

Topics 7

臨床研究

—肺炎における臨床研究の 最新の知見は？—

柳原 克紀^{a,b}

要旨：超高齢社会の到来に伴い、誤嚥などによる肺炎患者は増加の一途をたどっている。肺炎による死亡者も我が国における死因の第3位になっている。そのような背景で、診療にはさらなる工夫が求められている。我が国の研究者によって初めて報告されたマクロライドの抗炎症作用は、海外でも注目されてきており、重症肺炎に対する併用薬としての臨床的エビデンスが蓄積されてきている。外来治療の利点を最大限生かし、欠点をカバーできるスイッチ療法（注射用抗菌薬から経口抗菌薬への切り替え）は、医療経済的にも有用なことが検証されており、新しい戦略として期待されている。肺炎診療において原因微生物の検出は、診断および治療を適切に実施する上で、きわめて大切である。従来は、分離培養や生化学的な同定による検査が主流であったが、最近では molecular diagnosis が用いられている。なかでも、loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法は、簡便かつ迅速であり、臨床的有用性が高い。

キーワード：重症肺炎，マクロライド，スイッチ治療，
Molecular diagnosis
Severe pneumonia, Macrolide, Switching therapy,
Molecular diagnosis

連絡先：柳原 克紀

〒852-8102 長崎市坂本 1-7-1

^a長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野^b同 検査部

(E-mail: k-yanagi@nagasaki-u.ac.jp)

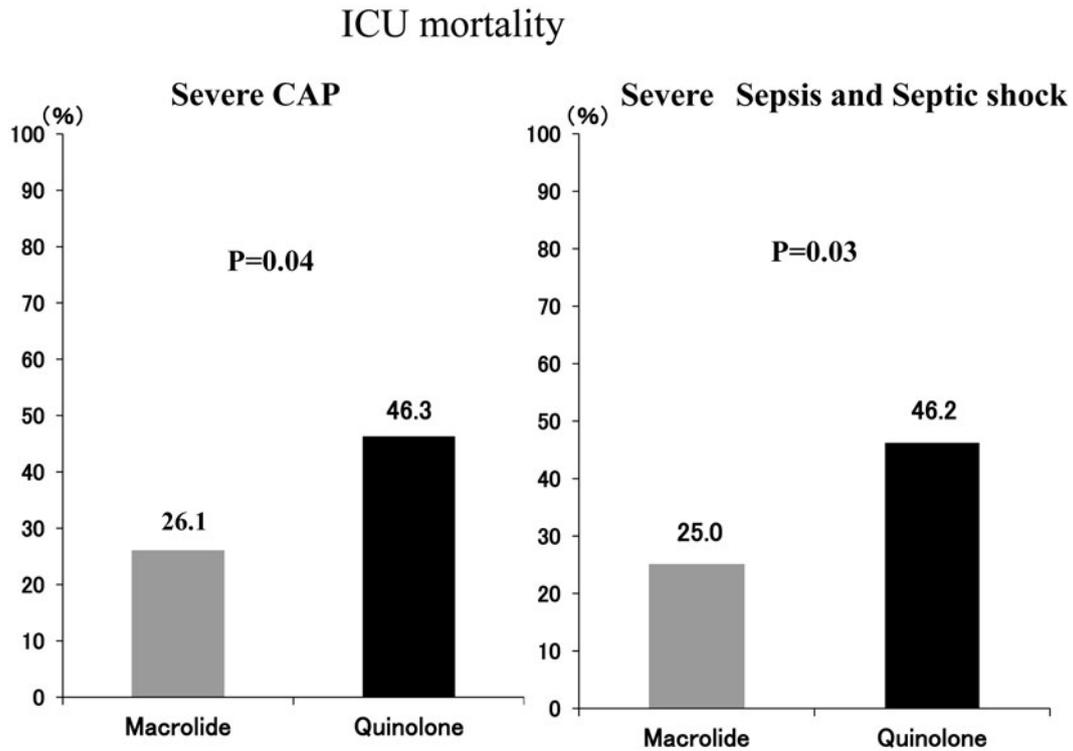


Fig. 1 Intensive care unit mortality among IDSA/ATS guideline-adherent patients according to treatment in combination with a macrolide or a quinolone.

はじめに

超高齢社会の到来に伴い、誤嚥などによる肺炎患者は増加の一途をたどっている。肺炎による死亡者も12万人を超え、我が国における死因の第3位になった。そのような背景で、診療にはさらなる進歩が求められている。本稿では、検査・診断や治療に関連した臨床研究の最新知見についてご紹介したい。

重症肺炎におけるマクロライドの位置づけ

マクロライド系抗菌薬は、市中肺炎の原因菌として重要な肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae* やβ-ラクタム系薬が無効なマイコプラズマやクラミドフィラなどにも有

効であるため、成人および小児において、広く処方されている。Kudohらが提唱したびまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis: DPB) に対するマクロライド系薬の少量長期投与療法により¹⁾、いわゆる「新作用」が発見された。我が国では多くの基礎・臨床研究が行われ、多くの知見が報告されている^{2)~5)}。海外における認知度は不十分であったが、最近では欧米でも注目され、臨床研究も行われている。

欧州9ヶ国、27施設のICUにおいて重症市中肺炎と診断され、48時間以上人工呼吸器が装着された218例のうちIDSA/ATSのガイドラインで推奨されている抗菌薬の用量・用法に従い、β-ラクタム系薬にマクロライド系薬を併用した群と、キノロン系薬を併用した群の100例の予後について検討を行った。その結果、マクロライド群で有意に死亡率が低かった (Fig. 1)⁶⁾。このように、特に重症市中肺炎においてマクロライドの併用の有用性が示されている。また市中肺炎のみならず院内肺

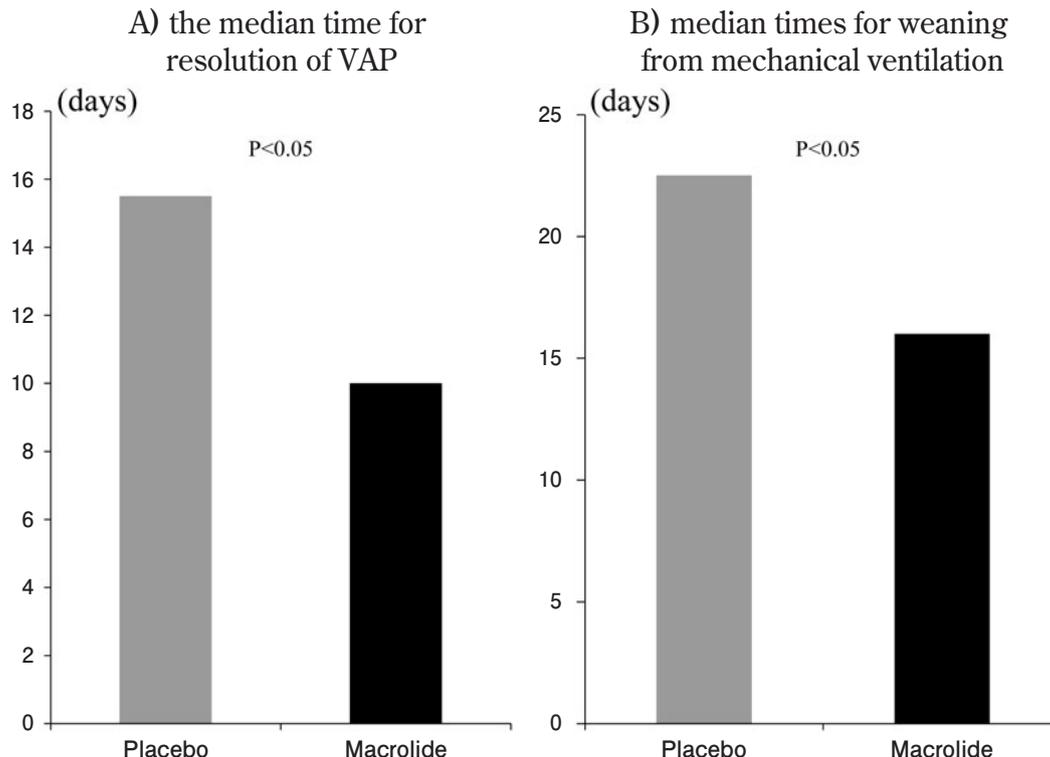


Fig. 2 Effect of clarithromycin in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP).

炎においてもマクロライドの有効性を示す報告が存在する。200例の人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）患者を通常の抗菌薬に加え、マクロライドを併用した群とプラセボ群で比較検討を行ったところ、生存群ではVAPからの改善や人工呼吸器からの離脱までの日数が併用群で有意に短かったことを示している（Fig. 2）⁷⁾。この報告における原因菌の多くは緑膿菌や *Acinetobacter* などマクロライドに感受性のない病原体であった。マクロライド併用の有効性の要因として、抗菌以外の作用も存在することを示唆している。

このように、マクロライドの新作用に関して、海外の研究者も認識するようになってきている。我々が実施した、多剤耐性 *Acinetobacter* による人工呼吸器関連肺炎マウスモデルを用いた研究でも、同様の成績が得られている⁸⁾。抗炎症作用のさらなる解析を行うことで、作用機序の解明のみならず、新しい抗炎症薬の開発に進む可能性もある。

市中肺炎におけるスイッチ治療

肺炎の外來治療は経口薬のみで行われるのが通常だが、中等症以上の症例では注射薬を用いたマネジメントも必要になる。症状改善に伴い注射用抗菌薬から経口抗菌薬への切り替え（スイッチ療法）は、外來治療の利点を最大限生かし、欠点をカバーできる治療法である。医療経済的にも有用であり、症状改善に伴い注射用抗菌薬から経口抗菌薬への切り替え（スイッチ療法）を実施することで、入院期間の短縮や医療費の削減が報告されている^{9)~11)}。Ramirezらは、成人市中肺炎入院患者120例を対象にして、第三世代セファロスポリン（cephalosporin）注射剤から経口剤への早期スイッチ療法の臨床効果と入院期間を非スイッチ群と比較した。スイッチ群は、臨床効果は98.7%と高値であり、入院期間は非スイッチ群の6日間と比べ、4日間に短縮された⁹⁾。我が国では、肺炎

は入院治療する疾患であるといった概念が強くなり行われていなかったが、日本呼吸器学会成人市中肺炎診療ガイドラインで、スイッチ治療の有用性について記載された¹²⁾ことから、少しずつ広まってきている。

切り替え基準の設定

スイッチ治療を安全かつ有効に行うためには症例の選択や切り替え基準が重要になる。

米国胸部学会が提唱している切り替え基準が、最も広く用いられている¹³⁾。注射用抗菌薬を投与した後、①咳嗽、呼吸困難の改善、②WBCが正常化、③経口摂取可能、④8時間以上にわたって体温が37.8℃以下、の4項目を満たせば、経口抗菌薬に変更可能とするものである。我が国で広く用いるためには、前述した臨床症状を中心とした基準¹³⁾より、頻用される炎症マーカーであるCRP値を含んだものが望ましい。内山らは、市中肺炎に対して、クリニカルパス群とスイッチ療法群でランダム化試験を実施した¹⁴⁾。その臨床試験の成績から、「呼吸器症状の改善、CRP 10 mg/dl 以下ならびに16時間以上体温が37℃以下」といった切り替え基準の安全性と有効性を提唱した。我々は、昨今のレスピラトリーキノロンなどの優れた経口抗菌薬を用いるのであれば、重症度がもう少し高くても経口薬へのスイッチが可能と考えた。また、CRP値が若干遅れて低下することを考慮すると10 mg/dl 以下は少し低すぎる可能性がある。20 mg/dl 以上の症例は、日本呼吸器学会成人院内肺炎診療ガイドライン¹⁵⁾でも、予後が悪いことが検証されており、スイッチ基準としては高すぎると判断した。以上のような理由から、15 mg/dl が適切と判断した。「CRP 15 mg/dl 未満」と「12時間以上にわたって体温が38℃以下に保たれていること」を設定し、やや重めの病態でもスイッチできるようにした。経口抗菌薬が効果を十分発揮するためには消化管機能は重要であり、基準に組み入れた。今回の切り替え基準ならびに上述した基準2つを、比較のためTable 1に示す。

切り替え基準の検証

切り替え基準を検証するために臨床研究を実施した¹⁶⁾。対象は注射用抗菌薬を用いた入院治療が必要な市中肺炎

患者で、FineらのPneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) によるPSI (pneumonia severity index) 分類¹⁷⁾のII~IVに該当する患者103症例を対象とした。初期治療抗菌薬の選択には、グラム染色や尿中抗原検査を行い、推定された原因菌に対して有効と思われる注射用抗菌薬を選択した。また、臨床的に非定型肺炎の可能性が高いと考えられた症例に対しては、マクロライド系抗菌薬やテトラサイクリン系抗菌薬の併用も可とした。治療開始3日後の時点で評価を行い、スイッチ群ならびに非スイッチ群は下記のように設定した。

①スイッチ群：注射薬の投与を中止し、経口薬へ切り替える。なお、切り替える経口薬については、原因菌が明らかな場合は最も感受性が良いものを選択し、不明の場合は原則として注射用抗菌薬と同系統のものを選択する。また、治療は原則として入院にて行うが、担当医の判断により退院させることができる。

②非スイッチ群：原則として治療終了時まで注射薬の投与（経口薬の併用も可）を継続する。

登録された103例のうち、スイッチ基準を満たさなかった症例やプロトコール違反など34例を除外し、69例を解析対象とした。

初期注射用抗菌薬は、ペニシリン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬ならびにカルバペネム系抗菌薬がほとんどを占めたが、ニューキノロン系抗菌薬も数例程度使用されていた。陰影が広範な4例に対しては、2剤の併用療法が行われていた。スイッチ療法に使用された経口抗菌薬は、多くの症例において初期治療に用いられたものと同系統の薬剤が投与されていた。同系薬でない場合は、ニューキノロン系抗菌薬が選択されている症例が多かった (Table 2)。臨床効果は、スイッチ群100%、非スイッチ群96.8%であり、両群間に差は認められなかった (Table 3)。重症度別の臨床効果、胸部X線所見の改善度、微生物学的効果においても、両群間で同等であった。同様の基準を用いて注射用ペニシリン系抗菌薬で治療する群とレスピラトリーキノロンにスイッチする群での比較試験も実施したが、安全に切り替えられることが検証された¹⁸⁾。

以上の成績から、軽症～中等症の市中肺炎入院患者において、「咳嗽および呼吸困難など呼吸器症状の改善」「CRP 15 mg/dl 未満」「経口摂取機能の十分な改善」「12時間以上にわたって体温が38℃以下に保たれていること」の切り替え基準が有用と思われる。高齢者の増加に伴い、医療介護肺炎¹⁹⁾の症例は増えてきている。高齢者肺炎は

Table 1 The comparison in switch criteria

Study/report	Switch criteria
Present study	(1) Improvement in respiratory symptoms, including cough and dyspnea (2) CRP < 15 mg/dl (3) Adequate improvement of oral intake function (4) BT < 38°C for at least 12 h
Literature report ⁸⁾ (St. Luke's Hospital)	(1) Improvement in cough and respiratory status (2) CRP < 10 mg/dl (in cases with CRP < 10 mg/dl on admission, CRP decreases compared to admission and WBC < 10,000/ μ l) (3) BT < 37°C for at least 16 h
ATS guideline ⁹⁾	(1) Improvement in cough and dyspnea (2) White blood cell count decreasing (3) Functioning gastrointestinal tract with adequate oral intake (4) Afebrile (< 100° F) on two occasions 8 h apart

Table 2 Switched drugs: ST group

Group	N	Initial treatment (antibiotic groups)	Secondary treatment		
ST	38	Penicillins	18	Penicillins	10
			Cephems	3	
			Quinolones	5	
		Cephems	10	Cephems	7
				Quinolones	3
		Carbapenems	7	Cephems	2
				Penems	1
				Quinolones	4
Quinolones	1	Quinolones	1		
Penicillins + tetracyclines	1	Quinolones	1		
Quinolones + lincomycins	1	Quinolones	1		

Table 3 Clinical efficacies (Fisher's exact test)

	Cure	Improve	Failure	Improvement rate
ST group (n = 38)	63.2% (n = 24)	36.8% (n = 14)	0% (n = 0)	100% (38/38)
N-ST group (n = 31)	58.1% (n = 18)	38.7% (n = 12)	3.2% (n = 1)	96.8% (30/31)

Table 4 Diagnostic tests for the detection of MP infection

Diagnostic test	Material	Sensitivity/specificity	Time to result	Practical preference
Culture	NPA/PS	not useful	weeks	not useful
EIA	NPA	useful	1 day	useful
PCR	NPA/PS	preferable	1 day	preferable
CFA				
Acute phase	serum	not useful	2 days	not useful
Convalescent phase	serum	preferable	weeks	useful*
EIA				
IgM/acute phase	serum	preferable	1 day	preferable
IgM + G/convalescent phase	serum	not useful	weeks	useful*

NPA, nasoharyngeal aspirate; PS, pharyngeal swab.

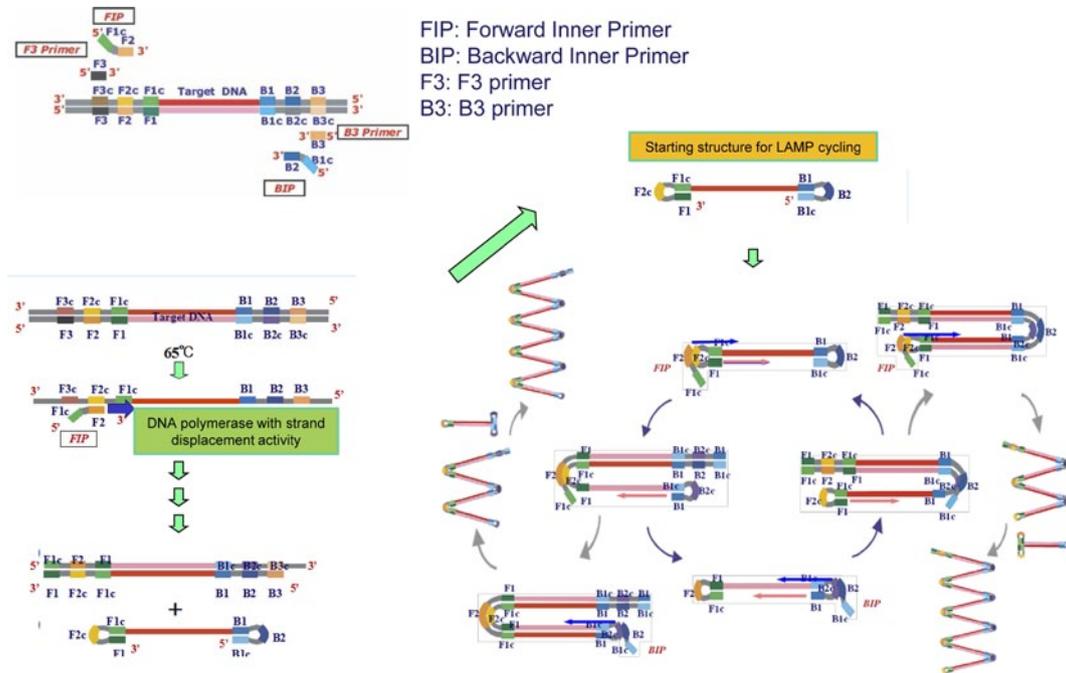


Fig. 3 Diagnosis using the LAMP method: Principle of the LAMP method.

重症化も懸念されるため、病態が安定するまでは注射薬による加療が望ましい。また、脱水になっている症例も多いため輸液も必要である。症状が落ち着いた時点で経口薬に切り替えることができれば、入所施設や自宅でも管理も容易になる。医療介護肺炎においてもスイッチ治療は有用と期待される。

肺炎診療における molecular diagnosis

肺炎診療において原因微生物の検出は、診断・治療ならびに予防を適切に実施するうえで、きわめて大切である。従来は、分離培養や生化学的な同定による検査が主流であったが、最近では molecular diagnosis が用いられるようになってきた。遺伝子検査は検体から直接、微量な病原体の遺伝子を増幅・検出することができるため、

培養に時間を要する結核や非結核性抗酸菌などの検出に広く臨床応用されている。染色法や培養法では診断できない非定型病原体の診断においても有用である。

しかし、マイコプラズマ肺炎は病原体が顕微鏡で検出できないため、急性期の診断は難しい。一般的には臨床症状や基礎疾患、検査成績などから総合的に診断される。また、最も信頼があるペア血清による診断法は、治療が完了してからの測定になるため、抗菌薬選択時には活用できない。各種マイコプラズマ検査の特徴を Table 4 に示す²⁰⁾。そのような状況から、かねてより抗菌薬選択に有用な診断法が求められていた。すなわち、マイコプラズマの迅速診断法が必要であり、なかでも遺伝子診断が目下期待されている。遺伝子診断のメタ解析では、感度はやや低いものの、高い特異度が報告されている²¹⁾。結核の診断などに一般的に用いられている PCR 法は、手技がやや煩雑であり、一般の検査室では実施できないことも多い。

Table 5 Clinical evaluation

Performance of LAMP vs. culture

		LAMP					
		Pharynx			Sputum		
		+	-	total	+	-	total
Culture	+	59	1	60	16	1	17
	-	8	136	144	1	97	98
	total	67	137	204	17	98	115

Overall agreement rate (pharynx) :
95.6% (195/204)

Overall agreement rate (sputum) :
98.3% (113/115)

Performance of LAMP vs. PCR

		LAMP					
		Pharynx			Sputum		
		+	-	total	+	-	total
PCR	+	63	2	65	17	1	18
	-	4	135	139	0	97	97
	total	67	137	204	17	98	115

Overall agreement rate (pharynx) :
97.1% (198/204)

Overall agreement rate (sputum) :
99.1% (114/115)

- Detection of *M. pneumoniae* in different types of specimens by LAMP.
- Overall agreement between the pharynx and sputum : 97.3% (109/112).

一方、我が国で開発された loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法は標的遺伝子の6つの領域に対して4種類のプライマーを設定し、鎖置換型 DNA 合成酵素による反応を利用して一定温度で反応させることを特徴とする遺伝子増幅法である (Fig. 3)。その反応原理から迅速、簡易、精確な遺伝子増幅法であり、マイコプラズマ感染症の診断に臨床応用されている²²⁾。同検査キットは、喀痰、咽頭ぬぐい液などを検体とし、検体処理を含めて検体採取から2時間以内に結果を得ることができ、臨床現場へのニーズに対応できる。増幅反応から検出までを同一チューブ内 (閉鎖系) で行うため簡便であり、高い特異度と感度が報告されている (Table 5)。

今後、マイコプラズマ肺炎の LAMP 法を用いた遺伝子診断は、迅速かつ簡便な検査として、広く臨床応用されることが期待されている。

遺伝子検査は、ある一定の知識や手技などの習得が必要なうえに、特殊な機器を要する点やコストの面など、

実地検査に使っていくには制限があった。しかし近年では、多くの分野での臨床応用を目的として、新しい技術を用いた機器や、工夫を凝らした手法が開発されている。

引用文献

- 1) Kudoh S, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1829-32.
- 2) Kadota J, et al. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 153-9.
- 3) Yanagihara K, et al. Effect of clarithromycin on chronic respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an experimental murine model. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 867-70.

- 4) Tateda K, et al. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1930-3.
- 5) Yanagihara K, et al. Effect of clarithromycin on lymphocyte in chronic respiratory *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 337-42.
- 6) Martin-Loeches I, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36: 612-20.
- 7) Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1157-64.
- 8) Yamada K, et al. Azithromycin attenuates lung inflammation in a mouse model of ventilator-associated pneumonia by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3883-8.
- 9) Ramirez JA, et al. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1273-6.
- 10) Hendrickson JR, et al. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patients from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 561-5.
- 11) Castro-Guardiola A, et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001; 111: 367-74.
- 12) 日本呼吸器学会成人市中肺炎診療ガイドライン作成委員会. 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン. 2007.
- 13) Guideline for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
- 14) 内山 伸, 他. 本邦における市中肺炎入院例での Switch Therapy の有効性. *日呼吸会誌* 2003; 41: 261-7.
- 15) 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. 成人院内肺炎診療ガイドライン. 2008.
- 16) Fine MJ, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
- 17) 柳原克紀, 他. 入院が必要とされる市中肺炎に対するスイッチ治療の有効性. *日化療会誌* 2009; 57: 423-9.
- 18) Kohno S, et al. Early switch therapy from intravenous sulbactam/ampicillin to oral garenoxacin in patients with community-acquired pneumonia: a multicenter, randomized study in Japan. *J Infect Chemother* 2013. [Epub ahead of print]
- 19) 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 (NHCAP) 診療ガイドライン. 2011.
- 20) Ferwerda A, et al. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 483-91.
- 21) Zhang L, et al. PCR versus serology for diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* infection: a systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res* 2011; 134: 270-80.
- 22) Saito R, et al. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Med Microbiol* 2005; 54: 1037-41.

Abstract**Clinical perspectives in the management of pneumonia**Katsunori Yanagihara^{a,b}^aDepartment of Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences^bCentral Diagnostics Laboratory, Nagasaki University Hospital

Pneumonia is the third leading cause of overall death in Japan. Severe pneumonia is found to have a need for aggressive intensive care unit (ICU) management because of shock, organ dysfunction, or need for mechanical ventilation. The recent randomized controlled trials revealed that a combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in patients with severe pneumonia. A switch from intravenous to oral antibiotic therapy is recommended for treating hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP). We previously conducted a prospective randomized controlled study in hospitalized patients to evaluate the efficacy of switching therapy for CAP and to verify the selection criteria for patients receiving this therapy. Results indicated that switching therapy from injection to oral medication was cost-effective in treating community-acquired pneumonia. Rapid molecular diagnosis can enhance and improve the management of CAP. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) is one of the promising methods of gene amplification for detecting of respiratory pathogens.