

薬剤耐性菌感染症に対する予防・治療戦略

平 松 和 史¹⁾・門 田 淳 一²⁾

¹⁾ 大分大学医学部附属病院感染制御部*

²⁾ 大分大学医学部総合内科学第二

(平成 23 年 2 月 8 日受付・平成 23 年 2 月 15 日受理)

近年の薬剤耐性菌の蔓延はきわめて深刻である。多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターなど現在ある抗菌薬での治療が困難な病原体による感染症が出現し、今後もこうした耐性菌感染症の増加が懸念される。薬剤耐性菌の増加を可能な限り遅延させていくためには院内感染対策や抗菌薬の適切な使用が重要である。しかしながらこのような現在取りえる対応だけでは、薬剤耐性菌に対する戦略として十分とは言えない。中期的には新しい抗菌薬や β ラクタマーゼ阻害薬の開発、また現在は使用されていないポリペプチド系薬やその誘導体の開発、上市が望まれる。長期的戦略としてはワクチンや受動免疫である抗体など抗菌薬療法に頼らない新たな戦略も必要である。今後の薬剤耐性菌対策にはこれまでの抗菌薬開発という戦略だけでなく、新たな発想での戦略が求められている。

Key words: drug-resistance, infection control, PK-PD, biofilm, vaccine

1950 年代以降、ペニシリンをはじめとする各種抗菌薬が開発され臨床応用された。その結果、多くの感染症が治療可能な時代へと変化してきた。一方で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) などさまざまな病原体で薬剤耐性菌が検出されている。耐性菌の増加は近年きわめて多岐の病原体にわたり、さらには多くの薬剤に対して耐性を示す菌が検出されるようになった。こうした状況は感染症治療における抗菌薬選択を困難なものにしている。また最近の新規抗菌薬開発の停滞は、耐性菌感染症に対する治療を今後さらに難しいものにしていくことを予想させる。このような現状のなかで、いかに耐性菌感染症に対峙していくかということはきわめて重要な課題である。

本稿では耐性菌感染症に対して行っていくべき治療および対策と将来に向けた耐性菌に対する治療と予防の戦略について、主として緑膿菌を対象に述べる。

I. 院内感染対策の充実・強化

現在、実施可能な耐性菌感染症に対する対応として抗菌薬の適正使用とともに院内感染対策の充実がある。院内感染対策は、1980 年代の MRSA による相次ぐ感染事例が社会問題化し、さまざまな観点からその強化が図られ、手指衛生を中心とした標準予防策の徹底などが各医療施設において行われるようになった。しかしながら、院内感染対策に積極的な医療機関と十分とは言えない医療機関もある。Fig. 1 に大分県下における各医療機関の院内感染対策の実施状況を示す。多くの医療機関で院内感染対策委員会の設置や感染対策マニュアルの整備は進

んでいるものの、インфекションコントロールチーム (ICT) の活動やサーベイランスの実施などにおいてはそれぞれ 40%、20% の施設で行われているにすぎない。

大分県下の医療施設からメタロ- β -ラクタマーゼ産生緑膿菌を収集し、パルスフィールドゲル電気泳動で解析してみると、近似の泳動パターンを呈する菌が異なる医療機関から分離されていた。このような結果は同一地域において類似のクローンの菌株が伝播していることを示し、特定の医療機関だけでの院内感染対策では耐性菌の蔓延防止には不十分であることを示唆している。患者移動のある地域内での医療機関が協力し、院内感染対策を充実させていく必要がある。

II. 抗菌薬の適正使用

抗菌薬の使用量とその耐性菌出現には密接な関連があることが多く報告され¹⁻³⁾、抗菌薬の適正使用もまた薬剤耐性菌の選択や蔓延防止策として重要である。Time above MIC や AUC/MIC, Cmax/MIC がそれぞれ β -ラクタム系薬やニューキノロン系薬、アミノグリコシド系薬の抗菌活性の発現に重要であることが明らかとなり、PK-PD (Pharmacokinetics-Pharmacodynamics) 理論に則った抗菌薬投与が行われるようになってきている。さらに薬剤耐性菌の出現防止には MIC より高い濃度となる MPC (mutant prevention concentration) を上回る時間 (time above MPC) や AUC/MPC, Cmax/MPC をも考慮した抗菌薬投与が推奨されている。現在、国内において使用可能な抗菌薬を適切に選択し、特にその投与法を考

*大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

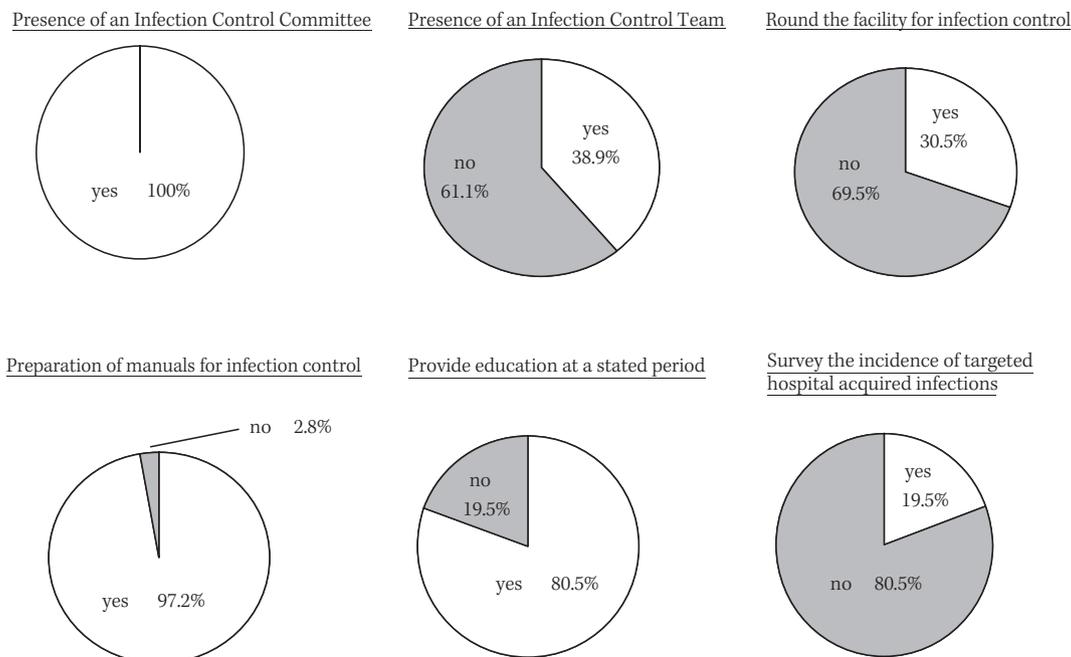


Fig. 1. Situation of infection control in Oita (36 facilities).
The management of infection control was evaluated in 36 hospitals in Oita prefecture.

Table 1. Drug-susceptibilities of resistant bacteria

Antimicrobial agents	Bacteria (n)	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Tomopenem ⁴⁾	<i>P.aeruginosa</i> (138)	0.5	4
	IPM-resistant (51)	2	4
BAL30072 ⁵⁾	<i>A.baumannii</i> OXA23 (143)	0.5	4
	OXA51 (27)	0.5	2
	<i>P.aeruginosa</i> (50)	32	>128
	MBL- <i>P.aeruginosa</i> (19)	8	64
CXA-101 ⁶⁾	<i>P.aeruginosa</i> (236)	1	4
	IPM-resistant (225)	1	4
	GM-resistant (139)	1	4
	CPFX-resistant (126)	1	4
Tigecycline ⁷⁾	MDR- <i>A.baumannii</i> (245)	1	2
	ESBL- <i>K.pneumoniae</i> (316)	0.5	2
	<i>P.aeruginosa</i> (2,653)	8	>32

($\mu\text{g}/\text{mL}$)

⁴⁾Koga T et al. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2849-54

⁵⁾Mushtaq S et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 266-70

⁶⁾Juan C et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 846-51

⁷⁾Nørskov-Lauritsen N et al. Inter J Antimicrob Agents 2009; 34: 121-30

慮することによって薬剤耐性菌出現を可能な限り抑制していく治療の工夫が必要である。こうした治療のためには現在設定されている用法や用量の見直しを行っていく必要もあり、行政や学会による推進が期待される。

III. 新規抗菌薬の開発と旧薬の臨床応用

多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターなど、上市されている薬剤のほとんどすべてに対して耐性を示し、治療が困難となる薬剤耐性菌が近年増加している。こうした菌への抗菌薬として新規抗菌薬の開発、上市が

切望されている。Table 1 にわが国では上市されていない薬剤のグラム陰性桿菌への抗菌力を示す⁴⁻⁷⁾。Imipenem 耐性菌や多剤耐性アシネトバクターに対して良好な抗菌力を有する薬剤があり今後の開発や上市の動向が注目される。また tigecycline などすでに海外では上市されている薬剤もあり、これら薬剤の国内承認へ向けた検討も待たれる。近年の緑膿菌などの多剤耐性菌では β -ラクタマーゼ産生による耐性化が多く、 β -ラクタマーゼ阻害薬の新規開発も必要である。Table 2 に現在開発

Table 2. Development of β -lactamase inhibitors

agents	characters
NXL104 ⁸⁾	Combination of Ceftaroline and NXL104 showed strong activities against Enterobacteriaceae with high-level chromosomal AmpC, KPC carbapenemases and OXA-48 carbapenemase. But those with metallo β -lactamase were resistant to Ceftaroline and NXL104.
LK-157 ⁹⁾	The IC ₅₀ of LK-157 showed more than a 20-fold higher activity compared with sulbactam against classA β -lactamases. Moreover, LK-157 exhibited strong activity against AmpC, approximately 30-fold higher than that of tazobactam.
Phthalic acid Derivatives ¹⁰⁾	Phthalic acid derivatives inhibited metallo- β -lactamase activity and showed a potent combination effect with biapenem to <i>Pseudomonas aeruginosa</i> producing IMP-1.

⁸⁾Mushtaq S et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1428-32

⁹⁾Paukner S et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 505-11

¹⁰⁾Hiraiwa Y et al. Bioorganic Med Chem Lett 2009; 19:5162-5

途上にある β -ラクタマーゼ阻害薬を示す。メタロ- β -ラクタマーゼの阻害に有効な薬剤もあり、その臨床応用が期待される⁸⁻¹⁰⁾。しかしながら、こうした新規薬剤の開発、上市には長い期間と膨大な開発経費が必要となるなど抱える問題は大きい。

こうした問題からポリミキシン B や コリスチン などのポリペプチド系薬の使用が模索されている。わが国ではその副作用から注射用薬は使用されなくなっているが、海外においては多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクター感染症に対して臨床的有用性が報告されている^{11,12)}。その多くはコリスチンが用いられ、全体的な有効率は70%前後と考えられ、その有用性は高い。わが国では現在のところ注射用コリスチンの使用はできないが、日本化学療法学会の尽力により近いうちに使用できるよう承認申請の準備が進められている。

多剤耐性菌への高い有効性の反面、コリスチンに対して耐性を示す菌の報告もみられている^{13,14)}。コリスチンの耐性機序には①標的となる lipidA の修飾、②薬剤の分解、③排出ポンプによる耐性などのメカニズムが知られており、こうした耐性化は使用量の増加と関連が示唆され、今後注意が必要であろう¹⁵⁾。

コリスチンに比べその副作用からポリミキシン B の使用は、海外においても少ない。一方でポリミキシン B の抗菌力は *in vitro*, *in vivo* においてコリスチンの抗菌力に比べ強い¹⁶⁾。こうした点から副作用低減の目的でポリミキシン B の誘導体の検討も進められ、抗菌力は維持しつつ腎毒性の少ない誘導体が発見されている¹⁷⁾。こうした旧薬から新しい薬剤開発の足がかりとなり副作用の発現しにくい薬剤の開発もまた中期的な薬剤耐性菌感染症への戦略として重要である。

IV. 抗菌薬の新しい作用機序による治療法の確立

マクロライド系薬のびまん性汎細気管支炎に対する有用性が明らかとなり、抗菌薬の抗菌作用以外の効果によ

る感染症治療も重要視されている。近年の研究によりマクロライド系薬の宿主細胞、特に抗炎症効果や菌の病原因子への作用が明らかとなった。緑膿菌はピオシアニンやエキソトキシンなどさまざまな病原因子を産生するが、こうした病原因子の産生調整に菌の情報伝達機構である quorum sensing の関与が知られている¹⁸⁾。さらに 14, 15 員環マクロライド系薬による quorum sensing 機構の制御も明らかとなった¹⁹⁾。

病原因子のなかでもバイオフィーム形成はその耐性化に重要な役割を果たす。菌がバイオフィームを形成することによって 100 倍~1,000 倍もの高度耐性菌へと変化することが、緑膿菌だけでなくさまざまな菌で知られている (Table 3)²⁰⁻²⁴⁾。このようなことから各種薬剤によるバイオフィーム抑制効果の検討が進められてきた。バイオフィーム形成には quorum sensing 機構が関与し、マクロライド系薬が quorum sensing 機構を抑制することによってバイオフィーム形成が抑制されることが報告されている²⁵⁾。しかしながらすでに形成されたバイオフィームを破壊する効果は、現在のところ明らかではない²⁶⁾。バイオフィーム感染症に対するマクロライド系薬などの本来緑膿菌に対して抗菌力のない抗菌薬による治療もまた重要な耐性菌感染症に対する戦略として位置付けられる。

一方で、こうした病原因子の抑制効果は未だ研究途上にあるものも多く、むやみにマクロライド系薬の投与を行うことによって肺炎球菌などでマクロライド系薬の耐性化を助長することのないよう注意する必要がある。こうした点からも本来抗菌薬ではない抗バイオフィーム剤の開発が必要とされている。

V. ワクチンなどの抗菌薬以外の予防・治療戦略

近年の抗菌薬と薬剤耐性菌の関係は、薬剤の開発と新たな耐性菌の出現という悪循環のなかにあった。こうした悪循環の打開のためには抗菌薬に頼らない治療や予防

Table 3. Drug-resistance of biofilm formed bacteria

organism	antibiotics	susceptibility ($\mu\text{g/mL}$)		reference
		planktonic	biofilm	
<i>S. aureus</i>	VCM	2*	>20	Microbiology 143: 2407-13, 1997 ²⁰⁾
<i>E. coli</i>	ABPC	2	>1,024	J Clin Microb 37: 1771-6, 1999 ²¹⁾
<i>B. pseudomallei</i>	CAZ	8*	800	Antimicrob Agents Chemother 37: 2000-2, 1993 ²²⁾
<i>S. sanguis</i>	DOXY	0.063	3.15	APMIS 104: 280-4, 1996 ²³⁾
<i>P. aeruginosa</i>	IPM	1	>1,024	J Clin Microb 37: 1771-6, 1999 ²¹⁾
<i>P. aeruginosa</i>	TOB	8*	400*	Nature 426: 306-10, 2003 ²⁴⁾
<i>P. aeruginosa</i>	GM	40*	500*	Nature 426: 306-10, 2003 ²⁴⁾
<i>P. aeruginosa</i>	CPFX	4*	50*	Nature 426: 306-10, 2003 ²⁴⁾

*MBC

Table 4. Vaccine candidates against *Pseudomonas aeruginosa* which have been evaluated in human subjects

antigen	Background of subject	effect	reference
Pseudogen [®]	burn	Improved survivals	Arch Surg 102: 31-5, 1971 ²⁹⁾
	cancer	Improved survivals	Ann Int Med 79: 518-27, 1973 ³⁰⁾
	acute leukemia	Decreased the infection	Am J Med 58: 629-36, 1975 ³¹⁾
	cystic fibrosis	No significant clinical effect	Am J Med 58: 629-36, 1975 ³¹⁾
PEV-01	burn	Decreased bacteremia	Lancet 316: 1263-5, 1980 ³²⁾
O-polysaccharide-toxinA	cystic fibrosis	Raised antibody titer	Lancet 338: 1236-7, 1991 ³³⁾
	healthy	Activated Cellular immunity	Clin Exp Immunol 142: 381-7, 2005 ³⁴⁾
	cystic fibrosis	Raised antibody titer, decreased the infection	Behring Ins Mitt 98: 345-9, 1997 ³⁵⁾
OMPs	burn	Raised antibody titer, decreased bacteremia	Vaccine 19: 1274-83, 2000 ³⁶⁾
Recombinant OprF-OprI	burn	Raised antibody titer	Vaccine 22: 840-7, 2004 ³⁷⁾
	healthy*	Raised IgA, IgG titer	Respir Res 8: 57, 2007 ³⁸⁾
Salmonella recombinant OprF-OprI	healthy**	Raised IgA, IgG titer	Vaccine 28: 707-13, 2010 ³⁹⁾
Inactivated whole cell	healthy**	Raised IgA titer	Infect Immun 74: 968-74, 2006 ⁴⁰⁾
Flagella	healthy	Raised S-IgA titer	Am J Respir Crit Care Med 151: 983-5, 1995 ⁴¹⁾

*intranasally vaccinated, **orally vaccinated

Table 5. Approach to the control of drug-resistant infectious diseases

term	approach
short	Intensify of infection control in hospitals
	Cooperation for infection control among regional hospitals
	Appropriate choice and use of antimicrobial agents based on PK-PD theory
	Re-use of old drugs
mid	Treatment with new mechanical agents other than antimicrobial effects such as macrolides
	Development of new antimicrobial agents
long	Vaccine development
	Development of antibacterial peptides, antibodies for treatment

法の確立もまた重要である。その一つの方策としてワクチンが挙げられる。近年、小児用肺炎球菌ワクチンやインフルエンザ菌ワクチンが上市され、その接種に対して各自自治体での公費助成の動きがみられ効果が期待されて

いる。

海外の検討では7価の肺炎球菌ワクチンを接種した群では非接種群に比べて有意に当該血清型のエリスロマイシン耐性肺炎球菌保菌率が低下していた²⁷⁾。こうしたこ

とは薬剤耐性菌拡散防止におけるワクチンの有用性を示している。さらにワクチン接種を行うことで感染症の罹患率が低下し、抗菌薬の使用量が減少することで耐性菌感染症の発生頻度が低下する可能性がある。

われわれは緑膿菌感染症における線毛蛋白ワクチンの有用性の検討をマウス肺炎モデルを用いて行った。マウスに対して経気道的に緑膿菌線毛蛋白を投与した群ではコントロール群に比べ、明らかに肺炎による致死を抑制していた²⁸⁾。さらに緑膿菌ではすでにヒトへの臨床試験が行われているワクチン候補が多数存在する (Table 4)²⁹⁻⁴¹⁾。こうしたワクチンの臨床応用により薬剤耐性菌感染症の減少の可能性が考えられ、ワクチンの開発も薬剤耐性菌感染症に対する治療戦略として考えていく必要がある。さらに近年の遺伝子工学の進歩に伴い重要な病原因子に対するヒト型抗体の開発も進んできている⁴²⁾。

VI. おわりに

抗菌薬の登場により人類を苦しめてきた感染症を私たちは征圧したかのように錯覚する。しかしながら優れた抗菌薬であっても必ずその薬剤に耐性を示す菌は出現するため、今後も薬剤耐性菌感染症と対峙することに変化はない。薬剤耐性菌の出現や拡散の速度は、私たちが予想している以上に早く、今後もその勢いを維持していくことが予想される。薬剤耐性菌に対してあらゆる方面からの対応が求められている。Table 5 に示すように院内感染対策や抗菌薬の適正使用といった現在取りえる短期的な対策だけでなく、中・長期的対策を現在から研究、検討していく必要がある。

文 献

- 1) Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al: The effect of changes in the consumption macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-6
- 2) Lepper P M, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M: Consumption of imipenem correlates with β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2920-5
- 3) Jensen U S, Skjöt-Rasmussen L, Olsen S S, Frimodt-Møller N, Hammerum A M: Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 812-5
- 4) Koga T, Masuda N, Kakuta M, Namba E, Sugihara C, Fukuoka T: Potent in vitro activity of tomopenem (CS-023) against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2849-54
- 5) Mushtaq S, Warner M, Livermore D: Activity of the siderophore monobactam BAL30072 against multiresistant non-fermenters. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 266-70
- 6) Juan C, Zamorano L, Pérez J L, Ge Y, Oliver A: Activ-

ity of a new antipseudomonal cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against carbapenem-resistant and multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 846-51

- 7) Nørskov-Lauritsen N, Marchandin H, Dowzicky M J: Antimicrobial susceptibility of tigecycline and comparators against bacterial isolates collected as part of the TEST study in Europe (2004-2007). *Inter J Antimicrob Agents* 2009; 34: 121-30
- 8) Mushtaq S, Warner M, Williams G, Critchley I, Livermore D M: Activity of checkerboard combinations of ceftaroline and NXL104 versus β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1428-32
- 9) Paukner S, Hesse L, Prezelj A, Solmajer T, Urleb U: In vitro activity of LK-157, a novel tricyclic carbapenem as broad-spectrum β -lactamase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 505-11
- 10) Hiraiwa Y, Morinaka A, Fukushima T, Kudo T: Metallo- β -lactamase inhibitory activity of phthalic acid derivatives. *Bioorganic Med Chem Lett* 2009; 19: 5162-5
- 11) Falagas M E, Rafailidis P I, Ioannidou E, Alexiou V G, Matthaiou D K, Karageorgopoulos D E, et al: Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Inter J Antimicrob Agents* 2010; 35: 194-9
- 12) Montero M, Horcajada J P, Sorlí L, Alvarez-Lerma F, Grau S, Riu M, et al: Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* 2009; 37: 461-5
- 13) Park Y K, Jung S I, Park K H, Cheong H S, Peck K R, Song J H, et al: Independent emergence of colistin-resistant *Acinetobacter* spp. isolates from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 43-51
- 14) Zhanel G G, DeCorby M, Adam H, Mulvey M R, McCracken M, Lagacé-Wiens P, et al: Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4684-93
- 15) Fernández L, Gooderham W J, Bains M, McPhee J B, Wiegand I, Hancock R E: Adaptive resistance to the "last hope" antibiotics polymyxin B and colistin in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by the novel two-component regulatory system ParR-ParS. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3372-82
- 16) Miyajima Y, Hiramatsu K, Mizukami E, Morinaga R, Ishii H, Shirai R, et al: In vitro and in vivo potency of polymyxin B against IMP-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 437-40
- 17) Vaara M, Fox J, Loidl G, Siikanen O, Apajalahti J, Hansen F, et al: Novel polymyxin derivatives carrying only three positive charges are effective antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3229-36
- 18) Pearson J P, Pesci E C, Iglewski B H: Roles of *Pseudo-*

- monas aeruginosa las* and *rhl* quorum-sensing systems in control of elastase and rhamnolipid biosynthesis genes. *J Bacteriol* 1997; 179: 5756-67
- 19) Tateda K, Comte R, Pechere J C, Köhler T, Yamaguchi K, Van Delden C: Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1930-3
 - 20) Williams I, Venables W A, Lloyd D, Paul F, Critchley I: The effects of adherence to silicone surfaces on antibiotic susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Microbiology* 1997; 143: 2407-13
 - 21) Ceri H, Olson M E, Stremick C, Read R R, Morck D, Buret A: The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microb* 1999; 37: 1771-6
 - 22) Vorachit M, Lam K, Jayanetra P, Costerton J W: Resistance of *Pseudomonas pseudomallei* growing as a biofilm on silastic discs to ceftazidime and cotrimoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2000-2
 - 23) Larsen T, Fiehn N E: Resistance of *Streptococcus sanguis* biofilms to antimicrobial agents. *APMIS* 1996; 104: 280-4
 - 24) Mah T F, Pitts B, Pellock B, Walker G C, Stewart P S, O'Toole G A: A genetic basis for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm antibiotic resistance. *Nature* 2003; 426: 306-10
 - 25) Favre-Bonté S, Köhler T, Van Delden C: Biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*: role of the C4-HSL cell-to-cell signal and inhibition by azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 598-604
 - 26) Gillis R J, Iglewski B H: Azithromycin retards *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *J Clin Microb* 2004; 42: 5842-5
 - 27) Grivea I N, Tsantouli A G, Chryssanthopoulou D C, Syrogiannopoulos G A: Interaction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and the use of individual antibiotics among children on nasopharyngeal colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Infect Dis* 2010; 29: 97-105
 - 28) Ohama M, Hiramatsu K, Miyajima Y, Kishi K, Nasu M, Kadota J: Intratracheal immunization with pili protein protects against mortality associated with *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 47: 107-15
 - 29) Alexander J W, Fisher M W, MacMillan B G: Immunological control of *Pseudomonas* infection in burn patients: a clinical evaluation. *Arch Surg* 1971; 102: 31-5
 - 30) Young L S, Meyer R D, Armstrong D: *Pseudomonas aeruginosa* vaccine in cancer patients. *Ann Int Med* 1973; 79: 518-27
 - 31) Pennington J E, Reynolds H Y, Wood R E, Robinson R A, Levine A S: Use of a *Pseudomonas aeruginosa* vaccine in patients with acute leukemia and cystic fibrosis. *Am J Med* 1975; 58: 629-36
 - 32) Jones R J, Roe E A, Gupta J L: Controlled trial of *Pseudomonas* immunoglobulin and vaccine in burn patients. *Lancet* 1980; 316: 1263-5
 - 33) Schaad U B, Lang A B, Wedgwood J, Ruedeberg A, Que J U, Fürer E, et al: Safety and immunogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* conjugate A vaccine in cystic fibrosis. *Lancet* 1991; 338: 1236-7
 - 34) Zuercher A W, Imboden M A, Jampen S, Bosse D, Ulrich M, Chtioui H, et al: Cellular immunity in healthy volunteers treated with an octavalent conjugate *Pseudomonas aeruginosa* vaccine. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 381-7
 - 35) Cryz S J Jr, Lang A, Ruedeberg A, Wedgwood J, Que J U, Fürer E, et al: Immunization of cystic fibrosis patients with a *Pseudomonas aeruginosa* O-polysaccharide-toxin A conjugate vaccine. *Behring Ins Mitt* 1997; 98: 345-9
 - 36) Kim D K, Kim J J, Kim J H, Woo Y M, Kim S, Yoon D W, et al: Comparison of two immunization schedules for a *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane proteins vaccine in burn patients. *Vaccine* 2000; 19: 1274-83
 - 37) Baumann U, Mansouri E, von Specht B U: Recombinant OprF-OprI as a vaccine against *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Vaccine* 2004; 22: 840-7
 - 38) Baumann U, Göcke K, Gewecke B, Freihorst J, von Specht B U: Assessment of pulmonary antibodies with induced sputum and bronchoalveolar lavage induced by nasal vaccination against *Pseudomonas aeruginosa*: a clinical phase I/II study. *Respir Res* 2007; 8: 57
 - 39) Bumann D, Behre C, Behre K, Herz S, Gewecke B, Gessner J E, et al: Systemic, nasal and oral live vaccines against *Pseudomonas aeruginosa*: a clinical trial of immunogenicity in lower airways of human volunteers. *Vaccine* 2010; 28: 707-13
 - 40) Cripps A W, Peek K, Dunkley M, Vento K, Marjason J K, McIntyre M E, et al: Safety and immunogenicity of an oral inactivated whole-cell *Pseudomonas aeruginosa* vaccine administered to healthy human subjects. *Infect Immun* 2006; 74: 968-74
 - 41) Döring G, Pfeiffer C, Weber U, Mohr-Pennert A, Dörner F: Parenteral application of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine elicits specific anti-flagella antibodies in the airways of healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 983-5
 - 42) Baer M, Sawa T, Flynn P, Luehrsen K, Martinez D, Wiener-Kronish J P, et al: An engineered human antibody fab fragment specific for *Pseudomonas aeruginosa* PcrV antigen has potent antibacterial activity. *Infect Immun* 2009; 77: 1083-90

Approach for the management of infectious diseases due to antimicrobial agent-resistant pathogens

Kazufumi Hiramatsu¹⁾ and Jun-ichi Kadota²⁾

¹⁾ Infection Control Center, Oita University Hospital, 1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Yufu, Oita, Japan

²⁾ Internal Medicine II, Oita University Faculty of Medicine

The rapid spread of multidrug-resistant organisms such as *Pseudomonas aeruginosa* and the *Acinetobacter* sp. has caused a very serious problem in the treatment of infectious diseases caused by those bacteria. To manage their spread, the use of appropriate antimicrobial agents as a preventative measure is recommended and it is essential to intensify infection control both in hospitals and the community. However measures being taken now are not enough for the prevention and management of disease related with these multidrug-resistant organisms because they are expected to spread even further in the future. Development of new antimicrobial agents and treatment with new mechanical agents, other than antimicrobial measures such as the use of macrolides, are needed in the near future. Furthermore, antibacterial peptides, antibacterial antibodies and vaccines against multidrug-resistant organisms should be developed both for treatment and prevention. A new approach, based on not only the development of new antimicrobial agents but also other antibacterial strategies, is necessary for the management of drug-resistant organisms.