株が報告されており，初期治療に不応な耐性株に頻繁に遭遇する[1]．

耐性菌が多いことに加えアシネトバクター菌血症は院内感染の症例が多く，背景に重篤な免疫不全を伴う患者も多いことから高い死亡率が報告されている．これまでに培養結果が得られる前の菌血症の初期治療について，薬剤に耐性のアシネトバクターを想定したempiric therapyの必要性に言及した報告はない．また初期治療に耐性であるアシネトバクター菌血症が予後に与える影響についての報告も限定的である[2]．

そこで，自施設におけるアシネトバクター菌血症の症例を後方視的に解析し，アシネトバクター菌血症におけるempiric therapyの選択が予後に与える影響について検討した．

対象と方法

2009年1月から2018年7月までに名古屋医療セン

責任著者：（〒460-0001）愛知県名古屋市中区三の丸4丁目1-1
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター総合内科　濱田　博史
E-mail: hamada.ngyid@gmail.com

令和3年5月20日

Table 1 Baseline characteristics of the patients and the infectious focus

	Appropriate (n = 43)	Inappropriate (n = 25)	*p*-value
Age, median (IQR)	63 (55-82)	72 (65-83)	0.1
Gender (%)			0.8
Male	25 (58%)	16 (64%)	
Female	18 (42%)	9 (36%)	
Predisposing underlying conditions (%)			
Malignancy	21 (48%)	8 (32%)	0.21
Diabetes mellitus	5 (12%)	6 (24%)	0.3
Underlying disease (%)			0.7
Solid organ malignancy	13 (30%)	7 (28%)	
Hematological malignancy	6 (14%)	3 (12%)	
Trauma	2 (5%)	1 (4%)	
Collagen vascular disease	3 (7%)	1 (4%)	
Cirrhosis	2 (5%)	3 (12%)	
Coronary disease	3 (7%)	2 (8%)	
Brain infarction	3 (7%)	4 (16%)	
Bowel disease	2 (5%)	1 (4%)	
Others	7 (16%)	5 (20%)	
Infectious focus (%)			0.16
Pneumonia	3 (7%)	3 (12%)	
Urinary tract	10 (23%)	1 (4%)	
Intra-abdominal	13 (30%)	10 (40%)	
Catheter-related	12 (28%)	5 (20%)	
Others	5 (12%)	6 (24%)	

ターにおいて血液培養からアシネトバクターが検出された症例を対象とした.

対象症例の臨床背景について，電子カルテの情報に基づき，年齢，性別，基礎疾患，使用薬剤，菌血症の原因疾患，疾患特異的死亡数を調査した．疾患特異的死亡の定義は血液培養が陽転してからのその他の誘因の無い30日以内の死亡を感染症による病死と定義した.

初期治療が適切だったかどうかの判定は血液培養から検出された病原体の薬剤感受性を用い，当院の使用しているCLSI標準法により各種抗菌薬のMICを測定し判定した．主要評価項目は30日死亡率とした．統計に関しては2群間の名義変数の比較にはfisher検定を用い，2群間の連続変数の比較にはMann-Whitney検定を用いて検討し，生存曲線はKaplan-Meier法を用いて検討し，生存曲線の比較はLogrank検定を用いた．また単変量解析ではcox比例ハザード分析で行った．単変量解析の変数は既報告を参考とし，年齢，性別，適切な抗菌薬治療，悪性腫瘍の有無，糖尿病の有無を用いた．すべての統計解析にはEZRを使用した[3].

結　果

自施設において2009年1月から2018年7月までに68症例においてアシネトバクターの菌血症が確認され，加療が行われた．アシネトバクターの内訳は*Acinetobacter baumannii*が61例，*Acinetbacter lwoffi*が7例であった．これらの症例に対する初期治療としては感受性があり，適切と判断された症例は43例（63%），感受性がなく不適切と判断された症例は25例（37%）だった．また初期治療に感受性がなかった群の内11例（44%）は感受性が判明した後に有効な抗菌薬へ変更がなされていた．治療を変更した11例では死亡した患者は0人（0%）であった．また治療変更を行わなかった群（13例）では死亡した患者は6例（55%）であった．また治療変更までの平均の日数は4.3日であった.

各々の群の年齢の中央値は感受性のあった群63歳，感受性のなかった群72歳であった.

背景疾患について，両群間において有意差は認めなかった（Table 1）．アシネトバクター菌血症の内訳は感受性のあった群では腹腔内感染症（13例，30%），カテーテル感染（12例，28%）が多く感受性のなかった群では腹腔内感染症（10例，40%），その他の感染症（6例，24%）が多い結果であった.

アシネトバクターの抗菌薬に対する感受性結果はCLSIの基準に則り，感性（susceptible：S），中間（intermediate：I）および耐性（resistant：R）と表記した（Table 2）[4)~6)].

また初期治療に用いられた抗菌薬の使用の内訳では，キノロン，カルバペネムの使用が最も多く（各18例，26%），タゾバクタムピペラシリン（12例，18%），スルバクタムアンピシリン（11例，16%）が順に使用された（Table 3）.

次に生存期間に関するKaplan-Meier曲線をFig. 1

Table 2　Antimicrobial susceptibility pattern of Acinetobacter spp.

Antimicrobial agent	*A. baumannii* (61)			Non-*A. baumannii* (7)		
	Susceptible no. (%)	Resistant no. (%)	No date no. (%)	Susceptible no. (%)	Resistant no. (%)	No date no. (%)
CAZ	55 (90%)	6 (10%)	0	6 (85%)	1 (14%)	0
CZOP	47 (77%)	8 (13%)	6 (10%)	7 (100%)	0	0
CFPM	45 (75%)	10 (16%)	6 (10%)	7 (100%)	0	0
AMK	60 (98%)	1 (2%)	0	7 (100%)	0	0
GM	54 (89%)	7 (11%)	0	7 (100%)	0	0
TOB	53 (87%)	2 (3%)	6 (10%)	7 (100%)	0	0
S/C	54 (89%)	6 (10%)	1 (2%)	7 (100%)	0	0
MEPM	57 (93%)	0	4 (7%)	7 (100%)	0	0
PIPC	38 (62%)	22 (36%)	1 (2%)	6 (85%)	1 (14%)	0
CL	39 (64%)	8 (13%)	14 (13%)	6 (85%)	1 (14%)	0
CPFX	54 (89%)	1 (2%)	6 (10%)	7 (100%)	0	0
LVFX	60 (98%)	1 (2%)	0	7 (100%)	0	0
ST	59 (97%)	2 (3%)	0	7 (100%)	0	0
MINO	61 (100%)	0	0	7 (100%)	0	0
DRPM	53 (87%)	0	8 (13%)	1 (14%)	0	6 (86%)

Table 3　Initial antibiotic therapy

Antibiotic	n (%)
Sulbactam/ Ampicillin	11 (16%)
Tazobactam/ Piperacillin	12 (18%)
Cefazolin	4 (6%)
Cefmetazole	3 (4%)
Ceftriaxone	6 (9%)
Ceftazidime	3 (4%)
Cefepime	5 (7%)
Carbapenem	18 (26%)
Quinolones	18 (26%)
Vancomycin	3 (4%)
Others	4 (6%)
*there is some overlapping	
Average number of days until treatment correction (days)	4.3

に示す.

30 日死亡率について，初期治療に感受性を示した群と初期治療に感受性のなかった群では差は認めなかった．(21% 対 24%，p 値=0.900)

最後に，疾患特異的死亡に対する危険因子の単変量解析では，75 歳以上の年齢は疾患特異的死亡に関連する因子であった (Table 4)．(ハザード比 8.81，95% 信頼区間 1.99～39.11，p 値 0.004)，初期治療における感受性を伴う抗菌薬選択に疾患特異的死亡との関連は認めなかった.

考　察

本研究では，背景疾患について，アシネトバクター菌血症において，薬剤感受性を示した群と示さなかった群において有意差は認めなかった．30 日死亡率については，初期治療に感受性を示した群と示さなかった群では差は認めなかった．また，単変量解析においても，年齢（>75 歳）は疾患特異的死亡に関連する因子であったが，初期治療における感受性を伴う抗菌薬選択と疾患特異的死亡との関連は認めなかった.

アシネトバクター属は偏性好気性グラム陰性桿菌であり，ブドウ糖非発酵性，非鞭毛性で非運動性である．乾燥に比較的強い性質を持ち，自然環境（水系環境や土壌など）に広く分布している．現在 50 種類以上の菌種が報告されているが，人への感染を起こす菌種は *A. baumannii*，*Acinetobacter calcoaceticus*，*A. lwoffi* など数種類のみである[7].

脂好性であり人の皮膚にも常在し，肺炎や創部感染などの起因菌となる．またバイオフィルムを形成し長期間医療資源に定着することからカテーテル感染を起こすとともに，院内伝播によって院内感染の原因となる[1)8)].

A. baumannii は元々抗菌薬感受性が低く，多くの抗菌薬に耐性を持つ細菌であり，アンピシリン，セファゾリン，セフトリアキソン，セフォタキシムなどに耐性を示す．外因性の耐性遺伝子の獲得や染色体上に保有している耐性遺伝子（*ampC*，*bla*OXA-51-like）の過剰発現により，さらに多くの抗菌薬に対して耐性を示すことがある．近年，カルバペネムやアミノグリコシド，キノロン系抗菌薬など複数の抗菌薬に対して耐性を獲得した薬剤耐性グラム陰性桿菌の拡散と増加は世界的な問題となっており[9]，中でも，日本においては，頻度は低いが，アウトブレイク事例も報告されている多剤耐性アシネトバクター属（Multidrug-resistant Acinetobacter species：MDRA）は感染症治療の観点からも特に重要である[10)11)].

薬剤耐性のアシネトバクター菌血症の症例においては初期からアシネトバクターを念頭においた広域抗菌薬を用いて加療を行ったにも関わらず，悪化を来たし，抗菌薬の変更を要する例も少なくない.

Fig. 1 Survival probability

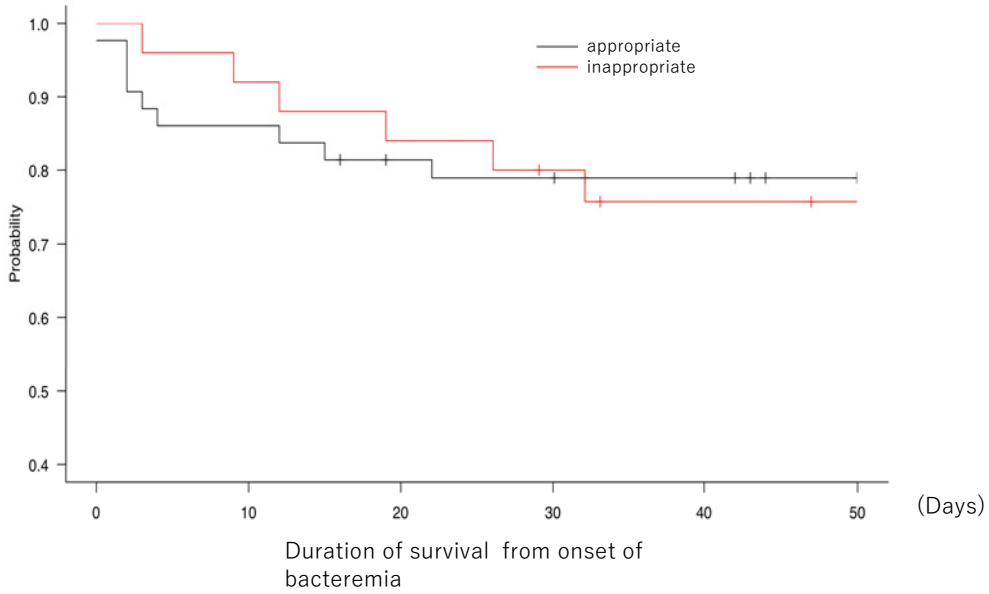

Table 4 Univariate analysis of the risk factors associated with mortality

Variable	HR (95% CI)	*p*-value
Age (>75 yr)	8.8 (2.0-39.1)	0.0042
Malignancy	1.6 (0.54-4.6)	0.4
Male sex	0.55 (0.17-1.7)	0.31
Appropriate initial antibiotic therapy	1 (0.38-3.0)	0.9
Diabetes	0.34 (0.044-2.6)	0.29

よって専門家の中には地域ごとの感受性のアンチバイオグラムを参考にして耐性率が高い場合は広域抗菌薬を用いた加療，及び2剤での加療を推奨する意見がある[12]．

しかし，初期の抗菌薬治療をエンピリックに行うことによる新規の耐性菌出現のリスクやコストの増加といった課題があり，抗菌薬の初期加療に関してのまとまったデータは乏しい．

アシネトバクター菌血症では標準治療として，カルバペネム系抗菌薬や，広域セファロスポリン，βラクタム阻害剤配合抗菌薬が推奨されている．今研究で初期治療に使用した抗菌薬の内訳に関しても，広域抗菌薬が使用される頻度が多く認められたが，カバー率は63%と耐性となっている症例が多かった．

本研究では初期治療の抗菌薬がアシネトバクターに感受性を示した群と，感受性を示さなかった群で検討すると，30日死亡率には有意な差は認められなかった．死亡率に関しては既報のアシネトバクター菌血症と死亡率は大きく乖離してはいなかった[13]．

また，30日死亡率に寄与する危険因子としては年齢のみが有意な因子として得られ初期治療の抗菌薬の適切性は30日死亡率に寄与していなかった．耐性のアシネトバクターを標的にした広域抗菌薬の使用は疾患特異的死亡率に対して限定的な影響である可能性が考えられた．また，これらの2群では背景因子に特記すべき差は認めておらず，感受性結果などを踏まえて適切に治療を変更することで，初期治療から広域抗菌薬を使用した場合と遜色ない治療成果が得られる可能性が示唆された．適切に治療変更を行った群で死亡した患者が明らかに少なかった点からも同様の可能性が示唆される．

その背景として現在の日本では海外の耐性状況とは異なり死亡率が高いMDRAなどの多剤耐性菌の頻度が少ないことも考えられた[14]．

アシネトバクター菌血症は院内感染，および重篤な疾患を有する患者で発生しやすく，抗菌薬の正誤のみでなく原病の治療，およびコントロールが予後に関与したと考えられる．これまでにアシネトバクター菌血症において死亡率のリスク因子はICUの滞在日数，敗血症性ショックの有無，糖尿病などが示されていたが[15]，今回の当院の症例の単変量回析では，ICUに限定していないためAPACHE IIやSOFAスコアなどの重症度の検討が困難であったが，DMの有無はリスク因子とは証明できず，高齢であることが30日の死亡率においてのリスク因子であることが証明された．

これまでに，ICUでの初期対応において，初期から抗菌薬を使用せずに血液培養の結果がわかるまで抗菌薬を控えることが死亡率へ関与するかどうかを調べた検討では，その他の細菌に由来する菌血症は，初期

から積極的に加療する群の生存率が高いが，アシネトバクター菌血症においては有意な差が出なかった報告はあるが症例数も少ないという問題がある[16]．

今回の研究の限界として単施設の限られた症例数の後ろ向き研究であり本結果は更に症例数を増やしての検討が必要である．また，患者背景に差がないことは確認しているものの，得られた情報に限りがあり疾患の重症度や担癌患者の現病等の状況が大きく関与した可能性を否定し得ない．

結　語

これまでの少数の報告ではアシネトバクター菌血症が想定される場合には院内感染が多く，多剤耐性菌などのリスクも高く広域抗菌薬での加療や多剤併用の抗菌薬治療が推奨されてきた．本研究結果から，日本などの耐性菌のリスクが諸外国よりも低い状況においては，アシネトバクター菌血症の初回治療において感受性のある抗菌薬が選択されていなくても，培養結果に応じて適切に抗菌薬を変更すれば広域抗菌薬や多剤併用療法に遜色のない治療結果が得られる可能性が示唆された．本研究は探索的な研究であり，今後の検証が必要である．

利益相反自己申告：申告すべきものなし．

文　献

1) Munoz-Price LS, Weinstein RA：Acinetobacter infection. N Engl J Med. 2008；358：1271–81.
2) Lee YT, Kuo SC, Yang SP, Lin YT, Tseng FC, Chen TL, *et al.*：Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia relation to severity of infection. Clin. Infect Dis. 2012；55：209–15.
3) Kanda Y：Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013；48：452–8.
4) Clinical and Laboratory Standards Institute：Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing；Eighteenth Informational Supplement(M100-S18). CLSI, Pennsylvania, 2008.
5) Clinical and Laboratory Standards Institute：Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing；Twentieth Informational Supplement(M100-S20). CLSI, Pennsylvania, USA, 2010；p. 54.
6) Clinical and Laboratory Standards Institute：Performance standards for antimicrobial susceptibility testing；Twenty-Fourth informational supplement(M100-S24). CLSI, Pennsylvania, USA, 2014；p. 54–5.
7) Vaneechoutte M, Dijkshoorn L, Nemec A, Kämpfer P, Cools P, Wauters G：*Acinetobacter, Chryseobacterium, Moraxella* and other nonfermentative-gram negative rods. In：Jorgensen JH, Carroll KC, Funke G, Pfaller MA, Landry ML, Richter SS, *et al.*, eds. Manual of clinical microbiology（11th ed）. American Society for Microbiology, Washington, DC, 2015；p. 813–9.
8) Houang ET, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, *et al.*：Epidemiology and infection control implications of Acinetobacter spp. in Hong Kong. J Clin Microbiol. 2001；39（1）：228–34.
9) Ishii Y, Yamaguchi K, Meropenem Surveillance Group：Evaluation of the susceptibility trends to meropenem in a nationwide collection of clinical isolates in Japan：a longitudinal analysis from 2002 to 2006. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008；61：346–50.
10) Peleg AY, Seifert H, Paterson DL：*Acinetobacter baumannii*：emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008；21（3）：538–82.
11) 高田　徹：韓国からの持ち込み例を端緒とした多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* によるアウトブレイク事例．IASR　2010；31：197–8.
12) Doi Y, Murray GL, Peleg AY：*Acinetobacter baumannii*：Evolution of Antimicrobial Resistance-Treatment Options. Semin Respir Crit Care Med. 2015；36：85–98.
13) Xiao D, Wang L, Zhang D, Xiang D, Liu Q, Xing X：Prognosis of patients with *Acinetobacter baumannii* infection in the intensive care unit：A retrospective analysis. Exp Ther Med. 2017；13（4）：1630–3.
14) Fujikura Y, Yuki A, Hamamoto T, Kawana A, Ohkusu K, Matsumoto K：Blood stream infections caused by *Acinetobacter baumannii* group in Japan Epidemiological and clinical investigation. J Infect Chemother. 2016；22：366–71.
15) Ballouz T, Aridi J, Afif C, Irani J, Lakis C, Nasreddine R, *et al.*：Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. Front Cell Infect Microbiol. 2017 May 4；7：156. doi：10.3389/fcimb.2017.00156. eCollection 2017.
16) Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, *et al.*：Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection：a quasi-experimental, before and after observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2012；12：774–80.

Association between the Antimicrobial Choice for Initial Treatment of *Acinetobacter* Bacteremia and the Mortality

Hiroshi HAMADA & Masashi HAYASHI
Department of General Medicine, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

Gram-negative glucose-non-fermenting *Acinetobacter* can be isolated from the natural environment and from the skin and intestinal tract of both healthy and immunocompromised patients, and can cause bloodstream infections and pneumonia in immunocompromised patients. Although *Acinetobacter* strains frequently show resistance to drugs and are often resistant to the initially selected antimicrobial agents, there are limited studies on the initial treatment and prognosis. In this study, we retrospectively analyzed the data of 68 cases of *Acinetobacter* bacteremia seen from January 2009 to July 2018 at our institution. The mean age of the patients was 69 years. The most common infections that necessitated administration of antimicrobial agents were intestinal infections (34%) and catheter infections (25%). There was no difference in the 30-day mortality between the groups with the aforementioned infections (9 (21%) vs. 6 (24%) (P=0.90)). The prognostic factors in *Acinetobacter* bacteremia do not depend on the antimicrobial selected for the initial treatment, but may be greatly influenced by underlying diseases and age. The findings suggest that choice of the appropriate treatment based on the results of culture is more important than widespread treatment in the early stage.