

主論文の要旨

**Validation of the prediction rules identifying drug-resistant
pathogens in community-onset pneumonia**

〔市中発症肺炎における薬剤耐性病原体を特定する予測法の検証〕

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：橋本 直純 准教授)

小林 大介

【緒言】

本邦では肺炎は死亡原因の第3位となっており、人口の高齢化に伴い受療率も増加している。診断時に適切な初期抗菌薬治療を行い、不必要な広域抗菌薬の投与を避けることは肺炎の治療にとって重要であり、診断時に耐性菌のリスクを評価することが不可欠である。2005年に米国から health care-associated pneumonia (HCAP)の概念が提唱されたが、HCAPの基準による耐性菌の予測精度は高くなく、HCAPに基づく抗菌薬治療では、過度に広域な抗菌薬使用が増え、新たな耐性菌が生み出されているのではないかという疑念がある。このHCAPの基準よりも耐性菌リスクをより高い精度で見極めるため、各国で様々な耐性菌予測法が考案されている。我々は2013年に耐性菌のリスク因子として抗菌薬投与歴、入院歴、ADL不良、免疫抑制状態、制酸剤の使用、経腸栄養が重要であることを示し、これらの因子の累積数で肺炎診断時の耐性菌検出を予測する評価方法を提案した[the community-acquired pneumonia drug-resistant pathogen (CAP-DRP) rule]。本研究は、このCAP-DRP ruleの妥当性を検証し、他の予測法と予測精度比較することを目的に行った。

【対象および方法】

研究デザイン

名古屋大学医学部附属病院および関連病院（計4施設）における多施設共同前向き観察研究。

研究対象

2013年4月から2014年3月にかけて上記施設に入院した20歳以上の市中発生の肺炎患者。

耐性菌の定義

市中肺炎で高頻度で治療に用いられるβ-ラクタム系抗菌薬（セフトリアキソン、スルバクタム-アンピシリン）、マクロライド（アジスロマイシン、クラリスロマイシン）、呼吸器フルオロキノロン（モキシフロキサシン、レボフロキサシン、ガレノキサシン）に低感受性と判定された病原体を、CAP-DRPと定義した。各施設により提供された病原体は再培養され、薬剤感受性試験は中央研究所にて Clinical and Laboratory Standards Instituteのガイドラインに従って実施した。

主要評価項目

CAP-DRPの出現を主要評価項目とし、CAP-DRP ruleと他の予測法（Figure 1）について感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、精度、AUROC(area under the receiver operating characteristic curve)を比較した。

【結果】

解析対象となった750例のうち、721例が適格症例であった。年齢の中央値は77歳で、66.9%が男性であった。検出菌は369例（51.2%）で判明し、73例（10.1%）でCAP-DRPが同定された。CAP-DRPにはMRSA、緑膿菌、extended-spectrum β-lactamase

(ESBL)産生腸内細菌などが含まれた。CAP-DRP rule のカットオフポイントの妥当性について Youden index と特異度を考慮して検討した結果、3 点以上、または「2 点以上 + MRSA 固有リスク因子あり」が最も好ましいカットオフであった（感度 0.45、特異度 0.87、陽性適中率 0.47、陰性適中率 0.87、精度 0.79）。次に CAP-DRP rule と他の予測法について予測性能を比較した（Table 1）。他の予測法と比較して CAP-DRP rule は感度が低く、特異度が高い傾向がみられた。識別性能である AUROC は 0.73（95%信頼区間 0.66-0.79）であったが、どの予測法も AUROC が 0.8 を越えるものはみられなかった。また、CAP-DRP について non-MRSA の検出と MRSA の検出を区別して検討も行った（Table 2）。Non-MRSA については、3 点以上をカットオフとすると、感度 0.29、特異度 0.87、陽性適中率 0.15、陰性適中率 0.94、精度 0.83 であった。MRSA については、3 点以上、または「2 点以上 + MRSA 固有リスク因子あり」をカットオフとすると、感度 0.53、特異度 0.86、陽性適中率 0.38、陰性適中率 0.92、精度 0.82 であった。Shorr の MRSA スコアと比較すると、感度が低く特異性は高かった。

【考察】

耐性菌の定義はその予測方法を論じるために重要である。本研究では抗菌薬選択に役立つ定義にするために、CAP 患者で一般的に用いられる非緑膿菌活性 β -ラクタム系、マクロライド系、および呼吸器フルオロキノロン系抗菌薬に低感受性となる菌を CAP-DRP と定義した。2016 年の IDSA/ATS の肺炎ガイドラインにおいて、HCAP と CAP を市中発症肺炎ととらえ、診断時に耐性菌を予測することの重要性が述べられている。しかし、耐性菌の予測研究は不十分であるために、本研究において CAP-DRP rule を含んだ耐性菌の予測法の妥当性を評価した。

CAP-DRP rule は特異度が高く、低リスクの患者を判別することが出来た。すなわち、CAP-DRP rule は経験的な広域抗菌薬を必要としない患者を特定できる可能性がある。過去の研究では、non-CAP-DRP を起炎菌とする肺炎患者において広域抗菌薬の使用することが死亡リスクを有意に増加させることが明らかになっている。CAP-DRP rule のリスク因子が 0-1 点、または「2 点 + MRSA 固有リスク因子がない」患者では、過剰な広域抗菌薬使用を減らし、予後を改善する可能性がある。しかし、CAP-DRP rule の AUROC は 0.73 であり、他の予測法も特異度は高いが感度は低い傾向であった。このため耐性菌の予測法は、耐性菌のリスクが高い患者を識別するには適していない可能性がある。今後の臨床応用のためには、過去の耐性菌の検出歴をリスク因子に追加することや、抗菌薬耐性遺伝子の迅速診断試験結果と組み合わせることなどにより改良していく必要がある。

CAP-DRP は MRSA と non-MRSA に分けられる。これは抗菌薬の選択にとって重要であるが、多くの耐性菌予測法はこれらを区別することなく検討されている。本研究では MRSA と non-MRSA を区別して CAP-DRP rule の予測能も評価した。Non-MRSA に関しては、CAP-DRP rule の感度は他の予測法よりも低く特異度は高かった。したがって、CAP-DRP rule のリスク因子が 2 点以下の場合、抗緑膿菌活性の抗菌薬使用は控

えるべきである。MRSA に関しては、CAP-DRP rule に加えて MRSA 固有リスク因子の予測能を評価した。カットオフポイントを 4 点とした場合、特異度は最も高く (0.99)、陽性適中率は 0.73、陰性的中率は 0.89 であった。MRSA 固有リスクスコアが 3 以下の場合、または CAP-DRP rule のリスク因子が 0-1 点、CAP-DRP のリスク因子が 2 点かつ MRSA 固有リスク因子がない場合では、抗 MRSA 抗菌薬は不必要といえる。このように、適切な抗菌薬治療を行うためには、CAP-DRP を MRSA と non-MRSA とに区別することが好ましい。

耐性菌のリスク因子は、宿主（内因性）因子、環境（外因性）因子、抗菌薬選択圧の 3 つの因子から構成されており、国や地域によって多少の違いがある。したがって、耐性菌の予測法は各国のデータに基づいて作成する必要がある。別の地域で作成された予測法を適用する場合には、臨床応用の前にその地域で検証されるべきである。

【結語】

CAP-DRP を予測する方法を比較したが、その識別能力は限定的であった。しかしながら、CAP-DRP rule の特異度は最も高かった。この CAP-DRP rule を用いることで、不必要な広域抗菌薬の使用を減らし、非広域抗菌薬で治療すべき患者をより正確に特定することができる可能性が示唆された。