

主論文の要旨

**Extended-spectrum antibiotics for  
community-acquired pneumonia with  
a low risk for drug-resistant pathogens**

〔 薬剤耐性菌低リスクの市中肺炎に対する広域抗菌薬 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：石井 誠 教授)

小林 弘典

## 【緒言】

肺炎は世界の主要な死因の一つである。不適切な抗菌薬投与が予後不良と関連することが報告されているが、市中肺炎に対する初期抗菌薬として、起炎菌に感受性のない抗菌薬投与となってしまうことを避けるために不必要な抗緑膿菌薬や抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)薬などの広域抗菌薬がしばしば投与される。しかし近年では、市中肺炎(医療ケア関連肺炎を含む)に対する広域抗菌薬投与が予後不良と関連するという報告も散見される。肺炎の適切な初期抗菌薬を選択するためには薬剤耐性菌のリスク評価は必須である。2019年に改定された胸部疾患学会、感染症学会(ATIS/IDSA: American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America)の市中肺炎ガイドラインでは、初期抗菌薬を選択するために、まず肺炎の重症度を評価し、次に緑膿菌やMRSAをはじめとする薬剤耐性菌の検出歴を確認し、最後に重症肺炎の場合は薬剤耐性菌のリスクを評価することを推奨している。

近年、薬剤耐性菌の予測モデルが複数報告されている。それらのモデルは耐性菌低リスク患者の予測精度は良いが、耐性菌高リスク患者の予測精度は悪いことが判明している。ガイドラインは上述の治療戦略を推奨しているが、我々の知る限りでは、この薬剤耐性菌のリスクを考慮した治療戦略における不必要な広域抗菌薬投与が、予後に与える影響はわかっておらず、更なる評価が必要である。

本研究は2019 ATIS/IDSA 市中肺炎ガイドラインの治療戦略に沿った際の、薬剤耐性菌低リスクの市中肺炎入院患者に対する不必要な広域抗菌薬投与が、予後に与える影響を明らかにすることを目的として実施された。

## 【対象及び方法】

本研究では、日本の4施設で2013年4月1日から2014年3月31日までに行われた、市中肺炎に対する前向き観察研究のpost hoc解析を行った。入院を要した20歳以上の市中肺炎(医療ケア関連肺炎を含む)患者の中で、2019 ATIS/IDSA 市中肺炎ガイドラインに沿って耐性菌低リスク患者を抽出した。薬剤耐性菌の検出歴を有する患者及び、重症肺炎患者の中で薬剤耐性菌高リスク患者は除外した。市中肺炎の重症度分類には2007 IDSA/ATS criteriaを用いた。薬剤耐性菌の予測モデルは先行研究で我々が作成し、評価したルールを用いた。抗菌薬治療は、標準治療群と広域抗菌薬群の2群に分類した。非重症肺炎であれば緑膿菌活性のないβラクタム+マクロライド(またはミノサイクリン)、またはフルオロキノロン単剤を、重症肺炎であればβラクタム+マクロライド、またはβラクタム+フルオロキノロンを標準治療と定義した。広域抗菌薬は、重症度にかかわらず抗緑膿菌薬または抗MRSA薬の使用と定義した。Primary endpointは30日死亡割合とし、subgroup解析として肺炎重症度別の、広域抗菌薬が予後に与える影響も評価した。解析手法は既報で、感受性のある初期抗菌薬治療群における死亡リスク因子と示されている、5つの因子(歩行不能状態、呼吸数、アルブミン値、pH値、尿素窒素値)で調整した多変量解析を行った。結果の頑健性を評価するた

め、Propensity score 解析を含む 3 つの感度分析を行った。

### 【結果】

750 例の登録患者のうち、721 例が適格と判定された。その中で 627 例が薬剤耐性菌低リスク患者であり、257 例で標準治療を受け、159 例で広域抗菌薬投与を受けた (Figure 1)。広域抗菌薬群では標準治療群と比較し、慢性呼吸器疾患、中枢神経疾患既往、歩行不能状態、vital signs 不良、低アルブミン血症や BUN 高値、動脈血ガス所見異常、重症肺炎の割合が高かった (Table 1)。初期抗菌薬は、標準治療群では重症度によらず非緑膿菌活性の  $\beta$ -lactam とマクロライド併用療法が最も多かった。広域抗菌薬群では、非重症肺炎患者にはピペラシリン/タゾバクタムが最も多く、重症患者ではカルバペネム系抗菌薬とマクロライドの併用療法が最も多かった。広域抗菌薬群では  $\beta$ -lactam とマクロライド併用療法は 60%以上で行われた (Table 2)。

肺炎患者全体、非重症肺炎、重症肺炎全てで、標準治療群と比較して広域抗菌薬群で 30 日死亡割合は高かった (Figure 2)。主解析である多変量解析の結果、広域抗菌薬は 30 日死亡割合を増加させる因子だった (補正オッズ比:2.82, 95% 信頼区間:1.20–6.65)。Propensity score 解析を含む 3 つの感度分析でも、一貫して広域抗菌薬は 30 日死亡割合を増加させた (Table 3)。Subgroup 解析の結果、非重症肺炎では広域抗菌薬は 30 日死亡割合を増加させた (補正オッズ比:4.47, 95% 信頼区間:1.30–15.36) 一方、重症肺炎では広域抗菌薬は 30 日死亡割合を増加させる傾向だった (補正オッズ比:1.71, 95% 信頼区間:0.48–6.11)。

### 【考察】

本研究は薬剤耐性菌低リスクの市中肺炎入院患者に対して、2019 ATS/IDSA 市中肺炎ガイドラインに沿って初期抗菌薬治療を選択した際の、広域抗菌薬治療が予後に与える影響を初めて評価した研究である。主解析及び 3 つの感度分析全てで一貫して、広域抗菌薬が 30 日死亡割合を増加させ、非重症肺炎でより顕著だった。

本研究の結果は、市中肺炎患者に対する広域抗菌薬が予後不良と関連するとされた既報と一致していた。また本研究から、薬剤耐性菌低リスクの市中肺炎入院患者に対して、2019 ATS/IDSA 市中肺炎ガイドラインに準じた初期抗菌薬選択を行うことで、予後を改善させることができる可能性が示唆された。重症肺炎では広域抗菌薬投与が 30 日死亡割合を増加させる統計学的有意差が認められなかったことから、重症肺炎では抗菌薬選択以外に適切な呼吸ケアや補助療法などを含む、多面的な治療戦略が重要だと考えられた。

広域抗菌薬投与が予後不良と関連する理由としては、複数のメカニズムが考えられる。広域抗菌薬投与により腸内細菌叢の構成変化が起こり、死亡リスク増加と関連する院内肺炎や人工呼吸器関連肺炎の発症増加に起因すると考えられる。他には、ピペラシリン/タゾバクタムやバンコマイシンなどの広域抗菌薬による腎毒性や、*C. difficile* infection を含む二次感染発症増加と関連しており、肺炎患者の腎毒性や二次感

染は死亡リスク増加と関連するメカニズムも考えられる。

本研究ではいくつかの **limitation** がある。まず、本研究は以前行われた前向き観察研究の **post hoc** 解析である。次に、未知の交絡因子や、症例数が少ないことも挙げられる。そのため主解析に多変量解析を用い、結果の頑健性を確認するため複数の感度分析を行なった。さらに、本研究は新型コロナウイルス感染症の流行前のデータである。しかし新型コロナウイルス感染症流行の時代でも、新型コロナウイルスによる肺炎以外の市中肺炎には本研究結果は適応できると考えられる。これらの **limitation** はあるが、本研究結果は薬剤耐性菌低リスクの市中肺炎入院患者に対する適切な初期抗菌薬選択を行う上での貴重な情報である。

### **【結語】**

本研究は薬剤耐性菌低リスクの市中肺炎入院患者に対する広域抗菌薬投与が、死亡率上昇と関連することを明らかにした。従って、医師は初期抗菌薬を決定する際に薬剤耐性菌のリスク評価の重要性を認識し、薬剤耐性菌低リスクの市中肺炎への広域抗菌薬投与は控えるべきだと考えられた。

**Table 1. Patient characteristics.**

Variables	Standard therapy (n = 257)	Extended-spectrum therapy (n = 159)
Age ≥80 years	77 (30.0)	61 (38.4)
Sex, male	169 (65.8)	118 (74.2)
Comorbidities		
Neoplastic diseases	36 (14.0)	30 (18.9)
Chronic lung diseases	89 (34.6)	71 (44.7)
Congestive heart failure	33 (12.8)	27 (17.0)
Chronic renal diseases	24 (9.3)	12 (7.5)
Chronic dialysis	4 (1.6)	3 (1.9)
Chronic liver diseases	6 (2.3)	5 (3.1)
Central nervous system disorders	25 (9.7)	28 (17.6)
Diabetes mellitus	45 (17.5)	24 (15.1)
Immunosuppression <sup>a</sup>	11 (4.3)	19 (11.9)
Non-ambulatory status <sup>b</sup>	20 (7.8)	30 (18.9)
Pneumonia type		
Community-acquired pneumonia	208 (80.9)	102 (64.2)
Healthcare-associated pneumonia	49 (19.1)	57 (35.8)
Physical findings		
Orientation disturbance, confusion	36 (14.0)	41 (25.8)
Systolic blood pressure <90 mmHg	7 (2.7)	15 (9.4)
Pulse rate ≥125 beats/min	20 (7.8)	26 (16.4)
Respiratory rate ≥30 breaths/min	41 (16.0)	47 (29.6)
Body temperature <36°C	1 (0.4)	5 (3.1)
Laboratory findings		
White blood cell count <4,000 cells/μL	5 (1.9)	8 (5.0)
Hematocrit <30.0%	21 (8.2)	20 (12.6)
Platelet count <100,000 cells/μL	1 (0.4)	13 (8.2)
Albumin <3.0 g/dL	48 (18.7)	67 (42.1)
Total bilirubin ≥1.2 mg/dL <sup>c</sup>	40 (15.7)	29 (18.4)
Glucose <60 mg/dL or ≥250 mg/dL <sup>d</sup>	12 (4.7)	12 (7.6)
Blood urea nitrogen ≥20 mg/dL	98 (38.1)	83 (52.2)
Creatinine ≥1.2 mg/dL	52 (20.2)	37 (23.3)
Sodium concentration <130 mmol/L or ≥150 mmol/L	18 (7.0)	19 (11.9)
Potassium concentration <3.0 mmol/L or ≥6.0 mmol/L	8 (3.1)	7 (4.4)
C-reactive protein ≥20 mg/dL	66 (25.7)	48 (30.2)
pH <7.35 <sup>e</sup>	14 (5.6)	24 (16.8)
PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> ratio ≤ 250 <sup>e</sup>	61 (23.7)	69 (43.4)
PaCO <sub>2</sub> ≥50 Torr <sup>e</sup>	13 (5.2)	20 (14.0)
Radiological findings		
Bilateral lung involvement	106 (41.2)	96 (60.4)
Pleural effusion	40 (15.6)	35 (22.0)
Pneumonia Severity Index class <sup>f</sup>		
I–III (mild)	114 (45.2)	33 (22.9)
IV (moderate)	106 (42.1)	60 (41.7)
V (severe)	32 (12.7)	51 (35.4)

Data are presented as no (%). Abbreviation: PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen; F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>, fraction of inspiration oxygen; PaCO<sub>2</sub>, partial pressure of carbon dioxide.

<sup>a</sup>Immunosuppression included any immunosuppressive disease, such as congenital or acquired immunodeficiency, hematologic diseases, and neutropenia (1,000 cells/μL), treatment with immunosuppressive drugs within the previous 30 days, or corticosteroids at a daily dose of at least 10 mg/day of a prednisone equivalent for more than 2 weeks.

<sup>b</sup>Non-ambulatory status was defined as being bedridden or using a wheelchair due to difficulty in walking.

<sup>c</sup>The number of patients in which total bilirubin was assessed was 255 and 158 in the standard therapy and the extended-spectrum therapy groups, respectively.

<sup>d</sup>The number of patients in which glucose was assessed was 256 and 157 in the standard therapy and the extended-spectrum therapy groups, respectively.

<sup>e</sup>Arterial blood gas analysis was performed in 248 and 143 in the standard therapy and the extended-spectrum therapy groups, respectively. For patients in whom arterial blood gas analyses were not performed, PaO<sub>2</sub> was estimated from SpO<sub>2</sub>.

<sup>f</sup>The Pneumonia Severity Index was assessed in 252 receiving standard therapy and 144 receiving extended-spectrum therapy.

**Table 2. Administered initial antibiotics.**

Antibiotics	Standard therapy (n = 257)		Extended-spectrum therapy (n = 159)	
	Non-severe (n = 215)	Severe (n = 42)	Non-severe (n = 93)	Severe (n = 66)
<b>Monotherapy</b>				
Quinolones <sup>a</sup>	16 (7.4)	0 (0)	—	—
Piperacillin-tazobactam	—	—	23 (24.7)	11 (16.7)
Antipseudomonal cephalosporins <sup>b</sup>	—	—	9 (9.7)	1 (1.5)
Carbapenems <sup>c</sup>	—	—	4 (4.3)	12 (18.2)
<b>Combination therapy</b>				
Ampicillin-sulbactam + azithromycin	87 (40.5)	22 (52.4)	—	—
Ceftriaxone + azithromycin	112 (52.1)	17 (40.5)	—	—
Ampicillin-sulbactam + levofloxacin	0 (0)	2 (4.8)	—	—
Ceftriaxone + levofloxacin	0 (0)	1 (2.4)	—	—
Piperacillin-tazobactam + macrolides <sup>d</sup>	—	—	20 (21.5)	7 (10.6)
Piperacillin-tazobactam + levofloxacin	—	—	4 (4.3)	3 (4.5)
Antipseudomonal cephalosporins <sup>b</sup> + azithromycin	—	—	7 (7.5)	4 (6.1)
Carbapenems <sup>c</sup> + azithromycin	—	—	13 (14.0)	13 (19.7)
Carbapenems <sup>c</sup> + levofloxacin	—	—	10 (10.8)	8 (12.1)
Piperacillin-tazobactam + anti-MRSA antibiotics <sup>e</sup>	—	—	0 (0)	2 (3.0)
Piperacillin-tazobactam + azithromycin + anti-MRSA antibiotics <sup>e</sup>	—	—	1 (1.1)	1 (1.5)
Meropenem + anti-MRSA antibiotics <sup>e</sup>	—	—	1 (1.1)	1 (1.5)
Meropenem + azithromycin + vancomycin	—	—	0 (0)	1 (1.5)
Meropenem + levofloxacin + vancomycin	—	—	0 (0)	1 (1.5)
Ceftriaxone + teicoplanin	—	—	0 (0)	1 (1.5)
Levofloxacin + linezolid	—	—	1 (1.1)	0 (0)

Abbreviations: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Data are presented as no (%).

<sup>a</sup>Moxifloxacin, levofloxacin or garenoxacin were defined as quinolones.

<sup>b</sup>Ceftazidime, cefepime, ceftazidime-avibactam or ceftazidime-sulbactam were defined as antipseudomonal cephalosporins.

<sup>c</sup>Meropenem, imipenem-cilastatin or doripenem were defined as carbapenems.

<sup>d</sup>Azithromycin or clarithromycin were defined as macrolides.

<sup>e</sup>Vancomycin, teicoplanin or linezolid were defined as anti-MRSA antibiotics.

**Table 3. Associations of antibiotics with 30-day mortalities in the crude, multivariable, propensity score and stratified analyses.**

Analysis	30-day all-cause mortality
No. of events/ no. of patients at risk (%) <sup>a</sup>	
Standard therapy	10/257 (3.9%)
Extended-spectrum therapy	22/159 (13.8%)
Crude analysis—odds ratio (95% CI)	3.97 (1.83–8.62)
Multivariable analysis—odds ratio (95% CI) <sup>b</sup>	2.82 (1.20–6.65)
Sensitivity analyses	
Multivariable analysis—odds ratio (95% CI) <sup>c</sup>	2.88 (1.22–6.83)
Propensity score analysis with inverse-probability of treatment weighting analysis <sup>d</sup>	2.82 (1.11–7.16)
Stratified analysis by Pneumonia Severity Index <sup>e</sup>	3.25 (1.41–7.50)

Abbreviations: CI, confidence interval.

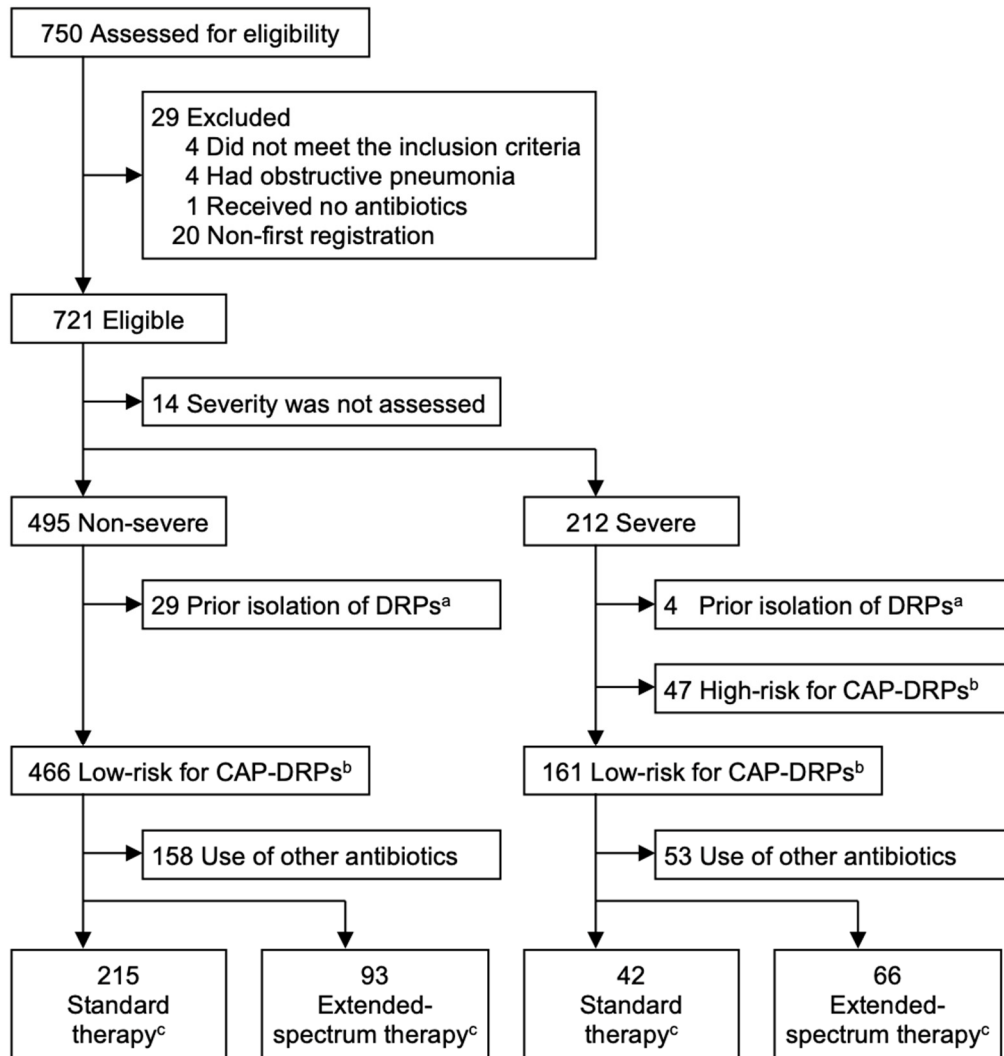
<sup>a</sup>Overall, 27 patients in the standard therapy group and 10 patients in the extended-spectrum therapy were lost to 30-day follow-up; however, they were all discharged from the hospital with improvement in pneumonia.

<sup>b</sup>Odds ratio from the multivariable logistic regression analysis. Covariables include non-ambulatory status, respiratory rate  $\geq 30$ /min, albumin  $< 3.0$  g/dL, pH  $< 7.35$ , blood urea nitrogen  $\geq 20$  mg/dL. The analysis comprised 391 patients (248 who underwent standard therapy and 143 who underwent extended-spectrum therapy). 25 patients were excluded due to missing values.

<sup>c</sup>Odds ratio from the multivariable logistic regression analysis. Covariables include age  $\geq 80$  yr, non-ambulatory status, body temperature  $< 36.0^\circ\text{C}$ , respiratory rate  $\geq 30$ /min, white blood cell count  $\leq 4,000$  cells/ $\mu\text{L}$ , hematocrit  $< 30.0\%$ , albumin  $< 3.0$  g/dL, arterial carbon dioxide partial pressure  $\geq 50$  Torr. The analysis comprised 391 patients (248 who underwent standard therapy and 143 who underwent extended-spectrum therapy). 25 patients were excluded due to missing values.

<sup>d</sup>Odds ratio from the inverse-probability of treatment weighting analysis according to the propensity score for antibiotics. The analysis comprised 389 patients (247 who underwent standard therapy and 142 who underwent extended-spectrum therapy). 27 patients were excluded due to missing values.

<sup>e</sup>Odds ratio from the stratified analysis by Pneumonia Severity Index classes. The analysis comprised 396 patients (252 who underwent standard therapy and 144 who underwent extended-spectrum therapy). 20 patients were excluded due to missing values.



**Figure 1. Patient flow.**

Abbreviations: DRP, drug-resistant pathogen; CAP, community-acquired pneumonia.

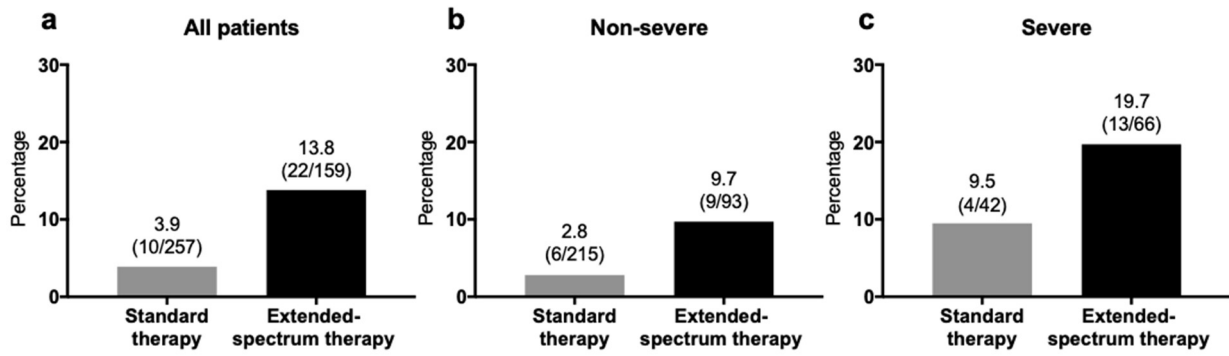
CAP-DRPs were defined as pathogens not susceptible to antibiotics commonly administered in patients with CAP, including nonantipseudomonal  $\beta$ -lactam (ceftriaxone or ampicillin-sulbactam), macrolides (azithromycin or clarithromycin), and fluoroquinolones (moxifloxacin, levofloxacin or garenoxacin).

<sup>a</sup>Identified DRPs were as follows: 10, *Pseudomonas aeruginosa*; 18, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; and 3, *Stenotrophomonas maltophilia* in nonsevere patients; and 4, *P. aeruginosa*; 2, methicillin-resistant *S. aureus* patients with severe CAP. *P. aeruginosa* and methicillin-resistant *S. aureus* were detected simultaneously in four patients, two nonsevere and two severe.

<sup>b</sup>Patients at low risk of CAP-DRPs were defined as those without prior isolation of DRPs and those with severe CAP and not at a high risk of CAP-DRPs using locally validated prediction rules in Japan.

<sup>c</sup>Standard therapy involved a nonantipseudomonal  $\beta$ -lactam plus a macrolide (or minocycline) or a respiratory fluoroquinolone for patients with nonsevere CAP and a nonantipseudomonal  $\beta$ -lactam plus a macrolide or a nonantipseudomonal  $\beta$ -lactam plus a respiratory fluoroquinolone for patients with severe CAP. Extended-spectrum therapy was defined as any antibiotics against *P. aeruginosa* or methicillin-resistant *S. aureus*.





**Figure 2. 30-day mortality in the treatment groups based on severity.**

Abbreviation: CAP, community-acquired pneumonia.

Standard therapy involved a nonantipseudomonal  $\beta$ -lactam plus a macrolide (or minocycline) or a respiratory fluoroquinolone for patients with nonsevere CAP and a nonantipseudomonal  $\beta$ -lactam plus a macrolide or a nonantipseudomonal  $\beta$ -lactam plus a respiratory fluoroquinolone for patients with severe CAP. Extended-spectrum therapy was defined as any antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Proportions of 30-day mortality for the standard therapy and extended-spectrum therapy groups were compared for all patients (a), those with nonsevere CAP (b), and those with severe CAP (c).