

博士論文

超重症肺炎における肺炎ガイドラインによる推奨治療と  
在院中の短期死亡率の検討

坂本 幸世

論文タイトル

超重症肺炎における肺炎ガイドラインによる推奨治療と在院中の短期死亡率の  
検討

所属

医学系研究科 内科学専攻 呼吸器内科学

指導教員名

長瀬隆英

申請者名

坂本幸世

目次	
要旨 .....	5
序文 .....	6
方法 .....	25
1) 研究デザイン .....	25
2) 対象症例 .....	25
3) 抗菌薬 .....	25
4) アウトカム .....	26
5) 評価項目 .....	27
6) 統計解析 .....	27
結果 .....	29
1) 患者背景 .....	29
2) 使用抗菌薬 .....	34
3) 死亡率 .....	36
4) 患者背景を調整した7日死亡とガイドライン推奨抗菌薬治療 .....	36
考察 .....	39
結論 .....	44

謝辭.....46

参考文献.....47

## 要旨

成人市中肺炎は罹患率、死亡率共に高い疾患である。本研究では、入院時に人工呼吸管理を必要とした超重症肺炎患者におけるガイドライン推奨抗菌薬治療が7日死亡率に関連するかを明らかにすることを目的とした。

分析対象となった患者数は3,719人であり、全体での7日死亡率は29.5%であった。単変量解析にて高い7日死亡率と関連していたのは高齢、意識障害、低収縮期血圧、悪性腫瘍もしくは免疫不全状態にあること、C-reactive protein が20 mg/dl 以上、もしくは胸部X線単純写真において2/3以上の陰影があることであった。これらの因子を調整した多変量解析にて、ガイドライン推奨抗菌薬治療は低い7日死亡率と関連していた。

## 序文

市中肺炎は高い罹患率及び死亡率を認める重要な疾患である。罹患率に関してはアメリカにおける年間罹患率は成人 10,000 人あたり 25 人との報告があり[1]、年齢別では、フィンランドにて 15 歳から 59 歳では 1,000 人あたり 6.0 人、60 歳から 74 歳では 15.4 人、75 歳以上では 34.2 人と報告されている[2]。死亡率に関しては、肺炎を含む下気道感染症によって 2012 年に世界中で約 310 万人が死亡しており死亡原因 4 位と発表されている[3]。

日本においては、年間罹患率は 1 万人あたり 169 人と報告されている[5]。2014 年には約 12 万人が肺炎を原因として死亡した。この人数は死亡総数の 9.4% を占めており、肺炎は死亡原因第 3 位である[6]。これまでの推移としては、肺炎による死亡者数は 1947 年以降低下傾向であったが、1973 年以降は上昇傾向に転じ 2011 年に脳卒中による死亡数を超えてからは第 3 位で経過している[7]。2013 年における肺炎による死亡率（人口 10 万対）では、日本は 97.3 だが、諸外国の数値を見るとアメリカ 16.9、イギリス 45.8、ドイツ 24.7、韓国 21.4 であり、日本の肺炎による死亡率は際立って高いといえる[8]。

ただし年齢調整死亡率（人口 10 万対）の推移をみると、男性の場合 49.3（1975 年）、46.0（2010 年）とやや低下がみられ、女性の場合 30.0（1975 年）、18.9（2010 年）と大きく低下している[9,10]。よって肺炎による死亡数の増加は高齢化の影

響が疑われ、2014年における年齢別の肺炎による死亡数をみると、60~69歳は5,272人でありこの年代の死因の3.70%に留まるが、70~79歳は18,966人であり6.98%、80~89歳は54,474人であり11.6%を占める[7]。死因順位としては80歳代以降から死因第3位となることを考えても、高齢であるほど死因における肺炎の割合は上昇し、特に80歳代以降で肺炎が多くなっていることがわかる[7]。

以上より、日本は高齢化の影響を受けて肺炎による死亡数が多くなっていると推察される。今後も高齢化は進むものと考えられており、肺炎に関する研究は今後さらに重要性が高まると考えられる。

また、肺炎の原因となる菌の耐性化が進んでいることも、肺炎の治療に関する研究が重要視される理由の一つである。市中肺炎の原因微生物として一番頻度の高い肺炎球菌も近年ペニシリンをはじめとする様々な薬剤に対する耐性菌が検出され、注目されている[11]。ペニシリン耐性肺炎球菌とは $\beta$ -ラクタム系薬に対し耐性を持つ菌を指し、世界的に増加し問題とされてきた[11]。近年はやや減少傾向にあるとの報告もある[12]ものの、日本では肺炎球菌の約半数以上がペニシリン耐性、もしくは低感受性との報告がある[13]。加えて、マクロライド耐性を同時に持つことも多いとされる[14]。

他には、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant Staphylococcus

aureus、MRSA) は、従来は院内感染や日和見感染症として問題とされてきたが、近年市中型 MRSA が注目を集めている[15]。市中型 MRSA は特に危険因子のない若年者に見られ皮膚や軟部組織に感染するとされるが、市中肺炎の原因にもなり、市中型 MRSA による市中肺炎は重症例が多く死亡率が高い (29%) との報告がある[16]。日本における罹患率についてはまだ情報が少なく、今後も注意する必要がある。

このような状況の中で、よりよい肺炎治療を目指し米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA), 米国胸部学会 (American Thoracic Society, ATS), 英国胸部学会 (British Thoracic Society, BTS), 日本呼吸器学会 (Japanese Respiratory Society, JRS) といった感染症、呼吸器に関する多くの学会が肺炎の治療に関するガイドラインを発行している (現在は IDSA、ATS は共同でガイドラインを作成している) [17-19]。これらのガイドラインは、市中肺炎の患者の肺炎重症度を死亡リスクによって分類し、その分類によって治療に適した場所の選定 (外来、一般病棟入院、ICU (Intensive Care Unit) 入院)、初期の経験的抗菌薬治療としてはどの薬剤を推奨するかなどの指針が記載されている。

肺炎治療において、早期からの治療介入により死亡率を減少させることは非常に重要である。早期からの治療介入には、エビデンスに基づいた経験的抗菌



薬が各ガイドラインにあげられている。中でも、重症な肺炎、特に入院時より挿管・人工呼吸を要するような症例は、非常に死亡率が高いため、適切な初期治療が極めて重要であると考えられる。

ガイドライン推奨抗菌薬治療と予後の関連性についてはこれまでにいくつか報告がある。多くが IDSA/ATS ガイドライン推奨治療に関する後ろ向きコホート研究であり、有意な関連を認めなかった報告も見られるものの、予後の改善に関与するとの報告が多い。

一般病棟に入院した肺炎患者を対象に在院死亡率との関連を見た研究では、在院死亡率は 10.0% でありガイドライン推奨治療群と在院死亡率とに有意な関連は見られなかったとの報告がある一方で、在院死亡率は 5.8%、ガイドライン推奨治療群と在院死亡率が低いことに有意な関連を認めたとの報告がある[20, 21]。また、ICU に入院した肺炎患者を対象とした研究では在院死亡率 19% でありガイドライン推奨治療群と在院死亡率が低いこととの関連が報告され、ICU 入院患者を対象とした前向き多施設研究においては、ICU 在室中の死亡との関連が報告されている[22, 23]。

30 日死亡率をアウトカムとした研究に関しては、4 施設で行われた前向き研究が報告されており 30 日死亡率は 8.2%、ガイドライン推奨治療群と 30 日死亡率が低いこととの関連が報告されている。他、より短期の予後としては入院 48

時間後の死亡率が低いこととも関与しているとの報告もある。

IDSA/ATS ガイドラインのように広く使用されるガイドライン以外にも、オランダのガイドラインや BTS ガイドラインを基にした病院群独自のガイドラインなどがそれぞれの国や地域で発行、使用されており、それらのガイドライン推奨治療と予後との関連の研究が見られる[24, 25]。しかし、人工呼吸管理を要する超重症肺炎におけるガイドライン推奨治療と予後に関しては、調べる限りこれまで検証されていない。

日本の臨床現場においては、日本独自のガイドラインとして JRS ガイドラインが有名だが、IDSA/ATS ガイドラインも広く知られ使用されている。これは、ATS ガイドラインは 1993 年、IDSA ガイドラインは 1998 年に作成され、JRS ガイドラインはやや遅れて 2007 年に作成されたことが影響していると考える。

よって、本研究においては、IDSA/ATS ガイドラインもしくは JRS ガイドライン推奨抗菌薬治療を「ガイドライン推奨抗菌薬治療」と定義し、特に重症である挿管・人工呼吸を要した肺炎において、日本でのガイドライン推奨抗菌薬治療と予後との関連の有無を明らかにすることを本研究の目的とする。

次に、ガイドラインの内容を概説する。IDSA/ATS ガイドラインでは重症度判定に PSI(Pneumonia Severity Index)もしくは CURB-65(Confusion-Urea-Respiratory

rate-Blood pressure-age  $\geq 65$  years)を用いることを勧めており、その重症度によって入院が必要かを判断する。まず、PSIの各項目を付表1に示し、各合計点の30日死亡率、推奨される治療の場を付表2に示す[17, 26]。なお、PSIとはPORT studyによって作成された点数化の方法であり、PORT studyとは1997年にカナダで発表された市中肺炎患者を対象とした疫学研究で、点数に比例して死亡率が上昇することを示したものである[17]。CURB-65の項目及び各合計点の30日死亡率、推奨される治療の場を付表3、4に示す[27]。CURB-65はPSIが発表された後に作成された。PSIは20もの項目を評価する必要があり多忙な臨床現場では実際に使用することが難しかったことから、CURB-65は5項目のみで構成されている。IDSA/ATSガイドラインでは、CURB-65の方が使用しやすく、かつPSIに比べ死亡率の傾向より重症度を反映した構成と考えられることから、PSIよりもCURB-65を推奨している[17]。

付表 1 PSI

項目	点数	
年齢	男性	年齢
	女性	年齢-10
ナーシングホーム居住者	10	
併存症	悪性腫瘍	30
	肝疾患	20
	うっ血性心疾患	10
	脳血管疾患	10
	腎疾患	10
身体診察	意識障害	20
	呼吸数 $\geq 30$ 回/分	20
	収縮期血圧 $< 90$ mmHg	20
	体温 $< 35$ 度もしくは $\geq 40$ 度	15
	脈拍 $\geq 125$ 回/分	10
検査所見	動脈血 pH $< 7.35$	30
	BUN $\geq 30$ mg/dL	20
	ナトリウム $< 130$ mmol/L	20
	血糖 $\geq 250$ mg/dL	10
	ヘマトクリット $< 30\%$	10
	PaO <sub>2</sub> $< 60$ mmHg もしくは SpO <sub>2</sub> $< 90\%$	10
	胸水	10

BUN, blood urea nitrogen; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of arterial oxygen; SpO<sub>2</sub>, oxygen saturation measured by pulse oximetry

出典 : Mandell LA, et al. *Clin. Infect. Dis.* 2007

付表2 PSIと死亡率、推奨される治療の場

分類 (class)	30 日死亡率	外来/入院
I (点数なし)	0.1%	外来
II (≤70)	0.6%	外来
III (71-90)	0.9%	観察もしくは短期入院
IV (91-130)	9.3%	入院
V (>130)	27%	入院

出典：Fine MJ, et al. *N Engl J Med.* 1997

付表3 CURB-65

項目		点数
Confusion – 意識障害	新たな意識障害	1
Urea - 脱水	BUN > 19 mg/dL	1
Respiratory rate - 呼吸数	≥ 30 回/分	1
Blood pressure - 血圧	収縮期血圧 < 90 mmHg もしくは拡張期血圧 ≤ 60 mmHg	1
年齢	≥ 65 歳	1

BUN, blood urea nitrogen

出典：Lim WS, et al. *Thorax* 2003

付表 4 CURB-65 と死亡率、推奨される治療の場

CURB-65 スコア	30 日死亡率 (%)	外来/入院
0	0.7	外来
1	2.1	外来
2	9.2	入院 (一般病棟)
3	14.5	入院 (ICU)
4	40	入院 (ICU)
5	57	入院 (ICU)

ICU, Intensive Care Unit

出典 : Lim WS, et al. *Thorax* 2003

入院が推奨される患者の中で、CURB-65 にて 3 点以上の場合には ICU 入院を検討する必要がある。また、それ以外にも基準が示されているおり、大基準のうち一つ以上、もしくは小基準のうち 4 項目以上を満たす場合にも ICU 入院が推奨されている (付表 5)。この基準が IDSA/ATS ガイドラインにおける特に重症な肺炎の定義と考えられる。

付表 5 ICU 入院を検討する肺炎

大基準	人工呼吸管理
	昇圧薬を必要とする敗血症性ショック
小基準	呼吸数 $\geq 30$ 回/分
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
	多葉性の陰影
	意識障害
	$\text{BUN} \geq 20 \text{ mg/dL}$
	白血球数 $< 4000 \text{ cells/mm}^3$
	血小板数 $< 100,000 \text{ cells/mm}^3$
	深部体温 $< 36$ 度
	大量輸液を必要とする低血圧

$\text{PaO}_2$ , partial pressure of arterial oxygen;  $\text{FiO}_2$ , fraction of inspiratory oxygen; BUN, blood urea nitrogen

出典 : Mandell LA, et al. *Clin. Infect. Dis.* 2007

経験的抗菌薬治療については、外来管理か、一般病棟への入院か、ICU への入院かの 3 つに分類し、緑膿菌もしくは MRSA 感染疑いの有無も加え、それぞれに推奨する治療を挙げている。入院患者について付表 6 に示す。

付表 6 IDSA/ATS 推奨経験的抗菌薬治療（入院）

分類	推奨抗菌薬
一般病棟	レスピラトリーキノロン系薬  β-ラクタム系薬+マクロライド系薬
ICU	β-ラクタム系薬（セフォタキシム、セフトリアキソン、 アンピシリンスルバクタム）  +  アジスロマイシンもしくはキノロン系薬
緑膿菌疑い	抗緑膿菌 β-ラクタム系薬（ピペラシリンタゾバクタム、 セフェピム、イミペネム、メロペネム）  +  シプロフロキサシン、レボフロキサシン、  アミノグリコシドとアジスロマイシン、  アミノグリコシドとレスピラトリーキノロン系
MRSA 疑い	+バンコマイシンもしくはリネゾリド

出典：Mandell LA, et al. *Clin. Infect. Dis.* 2007



本邦の JRS ガイドラインでは、重症度判定に関しては独自の点数化システム A-DROP (Age-Dehydration-Respiratory failure-Orientation disturbance-blood Pressure) を作成し使用している。PSI はスコアの計算が煩雑であることから、A-DROP は CURB-65 を参考に日本の状況に合わせて作成された[19]。ただし年齢については日本の平均寿命が他国に比べて高いことと男女差から男性 70 歳、女性 75 歳に引き上げ、呼吸に関しては呼吸数を測定する習慣に乏しく経皮酸素飽和度測定器が普及していることから SpO2 を採用している。A-DROP の項目及び各合計点の 30 日死亡率、推奨される治療の場を付表 7、8 に示す[28]。

付表 7 A-DROP

項目		点数
Age - 年齢	男性 ≥ 70 歳、女性 ≥ 75 歳	1
Dehydration - 脱水	BUN ≥ 21 mg/dL、または脱水あり	1
Respiratory - 呼吸	SpO2 ≤ 90% (PaO2 ≤ 60 Torr)	1
Orientation - 意識状態	意識障害あり	1
Pressure - 血圧	収縮期血圧 ≤ 90 mmHg	1

出典：日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会編． 成人市中肺炎診療ガイドライン 2007

付表 8 A-DROP と死亡率、推奨される治療の場

点数	重症度	30 日死亡率 (%)	外来/入院
0	軽症	0	外来
1-2	中等症	3.1	外来または入院
3	重症	9.9	入院 (一般病棟)
4-5	超重症	19.6	入院 (ICU)

出典 : Kohno S, et al. *Intern Med.* 2011

抗菌薬選択に関しては A-DROP の点数によって分類されている (付表 9)。

IDSA/ATS ガイドラインとの大きな違いとしては、ICU での治療が検討される肺炎 (A-DROP4-5 点) 以外では疑われる病原体によって推奨される抗菌薬が異なり、細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を必要としている点である。

付表9 JRS ガイドラインによる推奨抗菌薬（入院）

点数	推奨抗菌薬
1-3	細菌性肺炎 基礎疾患がない場合、若年成人
	βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン薬
	ピペラシリン
	65 歳以上、あるいは軽症基礎疾患
	上記に加えセフェム系薬
	慢性の呼吸器疾患がある場合
	上記に加えカルバペネム系薬、ニューキノロン系薬
非定型肺炎	マクロライド系薬
	テトラサイクリン系薬
	ニューキノロン系薬
4-5	ICU 肺炎 下記 1 群、2 群抗菌薬から併用
	1 群
	カルバペネム系薬
	第 3-4 世代セフェム系薬＋クリンダマイシン
	モノバクタム系薬＋クリンダマイシン
	グリコペプチド系薬＋アミノグリコシド系薬
	2 群
	マクロライド系薬
	テトラサイクリン系薬
	ニューキノロン系薬

出典：日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会編，成人市中肺炎診療ガイドライン 2007

以上のように、各ガイドラインにおいて重症度判定の方法に違いはみられるものの、JRS ガイドラインにおいて超重症肺炎に分類される患者、特に人工呼吸管理を要した患者の場合、IDSA/ATS ガイドラインにおいても付表 5 から判断すると ICU 肺炎に分類される。

そのガイドライン推奨抗菌薬治療は、JRS、IDSA/ATS 共に抗菌薬の併用が推奨されている。併用方法としてはβ-ラクタム系薬にマクロライド系、キノロン系、テトラサイクリン系を加える形が基本であり、抗緑膿菌作用、抗嫌気性菌作用を期待するかで違いがみられる。

前述のように従来 of 肺炎ガイドライン順守による死亡率の検討は、在院死亡率もしくは在院 30 日死亡で検討されている報告が多いが、肺炎の治療は起病菌が判明後に適切な抗菌薬に切り替えることが推奨されており、在院死亡や在院 30 日での死亡については、入院早期の初期治療の重要性が反映されていない可能性もあると考えられる。したがって、特に超重症肺炎における初期治療の重要性は更に短期での検討が必要と考えた。

IDSA/ATS ガイドラインでは 3-7 日後に初期治療の効果判定を行うことが推奨され、JRS ガイドラインでも 2 日後と 7 日以内に評価するよう推奨されていることと[17,19]や、ICU 入院肺炎患者において、臨床的に安定するまでの期間の中央値は 8 日、入院期間の中間値は 11-12 日との報告があること[22]なども鑑みて、本

研究では在院7日死亡率を用いることとした。

なお、これまでも重症肺炎の予後評価に7日死亡率を用いた研究が存在し、また肺炎を含めた菌血症の予後を7日死亡率で評価した研究も報告されている[29-31]。本研究も肺炎の中で特に重症な症例を対象としており、入院早期の感染コントロールの成否を主たる評価項目とする場合には7日死亡率をアウトカムに用いることは妥当であると考えた。

本邦における入院診療に関わる診療報酬制度において、2003年から Diagnosis Procedure Combination (DPC) を用いた制度が導入された。

DPC とは個々の患者の傷病名、提供される手術、処置などの診療行為の組み合わせにより分類された診断群分類である。DPC 毎に設定される診療報酬の一日当たりの包括評価制度は、DPC/PDPS (Diagnosis Procedure Combination / per-diem payment system) と呼ばれる[32]。この制度を導入している病院を DPC 対象病院という。DPC 対象病院は平成 28 年 4 月 1 日見込みで 1,667 病院・約 49 万床となり、全一般病床の約 55% を占めるに至っている[33]。厚生労働科学研究 DPC データ調査研究班 (伏見班) は、このうち約 1000 施設から個別に同意を得て DPC データの提供を受け、DPC データベースを構築している。

DPC データは、DPC 対象病院で実施され電子的に記録された入院診療の詳細デ

ータである。病院属性（施設、診療科）、データ属性（データ識別番号、性別、年齢）、入退院情報（救急搬送、退院時転帰、在院日数等）、診断情報（傷病名（主傷病名、入院時併存症名等）、手術情報（術式、麻酔）診療情報（身長、体重、入退院時意識状態、入退院時日常生活動作、Hugh-Jones 分類、肺炎重症度、がん病期分類等）といったデータに加え、レセプト（診療報酬明細書）から、薬剤、特定保険医療材料の名称、使用日、使用量、検査・処置の実施、医療費といった診療行為に関するデータも含む。なお、傷病名は疾病及び関連保健問題の国際統計分類第 10 版:International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) コード及び日本語にて記録されている。

DPC データベース研究の利点は、標本数が多いこと、単一施設でなく本邦をカバーする様々な地域の複数施設からのデータであるということ、入院時情報や退院時転帰、入院日数などが正確に把握できること、投与された薬剤、実施された処置、手術、入院医療費に関わる正確な情報が得られること、入院前からの併存疾患と入院中に発症した疾患の把握が可能であることである。本研究では超重症肺炎患者の治療内容、短期死亡率の把握が必要であるため適したデータソースであると考えた。限界としては、非 DPC 病院のデータは含まれておらず、本邦の医療を完全に反映したデータではないこと、長期生存の追跡（5 年

生存率など)は困難であること、病名は記入した医師の判断によるものであり診断の正確性(診断基準)が確保できないこと、生活歴・家族歴や入院中の検査データなどの臨床情報の欠如があげられる。ただし、肺炎の場合はA-DROPの各項目に当てはまるか否かを記入することが必要とされており、肺炎の重症度に関連する臨床情報は得ることができるため、本研究には適していると考えられる。肺炎の情報としてはこのほか、JRSの発行している成人院内肺炎診療ガイドラインにおける院内肺炎の重症度分類に用いられている項目(悪性腫瘍もしくは免疫不全状態の有無、CRP $\geq$ 20mg/mLもしくは胸部X線写真における陰影のひろがりが一側肺の2/3以上か)も含まれている[34]。

以上の経緯より、肺炎による死亡率は世界的に高く、特に日本では肺炎による死亡数が増加傾向にあり、肺炎研究の重要度はますます高まっている。多くの学会で肺炎治療に関するガイドラインが発表されており、日本でもJRS、IDSA/ATSなどのガイドラインがよく知られているが、ガイドライン推奨抗菌薬治療の効果については検証不十分と考えられる。

そこで本研究ではDPCデータベースを用いて、日本における挿管・人工呼吸を要する超重症肺炎患者において、ガイドライン推奨抗菌薬治療(JRSもしくはIDSA/ATSガイドラインにおいて推奨される抗菌薬)の短期死亡率への影響の有

無を明らかにすることを目的とした。



## 方法

### 1) 研究デザイン

後ろ向き観察研究

### 2) 対象症例

2012年4月から2014年3月の間に、20歳以上で肺炎を入院契機病名として入院したと登録された患者をDPCデータベースから抽出した。その中で肺炎重症度分類A-DROPスコア4点もしくは5点であり、かつ入院日から入院翌日から人工呼吸管理を行われた患者を解析対象とした。また、抗菌薬治療の影響について分析するため、抗菌薬投与を受ける前に死亡した可能性が高いと考え入院時に心臓マッサージもしくは除細動を受けた患者は除外した。

本研究は、東京大学倫理委員会の承認を得て行われた。(No.3501)

### 2) 抗菌薬

JRSガイドラインでは、A-DROPスコア4点もしくは5点の超重症肺炎患者に対しては前述のように1群抗菌薬と2群抗菌薬を組み合わせた治療を推奨している。IDSA/ATSガイドラインにおいても抗菌薬の組み合わせによる治療が推奨されているが、JRSで推奨される組み合わせとはやや異なる。本研究では、両ガイドラインのうちいずれかの組み合わせを投与している治療全てをガイドライン

推奨抗菌薬治療と定義した。また、JRS ガイドライン発行時には日本においてペラシリン・タゾバクタムは未発売であったが、2008年の発売後に日本呼吸器学会が発行した成人院内肺炎ガイドライン、医療・介護関連肺炎診療ガイドラインにおいては、それぞれの重症度分類において最も重症に分類される肺炎に対し1群抗菌薬と同様の扱いとされている[34, 35]。かつ、スペクトラムの点でも緑膿菌、嫌気性菌をカバーしており[36]、ガイドライン推奨抗菌薬の一つ（1群抗菌薬相当）として扱うこととした。さらに、第4世代セフェム系薬は第3世代セフェム系薬のスペクトラムよりも広く[36]、第4世代セフェム系薬+アジスロマイシン、キノロン系薬はJRS ガイドライン、IDSA/ATS ガイドライン推奨抗菌薬を共に扱う際にはガイドライン推奨治療に含めることが妥当であると考え、含めることとした。

### 3) アウトカム

7日死亡率をアウトカムとした。

また、先行研究と比較するため在院死亡率も算出した。在院死亡率とは、入院中に死亡した患者数の割合を指す。

#### 4) 評価項目

入院時の年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、Barthel index [37]、A-DROP スコアとその各項目 (BUN  $\geq$ 21 mg/mL もしくは脱水の有無、意識障害の有無、収縮期血圧 90mmHg 以下か)、悪性腫瘍もしくは免疫不全状態の有無、CRP  $\geq$ 20mg/mL もしくは胸部 X 線写真における陰影のひろがりが一側肺の 2/3 以上か、ガイドライン推奨抗菌薬治療の有無、糖質コルチコイド使用の有無、病院の種類 (特定機能病院か) を評価項目とした。

年齢は 70 歳未満、70 歳から 79 歳、80 歳から 89 歳、90 歳以上の 4 群に分類し、BMI は 18.5kg/m<sup>2</sup> 未満、18.5 から 25.0kg/m<sup>2</sup> 未満、25.0 から 30.0 kg/m<sup>2</sup> 未満、30 kg/m<sup>2</sup> 以上の 4 群に分類した。Barthel index は 0、5 から 45、50 から 100 の 3 群に分類した。

#### 5) 統計解析

各評価項目と 7 日死亡率の比較にはカイ二乗検定を行った。ガイドライン推奨抗菌薬治療と 7 日死亡率の関連に関しては、患者背景因子を調整するため多変量ロジスティック回帰分析を行った。

多変量ロジスティック回帰分析に投入する項目としては、カイ二乗検定において死亡率と有意な関連が認められた項目のみではなく、臨床的及び先行研究か

ら関連が考えられる項目（年齢、肺炎重症度 A-DROP 及び各項目、悪性腫瘍もしくは免疫不全状態の有無、CRP  $\geq 20\text{mg/mL}$  もしくは胸部 X 線写真における陰影のひろがりが一側肺の 2/3 以上か）、日本の年齢調整死亡率から関与が疑われる項目（年齢、性別）は含める方針とした[10, 28, 34, 38]。なお、多変量ロジスティック回帰分析に投入する項目間の多重共線性については VIF (variance inflation factor) を求め、10 未満であることを確認した。

P 値 0.05 未満を統計的に有意とし、解析は SPSS version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)を用いて行った。

## 結果

### 1) 患者背景

2012年4月から2014年3月の間に肺炎を原因として入院した患者は1,035,819人であり、その中で適格基準を満たした3,719人が人工呼吸管理を必要とした超重症肺炎として解析対象となった。これら超重症肺炎患者の背景、及び各項目の患者群と7日死亡率との関連を表1に示す。

平均年齢は80.4歳(標準偏差; standard deviation [SD]: 9.3)、男性の割合は66.9%、BMIは20.0 kg/m<sup>2</sup> (SD: 4.3)であり、A-DROPスコアは64.7%の患者が4点、35.3%の患者が5点であった。経験的抗菌薬治療については、22.5%の患者でガイドライン推奨抗菌薬治療が行われていた。

カイ二乗検定にて7日死亡率と統計学的に有意な関連がみられた項目は年齢、BMI、Barthel index、A-DROPスコア、意識障害、低収縮期血圧、悪性腫瘍もしくは免疫不全状態、CRP $\geq$ 20mg/mLもしくは胸部X線写真における陰影のひろがりが一側肺の2/3以上、病院の種類(特定機能病院)、ガイドライン推奨抗菌薬治療の有無、糖質コルチコイド使用の有無であった。

なお、在院死亡率と統計学的に有意な関連がみられた項目も7日死亡率と関連がみられた項目と同様だった(表2)。

表 1 人工呼吸管理を要した超重症肺炎患者の背景と 7 日死亡 (単変量解析)

	患者数 n (%)	生存数 n	7 日死亡数 n (%)	P 値
性別				0.136
男性	2,488 (66.9)	1,774	714 (28.6)	
女性	1,231 (33.1)	848	383 (31.1)	
年齢 (歳)				<0.001
≥ 90	473 (12.7)	264	209 (44.2)	
80–89	1,764 (47.4)	1,252	512 (29.0)	
70–79	1,143 (30.7)	868	275 (24.1)	
< 70	339 (9.1)	238	101 (29.8)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				<0.001
< 18.5	1,138 (30.6)	828	310 (27.2)	
18.5–25	1,401 (37.7)	1,062	339 (24.2)	
25–30.0	231 (6.2)	185	46 (20.0)	
> 30.0	64 (1.7)	50	14 (21.9)	
データ欠測	885 (23.8)	497	388 (43.8)	
Barthel index				0.004
50–100	345 (9.3)	267	78 (22.6)	
5–45	365 (9.8)	267	98 (26.8)	
0	2,308 (62.1)	1,585	723 (31.3)	
データ欠測	701 (18.8)	503	198 (28.2)	
A-DROP スコア				<0.001
4	2,408 (64.7)	1,832	576 (28.2)	
5	1,311 (35.3)	790	521 (39.7)	
BUN ≥ 21 mg/mL もしくは脱水				0.509
あり	3,579 (96.2)	2,527	1,052 (29.4)	
なし	140 (3.8)	95	45 (32.1)	
意識障害				<0.001
あり	3,394 (91.3)	2,395	1,029 (30.1)	
なし	325 (8.7)	257	68 (20.9)	
収縮期血圧 (mmHg)				<0.001
≤ 90	2,243 (60.3)	1,463	780 (34.8)	
> 90	1,476 (39.7)	1,159	317 (21.5)	

悪性腫瘍もしくは免疫不全状態				<0.001
あり	379 (10.2)	236	143 (37.7)	
なし	1,542 (41.5)	1,132	410 (26.6)	
データ欠測	1,798 (48.3)	1,254	544 (30.3)	
CRP $\geq$ 20 mg/mL もしくは胸部 X 線写真における陰影のひろがりが一側肺の 2/3 以上				<0.001
あり	1,204 (32.4)	812	392 (32.6)	
なし	768 (20.7)	589	179 (23.3)	
データ欠測	1,747 (47.0)	1,221	526 (30.1)	
病院の種類				<0.001
特定機能病院	529 (14.2)	422	107 (20.2)	
特定機能病院以外	3,190 (85.8)	2,200	990 (31.0)	
ガイドライン推奨抗菌薬治療				<0.001
あり	836 (22.5)	638	198 (23.7)	
なし	2,883 (77.5)	1,984	899 (31.2)	
糖質コルチコイド使用				0.009
あり	1,058 (28.4)	779	279 (26.4)	
なし	2,661 (71.6)	1,843	818 (30.7)	

BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein.

表 2 人工呼吸管理を要した超重症肺炎患者の背景と在院死亡 (単変量解析)

	患者数 n (%)	生存数 n	在院死亡数 n (%)	P 値
性別				0.944
男性	2,488 (66.9)	1,128	1360 (54.7)	
女性	1,231 (33.1)	560	671 (54.5)	
年齢 (歳)				<0.001
≥ 90	473 (12.7)	147	326 (68.9)	
80-89	1,764 (47.4)	784	980 (55.6)	
70-79	1,143 (30.7)	592	551 (48.2)	
< 70	339 (9.1)	165	174 (51.3)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				<0.001
< 18.5	1,138 (30.6)	515	623 (54.7)	
18.5-25	1,401 (37.7)	702	699 (49.9)	
25-30.0	231 (6.2)	140	91 (39.3)	
> 30.0	64 (1.7)	41	23 (35.9)	
データ欠測	885 (23.8)	290	595 (67.2)	
Barthel index				<0.001
50-100	345 (9.3)	194	151 (43.8)	
5-45	365 (9.8)	187	178 (48.8)	
0	2,308 (62.1)	978	1330 (57.6)	
データ欠測	701 (18.8)	329	372 (53.1)	
A-DROP スコア				<0.001
4	2,408 (64.7)	1,251	1,157 (48.0)	
5	1,311 (35.3)	437	874 (66.7)	
BUN ≥ 21 mg/mL もしくは脱水				0.148
あり	3,579 (96.2)	1,631	1,948 (54.4)	
なし	140 (3.8)	57	83 (59.3)	
意識障害				0.001
あり	3,394 (91.3)	1,514	1,880 (55.4)	
なし	325 (8.7)	174	151 (46.5)	
収縮期血圧 (mmHg)				<0.001
≤ 90	2,243 (60.3)	884	1,359 (34.8)	
> 90	1,476 (39.7)	804	672 (21.5)	



悪性腫瘍もしくは免疫不全状態				<0.001
あり	379 (10.2)	145	234 (61.7)	
なし	1,542 (41.5)	752	790 (51.2)	
データ欠測	1,798 (48.3)	1,688	1,007 (56.0)	
CRP $\geq$ 20 mg/mL もしくは胸部 X 線写真における陰影のひろがりが一側肺の 2/3 以上				<0.001
あり	1,204 (32.4)	506	698 (58.0)	
なし	768 (20.7)	411	357 (46.5)	
データ欠測	1,747 (47.0)	771	976 (55.9)	
病院の種類				<0.001
特定機能病院	529 (14.2)	305	224 (42.3)	
特定機能病院以外	3,190 (85.8)	1,383	1,807 (56.6)	
ガイドライン推奨抗菌薬治療				<0.001
あり	836 (22.5)	425	411 (49.2)	
なし	2,883 (77.5)	1,263	1,620 (56.2)	
糖質コルチコイド使用				0.003
あり	1,058 (28.4)	519	539 (26.4)	
なし	2,661 (71.6)	1,169	1,492 (30.7)	

BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein.

## 2) 使用抗菌薬

JRS、IDSA/ATS ガイドラインにおいて推奨されている抗菌薬について、実際に使用されていた延べ人数を調査した結果を表 3 に示す。JRS ガイドラインにおける 1 群抗菌薬を使用した人数は 2,053 人 (67.4%)、2 群抗菌薬を使用した人数は 975 人 (26.2%)、それ以外の抗菌薬を使用した人数は 1,321 人 (35.5%) であった。

JRS ガイドラインに準拠した抗菌薬治療は 387 人、IDSA/ATS ガイドラインに準拠した抗菌薬治療は 208 人であった(ピペラシリン・タゾバクタム+2 群抗菌薬、第 4 世代セフェム系薬+アジスロマイシン、キノロン系薬を除く)。

2300 人が抗菌薬を単剤で使用しており、1048 人で 2 剤を併用していた。カルバペネム系薬を単剤で使用した患者が最も多く 632 人であり、アンピシリン・スルバクタム単剤使用 557 人、ピペラシリン・タゾバクタム単剤使用 424 人、第 3 世代セフェム系薬単剤使用 404 人と続いた。2 剤以上併用した中で一番多かったのはカルバペネム系薬+ニューキノロン系薬の 167 人であった。

表 3 使用抗菌薬

	患者数 n (%)
1 群抗菌薬*	
カルバペネム系薬	1232 (33.1)
第 3 もしくは第 4 世代セフェム系薬	925 (24.9)
モノバクタム系薬	1 (0.03)
クリンダマイシン	163 (4.38)
グリコペプチド系薬	144 (3.87)
アミノグリコシド系薬	43 (1.16)
2 群抗菌薬*	
ニューキノロン系薬	488 (13.1)
テトラサイクリン系薬	176 (4.73)
マクロライド系薬	311 (8.36)
その他	
β-ラクタマーゼ阻害剤配合 β-ラクタム系薬	1067 (28.7)
その他	254 (6.82)

\* 日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインによる分類  
重複使用あり

### 3) 死亡率

7日死亡率は29.5% (1,097人)であった。また、在院死亡率は54.6% (2,031人)であった。

### 4) 患者背景を調整した7日死亡とガイドライン推奨抗菌薬治療

7日死亡に関する多変量解析の結果を表14に示す。7日死亡率が高いことは、高齢であること、意識障害が認められること、収縮期血圧が低いこと、悪性腫瘍もしくは免疫不全状態であること、CRP $\geq$ 20mg/mLもしくは胸部X線写真における陰影のひろがりが一側肺の2/3以上であること、特定機能病院ではないことと関連しており、これらを調整した結果、ガイドライン推奨抗菌薬治療は7日死亡率が低いことと有意に関連していた（オッズ比 0.78; 95%信頼区間 0.65–0.95;  $P = 0.013$ ）。

なお、在院死亡率に関しても7日死亡率と同様に患者背景を調整しガイドライン推奨抗菌薬治療との関連を解析したところ、在院死亡率に関しては有意な関連が見られなかった。

表 4 7日死亡率に関する多変量ロジスティック回帰分析 (n=3,719)

		オッズ比	95%信頼区間	P 値
ガイドライン推奨抗菌薬治療	Yes	0.78	0.65–0.95	0.013
性別 (女性)		0.95	0.81–1.11	0.491
年齢 (歳)	≥90	2.63	1.90–3.64	<0.001
	80–89	1.45	1.20–1.92	0.009
	70–79	1.15	0.86–1.54	0.342
	≤69	Reference		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<18.5	1.08	0.89–1.30	0.444
	18.5–25.0	Reference		
	25.0–30.0	0.80	0.56–1.14	0.218
	≥30.0	1.20	0.59–2.04	0.774
	データ欠測	2.26	1.87–2.73	<0.001
Barthel index	50–100	0.80	0.60–1.06	0.115
	5–45	0.90	0.69–1.17	0.420
	0	Reference		
	データ欠測	0.87	0.72–1.06	0.180
BUN ≥ 21 mg/mL もしくは脱水		1.30	0.88–1.90	0.187
意識障害		2.20	1.63–2.97	<0.001
収縮期血圧 ≤ 90 mm Hg		2.25	1.89–2.66	<0.001
悪性腫瘍もしくは免疫不全状態	No	Reference		
	Yes	1.70	1.32–2.19	<0.001
	データ欠測	1.18	0.75–1.86	0.468
CRP ≥ 20 mg/mL もしくは胸部 X 線写真における陰影のひろがりが一側肺の 2/3 以上	No	Reference		
	Yes	1.53	1.23–1.90	<0.001
	データ欠測	1.18	0.73–1.90	0.498
特定機能病院		0.57	0.45–0.72	<0.001
糖質コルチコイド使用		0.89	0.75–1.06	0.193

BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein.

表 5 在院死亡率に関する多変量ロジスティック回帰分析 (n=3,719)

		オッズ比	95%信頼区間	P 値
ガイドライン推奨抗菌薬治療	Yes	0.89	0.75–1.05	0.176
性別 (女性)		0.83	0.71–0.96	0.014
年齢 (歳)	≥90	3.15	2.29–4.33	<0.001
	80–89	1.84	1.42–2.39	<0.001
	70–79	1.39	1.06–1.81	0.015
	≤69	Reference		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<18.5	1.13	0.96–1.33	0.148
	18.5–25.0	Reference		
	25.0–30.0	0.65	0.49–0.88	0.005
	≥30.0	0.73	0.42–1.25	0.245
	データ欠測	1.90	1.58–2.28	<0.001
Barthel index	50–100	0.69	0.54–0.87	0.002
	5–45	0.74	0.59–0.94	0.013
	0	Reference		
	データ欠測	0.85	0.71–1.01	0.067
BUN ≥ 21 mg/mL もしくは脱水		1.26	0.87–1.81	0.224
意識障害		1.98	1.53–2.56	<0.001
収縮期血圧 ≤ 90 mm Hg		2.21	1.89–2.59	<0.001
悪性腫瘍もしくは免疫不全状態	No	Reference		
	Yes	1.55	1.21–1.98	<0.001
	データ欠測	1.14	0.74–1.77	0.550
CRP ≥ 20 mg/mL もしくは胸部 X 線写真における陰影のひろがりが一側肺の 2/3 以上	No	Reference		
	Yes	1.54	1.27–1.88	<0.001
	データ欠測	1.28	0.81–2.03	0.286
特定機能病院		0.56	0.46–0.68	<0.001
糖質コルチコイド使用		0.89	0.76–1.04	0.143

BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein.

## 考察

本研究では、DPC データベースを用いて人工呼吸管理を必要とした超重症肺炎患者における JRS もしくは IDSA/ATS ガイドラインの推奨する抗菌薬治療と 7 日死亡率との関連について分析し、患者背景を調整した上で、ガイドラインに準じた経験的抗菌薬治療は 7 日死亡率に關与することを示した。

超重症肺炎は予後が悪いことで知られ、これまでの研究では ICU に入室した重症肺炎患者の在院死亡率は 18～37%と報告されている[39-41]。本研究における院内死亡率は 54.6%でありこれまでの報告よりも高い数値となっているが、これは本研究では人工呼吸管理を必要とした超重症肺炎患者を対象としたために先行研究に比べさらに重症な患者群であったためと推察される。

本研究では 7 日死亡率をプライマリーアウトカムとした。超重症肺炎の初期における経験的治療の短期的効果を評価することが本研究の目的であるため、7 日死亡率が最も適したアウトカムであると考えた。本研究においてガイドライン推奨抗菌薬治療と在院死亡率では有意な関連が見られなかった理由としては抗菌薬の変更が影響を与えた可能性を考えるが、今回のデータベース研究では抗菌薬変更の理由（病状の悪化、起炎菌の判明、アレルギーなど）を正確に把握出来ないため評価が難しく、前向き研究などによる更なる検討が必要である。

人工呼吸管理を必要とする超重症肺炎の患者に対しては、多くのガイドラインで複数の抗菌薬による治療が推奨されている[17-19]。しかし、人工呼吸管理を要する超重症肺炎患者の死亡率がガイドラインに準じた治療をおこなうことと関連するか否かはこれまで十分に検討されてこなかった。調べる限りでは本研究は超重症肺炎患者において JRS、IDSA/ATS ガイドラインに準じた治療と 7 日死亡率が低いこととが関連していることを明らかにした最初の研究である。

人工呼吸管理を要した肺炎の原因菌は、頻度の高い順に *Streptococcus pneumoniae* (22.6%)、*Legionella pneumophila* (15.1%)、*Haemophilus influenza* (7.5%)、*Pseudomonas aeruginosa* (6.6%) との報告がある[42]。*Legionella pneumophila* と *Pseudomonas aeruginosa* は特に死亡率の高い原因菌であり、ガイドライン推奨経験的治療はこれらをカバーしていることも、ガイドラインに準じた治療と 7 日死亡率が低いこととが関連している理由の一つと考えられる。

重症肺炎患者において、ICU 在室中の死亡率が高いことと高齢であること、免疫不全状態であること、抗菌薬治療の開始が遅れたこととが関連しているとの報告がある[17, 32, 33]。本研究では A-DROP と CURB-65 を構成する項目(年齢、低収縮期血圧、意識障害)に加え、悪性腫瘍もしくは免疫不全状態であること、CRP  $\geq 20$  mg/mL もしくは胸部 X 線写真における陰影のひろがりが一側肺の 2/3 以上であることは 7 日死亡率が高いことと関連していることを示した。これら 2



項目は院内肺炎において死亡率が高いことと関連していると報告され[43]、JRSが作成した院内肺炎のガイドラインにおいて肺炎重症度規定因子とされている[34]。本研究では、これらが人工呼吸管理を必要とする超重症肺炎においても重症度を測る重要な因子であることを示した。

肺炎における糖質コルチコイド投与と死亡率との関連の有無については多くの先行研究があるものの、まだ結論は付いていない。重症肺炎を対象とした解析のみを見ても、メタ解析により死亡率と関連があるとの結果、関連はないとの結果の両方が報告されている[44, 45]。これらのメタ解析には30日死亡率、60日死亡率、在院死亡率などをアウトカムとした結果が含まれ、また、死亡率以外ではICU在室期間の短縮、臨床的な病状安定までの期間の短縮などとの関連も見られている。しかし7日死亡率をアウトカムとした研究は調べる限り存在せず、本研究では重症肺炎における入院当初からのステロイド投与が初期治療に与える効果は有意と認められなかった。ただし本研究では副作用の有無やステロイド投与が影響を与える可能性のある疾患の併発の有無についてのデータを含まないため、今後更なる検討が必要である。

実際に使用された抗菌薬はカルバペネム系が最も多く、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合 $\beta$ -ラクタム系薬、第3もしくは第4世代セフェム系薬が続いた。ガイドラインにて推奨されている抗菌薬併用による治療が行われている患者は4分の1

弱に留まった。これまでの研究でも、肺炎治療においてガイドライン推奨抗菌薬が使用される割合は10～28%程度と報告されている[46-48]。今回、人工呼吸管理を要する肺炎にはガイドライン推奨抗菌薬治療が初期治療として有効であることが明らかとなったが、何故推奨治療が行われなかったか、ガイドライン準拠を促すにはどうしていけばよいか検討する必要がある。先行研究において、ガイドラインに準拠した抗菌薬治療を行わない理由としては時間不足や重症度判定の複雑さ、患者個人に合わせた治療を行いたいという医療者の願い、ガイドライン推奨治療に対する疑いなどが挙げられており、日本における肺炎治療においても類似した状況と推察され調査することが望ましいと考える[47, 49]。

また、この中でガイドライン推奨治療に対する疑いについては、ガイドライン推奨治療と予後との関連におけるエビデンス不足が一因であると考えられ、本研究はエビデンスの構築において重要な役割を担うと思われる。なお、ガイドライン推奨抗菌薬治療が行われる割合を上昇させる試みとしては、教育介入と毎月のフィードバックを行ったところ効果を認めたとの報告がある[47, 48]。今後重症肺炎の予後をより改善していくために、ガイドライン推奨抗菌薬を使用した症例の割合や予後などを調査し一定期間ごとに開示することでエビデンスの集積と教育とを進める、などといった方法は効果があるのではないかと考える。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、DPC データベースは起炎菌に関するデータを含んでおらず、投与された抗菌薬が個々の患者に対し効果の見込まれる適切な選択であったかを確認できない。ただし、本研究は実臨床においてガイドラインに準拠した治療を行うことが効果的であるかを検討することを目的としている。実際には培養検査などで起炎菌を特定できる前に抗菌薬を使用することが多いと考えられ、本研究は臨床の現場に則した状況といえる。また、2つ目の限界は、DPC データベースは抗菌薬を投与するまでの時間に関するデータを含まない点である。これまでには、入院から4時間以内に最初の抗菌薬投与を行った場合、遅く投与した場合を比べ死亡率が低いと報告されている[50, 51]。本研究では抗菌薬投与時間を特定出来ないため、死亡率の危険因子である可能性があるが検討、調整は出来ていない。第3に、本研究は後ろ向き観察研究であり、第1、第2の限界として記述した未測定因子があることに加え、DPC 対象病院以外は解析対象としていない。

## 結論

本研究は、人工呼吸管理を必要とする超重症肺炎患者において、**JRS** 及び **IDSA/ATS** ガイドラインにて推奨されている初期経験的抗菌薬治療は7日死亡率が低いことと関連することを示した。人工呼吸管理を必要とする超重症肺炎患者においては、ガイドラインを遵守した経験的抗菌薬治療が望ましいと考える。

本研究は下記に掲載された。

Guidelines-concordant empiric antimicrobial therapy and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation.

Respir Investig. 2017 Jan;55(1):39-44.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212534516301058>

DOI 10.1016/j.resinv.2016.08.006

## 謝辞

今回の研究を遂行する機会及び御指導、御鞭撻を賜りました東京大学呼吸器内科長瀬隆英教授に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり御指導を頂いた東京大学呼吸器内科山内康宏先生、城大祐先生、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学康永秀生先生に深く感謝致します。

## 引用文献

- [1] Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 373: 415–27. 2015
- [2] C. Jokinen, L. Heiskanen, H. Juvonen, S. Kallinen, K. Karkola, M. Korppi, S. Kurki, P-R. Rönberg, A. Seppä, S. Soimakallio, M. Stén, S. Tanska, A. Tarkiainen, H. Tukiainen, K. Pyörälä and P. H. Mäkelä. Incidence of Community-Acquired Pneumonia in the Population of Four Municipalities in Eastern Finland. *Am J Epidemiol.* 137: 977-88. 1993
- [3] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE,

Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E,



Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venkatasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 380: 2095-128. 2012

[4] World Health Organization, Fact sheet N°310. Updated May 2014: The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. (2016年10月06日)

[5] Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N, Abe M, Aoshima M, Ariyoshi K; Adult Pneumonia Study Group-Japan. The Burden and Etiology of Community-Onset Pneumonia in the Aging Japanese Population: A Multicenter Prospective Study. *PLoS One*. 30. 2015

[6] 厚生労働省. 平成27年(2015)人口動態統計第5表 ([http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/dl/09\\_h5.pdf](http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/dl/09_h5.pdf)) (2016年10月06日)

[7] 厚生労働省. 平成 28 年我が国の人口動態 (平成 26 年までの動向)

(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>) (2016 年 10 月 06 日)

[8] World Health Organization. Health statistics and information systems - WHO

Mortality Database [http://www.who.int/healthinfo/mortality\\_data/en/](http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/) (2016 年 10 月

06 日)

[9] 厚生労働省 都道府県別にみた死亡の状況 —平成 12 年都道府県別年齢調

整死亡率— 4. 各死因による死因の状況 (都道府県別)

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/other/00sibou/4.html> (2016 年 10 月 06

日)

[10] 厚生労働省. 都道府県別にみた死亡の状況 —平成 22 年都道府県別年齢調

整死亡率— (業務・加工統計) 4. 主な死因の都道府県別年齢調整死亡率の年次

比較 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/other/10sibou/dl/04.pdf> (2016

年 10 月 06 日)

[11] Appelbaum, PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An

overview. *Clin Infect Dis.* 15: 77-83. 1992.

[12] Waterer GW, Buckingham SC, Kessler LA, Quasney MW, Wunderink RG.

Decreasing b-lactam resistance in *Pneumococci* from the Memphis region: analysis of

2,152 isolates from 1996 to 2001. *Chest.* 124: 519-25. 2003

- [13] Qin L, Watanabe H, Yoshimine H, Guio H, Watanabe K, Kawakami K, Iwagaki A, Nagai H, Goto H, Kuriyama T, Fukuchi Y, Matsushima T, Kudoh S, Shimada K, Matsumoto K, Nagatake T, Mizota T, Oishi K. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia and molecular analysis of multidrug-resistant serotype 19F and 23F strains in Japan. *Epidemiol Infect.* 134: 1188-94. 2006
- [14] Felmingham D, Washington J. Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens--findings of the Alexander Project 1992-1996. *J Chemother.* 11: 5-21. 1999
- [15] Defres S, Marwick C, Nathwani D. MRSA as a cause of lung infection including airway infection, community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 34: 1470-6. 2009
- [16] Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 46: 378-85. 2008
- [17] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of

Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin. Infect. Dis.* 44: S27–S72. 2007

[18] Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 64: iii1–55. 2009

[19] 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会編. 成人市中肺炎診療ガイドライン 2007

[20] McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med.* 169: 1525-31. 2009

[21] Asadi L, Eurich DT, Gamble JM, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Impact of guideline-concordant antibiotics and macrolide/ $\beta$ -lactam combinations in 3203 patients hospitalized with pneumonia: prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 19: 257-64. 2013

[22] Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, Restrepo MI, Yu Y, Oramasionwu CU, Ruiz JL, Burgess DS. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther.* 32:

293–9. 2010

[23] Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, Jimenez J, de la Torre MV, Sirvent JM, Almirall J, Doblaz A, Badía JR, García F, Mendia A, Jordá R, Bobillo F, Vallés J, Broch MJ, Carrasco N, Herranz MA, Rello J; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin. Infect. Dis.* 41: 1709–16. 2005

[24] Huijts SM, van Werkhoven CH, Boersma WG, Buijs J, Buunk G, Compaijen CJ, van Elde LJ, Gisolf JE, van der Kam R, Kluytmans JA, Kuipers BA, Mager JJ, Oppedijk B, Palmen F, Prins JM, van Reemst B, Silbermann MH, van Tiel FH, van der Wall E, van der Werf TS, Bonten MJ. Guideline adherence for empirical treatment of pneumonia and patient outcome. Treating pneumonia in the Netherlands. *Neth J Med.* 71: 502-7. 2013

[25] Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Mandal P, Hill AT. Safety and efficacy of CURB65-guided antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 66: 416-23. 2011

[26] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM,

- Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 336: 243-50. 1997
- [27] Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58:377-82. 2003
- [28] Kohno S, Seki M, Watanabe A; CAP Study Group. Evaluation of an assessment system for the JRS 2005: A-DROP for the management of CAP in adults. *Intern Med.* 50: 1183-91. 2011
- [29] Uematsu H, Kunisawa S, Yamashita K, Fushimi K, Imanaka Y. Impact of weekend admission on in-hospital mortality in severe community-acquired pneumonia patients in Japan. *Respirology.* 21: 905-10. 2016
- [30] Bader MS. Staphylococcus aureus bacteremia in older adults: predictors of 7-day mortality and infection with a methicillin-resistant strain. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 27: 1219-25. 2006
- [31] Suárez C, Peña C, Gavalda L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection. *Int J Infect Dis.* 14 Suppl 3:e73-8. 2010

[32] 平成 22 年度第 7 回診療報酬調査専門組織・D P C 評価分科会, “D P C 制度における基本的な考え方について”

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000uytu-att/2r9852000000uyyr.pdf>

(2016 年 10 月 10 日)

[33] 厚生労働省保険局医療課, “平成 28 年度診療報酬改定の概要 (DPC 制度関連部分)

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000115023.pdf>

(2016 年 10 月 10 日)

[34] 日本呼吸器学会 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編. 成人院内肺炎診療ガイドライン 2008

[35] 日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会. 医療・介護関連肺炎ガイドライン 2011

[36] David NG, Henry FC, George ME, Michael SS, Andrew TP. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2016. Antimicrobial Therapy. 2016

[37] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md. State Med. J.* 14: 61-5. 1965

[38] Johnson CS, Frei CR, Metersky ML, Anzueto AR, Mortensen EM. Non-invasive mechanical ventilation and mortality in elderly immunocompromised patients

- hospitalized with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 14: 7. 2014
- [39] Valencia M, Badia JR, Cavalcanti M, Ferrer M, Agustí C, Angrill J, García E, Mensa J, Niederman MS, Torres A. Pneumonia severity index class V patients with community-acquired pneumonia: characteristics, outcomes, and value of severity scores. *Chest.* 132: 515–22. 2007
- [40] Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, Fine MJ, Singer DE, Kapoor WN. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and valuation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am. J Respir Crit Care Med.* 166: 717–23. 2002
- [41] Cavallazzi R, Wiemken T, Arnold FW, Luna CM, Bordon J, Kelley R, Feldman C, Chalmers JD, Torres A, Ramirez J. Outcomes in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Respir Med.* 109: 743–50. 2015
- [42] Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, Valles J. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest.* 123: 174–80. 2003
- [43] Seki M, Watanabe A, Mikasa K, Kadota J, Kohno S. Revision of the severity rating and classification of hospital-acquired pneumonia in the Japanese Respiratory Society guidelines. *Respirology.* 13: 880–5. 2008



- [44] Horita N, Otsuka T, Haranaga S, Namkoong H, Miki M, Miyashita N, Higa F, Takahashi H, Yoshida M, Kohno S, Kaneko T. Adjunctive Systemic Corticosteroids for Hospitalized Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Meta-Analysis 2015 Update. *Sci Rep.* 5. 2015
- [45] Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, Zhang SG, Wang LX, Kan QC. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 149:209-19. 2016
- [46] Maxwell D, McIntosh KA, Pulver LK, Easton KL. Empiric management of community-acquired pneumonia in Australian emergency departments. *Med J Aust.* 183: 520-4. 2005
- [47] Almatar M, Peterson GM, Thompson A, McKenzie D, Anderson T, Zaidi ST. Clinical Pathway and Monthly Feedback Improve Adherence to Antibiotic Guideline Recommendations for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One.* 11. 2016
- [48] Halpape K, Sulz L, Schuster B, Taylor R. Audit and Feedback-Focused approach to Evidence-based Care in Treating patients with pneumonia in hospital (AFFECT Study). *Can J Hosp Pharm.* 67: 17-27. 2014
- [49] Livorsi D, Comer AR, Matthias MS, Perencevich EN, Bair MJ. Barriers to guideline-concordant antibiotic use among inpatient physicians: A case vignette

qualitative study. *J Hosp Med.* 11: 174-80. 2016

[50] Daniel P, Rodrigo C, Mckeever TM, Woodhead M, Welham S, Lim WS; the British Thoracic Society. Time to first antibiotic and mortality in adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a matched-propensity analysis. *Thorax.* 71: 568-70.

2016

[51] Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 164: 637–44. 2004