

主論文の要旨

**Mortality in patients with community-onset
pneumonia at low risk of drug-resistant pathogens:
Impact of β -lactam plus macrolide combination therapy**

市中発症肺炎の耐性菌低リスク群では β ラクタムとマクロライドの
併用療法により30日予後が改善していた

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：長谷川 好規 教授)

奥村 隼也

【緒言】

肺炎は、致命的経過をたどる可能性のある common disease である。市中（病院外）で発症した肺炎は、発症場所により Community-acquired pneumonia（CAP）、Healthcare-associated pneumonia（HCAP）と区分され、それぞれの治療指針が提唱されている。適切に抗菌薬選択をするためには、診断時所見において耐性菌リスク因子を見極める必要がある。我々は、先行研究として CAP、HCAP における耐性菌リスク因子が共通していることを報告した。両肺炎群を、市中発症肺炎として一群にまとめ、6 つの耐性菌リスク因子の累積数を考慮した初期抗菌薬選択を提言した。市中発症肺炎の耐性菌低リスク群に対する初期抗菌薬としては、抗緑膿菌活性のないβラクタムがキードラッグとなり、それらにマクロライド系抗菌薬を併用するかが議論となる。これらの患者群において、抗緑膿菌活性のないβラクタムとマクロライド併用療法が 30 日予後に与える影響や、予後と関連する因子は明らかになっていない。今回、市中発症肺炎の前向き観察研究の事後解析を行った。第 1 の目的は、市中発症肺炎の耐性菌低リスク群において、βラクタム単剤療法よりもβラクタムとマクロライド系抗菌薬併用療法が予後を改善し得るかどうかを明らかにすること、第 2 の目的は、これらの症例群における予後との交絡因子を明らかにすることである。

【対象および方法】

2010 年 5 月から 12 月に国内 10 施設共同前向き観察研究 (Shindo Y, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(8): 985-95) の事後解析を行った。入院を要する成人市中発症肺炎を対象とし、主要エンドポイントは 30 日予後とした。上記の先行報告にしたがって耐性菌リスクを評価した。具体的には、6 つの耐性菌リスク（前入院歴、前抗菌薬治療歴、免疫抑制状態、制酸剤使用、経管栄養、ADL 不良）のうち、当てはまるものが 1 個以下、または 2 個当てはまるが、MRSA リスク（MRSA 分離既往、慢性心不全、血液透析）を併存しない症例を耐性菌低リスク群とした。それらの症例群において、βラクタム単剤治療群とβラクタムとマクロライド併用療法群に分け、マクロライド併用による 30 日死亡への効果および、30 日死亡に対するリスク因子を評価するためにロジスティック回帰分析を行った。サブグループ解析として、起炎菌が抗緑膿菌活性のないβラクタムに感受性がある症例群、CAP/HCAP のカテゴリー区分、CRP 高低（カットオフ 15 mg/dl）、Pneumonia Severity Index による重症度（非重症：I/II/III or 重症：IV/V）に着目し、それぞれにおいてβラクタムとマクロライド併用療法の上乗せ効果について検討した。

【結果】

市中発症肺炎 1413 症例（CAP 887 例、HCAP 526 例）のうち、耐性菌低リスク群は 1183 症例で、βラクタム単剤治療群が 369 例（30 日死亡 13.8%）、マクロライド併用療法群は 225 例（30 日死亡 1.8%）であった（Figure 1）。患者背景はβラクタム単剤治療群において、高齢、基礎疾患合併症例、ADL 不良症例が多く含まれ、重症度も高かつ

た (Table 1)。非調整の単変量解析では、マクロライド併用療法群はβラクタム単剤治療群と比較して、有意に 30 日死亡、早期治療失敗、在院日数が良い結果であった (Figure 2)。Table 1 で示した因子で調整したロジスティック回帰分析では、マクロライド併用治療群で有意に 30 日死亡が減少 (調整オッズ比: 0.28, 95% 信頼区間: 0.09-0.87, p 値=0.027) していた。入院時所見のうち、PaCO₂ 50 mmHg 以上 (調整オッズ比: 4.65, 95% 信頼区間: 1.86-11.64, p 値=0.001)、白血球 4000 /mm³ 以下 (調整オッズ比: 4.30, 95% 信頼区間: 1.10-16.72, p 値=0.035)、ADL 不良 (調整オッズ比: 3.82, 95% 信頼区間: 1.86-7.81, p 値< 0.001)、Alb 3 g/dL 以下 (調整オッズ比: 3.73, 95% 信頼区間: 1.78-7.85, p 値=0.001)、ヘマトクリット 30%以下 (調整オッズ比: 3.34, 95% 信頼区間: 1.45-7.68, p 値=0.005)、年齢 80 歳以上 (調整オッズ比: 3.20, 95% 信頼区間: 1.40-7.32, p 値=0.006)、呼吸数 25 回/分以上 (調整オッズ比: 2.07, 95% 信頼区間: 1.03-4.15, p 値=0.042)、体温 36 度以下 (調整オッズ比: 3.30, 95% 信頼区間: 0.94-11.59, p 値=0.062) は、独立した 30 日死亡のリスク因子であった (Table 2)。これらの死亡リスク因子で調整したサブグループ解析では、いずれのサブグループにおいてもマクロライド併用群において 30 日死亡が少ない傾向が認められた (Table 3)。

【考察】

多施設共同前向き観察研究の事後解析の結果、市中発症肺炎の耐性菌低リスク群に対する初期抗菌治療として、βラクタムとマクロライドの併用療法は、βラクタム単剤療法と比較して 30 日予後を改善する可能性が示された。CAP と HCAP をまとめた市中発症肺炎の治療戦略に関するエビデンスは不足しているが、本検討結果は、市中発症肺炎の耐性菌低リスク群に対する治療方針として、βラクタムとマクロライドの併用療法の有効性を示唆する結果と考えられた。宿主因子のうち PaCO₂ 高値、白血球低値、ADL 不良、Alb 低値、ヘマトクリット低値、高齢、頻呼吸、低体温はそれぞれ、30 日死亡リスクを上昇させる方向に作用しており 30 日予後リスク因子であると考えられた。将来、市中発症肺炎の耐性菌低リスク群に対する抗菌薬の効果を示すための介入試験を行う場合に、これらの宿主因子は予後に対する交絡因子となり得るため、ランダム化の際の層別化やマッチングで考慮すべき因子であると考えられる。

サブグループ解析の結果からは、薬剤感受性検査結果上、抗緑膿菌活性のないβラクタムのみで適切な抗菌治療が可能である症例群においても、マクロライドを併用した場合に 30 日死亡を改善させる可能性が示され、マクロライドの抗菌活性以外の作用が予後改善につながった可能性が考えられた。肺炎カテゴリーの検討では、過去に報告のある CAP のみならず、HCAP 症例においても、耐性菌低リスク群ではβラクタムにマクロライド併用することで予後が改善する傾向が示された。

【結語】

市中発症肺炎患者の耐性菌低リスク群において、βラクタムとマクロライド併用療法は、βラクタム単剤療法と比較して 30 日予後を改善していた。本研究結果は、これ

らの患者群に初期治療としてβラクタムとマクロライド併用療法を推奨する付加的なエビデンスとなりうる。抽出された治療以外の死亡リスク因子は、将来の介入試験において予後を評価する際の交絡因子になり得るため層別化等の際に考慮すべきである。