

平成 27 年 7 月 3 日

適切な初期抗菌治療を受けた肺炎患者における死亡リスク因子を同定 —抗菌薬以外の治療が必要な患者群を明確化し、さらなる予後改善に向けた 治療開発への手がかりを示す臨床疫学研究—

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）呼吸器内科学分野の長谷川好規（はせがわよしのり）教授、進藤有一郎（しんどうゆういちろう）高等研究院特任助教らの研究グループは、名古屋大学関連 10 施設で行われた成人肺炎患者の臨床疫学研究において、適切に初期抗菌薬が投与されていても予後不良となる患者のリスク因子を明らかにしました。

肺炎は、主要死因別死亡率第 3 位を占める重要な疾患であり、肺炎患者に対し適切に（原因微生物に感受性のある）初期抗菌薬を投与することは必要なことですが、初期抗菌治療が適切であっても、死亡に至る患者群がいることも現実です。これまでは、初期抗菌治療適切例における死亡リスク因子を明らかにした研究がありませんでした。

本研究では、579 例の初期抗菌治療適切例のうち、10.5%の患者が 30 日間で死亡に至っていたことが分かりました。診断時における死亡リスク因子は、①低アルブミン血症 (< 3.0 mg/ml)、②自力歩行困難（肺炎発症前）、③pH < 7.35、④呼吸数 \geq 30 回/分、⑤BUN 値 \geq 20 mg/ml の 5 つです。リスク因子数別の 30 日死亡割合は、0 個 : 0.8%、1 個 : 1.2%、2 個 : 16.8%、3 個 : 22.5%、4-5 個 : 43.8%でした。

本研究により、初期抗菌治療が適切であっても、診断時に 5 つのリスク因子のうち、2 個以上有する患者については死亡リスクが高いことが分かり、該当患者には、抗菌薬以外の治療も重要であることが示唆されました。今後、これらの患者には、免疫療法等の新たな肺炎治療のターゲットになる可能性があり、予後改善に向けた治療開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「The Lancet Infectious Diseases」（英国時間 7 月 3 日付の速報電子版）に掲載されました。

プレスリリース

タイトル

適切な初期抗菌治療を受けた肺炎患者における死亡リスク因子を同定

—抗菌薬以外の治療が必要な患者群を明確化し、さらなる予後改善に向けた治療開発への手がかりを示す臨床疫学研究—

ポイント

- 市中発症の成人肺炎患者では、適切に（原因微生物に感受性のある）初期抗菌薬を投与されていても 10.5%は 30 日間で死亡に至っていたことが分かった。
- 適切な初期抗菌薬投与例において、診断時における死亡リスク因子は、①低アルブミン血症 (< 3.0 mg/ml)、②自力歩行困難（肺炎発症前）、③pH < 7.35、④呼吸数 \geq 30 回/分、⑤BUN 値 \geq 20 mg/ml の 5 つであった。
- リスク因子の累積数により診断時において 30 日死亡を予測することができ、適切な初期抗菌薬が投与されていれば、リスク因子数 \leq 1 個の場合の死亡割合は 2%未満、 \geq 2 個になると 15%以上となる。
- リスク因子数が 2 個以上の場合、抗菌薬以外の補助療法が患者予後改善に重要な役割を果たすと考えられる。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）呼吸器内科学分野の長谷川好規（はせがわよしのり）教授と進藤有一郎（しんどうゆういちろう）高等研究院特任助教らの研究グループは、名古屋大学関連 10 施設で行われた成人肺炎患者の臨床疫学研究において、適切に初期抗菌薬が投与されていても予後不良となる患者のリスク因子を明らかにした。

肺炎は主要死因別死亡率第 3 位を占める重要な疾患である。肺炎患者に対し適切に（原因微生物に感受性のある）初期抗菌薬を投与することは必要なことであるが、初期抗菌治療が適切であっても死亡に至る患者群がいることも現実である。しかし、これまで初期抗菌治療適切例における死亡リスク因子を明らかにした研究はなかった。

本研究では、579 例の初期抗菌治療適切例のうち、10.5%の患者が 30 日間で死亡に至っていたことが分かった。診断時における死亡リスク因子は、①低アルブミン血症 (< 3.0 mg/ml)、②自力歩行困難（肺炎発症前）、③pH < 7.35、④呼吸数 \geq 30 回/分、⑤BUN 値 \geq 20 mg/ml の 5 つであった。リスク因子数別の 30 日死亡割合は、0 個 : 0.8%、1 個 : 1.2%、2 個 : 16.8%、3 個 : 22.5%、4–5 個 : 43.8%であった。

本研究により、初期抗菌治療が適切であっても、診断時に 5 つのリスク因子のうち 2 個以上有する患者は死亡リスクが高いことが分かり、これらの患者には抗菌薬以外の治療も重要であることが示唆された。今後、これらの患者は免疫療法等の新たな肺炎治療のターゲットになる可能性がある。

本研究成果は、英国科学誌「*The Lancet Infectious Diseases*」（英国時間 7 月 3 日付の速報電子版）に掲載された。

1. 背景

肺炎は主要死因別死亡率第3位に位置する重要な疾患である。この患者予後を改善するために適切に（原因微生物に感受性のある）初期抗菌薬を投与することは必要なことであるが、初期抗菌治療が適切であっても死亡に至る患者群がいることも現実である。しかし、これまで初期抗菌治療適切例における死亡リスク因子を明らかにした研究はなかった。もしこのリスク因子が明確になれば、臨床医は抗菌治療以外の治療も重要である患者群を同定でき、そして、免疫療法などの新たな治療法のターゲットとなる患者群をみつけることができるかもしれない。

そこで、本研究は初期抗菌治療適切例における死亡リスクを明らかにし、抗菌治療以外の補助療法が必要となり得る患者群を同定するために実施された。

2. 研究成果

参加10施設において市中発症の成人肺炎患者がスクリーニングされ、診断時の培養検査にて後日原因菌と薬剤感受性が判明した747例が解析対象となった。このうち、原因微生物が使用抗菌薬に感受性を示した「適切な」初期抗菌薬投与例は579例、原因微生物が耐性を示した「不適切な」初期抗菌薬投与例は168例であった。この初期抗菌治療適切、不適切群における30日死亡割合はそれぞれ10.5%と17.3%であった（参考図1）。

初期抗菌治療適切群における診断時の死亡リスク因子は、①低アルブミン血症(<3.0 mg/ml)、②自力歩行困難（肺炎発症前）、③pH<7.35、④呼吸数 \geq 30回/分、⑤BUN値 \geq 20 mg/mlの5つであった。これらのリスク因子のオッズ比は2.2–3.4と近似していたため、リスク因子の累積数により診断時において30日死亡を予測することができると考えられた。適切な初期抗菌薬が投与された場合におけるリスク因子累積数別の30日死亡割合は、0個：0.8%、1個1.2%、2個：16.8%、3個：22.5%、4–5個：43.8%であった。サブ解析では、耐性菌の有無、使用抗菌薬の種類も評価され、非耐性菌検出例において過剰に広域抗菌薬が使用されていた場合には死亡リスクが高まることも明らかになった。

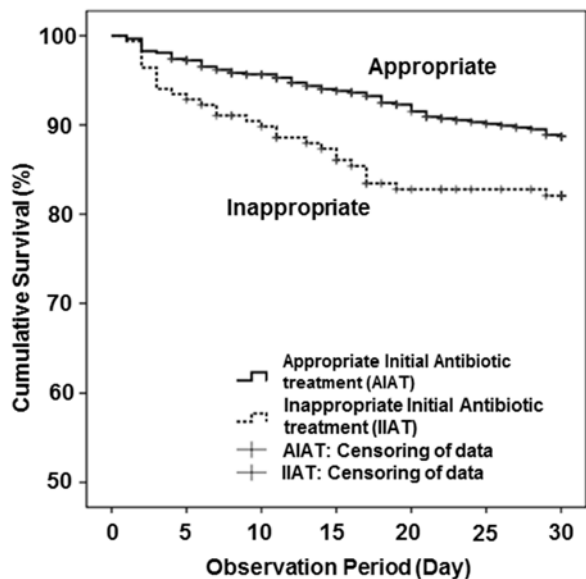
3. 今後の展開

本研究は、初期抗菌薬が適切であっても肺炎患者が死亡してしまうリスク因子を明らかにした最初の臨床研究である。本研究では5つの死亡リスク因子が同定され、これらの累積数により診断時における死亡予測が可能であることが示唆された。リスク因子数2個以上の患者は抗菌治療が適切であっても死亡するリスクがあり、これらの患者には抗菌薬以外の補助療法が重要な役割を果たすと考えられる。また、さらなる予後改善に向けて、免疫療法などに代表される新たな治療戦略構築を目指す際には、これらリスク因子を2個以上有する患者が調査対象となるべきであることも示唆された（参考図2）。

4. 発表雑誌：

Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Goto Y, Fukui Y, Iwaki M, Okumura J, Yamaguchi I, Yagi T, Tanikawa Y, Sugino Y, Shindoh J, Ogasawara T, Nomura F, Saka H, Yamamoto M, Taniguchi H, Suzuki R, Saito H, Kawamura T, and Hasegawa Y, on behalf of the Central Japan Lung Study Group. Risk Factors for 30-Day Mortality in Patients with Pneumonia Who Receive Appropriate Initial Antibiotics: An Observational Cohort Study. *Lancet Infect Dis* 2015; July 3, 2015 .

参考図 1：初期抗菌薬適切例、不適切例における 30 日生存

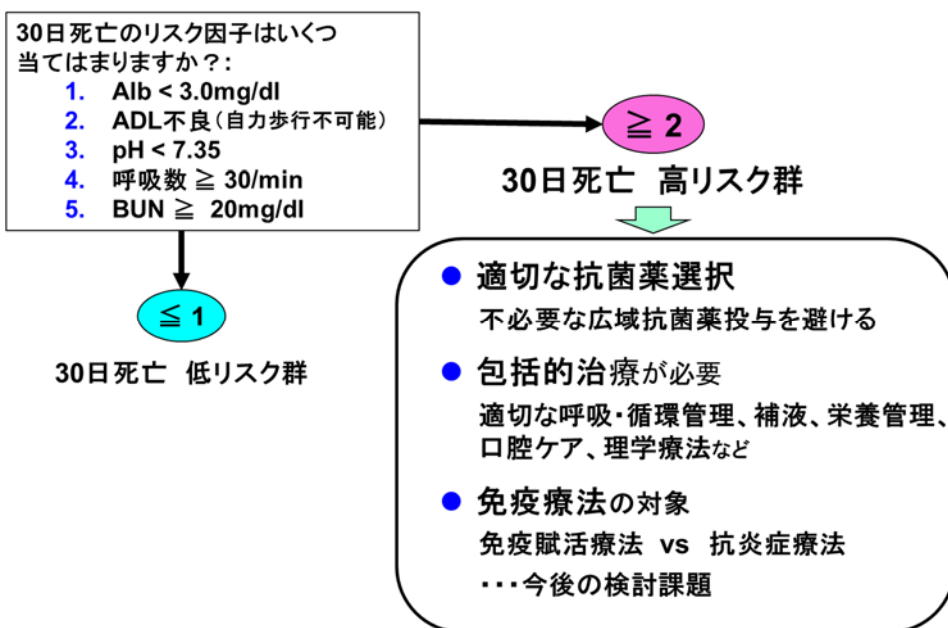


| No. at Risk | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| AIAT | 579 | 574 | 569 | 564 | 559 | 554 | 549 |
| IIAT | 168 | 163 | 158 | 153 | 148 | 143 | 138 |

初期抗菌薬不適切例（点線）では、診断後 3 日間で生存曲線が急速に下降する。一方、初期抗菌薬適切例（実線）では、曲線は緩やかに下降し、30 日間で 10.5% (61/579)が死亡に至っていた。

参考図 2：さらなる予後改善に向けた肺炎治療ストラテジー（案）

初期抗菌薬が適切（原因微生物が感受性を示す）であっても、リスク因子 2 個以上を有する患者は死亡リスクがあり、これらの例には、抗菌薬以外の補助療法が重要である。これらの患者群は今後の免疫療法などの新たな治療法開発におけるよい対象となり得る。



English ver.