

## ●原 著

## 外来市中肺炎治療における炎症性マーカーについて

古橋 一樹<sup>a</sup> 藤澤 朋幸<sup>a</sup> 早川 啓史<sup>b</sup> 横村 光司<sup>c</sup>  
 豊嶋 幹生<sup>d</sup> 安田 和雅<sup>e</sup> 菅沼 秀基<sup>f</sup> 白井 敏博<sup>g</sup>  
 山田 孝<sup>h</sup> 増田 昌文<sup>i</sup> 千田 金吾<sup>a</sup>

要旨：外来治療可能な市中肺炎には、治療でいったん改善しても短期間に再び呼吸器感染症を発症する例を経験するが予測は難しい。また炎症性マーカーは、特異性が低いとされる一方、重症度や抗菌薬中止の判定に有用との報告もある。今回、外来市中肺炎の治療判定指標として炎症性マーカーの有用性を検討した。対象は浜松医科大学関連病院の外来市中肺炎患者 66 例。モキシフロキサシン (moxifloxacin) 400 mg/日を投与し、初日、3~4 日後、7 日後に WBC, CRP, SAA, PCT を測定した。治療効果の有効 63 例 (95.5%) 中、治療終了 28 日後に治癒と判定した例は 58 例 (87.9%)、再び呼吸器感染症を発症し再治療した例は 5 例 (7.6%) であった。その 2 群間で各測定日の平均値に差はなかったが、CRP と SAA は治療開始から 7 日後の変化率に有意差を認めた。以上より外来市中肺炎治療 7 日後の CRP, SAA の変化率は、再治療を予測する指標となる可能性が示唆された。

キーワード：市中肺炎, C-反応性蛋白, 血清アミロイド A 蛋白, プロカルシトニン, 変化率

Community-acquired pneumonia, C-reactive protein, Serum amyloid A protein, Procalcitonin, Change rate

## 緒 言

肺炎は罹患率および死亡率が高く、高齢化とともに今後ますます増加が予想される疾患である。現在、有効性の高い抗菌薬の登場や社会経済的情勢から、軽・中等症の市中肺炎に対して外来治療が推奨されている。このような状況のもと、日本呼吸器学会は肺炎治療に対するガイドラインを作成し、2000 年 3 月に「成人市中肺炎診療の基本的考え方」を、2005 年その改訂版である「成人市中肺炎診療ガイドライン」を公表した<sup>1)</sup>。同ガイドラインにおいて、細菌性肺炎疑いの慢性呼吸器疾患合併

例や非定型肺炎疑いの高齢者等の市中肺炎に対する外来治療薬として、レスピラトリーキノロンが選択肢の一つとして推奨されている。

外来治療可能な市中肺炎には、治療でいったん改善が得られても短期間に再び呼吸器感染症を発症する症例を時に経験するが、その予測は難しい。特に外来治療の対象となる軽症・中等症の市中肺炎では治療効果判定に定まったものがなく、臨床研究等のエンドポイントとして患者への質問表やイベント改善までの期間が挙げられているものの、今後はさらなる工夫が必要であるとされている<sup>2)</sup>。また抗菌薬効果判定の指標として実地臨床では炎症性マーカーである CRP が用いられているが、市中肺炎の重症度や治療効果判定に有用という報告<sup>3)4)</sup>がみられる一方で、診断検査として特異性が低く抗菌薬処方迅速な指標とすることは推奨できないとの報告もある<sup>5)</sup>。このほかに、急性期反応のバイオマーカーとして血清アミロイド A 蛋白 (SAA) やプロカルシトニン (PCT) がある。SAA は CRP と同じく IL-6 などの炎症性サイトカインで産生される急性期蛋白であり、CRP と強く相関を認め、CRP よりも早期に高値を示し変動レベルが高く、詳細な観察が可能であると報告されている<sup>6)</sup>。PCT は細菌感染症で特異的に上昇するカルシトニンの前駆体であり、CRP と比較して反応時間は早く半減期は長いという特徴をもつ<sup>7)</sup>。市中肺炎における検討では、

連絡先：古橋 一樹

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

<sup>a</sup> 浜松医科大学呼吸器内科

<sup>b</sup> 国立病院機構天竜病院呼吸器科

<sup>c</sup> 聖隷三方原病院呼吸器内科

<sup>d</sup> 浜松労災病院呼吸器内科

<sup>e</sup> 磐田市立総合病院呼吸器内科

<sup>f</sup> 市立島田市民病院呼吸器内科

<sup>g</sup> 静岡県立総合病院呼吸器内科

<sup>h</sup> 静岡市立静岡病院呼吸器内科

<sup>i</sup> 静岡市立清水病院呼吸器内科

(E-mail: furuhashik@mac.com)

(Received 27 Oct 2011/Accepted 11 Jan 2012)

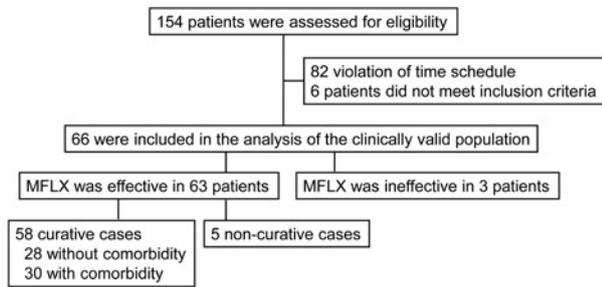


Fig. 1 Study profile.

PCTを指標とすることで抗菌薬の使用量を有意に減らすことができたとの報告がある<sup>8)</sup>。しかし、いずれの報告も外来市中肺炎を対象とした検討は少なく、また炎症性マーカーが外来市中肺炎の治療効果判定や再治療を必要とする症例を予測できるかについての報告も少ない。以上から、我々は外来市中肺炎について炎症性マーカーを測定し、外来診療において再治療を行う症例を予測する指標としての有用性を検討した。

### 研究対象および方法

2007年10月から2009年9月までに、浜松医科大学および関連施設13病院の呼吸器科外来を受診した、外来治療可能な成人市中肺炎患者（非定型肺炎も含む）154例を連続登録した。経口レスピラトリーキノロンであるモキシフロキサシン（moxifloxacin：MFLX）1回400mgを1日1回経口投与し、可能な限り投与初日、投与開始3～4日後、7日後に評価を行い、治療目標が達成された場合には投与を終了した（最長14日間投与）。炎症性マーカーの評価については、そのなかでも投与初日、投与開始の3～4日後、7日後に評価可能であった症例とし、解析対象例は最終的に計66例となった（Fig. 1）。肺炎の診断基準は、

- ①体温 37℃以上、WBC 9,000/μl以上、CRP 0.5mg/dl以上
- ②咳嗽の増加、膿性痰、呼吸困難、頻呼吸、胸痛、悪寒、胸部ラ音
- ③胸部X線で新たな浸潤影

の項目について、①で1つ以上、②で1つ以上と③の項目を満たすものとした。

除外基準は、先行投与薬剤で点滴抗菌薬、経口キノロン系抗菌薬あるいはアジスロマイシン（azithromycin：AZM）が使用されている場合、誤嚥性肺炎、初診時で入院が必要と判断された肺炎、レスピラトリーキノロン投与が禁忌である患者とした。また治療期間中の新たなステロイドあるいは免疫抑制薬の追加使用例、治療開始後に特発性器質化肺炎や非結核性抗酸菌症などの診断に至った最終診断の異なった症例も除外した。

なお、本臨床研究の実施に先立ち、患者または代諾者に対して臨床研究の目的および方法、予期される効果および危険性などについて、説明文書を手渡して十分説明したうえで、治療開始前に本臨床研究への参加について患者または代諾者の自由意志による同意を文書により得た。

#### 1. 評価項目

対象症例における、患者背景、MFLX投与7日後における有効性、副作用・安全性、検出菌を評価した。MFLX投与7日後に有効あるいは無効の判定を行い、有効例については抗菌薬投与を終了した日から28日後に治癒判定を行い、「治癒例」と「治癒せず例」に分類した。それぞれの患者背景、MFLX投与初日と3～4日後と7日後の各炎症性マーカー（WBC、CRP、SAA、PCT）の推移と変化率（詳細は後述）を比較した。

MFLX投与7日後における「有効」の定義として、以下の効果判定基準の4項目中3項目を満たした場合を「有効」と判断し、それ以外を「無効」とした。

- ①解熱（37℃以下）
- ②WBCの正常化（9,000/μl以下）
- ③CRPの最高値の30%以下への低下
- ④胸部X線浸潤影の明らかな改善

有効例において、抗菌薬投与終了から28日後における治癒判定を行い、抗菌薬投与終了時に症状・所見が消失あるいは改善し、かつ抗菌薬投与終了後からの28日間再発・再燃がなく、抗菌薬による再治療が不要であった症例を「治癒」とし、それ以外を「治癒せず」とした。再治療の判断基準として、抗菌薬投与終了後から28日以内に、下記2項目のうちそれぞれ1項目以上を再び認めたものとした。

- ①体温 37℃以上、WBC 9,000/μl以上、CRP 0.5mg/dl以上
- ②咳嗽の増加、膿性痰、呼吸困難、頻呼吸、胸痛、悪寒、胸部ラ音

患者背景については、性別、年齢、基礎疾患・合併症、MFLX投与開始前の抗菌薬治療歴（薬剤名、投与方法、1日投与量、投与期間）などについて調査した。

細菌学的検査については、MFLX初回投与前に喀痰、尿、血液を採取し、各種細菌の分離同定、血清学的診断、抗原検出を実施した。Mycoplasmaはゼラチン凝集法（PA法）の単一血清で320倍以上またはペア血清で4倍以上の上昇を示したもの、イムノカードマイコプラズマIgM抗体（EIA法）で陽性のものを検出例とした。ChlamydomphilaはヒタザイムRC.ニューモニエ（ELISA法）によりIgG抗体およびIgA抗体の単一血清でID 3.0以上またはペア血清でID 1.35以上の上昇を示したものを検出例とした。Legionellaは尿中抗原検出キット Binax

Table 1 Patient characteristics

| Baseline characteristics                      | Study population<br>(n=66) |
|---|----------------------------|
| Sex, M/F                                      | 43/23                      |
| Age (years, mean ± SD)                        | 59.2 ± 18.1                |
| ≥ 65 years [No. (%)]                          | 33 (50.0%)                 |
| Comorbidity [No. (%)]                         | 36 (54.5%)                 |
| Respiratory disorder                          |                            |
| COPD  | 10 (15.2%)                 |
| Bronchial asthma                              | 6 (9.1%)                   |
| Old tuberculosis                              | 4 (6.1%)                   |
| NTM   | 2 (3.0%)                   |
| Bronchiectasis                                | 2 (3.0%)                   |
| IPF   | 1 (1.5%)                   |
| Diabetes mellitus                             | 5 (7.6%)                   |
| Cardiac disorder                              | 4 (6.1%)                   |
| Cerebrovascular disease                       | 3 (4.5%)                   |
| Neoplasm                                      | 2 (3.0%)                   |
| Liver disease                                 | 1 (1.5%)                   |
| Clinical symptoms [No. (%)]                   |                            |
| Fever (>37°C)                                 | 54 (81.8%)                 |
| Cough   | 56 (84.8%)                 |
| Purulent or mucoid sputum                     | 33 (50.0%)                 |
| Dyspnea                                       | 12 (18.2%)                 |
| Rigors and chills                             | 6 (9.1%)                   |
| Pleuritic chest pain                          | 8 (12.1%)                  |
| Laboratory findings (mean ± SD)               |                            |
| WBC (/μl)                                     | 9,507 ± 3,735              |
| CRP (mg/dl)                                   | 9.6 ± 6.4                  |
| SAA (μg/ml)                                   | 1,145 ± 931                |
| PCT (ng/ml)                                   | 0.27 ± 0.74                |
| Previous antibiotic therapy [No. (%)]         | 16 (24.2%)                 |
| Macrolide                                     | 8 (12.1%)                  |
| Cephem  | 6 (9.1%)                   |
| Penicillin                                    | 2 (3.0%)                   |
| Duration of MFLX therapy<br>(days, mean ± SD) | 7.3 ± 1.5                  |
| Inefficacy of MFLX treatment [No. (%)]        | 3 (4.5%)                   |
| A-DROP score (No.)                            |                            |
| 0/1/2   | 39/24/3                    |
| CURB 65 score (No.)                           |                            |
| 0/1/2   | 28/33/5                    |

NOW (EIA 法) で陽性のものを検出例とした。

各炎症性マーカーについては、MFLX 投与初日、3～4 日後、7 日後に採取した血液検体から、WBC、CRP、SAA、PCT の測定を行った。CRP と SAA はラテックス凝集法を用い、それぞれ 0.1 mg/ml、2.5 μg/ml まで測定可能であった。血清 PCT は Wako スファライト・ブラムス PCT (和光純薬工業株式会社) を用い、0.01 ng/ml まで測定可能であった。各炎症性マーカーの変化率は、MFLX 投与初日の測定値を day 0 とし、投与翌日を day 1 とした。それぞれ day 0、day 3-4、day 7 の

Table 2 Administration period of MFLX therapy

| Duration of MFLX therapy (days) | MFLX treatment was effective (n=63) | MFLX treatment was ineffective (n=3) |
|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 14                              | 1                                   |                                      |
| 10                              | 4                                   | 1                                    |
| 9                               | 1                                   |                                      |
| 8                               | 11                                  |                                      |
| 7                               | 39                                  | 2                                    |
| 6                               | 1                                   |                                      |
| 5                               | 2                                   |                                      |
| 4                               | 4                                   |                                      |

各炎症性マーカーの測定値から、変化率を以下の式で算出した (例として WBC の変化率を示す)。

$$\text{MFLX 投与初日から 3~4 日後までの WBC 変化率} \\ = (\text{WBC day 3-4} - \text{WBC day 0}) / \text{WBC day 0}$$

$$\text{MFLX 投与初日から 7 日後までの WBC 変化率} \\ = (\text{WBC day 7} - \text{WBC day 0}) / \text{WBC day 0}$$

## 2. 統計学的処理

各項目間の比較検討については、Student's *t*-test, Tukey's HSD test, Pearson's test, repeated measures analysis of variance を用いて検定し、 $p < 0.05$  を有意と判定した。

## 結 果

### 1. 患者背景と安全性

有効性解析症例の患者背景を示す (Table 1)。有効性解析症例 66 例のうち、男性が 43 例、女性は 23 例であった。平均年齢は 59.2 歳で、65 歳以上は 33 例 (50.0%) であった。基礎疾患は 36 例 (54.5%) で認められ、その内訳は、COPD が 10 例 (15.2%) と最も多く、続いて気管支喘息が 6 例 (9.1%)、糖尿病が 5 例 (7.6%)、陳旧性肺結核症と心疾患がともに 4 例 (6.1%) であった。来院時の臨床症状は、発熱が 54 例 (81.8%)、咳嗽が 56 例 (84.8%)、膿性あるいは粘液性喀痰が 33 例 (50.0%) と多く、そのほかには呼吸困難 12 例 (18.2%)、悪寒 6 例 (9.1%)、胸痛 8 例 (12.1%) であった。来院時の血液検査の平均値は、WBC  $9,507 \pm 3,735/\text{mm}^3$ 、CRP  $9.6 \pm 6.4 \text{ mg/dl}$ 、SAA  $1,145 \pm 931 \mu\text{g/ml}$ 、PCT  $0.27 \pm 0.74 \text{ ng/ml}$  であった。前治療を行っていた症例は 16 例 (24.2%) で、マクロライド系抗菌薬が 8 例に、セフェム系抗菌薬が 6 例に使用されていた。MFLX の平均投与期間は 7.3 日間であり、そのなかで最も短い投与期間は 4 日間で最も長い投与期間は 14 日間であった (Table 2)。MFLX

治療による投与7日後の臨床治療効果判定は、有効63例(95.5%)、無効3例(4.5%)であった。A-DROP<sup>1)</sup>とCURB 65<sup>2)</sup>を用いて対象症例の肺炎重症度分類を行った。A-DROPでは、39例(59.0%)が軽症、27例(41.0%)が中等症で、重症例は1例もなかった。一方CURB 65では、61例(92.4%)が軽症、5例(7.6%)が中等症で、重症は1例もなかった。MFLX投与における副作用を6例(9.1%)に認めたが、いずれも投与終了後に軽快した(Table 3)。

2. 細菌学的検査

MFLX投与前の細菌学的検査で検出された菌を示す(Table 4)。MFLX投与前の細菌学的検査で、呼吸器検体が得られた症例は35例(53.0%)で、何らかの菌が検出されたものは21例(31.8%)であった。そのうち16例で単一菌種が検出され、5例で複数菌種が検出された。菌種の内訳は、*Streptococcus pneumoniae*が9例と最

も多く、次に*Moraxella catarrhalis*が5例、*Haemophilus influenzae*が4例であった。*S. pneumoniae*をアメリカ臨床検査標準化委員会(Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI)の2008年改訂基準で分類すると、PSSP(ペニシリン感受性肺炎球菌)が4例、PISP(ペニシリン低感受性肺炎球菌)が2例、PRSP(ペニシリン耐性肺炎球菌)が2例であった。また無効3例の検出菌について、1例でのみ*Pseudomonas aeruginosa*が検出されたが、そのほかの2例については検出菌を同定できなかった。

3. 有効例63例における「治癒例」と「治癒せず例」の比較検討：各種炎症性マーカーの比較

有効63例の中で、抗菌薬投与終了28日後に治癒と判定した症例(治癒例)は58例、抗菌薬投与終了後から28日以内に再び呼吸器感染症を発症し再治療を行った症例(治癒せず例)は5例であった。再び発症した呼吸器感染症5例の内訳は、肺炎4例と気管支炎1例であったが、いずれの呼吸器検体からも検出菌を同定できなかった。CRPをはじめとする各炎症性マーカーは、基礎疾患の有無で基礎値に差が生じる可能性があるため、治癒58例をさらに基礎疾患の有無により2群(治癒基礎疾患あり30例、治癒基礎疾患なし28例)に分けて検討を行った。上記3群間の患者背景を示す(Table 5)。年齢に関して、治癒基礎疾患あり例となし例の間に有意差を認めたが、そのほかの性別、抗菌薬による前治療の

Table 3 Adverse effects of MFLX therapy

| Adverse event           | No. of events (%)          |
|-------------------------|----------------------------|
| Nausea                  | 2 (3.0%)                   |
| Liver dysfunction       | 2 (3.0%)                   |
| Diarrhea or loose stool | 2 (3.0%)                   |
| Epigastric discomfort   | 1 (1.5%)                   |
| Total                   | 7 events/6 patients (9.1%) |

Patients eligible for evaluation of safety : 66.

Table 4 Isolated organisms before therapy

| Population   | No. of patients |
|--|-----------------|
| Patients in whom respiratory specimens were obtained | 35              |
| Patients in whom microorganisms are detected         |                 |
| Detection of 1 organism                              | 16              |
| Detection of ≥ 2 organisms                           | 5               |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                      | 9               |
| PSSP   | 4               |
| PISP   | 2               |
| PRSP   | 2               |
| Unknown  | 1               |
| Urinary antigen                                      | 4               |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                         | 2               |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                         | 5               |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                        | 4               |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                        | 2               |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                          | 1               |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                         | 2               |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>                          | 2               |
| Normal flora   | 14              |

“Patients with detection of microorganism” were those in whom microorganism was detected by respiratory specimen culture and/or serological and urine antigen tests. PSSP, penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*; PISP, penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*; PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.

**Table 5** Comparison of the patient characteristics between curative cases (with and without comorbidity) and noncurative cases in patients who were clinically improved by a 7-day MFLX therapy

| Baseline characteristics              | Improved patients<br>(n = 63) | Curative cases                  |                              | Noncurative cases<br>(n = 5) |
|---------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                       |                               | Without comorbidity<br>(n = 28) | With comorbidity<br>(n = 30) |                              |
| Sex, M/F                              | 40/23                         | 15/13                           | 20/10                        | 5/0                          |
| Age (years, mean $\pm$ SD)            | 58.3 $\pm$ 18.1               | 51.6 $\pm$ 18.8                 | 64.7 $\pm$ 14.5 *            | 57.2 $\pm$ 22.9              |
| $\geq$ 65 years [No. (%)]             | 28 (44.4%)                    | 9 (32.1%)                       | 16 (53.3%)                   | 3 (60.0%)                    |
| Comorbidity [No. (%)]                 | 33 (52.4%)                    | 0 (0%)                          | 30 (100%)                    | 3 (60.0%)                    |
| Respiratory disorder                  |                               |                                 |                              |                              |
| COPD                                  | 10 (15.9%)                    |                                 | 9                            | 1                            |
| Bronchial asthma                      | 6 (9.5%)                      |                                 | 5                            | 1                            |
| Old tuberculosis                      | 4 (6.3%)                      |                                 | 3                            | 1                            |
| NTM                                   | 2 (3.2%)                      |                                 | 2                            |                              |
| Bronchiectasis                        | 2 (3.2%)                      |                                 | 2                            |                              |
| IPF                                   | 1 (1.6%)                      |                                 | 1                            |                              |
| Diabetes mellitus                     | 5 (7.9%)                      |                                 | 5                            |                              |
| Cardiac disorder                      | 4 (6.3%)                      |                                 | 4                            |                              |
| Cerebrovascular disease               | 3 (4.5%)                      |                                 | 3                            |                              |
| Neoplasm                              | 1 (1.6%)                      |                                 | 1                            |                              |
| Liver disease                         | 1 (1.6%)                      |                                 | 1                            |                              |
| Previous antibiotic therapy [No. (%)] | 15 (23.8%)                    | 7 (25.0%)                       | 6 (20.0%)                    | 2 (40.0%)                    |
| Duration of MFLX therapy (days)       |                               |                                 |                              |                              |
| Mean $\pm$ SD                         | 7.2 $\pm$ 1.5                 | 7.1 $\pm$ 1.3                   | 7.4 $\pm$ 1.7                | 6.8 $\pm$ 1.6                |
| Adverse effects [No. (%)]             | 6 (9.1%)                      | 3 (10.7%)                       | 3 (10.0%)                    | 0 (0%)                       |
| A-DROP score (No.)                    |                               |                                 |                              |                              |
| 0/1/2                                 | 39/22/2                       | 20/7/1                          | 16/14/0                      | 3/1/1                        |
| CURB 65 score (No.)                   |                               |                                 |                              |                              |
| 0/1/2                                 | 28/32/3                       | 16/11/1                         | 11/18/1                      | 1/3/1                        |

Statistical significance was denoted by  $p < 0.05$ . \* $p < 0.05$  for comparison between subjects with and without comorbidity. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NTM, non-tuberculous mycobacteria; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis.

有無, MFLX 投与日数, MFLX による副作用の有無, A-DROP 重症度分類, CURB 65 重症度分類に差を認めなかった。炎症性マーカーである WBC, CRP, SAA, PCT の測定日ごと (初日, 3~4 日後, 7 日後) の平均値に関して, 治癒例と治癒せず例の 2 群間比較および治癒例に関して, さらに基礎疾患の有無で分けた 3 群間比較のいずれでも, 有意な差はみられなかった (Fig. 2)。しかし変化率の検討では, CRP と SAA に関して, 投与初日から 7 日後までの変化率で治癒例と治癒せず例の 2 群間に有意差を認めた ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3)。さらに治癒基礎疾患なし例, 治癒基礎疾患あり例, 治癒せず例の 3 群間での変化率の検討では, CRP に関して, 投与初日から 3~4 日後までの変化率で治癒基礎疾患なし例と治癒せず例との間に, また 7 日後までの変化率で基礎疾患の有無に関わらず治癒例と治癒せず例との間に有意な差を認めた ( $p < 0.05$ ) (Fig. 4)。SAA についても, 投与初日から 7 日後までの変化率において基礎疾患の有無に関わらず治癒例と治癒せず例との間に有意差を認めた ( $p < 0.05$ ) (Fig. 4)。一方, WBC と PCT の変化率にはいずれの検討でも各群間で有意差を認めなかった。細菌学

的検査について, 治癒せず例の中で何らかの菌が検出されたものは 3 例あり, そのすべてで 2 種類の複数菌種が検出された。各症例の菌種の内訳は, PSSP と *M. cattarrhalis*, PSSP と *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* と *P. aeruginosa* であった。

## 考 察

我が国における 1 日の肺炎の受療率は人口 10 万対 25 (外来 6, 入院 19) であり, 肺炎の死亡率は人口 10 万対 75.3 で, 死因順位は第 4 位である<sup>1)</sup>。日本の肺炎治療の特徴として, 約 70% という高い入院比率や, 外来診療に比較して高額な入院診療費 (21,240 円対 284,370 円) が指摘されており<sup>10)</sup>, 今後さらなる高齢化社会を迎えるにあたり適切な肺炎診療を実施していくうえで, 可能な症例についてはレスピラトリーキノロンなどを用いた外来治療を実践していくことは, 医療経済の観点からも大変重要である。

市中肺炎の重症度評価には, pneumonia severity index (PSI)<sup>11)</sup> や CURB 65<sup>9)</sup>, A-DROP<sup>1)</sup> などが利用されている。これらは, 肺炎患者の生命予後を反映させることや治療

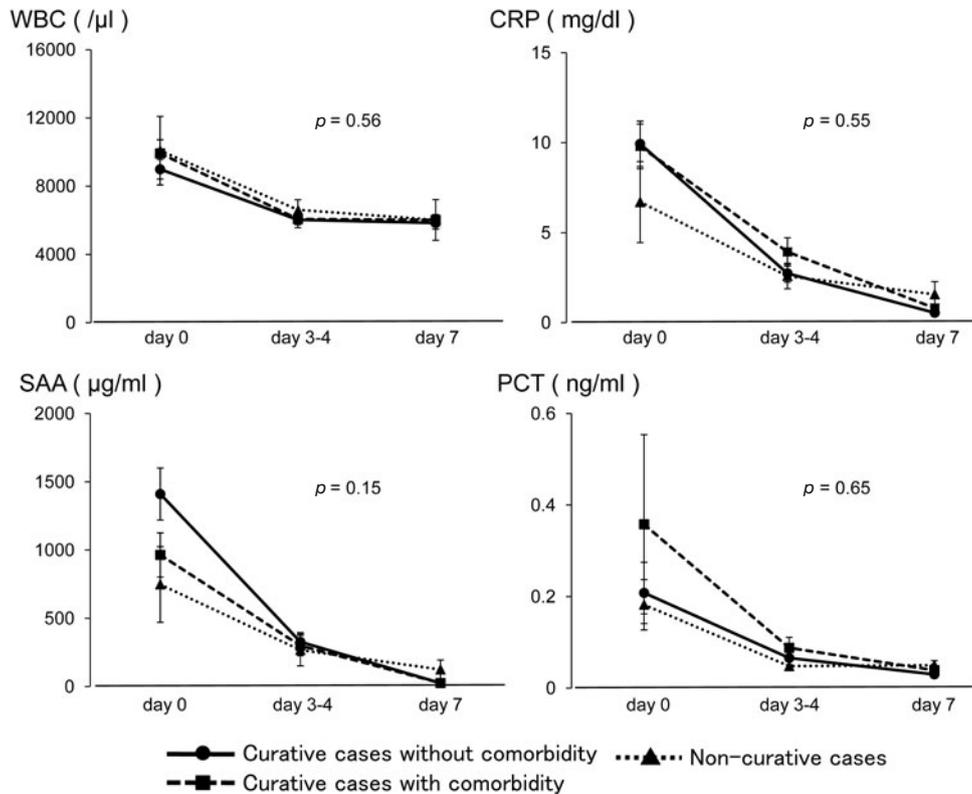
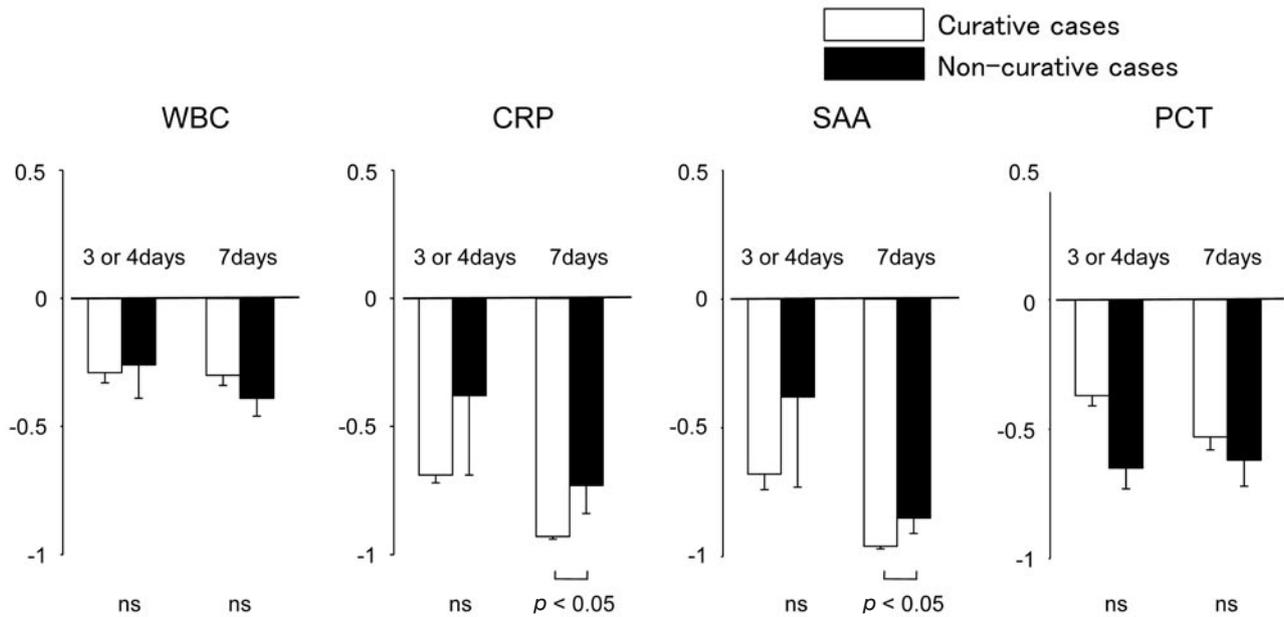


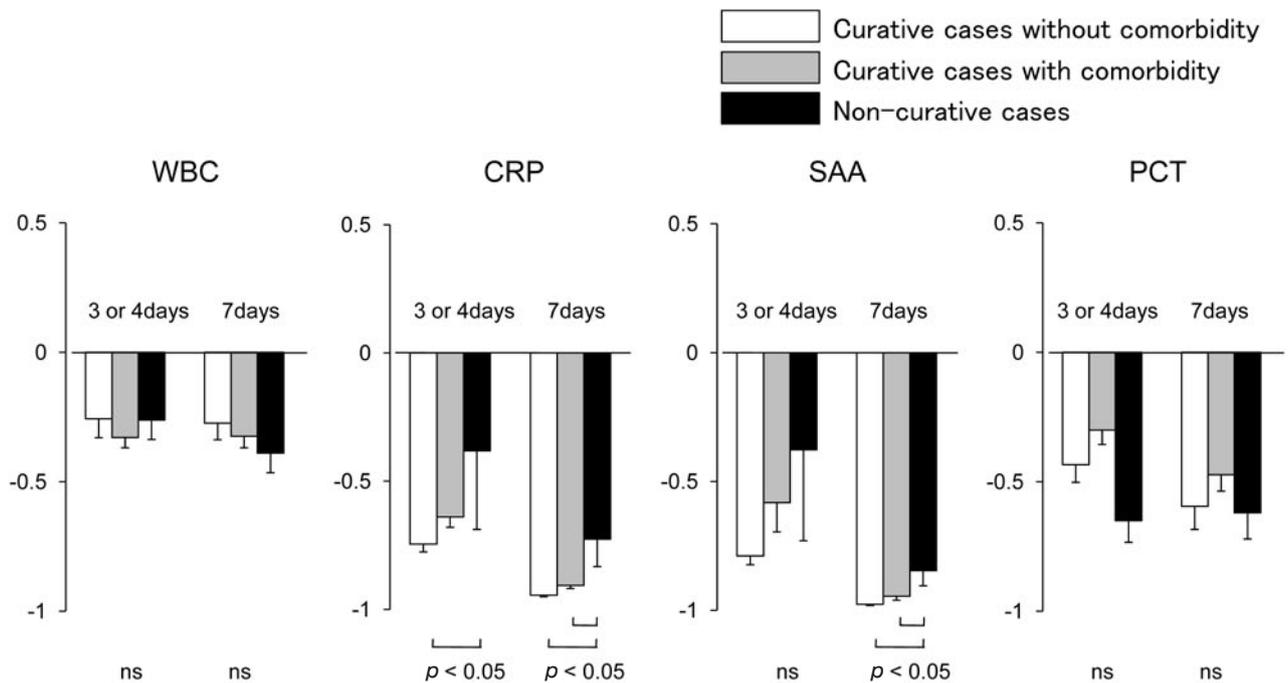
Fig. 2 WBC count and serum levels of CRP, SAA, and PCT in the outpatient treatment of community-acquired pneumonia during a 7-day period. No significant differences were observed in inflammatory markers on presentation to the outpatient department and on the 3rd or 4th and 7th days in 63 patients among noncurative and curative cases with and without comorbidity. Statistical analyses were performed using a repeated measures analysis of variance. Data points represent mean values, and the bars denote  $\pm$  standard error of mean;  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Closed circles and solid lines represent curative cases without comorbidity. Closed squares and dashed lines indicate curative cases with comorbidity, and closed triangles and dotted lines, noncurative cases.

場所を決定できるように区分されている。死亡リスクの低い軽症・中等症の市中肺炎患者は外来での治療が主体となるが、そのような外来市中肺炎の治療効果判定指標に定まったものではなく、それらを対象とした臨床研究も少ない<sup>12)</sup>。外来で治療を行う市中肺炎を対象とした臨床研究のエンドポイントに関して、死亡率、入院率、患者の治療に対する満足度、QOL、仕事や日常生活への復帰、安全性などが検討されている<sup>12)</sup>。しかし、それらの中で死亡率、入院率、日常生活への復帰を外来市中肺炎のエンドポイントにすることは、推奨できないとされている<sup>2)</sup>。その理由として、外来市中肺炎の死亡率は少ないこと、入院の決定においては主治医の判断や社会的背景が大きく影響すること、日常生活の復帰には一定の定義や基準がないことが挙げられている<sup>2)</sup>。また細菌学的治療効果や胸部画像に関しても、外来市中肺炎の細菌同定率は20%前後と少ないこと、画像の改善には他の所見とタイムラグがあることから不適切であると報告されて

いる<sup>2)</sup>。推奨できるエンドポイントとしては、治療前後での肺炎患者へのCAP-Sym<sup>13)14)</sup>やSF-12<sup>15)</sup>などの質問表や、入院治療の市中肺炎でも使われる臨床所見(発熱、脈拍、呼吸数、SpO<sub>2</sub>、白血球数など)の安定までの期間<sup>16)17)</sup>などが挙げられるが、さらなる工夫が必要であるとされている<sup>2)12)</sup>。本研究で、我々は外来治療の成功と失敗の評価を、抗菌薬投与7日後の臨床所見の安定に加え、抗菌薬投与終了後からの28日間で再び症状の悪化をきたし再治療を必要としたかどうかで行った。今回の検討では、抗菌薬投与7日後の有効例は63例(95.5%)と短期的には高率に治療効果を認めるものの、抗菌薬投与終了28日後の長期的な評価では、治療成功例(治癒例)は58例(87.9%)で失敗例(治癒せず例)は5例(7.6%)と、少なからず失敗例が存在することが確認された。以上のことから外来治療市中肺炎におけるエンドポイントについては、入院治療を行う市中肺炎とは区別して検討する必要があると思われた。



**Fig. 3** The change rates of inflammatory markers. These change rates were compared between curative cases (white bar) and noncurative cases (black bar). Statistical analyses were performed using the Student's *t*-test. Data are presented as the mean  $\pm$  standard error of mean, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.



**Fig. 4** Change rate of inflammatory markers. The change rates were compared among curative cases with (gray bar) or without (white bar) comorbidity and noncurative cases (black bar). Statistical analyses were performed using the Tukey-Kramer HSD test. Data are presented as the mean  $\pm$  standard error of mean, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

近年、市中肺炎治療に関して急性期の炎症性バイオマーカーの血清レベルが、入院決定や点滴抗菌薬から経口薬へのスイッチ等の臨床的決定に有効であるという報

告がみられる<sup>18)</sup>。特にCRP<sup>(3)(4)(19)~(21)</sup>やPCT<sup>(8)(22)(23)</sup>などの有用性が報告されている。

我が国では、従来CRPが抗菌薬効果判定の指標とし

て臨床現場で多く用いられている。しかしCRPの問題点として、感染症以外の病因でも上昇することがあるため、診断検査として特異性が低く、抗菌薬処方の迅速な指標とすることは推奨できないとの報告がある<sup>5)</sup>。また、IL-6などのサイトカインを介して肝臓で産生されるため<sup>24)</sup>、肝疾患など基礎疾患の有無により数値に個人差があることや、CRP遺伝子多型によって基礎値が異なること<sup>25)</sup>が報告されている。さらに、CRPは増加までに6~8時間、ピークまでに48時間を要し、また半減期は4~9時間であることから<sup>26)</sup>、検査時期によっては必ずしもCRPのピークを反映しない可能性が指摘されている。

他の炎症性マーカーにおいてもCRPと同様に数値レベルの増減と検査時期のタイムラグの問題は存在する。このため今回の検討では、各定点での炎症性マーカーの平均値比較に加え、初日から3~4日後までと初日から7日後までの変化率にも着目した。また基礎疾患の有無が炎症性マーカーに影響する可能性を考え、治癒した症例については基礎疾患の有無により2群に分け、基礎疾患のない治癒例、基礎疾患のある治癒例、治癒せず例の3群間で比較を行った。

CRPにおいて、3群間で初日、3~4日後、7日後の平均値には有意差を認めなかったが、初日から3~4日後までの変化率では基礎疾患のない治癒例と治癒せず例の間に、また初日から7日後までの変化率では3群間に、有意な差を認めた。これまで、比較的重症度の高い市中肺炎を対象とし、入院4日以内に50%以上のCRP低下を認めない場合30日後の死亡率が増加するという報告<sup>3)</sup>や、治療開始3日後までに60%以上か7日後までに90%以上のCRP低下をきたしていない症例は不適切な抗菌薬治療を受けている可能性が高いという報告<sup>20)</sup>、また抗菌薬投与3日目までに初期値の50%以下までCRPレベルが低下しない場合には予後が悪く、4日目までのCRPの反応パターンによって死亡率が異なるという報告<sup>21)</sup>など、CRPの変化に着目した研究はいくつかみられる。本研究は外来治療市中肺炎を対象としており、既報と重症度は異なるものの、市中肺炎におけるCRPの利用方法に関して、定点での評価ではなく変化率をみることで、治癒判定予測の指標になる可能性が示唆された。

そのほかの急性期反応性蛋白としてSAAがある。SAAは血中では高比重リポ蛋白(HDL)に会合して存在し、CRPと同様にIL-6などの炎症性サイトカインの刺激により肝臓、末梢血単球、各炎症組織で産生される<sup>27)</sup>。SAAはCRPと強い相関を認めるが、CRPよりも早期に高値を示し、変動レベルが高く、詳細な観察が可能とされている。特にウイルス感染症では、変化の乏しいCRPより鋭敏に反応する例が多い<sup>6)</sup>。呼吸器領域ではsevere acute respiratory syndrome (SARS)患者にお

いて、SAA濃度は肺炎の広がりと同相を示し重症度のモニタリングに有用であると報告されている<sup>28)</sup>。またCOPDの急性増悪についての検討で、入院治療や呼吸不全をきたす症例を予測するマーカーとしてSAAはCRPよりも有用であった<sup>29)</sup>と報告されている。しかし市中肺炎の炎症性マーカーとしての検討は、CRPに比べてほとんどなされていない。今回のSAAの結果について、基礎疾患のない治癒例、基礎疾患のある治癒例、治癒せず例の3群間で初日、3~4日後、7日後の平均値に差はなかったが、初日から7日後の変化率で3群間に有意な差を認めた。この結果より、CRPと同様に外来市中肺炎において、SAAの7日後の変化率は再治療を予測する有用な指標となる可能性が示唆された。

一方、PCTについては、基礎疾患のない治癒例、基礎疾患のある治癒例、治癒せず例の3群間で初日、3~4日後、7日後の平均値に差はなく、また初日から3~4日後までの変化率と初日から7日後までの変化率でも、3群間に有意な差を認めなかった。過去の市中肺炎におけるPCTの報告は、軽症・中等症症例が主体である本研究と異なり、死亡例も含めた比較的重症度の高い市中肺炎を対象に多く含まれており、死亡リスク等の予測因子としての有用性を検討している<sup>22)23)</sup>。1,671例の市中肺炎を対象とし、28日以内の死亡リスクの予測を検討した研究では、PCT値が市中肺炎重症度分類のCRB 65と同等であり、CRPや白血球より優れていたと報告されている<sup>22)</sup>。また集中治療室へ入院となった重症市中肺炎110例を対象とした報告では、集中治療室入室時のPCT値により0.5ng/ml以下、0.5~2.0ng/ml、2.0ng/ml以上の3群で比較した場合、PCT値が高い群で敗血症ショック、多臓器不全、死亡リスクが有意に高かったとされている<sup>23)</sup>。本研究では、対象症例に死亡例がなく、治療前のPCT平均値は0.27ng/mlと低かったため、CRPやSAAと比較して数値変動の少ない症例が多く存在した。PCTの変化率は、治療成功例と失敗例の間に差はなく、外来治療可能な軽症・中等症の市中肺炎においては、治療経過を予測するマーカーとしてPCTは適していないと考えられた。

以上の結果から、外来市中肺炎における炎症性マーカーにおいて、CRPとSAAの変化率は再治療の必要性を予測する指標となりうる可能性が示唆され、特に治療開始7日後の変化率が低い場合には再治療を行うこととなる可能性があり、臨床現場でそのような症例に遭遇した場合には、抗菌薬投与終了後も引き続き注意深く経過をみる必要があると考えられた。

今回の我々の検討では、関連施設に関して各自治体の基幹病院が多いため、そのような病院の呼吸器科を受診した外来市中肺炎が対象となっていることを念頭に置く

必要がある。具体的には、近隣の開業医院からの紹介で抗菌薬の前治療が行われている例（16例，24.2%）や慢性呼吸器疾患などの基礎疾患をもった例（36例，54.5%）が比較的多いことが挙げられる。また少数の検討であることやMFLXの単一薬剤治療に限った検討であることから、今後は多数症例において薬剤を限定せず外来治療を行ったうえで、炎症性マーカーの変化を検証する必要があると考えられた。

### 引用文献

- 1) 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. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 東京: 杏林舎. 2007.
- 2) Gilbert DN. Clinical end points of therapy for patients with mild community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: S140-4
- 3) Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219-25
- 4) Menendez R, Martinez R, Reyes S, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64: 587-91
- 5) van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, et al. Diagnostic value of C reactive protein in infections of lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331: 26.
- 6) Nakayama T, Sonoda S, Urano T, et al. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin Chem* 1993; 39: 293-7.
- 7) Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 888-9
- 8) Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.
- 9) Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
- 10) 河野 茂, 朝野和典, 小林 慎. 市中肺炎の病院負担 疫学と医療経済の国際比較. *日化療会誌* 2003; 51: 107-14.
- 11) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
- 12) Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Increasing outpatient treatment of mild community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 858-64.
- 13) Lamping DL, Schroter S, Marquis P, et al. The community-acquired pneumonia symptom questionnaire: a new, patient-based outcome measure to evaluate symptoms in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122: 920-9.
- 14) Torres A, Muir JF, Corris P, et al. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 135-43.
- 15) Dean NC, Sperry P, Wikler M, et al. Comparing gatifloxacin and clarithromycin in pneumonia symptom resolution and process of care. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1164-9.
- 16) Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746-54.
- 17) Menendez R, Torres A, Rodriguez de Castro F, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1783-90.
- 18) Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 157-64.
- 19) Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335-42.
- 20) Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, et al. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 726-32.
- 21) Coelho L, Povoas P, Almeida E, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11: R92.
- 22) Krüger S, Ewing S, Marre R, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008; 31: 349-55.
- 23) Boussekey N, Leroy O, Georges H, et al. Diagnostic

- and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005; 33: 257-63.
- 24) Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
- 25) Mukamal KJ, Pai JK, O'Meara ES, et al. CRP gene variation and risk of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2010; 15: 160-4.
- 26) Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 48487-90.
- 27) Upragarin N, Landman WJ, Gastra W, et al. Extra-hepatic production of acute phase serum amyloid A. *Histol Histopathol* 2005; 20: 1295-307.
- 28) Yip TT, Chan JW, Cho WC, et al. Protein chip array profiling analysis in patients with severe acute respiratory syndrome identified serum amyloid a protein as a biomarker potentially useful in monitoring the extent of pneumonia. *Clin Chem* 2005; 51: 47-55.
- 29) Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 269-78.

### Abstract

#### The usefulness of inflammatory markers in the outpatient treatment of community-acquired pneumonia

Kazuki Furuhashi<sup>a</sup>, Tomoyuki Fujisawa<sup>a</sup>, Hiroshi Hayakawa<sup>b</sup>, Koshi Yokomura<sup>c</sup>, Mikio Toyoshima<sup>d</sup>, Kazumasa Yasuda<sup>e</sup>, Hideki Suganuma<sup>f</sup>, Toshihiro Shirai<sup>g</sup>, Takashi Yamada<sup>h</sup>, Masafumi Masuda<sup>i</sup> and Kingo Chida<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

<sup>b</sup> Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tenryu Hospital

<sup>c</sup> Department of Respiratory Medicine, Seirei Mikatahara Hospital

<sup>d</sup> Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu Rosai Hospital

<sup>e</sup> Department of Respiratory Medicine, Iwata City Hospital

<sup>f</sup> Department of Respiratory Medicine, Shimada Municipal Hospital

<sup>g</sup> Department of Respiratory Medicine, Shizuoka General Hospital

<sup>h</sup> Department of Respiratory Medicine, Shizuoka Municipal Shizuoka Hospital

<sup>i</sup> Department of Respiratory Medicine, Shizuoka Municipal Shimizu Hospital

In community-acquired pneumonia (CAP), a relapse of pulmonary infections after effective treatment with antibiotics is one of the clinical concerns; however, few studies are available to predict a relapse of respiratory infections. We therefore investigated whether inflammatory markers are useful to predict a relapse of respiratory infections in outpatients with CAP. Sixty-six outpatients with CAP were enrolled in this study. They received moxifloxacin (MFLX) at 400 mg once per day and were evaluated for clinical efficacy and cure rate. The levels of WBC, CRP, SAA, and PCT were measured on day 1, days 3-4, and day 7 from the start of MFLX treatment. In the 66 patients, 63 (95.5%) were clinically improved by a 7-day MFLX therapy. Among them, 58 (87.9%) had no need for retreatment after 28 days (referred to as curative cases), but 5 patients (7.6%) were treated with antibiotics that were different from what they had first been treated with; they had all experienced a relapse of pulmonary infection within 28 days (referred to as noncurative cases). The mean levels of WBC, CRP, SAA, and PCT on day 1, days 3-4, and day 7 after the MFLX treatment were almost equivalent in curative and noncurative cases; however, the change rates of CRP and SAA during the 7 days were significantly different between the 2 groups. Our findings suggest that these CRP and SAA rates are useful as predictors of the relapse of respiratory infection in outpatients with CAP.