

## 非重症病棟の市中肺炎患者において 3日間のβラクタム系抗菌薬治療は有効か？

Discontinuing  $\beta$ -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial.

The Lancet. 2021;397:1195

東京ベイ・浦安市川医療センター

PGY2 関口 萌

監修：総合内科 松尾 裕一郎

# 症例提示

【症例】 78歳男性

【主訴】 発熱、咳嗽

【現病歴】

高血圧の既往があるADL自立した78歳男性。

来院2日前より発熱、咳嗽が出現。

経過観察していたが、症状増悪し救急外来受診。

【既往歴】 高血圧（45歳：健診で指摘）  
結核の既往なし

【内服薬】 なし

【家族歴】 特記事項なし

【生活歴】 喫煙：20 pack-years  
飲酒：機会飲酒  
アレルギー：なし

# 来院時所見

【Vital signs】

GCS E4V5M6

BT38.7°C, BP134/62mmHg, HR98bpm

RR22回/min, SpO2 94%(RA)

【身体所見】

心音 整、心雑音聴取せず

右胸部 coarse crackles聴取

頭頸部、腹部、四肢に特記すべき所見なし

# 検査所見

【血液検査】      WBC 17000/ $\mu$ L  
                          AST 14IU/L  
                          ALT 26IU/L  
                          CRP 4.57mg/dL

【喀痰グラム染色】 グラム陽性双球菌を認める

【尿所見】 細菌尿、膿尿なし

【胸部Xp】 右上肺野に浸潤影を認める  
                  心拡大なし、CPA sharp

# 入院後経過

Day0 市中肺炎として一般病棟に入院  
CTRX 2g q24hrで治療開始

Day3 解熱、咳嗽消失  
BT36.4°C, BP142/68mmHg, HR80bpm, RR18/min

【血液検査】炎症反応はpeak out

AST74IU/L, ALT62IU/L

→肝逸脱酵素上昇

その他著変なし

治療経過は良好だが、副作用を認めている。



## **Clinical Question**

非重症市中肺炎において治療経過が良好な場合、3日で抗菌薬投与を終了してよいのか？

# EBMの5 steps

Step1 疑問の定式化

Step2 情報の収集

Step3 情報の批判的吟味

Step4 患者への適応

Step5 Step1-4までの振り返り

# EBMの5 steps

**Step1 疑問の定式化**

Step2 情報の収集

Step3 情報の批判的吟味

Step4 患者への適応

Step5 Step1-4までの振り返り

**P Patient** 対象は誰か？

**I Intervention** 介入は何か？

**C Comparison** 何と比較して？

**O Outcome** 結果はどうなる？



78歳 男性

C.C 発熱、咳嗽  
市中肺炎として入院し、  
CTRX2g q24hrで加療中

Day3 症状消失し、解熱得られた  
血液検査で肝逸脱酵素上昇

3日で抗菌薬治療を中止したい...

**P** 一般病棟へ入院している市中肺炎患者

**I** 3日間の抗菌薬治療

**C** それ以上の期間の抗菌薬治療

**O** 治癒率に差があるか  
有害事象の頻度に差があるか

# EBMの5 steps

Step1 疑問の定式化

**Step2 情報の収集**

Step3 情報の批判的吟味

Step4 患者への適応

Step5 Step1-4までの振り返り

# 米国ガイドライン (ATS/IDSA)

## AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

### Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and  
Infectious Diseases Society of America

⑧ Joshua P. Metlay\*, Grant W. Waterer\*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley, Nathan C. Dean, Michael J. Fine, Scott A. Flanders, Marie R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher, Marcos I. Restrepo, and Cynthia G. Whitney; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY MAY 2019 AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA AUGUST 2019

治療期間：

臨床的安定(バイタル,食事,意識)が得られていて、

最低**5**日間

# 欧州ガイドライン (ERS/ESCMID)

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

## Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version

M. Woodhead<sup>1</sup>, F. Blasi<sup>2</sup>, S. Ewig<sup>3</sup>, J. Garau<sup>4</sup>, G. Huchon<sup>5</sup>, M. Ieven<sup>6</sup>, A. Orqvist<sup>7</sup>, T. Schaberg<sup>8</sup>, A. Torres<sup>9</sup>, G. van der Heijden<sup>10</sup>, R. Read<sup>11</sup> and T. J. M. Verheij<sup>12</sup> Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

1) Department of Respiratory Medicine, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK, 2) Dipartimento Toraco-Polmonare e Cardiocircolatorio, Università degli Studi di Milano, IRCCS Ospedale Maggiore di Milano, Milano, Italy, 3) Chefarzt der Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, Ev. Krankenhaus Heme und Augusta-Kranken-Anstalt, Bergstrasse, Bochum, Germany, 4) Department of Medicine, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, University of Barcelona, Barcelona, Spain, 5) Pneumologie et Reanimation, Hotel-Dieu de Paris, 1 Place Parvis Notre-Dame, Paris, France, 6) Microbiology Laboratory, University Hospital Antwerp, Edegem, Belgium, 7) Department of Communicable Diseases Control and Prevention, Stockholm County, Stockholm, Sweden, 8) Zentrum für Pneumologie, Diakoniekrankenhaus Rotenburg, Elise-Averdiek-Str. Rotenburg, Germany, 9) Pulmonary Department, Institut Clinic del Torax, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERES (Ciber de Enfermedades Respiratorias), Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, 10) Clinical Epidemiology, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Julius Center, Utrecht, The Netherlands, 11) Infectious Diseases, Department of Infection and Immunity, Sheffield School of Medicine and Biomedical Science, University of Sheffield, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK and 12) General Practice, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

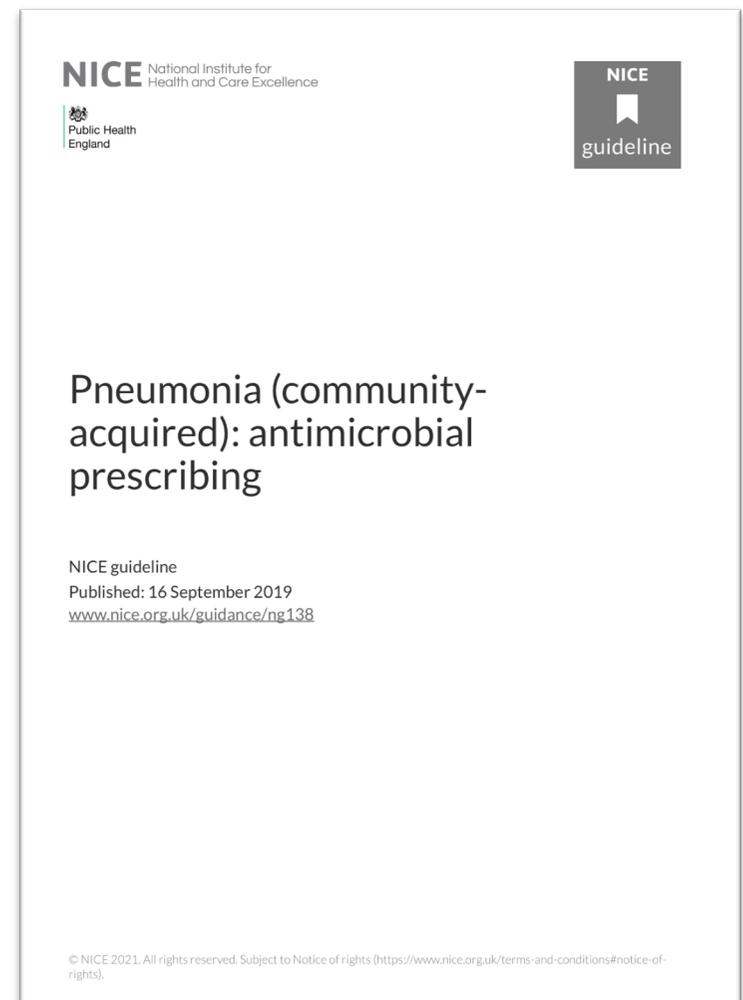
治療期間：治療反応性あれば**8**日を超えない

# NICE

(National Institute for Health and Care Excellence)

治療期間：5日間が適切

NICE guideline, published 16, Sep 2019



# 日本ガイドライン（日本呼吸器学会）

治療期間：軽症～中等症CAPでは  
少なくとも初期治療が奏功している場合は

**7**日以内の抗菌薬投与を推奨

一般社団法人 日本呼吸器学会. 成人肺炎診療ガイドライン. 2017



# UpToDate

治療期間：基本的にATS/IDSAのガイドラインの推奨と同意

最低**5**日間

中止前に

- ・ 48～72時間の発熱
- ・ 酸素投与（持病で必要な場合を除く）
- ・ 臨床的不安定

（HR100/min以上、RR24/min以上、sBP 90mmHg以下）

1つ以上ないことが必要

# ここまでのまとめ

- 症例では症状は改善したが肝障害が出現したため、なるべく早期に終了したい
- ガイドラインやUpToDateでは治療推奨期間は5日~8日とばらつきがある

**では、3日で抗菌薬中止すると予後は悪くなるのだろうか？**

# 今回の文献

Articles

## Discontinuing $\beta$ -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial



*Aurélien Dinh, Jacques Ropers, Clara Duran, Benjamin Davido, Laurène Deconinck, Morgan Matt, Olivia Senard, Aurore Lagrange, Sabrina Makhloufi, Guillaume Mellon, Victoire de Lastours, Frédérique Bouchand, Emmanuel Mathieu, Jean-Emmanuel Kahn, Elisabeth Rouveix, Julie Grenet, Jennifer Dumoulin, Thierry Chinet, Marion Pépin, Véronique Delcey, Sylvain Diamantis, Daniel Benhamou, Virginie Vitrat, Marie-Christine Dombret, Bertrand Renaud, Christian Perronne, Yann-Erick Claessens, José Labarère, Jean-Pierre Bedos, Philippe Aegerter, Anne-Claude Crémieux, for the Pneumonia Short Treatment (PTC) Study Group*

## Setting

フランスの16施設

組み入れ期間：2013年12月19日から2018年2月1日

Lancet 2021;397:1195

# 論文の背景 (Introduction)

- ガイドラインでのCAPへの抗菌薬治療推奨期間  
米国は最低5日、欧州は8日超えない

- 最適な治療期間は確立しているとは言いづらく、  
現場では多くの医師は7-10日間で治療している。

Ann Intern Med 2019;171:153

- 抗菌薬長期投与は耐性菌や有害事象のリスクとなる。

JAMA Intern Med 2016;176:1254

JAMA 1998;279:365

- 2006年に軽症市中肺炎患者を対象にした研究が、5日未満の抗菌薬投与でも十分な治療効果を得うることを示した。

BMJ 2006;332:1355.

- しかし、上記研究を含めた過去の研究からは最適な抗菌薬治療期間を決定することはできなかった。

- 抗菌薬投与期間の短縮は抗菌薬耐性、有害事象、コストなどを軽減する可能性がある。

JAMA Intern Med 2016; 176: 1254–55.

JAMA 1998; 279: 365–70.

Am J Med 2007; 120: 783–90.

- 本研究では、3日間の抗菌薬治療の有用性を検証した。

# EBMの5 steps

Step1 疑問の定式化

Step2 情報の収集

**Step3 情報の批判的吟味**

Step4 患者への適応

Step5 Step1-4までの振り返り

# 批判的吟味

- 内的妥当性 (Internal validity)

→研究結果の信用性

≒研究手法が適切か？

- 外的妥当性 (External validity)

→研究外での信用性

≒目の前の患者に適応可能か？

- ①論文のPICOは何か
- ②ランダム割付け、隠蔽化されているか
- ③背景因子が群間で差がないか
- ④割付け通りに解析されているか
- ⑤脱落が多すぎないか
- ⑥盲検化されているか
- ⑦症例数は十分か
- ⑧結果の評価

①論文のPICOは何か

②ランダム割付け、隠蔽化されているか

③背景因子が群間で差がないか

④割付け通りに解析されているか

⑤脱落が多すぎないか

⑥盲検化されているか

⑦症例数は十分か

⑧結果の評価

**P Patient** 対象は誰か？

**I Intervention** 介入は何か？

**C Comparison** 何と比較して？

**O Outcome** 結果はどうなる？

**P**atient

# Inclusion criteria

- 18歳以上

- 入院48時間前に38°Cを超える発熱

- 入院時に市中肺炎が疑わしく、非重症病棟に入院  
(呼吸困難, 咳嗽, 膿性痰, cracklesのうち少なくとも1徴候)

- 入院時からDay3までに胸部XpまたはCTで肺炎像確認

- 第3世代セファロスポリン点滴または、  
AMPC/CVA経口あるいは点滴による治療

3日後に臨床的改善あり

(BT<37.8°C, HR<100/min, RR<24/min, SaO<sub>2</sub>≥90%, sBP≥90mmHg)

- 経口内服可能

- 研究参加同意書記入

# Exclusion criteria

- ・重症かつ/または合併症を伴う市中肺炎の徴候

(膿瘍,大量胸水,重症慢性呼吸不全)

- ・免疫抑制状態

(無脾症,好中球減少症,無ガンマグロブリン血症,移植,骨髓腫,リンパ腫,  
HIV・CD4<400/mm<sup>3</sup>,鎌状赤血球症, Child-Pugh class C)

- ・治療開始後3日間以内に治療追加

- ・非定型肺炎が疑われる

- ・医療ケア関連肺炎

- ・誤嚥性肺炎

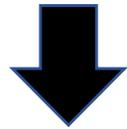
- AMPC/CVAによる肝障害歴あり
- βラクタム系のアレルギー/過敏症
- 入院前7日間で24時間以上の抗菌薬使用
- 末期腎不全(eGFR<30mL/min)
- 抗菌薬治療が必要な他の感染症
- 妊娠中または授乳中
- 平均余命<1カ月
- 法的後見人または医療保険適応でない
- ホームレス

## 本研究での肺炎の診断方法（まとめ）

- 少なくとも1つ、肺炎による急性症状がある（呼吸困難 or 咳嗽 or 膿性痰 or crackles）
- 入院48時間前に38°C以上の発熱がある
- 入院時からDay3までに胸部XpまたはCTで肺炎像を認める

（培養結果は診断には不要）

- ・ 3日間の経口or静注AMPC/CVAまたは静注第3世代セファロスポリン治療 (臨床的に安定している)



ランダム化



プラセボ 5日間

AMPC 500mg 2T  
+  
CVA 125mg

1日3回内服 5日間

**I**ntervention(介入群)      **C**omparison(対照群)

# Outcome

## Primary Outcome

βラクタム系抗菌薬開始15日目での治癒

## Secondary Outcome

- 抗菌薬開始30日後の治癒
- 抗菌薬開始30日後の死亡率
- 追跡中の有害事象の頻度と重症度
- 抗菌薬開始0,3,8,15,30日目の肺炎スコアとQOL
- 入院期間
- 元の生活状態に戻るまでの回復時間  
(抗菌薬開始30日目で評価)

## Primary Outcome

βラクタム系抗菌薬開始15日後の**治癒**

本研究における**治癒** (以下全てを満たす)

- 解熱 (BT ≤ 37.8°C)
- 臨床症状の改善  
(咳嗽頻度/重症度, 膿性痰, 呼吸困難, crackles)
- 最終診察以後、追加の抗菌薬治療が不要

# 論文のPICOまとめ

<b>P</b>	中等症市中肺炎の入院患者 βラクタム系抗菌薬で3日目には臨床的改善
<b>I</b>	プラセボ（合計3日間治療）
<b>C</b>	AMPC/CVA 5日間（合計8日間治療）
<b>O</b>	入院日から15日後の治療

- ①論文のPICOは何か
- ②ランダム割付け、隠蔽化されているか
- ③背景因子が群間で差がないか
- ④割付け通りに解析されているか
- ⑤脱落が多すぎないか
- ⑥盲検化されているか
- ⑦症例数は十分か
- ⑧結果の評価

## Randomisation and masking

After 72 h of  $\beta$ -lactam treatment, patients who met all eligibility criteria were randomly assigned (1:1), using a web-based system (CleanWeb, Telemedicine Technologies, Boulogne-Billancourt, France) with permuted blocks of random block size with no size limits and stratified by randomisation site and Pneumonia Severity Index (PSI) score ( $\leq 70$  or  $> 70$ ),<sup>23</sup> to receive either oral amoxicillin plus clavulanate treatment ( $\beta$ -lactam group) or matched placebo. The randomisation sequence was generated by an independent statistician. Sets of prepared study medication packages containing 30 pills of amoxicillin plus clavulanate or placebo tablets were kept in the pharmacy of each centre. The placebo tablets were indistinguishable from the amoxicillin plus clavulanate tablets in the study in terms of blister packaging, colour, taste, and design. Each package was given a randomisation number to ensure masking of the patients, treating physicians, investigators, pharmacists, and study coordinators.

## ランダム割付

Web-based systemを使用

→**隠蔽化**もされている

**層別化** (施設, PSIスコア)

- ①論文のPICOは何か
- ②ランダム割付け、隠蔽化されているか
- ③背景因子が群間で差がないか
- ④割付け通りに解析されているか
- ⑤脱落が多すぎないか
- ⑥盲検化されているか
- ⑦症例数は十分か
- ⑧結果の評価

# 群間で概ね差なし

結果に影響を与えうる因子も  
検討されている



特に結果へ影響が大きそうな  
年齢、DM、COPDの併存率、  
PSI scoreの重症度は  
8日治療群にやや不利か..

	Placebo group (n=152)	$\beta$ -lactam group (n=151)
<u>Age, years</u>	72.5 (54.0-85.3)	74.0 (58.0-83.0)
Sex		
Female	66 (43%)	57 (38%)
Male	86 (57%)	94 (62%)
Temperature, °C	38.8 (38.3-39.3)	38.7 (38.3-39.3)
Oxygen therapy	60 (39%)	59 (39%)
Comorbidities*	34 (22%)	39 (26%)
Liver disease	5 (3%)	2 (1%)
Heart failure	30 (20%)	33 (22%)
Cerebrovascular disease	13 (9%)	10 (7%)
Renal disease	13 (9%)	11 (7%)
Coronary insufficiency	24 (16%)	20 (13%)
<u>Diabetes</u>	24 (16%)	32 (21%)
<u>Chronic obstructive pulmonary disease</u>	31 (20%)	40 (26%)
<u>At least two comorbidities</u>	34 (22%)	39 (26%)
<u>Active smoking</u>	30 (20%)	25 (17%)
<u>PSI score</u>	80.5 (57.0-103)	83.0 (58.0-104)
Risk class 2 (<70)	56 (37%)	55 (36%)
Risk class 3 (71-90)	39 (26%)	34 (23%)
Risk class 4 (91-130)	45 (30%)	56 (37%)
Risk class 5 ( $\geq$ 131)	12 (8%)	6 (34%)
Community-acquired pneumonia score at day 0	44.4 (28.4-55.0)	46.2 (26.0-60.4)
Laboratory values at admission		
Haemoglobin, g/dL	12.8 (11.9-13.9)	13.1 (11.9-14.3)
Leucocyte, G/L	11.5 (8.05-16.0)	11.7 (8.70-15.2)
Absolute neutrophil count, G/L	9.81 (6.57-14.4)	9.68 (6.87-12.9)
Urea, mmol/L	6.70 (4.80-8.80)	5.90 (4.70-8.00)
Glucose, mmol/L	6.20 (5.40-7.00)	6.20 (5.33-7.50)
Creatinine, $\mu$ mol/L	78.0 (65.0-100)	79.0 (63.0-96.0)
C-reactive protein, mg/L†	134 (59.0-234)	104 (46.8-200)
Procalcitonin, $\mu$ mol/L‡	0.55 (0.20-2.23)	0.20 (0.10-0.60)
Radiological examination results		
Multilobar	30 (20%)	23 (15%)
Pleural effusion	11 (7%)	16 (11%)

- ①論文のPICOは何か
- ②ランダム割付け、隠蔽化されているか
- ③背景因子が群間で差がないか
- ④割付け通りに解析されているか
- ⑤脱落が多すぎないか
- ⑥盲検化されているか
- ⑦症例数は十分か
- ⑧結果の評価

βラクタム治療受けた  
706人

396人 除外  
うち122人 臨床的不安定

組み入れ基準満たす 310人

ランダム化

157人 3日治療群

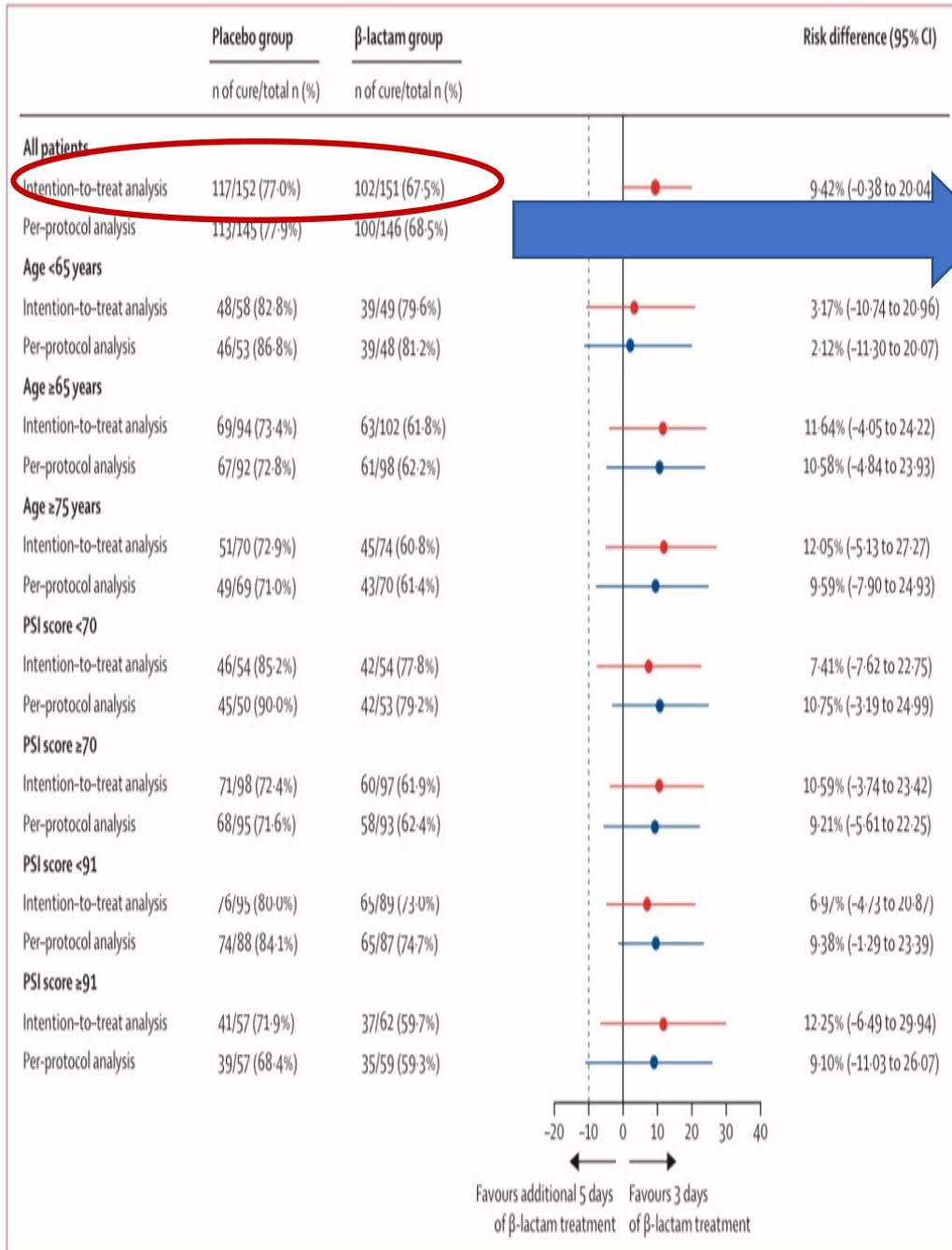
153人 8日治療群

152人 ITT割付

151人 ITT割付

145人 per-protocol

146人 per-protocol



## All patients の結果

ITT analysis

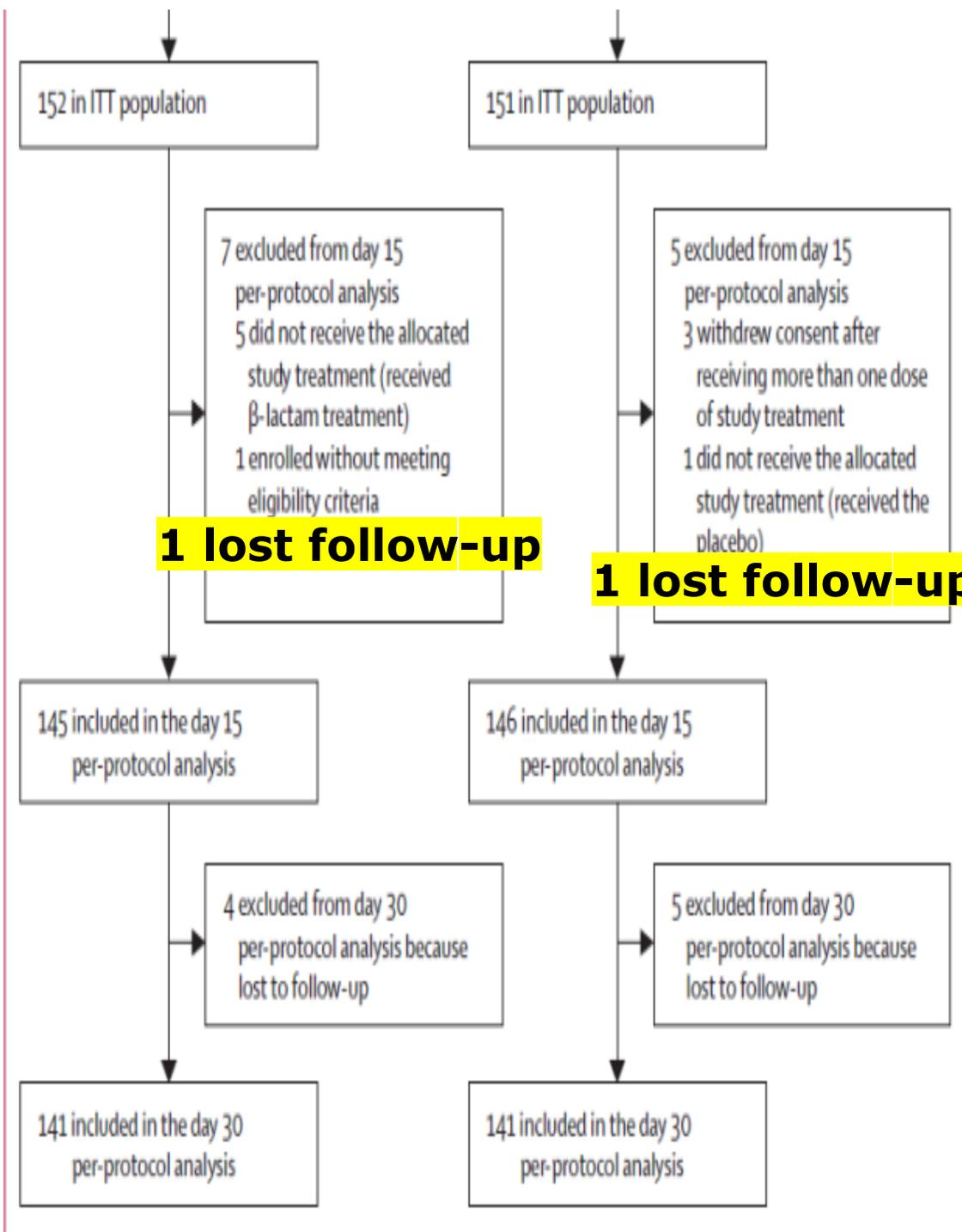
Placebo 117/**152**

$\beta$ -lactam 102/**151**

割付時と結果で人数が一致

**ITT解析されている**

Figure 2: Primary outcome of cure at day 15, in the intention-to-treat and per-protocol population, and post-hoc subgroup analyses. Data are n/N (%) and risk difference with 95% CI in parentheses. Vertical dotted line indicates non-inferiority margin. PSI=Pneumonia Severity Index.



**脱落も少ない**  
**追跡率**  
**各治療群 99.3%**

Figure 1: Study flow chart

- ①論文のPICOは何か
- ②ランダム割付け、隠蔽化されているか
- ③背景因子が群間で差がないか
- ④割付け通りに解析されているか
- ⑤脱落が多すぎないか
- ⑥盲検化されているか
- ⑦症例数は十分か
- ⑧結果の評価

## 以下について盲検化

患者、医師、研究者、薬剤師、研究コーディネーター

- ①論文のPICOは何か
- ②ランダム割付け、隠蔽化されているか
- ③背景因子が群間で差がないか
- ④割付け通りに解析されているか
- ⑤脱落が多すぎないか
- ⑥盲検化されているか
- ⑦症例数は十分か
- ⑧結果の評価

# サンプルサイズの設定

- ①各群の15日目治癒率 90%と予想
- ②非劣勢マージン 10%に設定
- ③ $\alpha$  level 5%
- ④検出力 80%  
( $\beta$  level 20%)

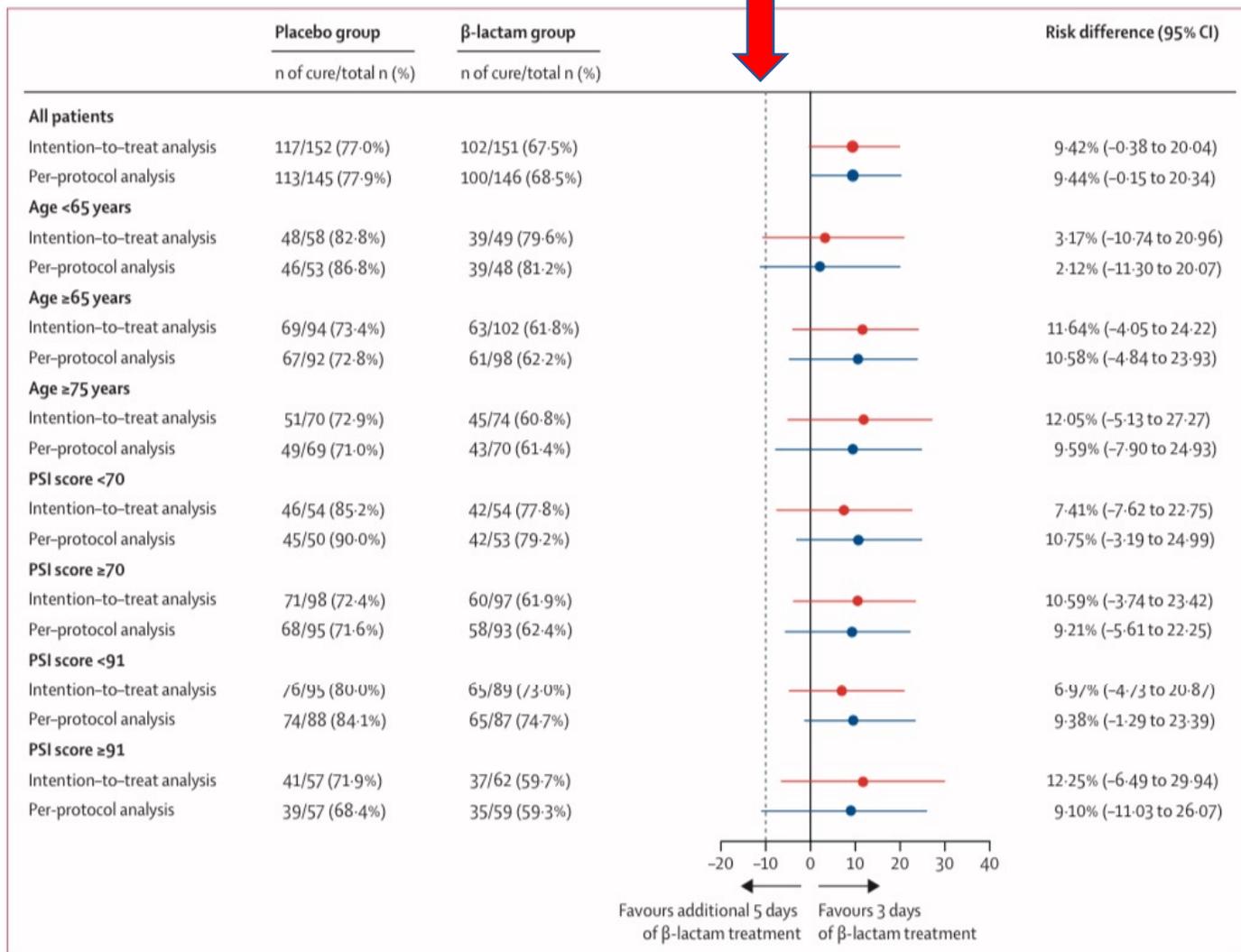
→両群合わせて **310名** 必要

本研究は計**303名**でITT解析し、  
結果的に非劣性が示せている

- ①論文のPICOは何か
- ②ランダム割付け、隠蔽化されているか
- ③背景因子が群間で差がないか
- ④割付け通りに解析されているか
- ⑤脱落が多すぎないか
- ⑥盲検化されているか
- ⑦症例数は十分か
- ⑧結果の評価

# Primary outcome 15日目での治癒

「劣っていない」と判断する限界値



ITT解析

3日治療 77.0%

8日治療 67.5%

リスク差

9.42%

(95%CI -0.38~20.04)

非劣性あり

年齢、肺炎重症度で  
傾向に大きな違いなし

Figure 2: Primary outcome of cure at day 15, in the intention-to-treat and per-protocol population, and post-hoc subgroup analyses  
Data are n/N (%) and risk difference with 95% CI in parentheses. Vertical dotted line indicates non-inferiority margin. PSI=Pneumonia Severity Index.

# Secondary outcomes

	Placebo group	$\beta$ -lactam group	Difference	p value
Cure at day 30				
ITT analysis	109/152 (72%)	109/151 (72%)	-0.47 (-11.31 to 9.98)	>0.99
Per-protocol analysis	105/141 (74%)	107/141 (76%)	-1.42 (-12.08 to 9.20)	0.89
Mortality at day 30	3/152 (2%)	2/151 (1%)	0.60 (-3.50 to 4.40)	>0.99
Patients with at least one adverse event related to treatment	22/152 (14%)	29/151 (19%)	-4.70 (-7.08 to 2.31)	0.29
Patients with at least one serious adverse event related to treatment	1/152 (1%)	1/151 (1%)	0.00 (0.00 to 0.99)	>0.99
Length of hospital stay, days,	5.00 (4.00 to 9.00)	6.00 (4.00 to 9.00)	-1.00 (-1.00 to 1.00)	0.74
Recovery time, days	15.00 (9.00 to 21.50)	15.50 (7.00 to 20.00)	-0.50 (-4.00 to 5.50)	0.33

- 30日目でも、両群で治癒率に有意差はなし
- 15日～30日で、3日治療群では治癒率低下 (理由など詳細不明)
- 入院日数,回復時間 有意差なし

# 有害事象

	Placebo group (n=152)	$\beta$ -lactam group (n=151)
Patients	22 (1)	29 (1)
Digestive disorders	17	28
Diarrhoea	13	18
Mycosis	1	1
Skin rash	0	3 (1)
Headache	2	0
Hypoxia	0	1
<i>Clostridioides difficile</i> infection	1	0
Hepatitis	2 (1)	1
Epistaxis	1	0
Total	24 (1)	34 (1)

Data are number of events and data in parentheses are the number of serious adverse events. One patient could present with several adverse events.

**Table 3: Adverse events and serious adverse events associated with the study treatment**

8日治療群 > 3日治療群

消化器系副作用  
が最多

8日治療群では  
皮疹も3名あり  
(3日治療群では無し)

# 批判的吟味 まとめ

①論文のPICOは何か

②ランダム割付け、隠蔽化されているか

→ランダム, 隠蔽化されている

③背景因子が群間で差がないか→概ねなし

④割付け通りに解析されているか→ITT解析

⑤脱落が多すぎないか→各群追跡率99.3%

⑥盲検化されているか→患者、医師含めされている

⑦症例数は十分か→十分

⑧結果の評価→治癒率は非劣性, 有害事象も少ない

# 論文の中でのLimitation

- 全体の17.3%が最初の3日間での治療で安定を得られず、この論文に含まれないCAP患者は多い。
- 診断に培養結果を用いておらず、ウイルス性肺炎などが一定数含まれている可能性あり  
(喀痰培養陽性は19%)。

(しかし、実臨床でも細菌性肺炎の診断に必ずしも培養結果を用いていないだろうと著者は主張)

# 本論文での注意点

## スライド作成者（関口）の私見

- 初期治療がβラクタム単独以外で開始した例は検証されていない(非定型カバー、耐性菌カバーなど)
- 非定型肺炎、誤嚥性肺炎、医療ケア関連肺炎が疑われる例は除外されている
- 8日治療群の方がやや背景が重篤であった
- 3日時点で安定していない患者は除外されている  
(安定していない患者にはこの論文を適用できない)

# EBMの5 steps

Step1 疑問の定式化

Step2 情報の収集

Step3 情報の批判的吟味

**Step4 患者への適応**

Step5 Step1-4までの振り返り

# 以下の2点について考察する

一般的に「市中肺炎の抗菌薬は3日」と言えるか？

冒頭の患者で抗菌薬3日で終了することは妥当か？

**一般的に  
「市中肺炎の抗菌薬は3日」  
と言えるか？**

# ガイドラインなどの記載（再掲）

## CAP抗菌薬日数

米国 最低**5**日

日本 **7**日以内

欧州 **8**日を超えない

NICE **5**日が適切

UpToDate 最低**5**日

解熱後48-72時間、酸素投与なし、バイタル安定

ガイドラインは何を根拠にしているか

米国(ATIS/IDSA) **最低5日**

短期間治療と長期間治療を比較したメタアナリシスが**3**つ

Drugs. 2008;68:1841

Am J Med. 2007;120:783

Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(9).

→3つとも短期間治療は長期間治療と比較して

**治癒率は劣らない**

# 上記3編のうち最新メタアナリシス Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(9). を分析

著者	研究デザイン	抗菌薬		効果判定時期	治癒率	
		短期間治療	長期間治療		短期間治療	長期間治療
Masia,2017	Nonrandomized double-blind clinical trial	AZM 5days	LVFX 7days	治療終了時	207/216(95.8)	35/37(94.6)
Zhao,2016	RCT	LVFX 5days	LVFX 7-14days	治療終了時	195/208(93.8)	210/219(95.9)
Paris,2008	RCT	AZM 3days	AMPC/CVA 7days	治療終了時	126/136(92.6)	122/131(93.1)
File,2007	RCT	GMF 5days	GMF 7days	治療終了時	236/247(95.5)	226/236(95.8)
el Moussaoui, 2006	RCT	AMPC 3days	AMPC 8days	Day10	50/54(92.6)	56/60(93.3)
D'Ignazio, 2005	RCT	AZM	LVFX 7days	Day14-21	156/174(89.7)	177/189(93.7)
Drehobl,2005	RCT	AZM	CAM 7days	Day14-21	187/202(92.6)	198/209(94.7)

Rahav,2004	RCT	AZM 3days	EM or AMPC/CVA or RXM or CXM or AMPC or DOXY or CCL 10days	Day10-14	61/62(98.4)	40/46(87)
Sopena, 2004	RCT	AZM	CAM 10-14days	Day10-13	18/31(58.1)	22/32(68.8)
Tellier,2004	RCT	TEL 5days	CAM 10days	Day17-21	142/159(89.3)	134/146(91.8)
Dunbar, 2003	RCT	LVFX 5days	LVFX 10days	Day7-14	183/198(92.4)	175/192(91.1)
Sanchez, 2003	Nonrandomized clinical trial	AMPC/CVA +AZM3days +CTRX 3days	AMPC/CVA +CAM 10days + CTRX 3days	NA	NR	NR
Leophonte, 2002	RCT	CTRX 5days	CTRX 10days	Day10	77/94(81.9)	76/92(82.6)
O'Doherty, 1998	RCT	AZM 3days	CAM 10days	治療終了時	57/88(64.8)	61/88(69.3)
Gris,1996	RCT	AZM 3days	AMPC/CVA 10days	治療終了時	2/2(100)	1/4(25)
Schonwald, 1994	RCT	AZM 3days	RXM 10days	Day13-15	88/89(98.9)	50/53(94.3)

Bohte,1995	RCT	AZM 2-5days or PCG 5days	EM 10days	Day12-15	52/83(62.7)	14/21(66.7)
Rizzato,1995	RCT	AZM 3days	CAM 8-12days	NR	20/20(100)	17/20(85)
Kinasewitz,1991	RCT	AZM 2-5days	CCL 10days	Day10-13	15/32(46.9)	16/39(41)
Brion,1990	RCT	AZM 2-5days	JM 10days	Day30	37/46(80.4)	38/43(88.4)
Schonwald,1990	RCT	AZM 2-5days	EM 10days	NR	39/39(100)	32/32(100)

半減期の長いアジスロマイシンでの検討が多い

βラクタム系抗菌薬同士の比較をした研究は**2編**のみ！  
(赤四角での囲み)

他の2つのメタアナリシスの引用文献を見ても、  
βラクタム系抗菌薬同士で比較しているのは上記のみ

# βラクタム系抗菌薬同士を比較した文献

## ①本論文

AMPC/CVA or 第3世代セファロスポリン **3**日治療群 VS

AMPC/CVA or 第3世代セファロスポリン+AMPC/CVA **8**日治療群

→3日治療は**非劣性**

## ②BMJ 2006; 332: 1355.

AMPC **3**日治療群 vs AMPC **8**日治療群

→3日治療は**非劣性**（後述）

## ③Med Mal Infect 2002; 32:369-381

CTRX **5**日治療群 vs CTRX **10**日治療群

→**有意差なし**

# ガイドラインは何を根拠にしているか

日本 7日間

RCT16編を独自に検索、解析

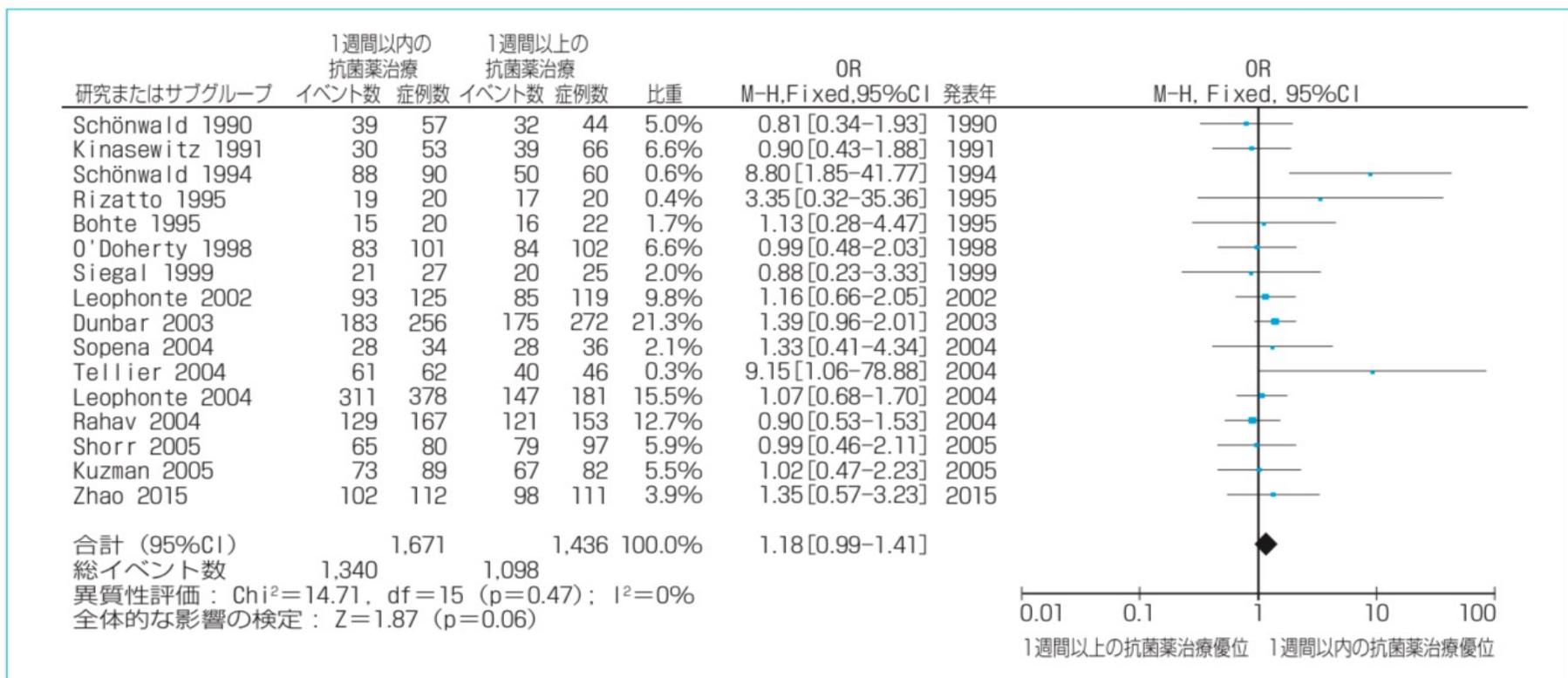


図1 肺炎治療に対するメタアナリシス

1週間以内の抗菌薬治療群と1週間を超える治療群の2群間比較  
→有効性は同等

# ガイドラインは何を根拠にしているか

- NICE 5日が最適

Am J Med. 2007;120(9):783-90.

(ATS/IDSAガイドラインでも取り上げられたメタアナリシス) を参考

- UpToDate 最低5日  
解熱後48-72時間、酸素投与なし、バイタル安定

ATS/IDSAガイドラインを参考

# 同内容の他研究をみてる (3スライド前の、文献②)

Research

BMJ

Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

Rachida el Moussaoui, Corianne A J M de Borgie, Peterhans van den Broek, Willem N Hustinx, Paul Bresser, Guido E L van den Berk, Jan-Werner Poley, Bob van den Berg, Frans H Krouwels, Marc J M Bonten, Carla Weenink, Patrick M M Bossuyt, Peter Speelman, Brent C Opmeer, Jan M Prins

2006年 オランダ9施設 多施設RCT (n=119)

二重盲検化

非劣性試験

BMJ 2006;332:1355

P	軽症-中等症市中肺炎の入院患者
I	3日間のAMPC静注
C	3日間のAMPC静注 + 5日間のAMPC 750mg q8hr内服
O	day 10での治癒率（非劣性試験）

Primary Outcome: **clinical cure rate**

AMPC 93% vs Placebo 93%

→治癒率で**非劣性**を示せた。

## 今回の研究との比較

	<u>BMJ 2006; 332: 1355.5</u>	今回の研究
症例数	n = 119	n = 303
PSI	全体の44%がclass II	PSI中央値 82 (Class III)
年齢	中央値 3日治療群 54歳 8日治療群 60歳	中央値 3日治療群 72.5歳 8日治療群 74歳

本研究の方が症例数多く、重症度高く、対象年齢高い

# では、CAPは「βラクタム3日」でよいのか？

今回の研究の内的妥当性は大きな問題なく、

βラクタム3日治療の非劣性が示された

同内容の過去のRCT (BMJ 2006;332:1355) でも同様の結果

他に、βラクタム3日治療の効果を成人で検証した研究は無い

ガイドラインに引用される文献全体を見ても、

βラクタムの短期間治療について検証した文献は3編のみ

その他の文献は、多くがマクロライドやキノロンでの  
治療期間を比較したもの

現在のCAP治療の中心はβラクタム系抗菌薬だが、治療期間の  
エビデンスは非βラクタム系抗菌薬の研究が中心であった・・・

# 結論

論文のInclusion/Exclusionを満たして、  
抗菌薬を3日で中止したい理由がある人であれば  
3日でもいいのではないか・・・

CAP全例が3日で安全とまでは言えないだろう

## 今後の検証

- Setting : 異なる国、重症度での検証は必要だろう  
→異なるセッティングで同様の結果が示されれば、  
より確からしい
- $\beta$ ラクタム系抗菌薬単剤以外のレジメンで行えば、  
より推奨治療に近くなる
- 培養陽性患者が少ない(細菌性肺炎以外を含む可能性あり)  
→培養陽性患者だけに絞った研究が行われても  
よいかもわからない

**冒頭の患者で、抗菌薬を  
3日で終了することは  
妥当か？**



78歳 男性

C.C 発熱、咳嗽

市中肺炎として入院し、  
CTRX2g q24hrで加療中

Day3 症状消失し、解熱得られた  
血液検査で肝逸脱酵素上昇

3日で抗菌薬治療中止したい...

# 目の前の患者と、論文の患者の比較

- 年齢：78歳
- 入院前の38°C以上の発熱：あり
- 市中肺炎が疑わしく、非重症病棟に入院  
：咳嗽, crackles認め、一般病棟に入院
- 肺炎像：入院時認める
- βラクタム系抗菌薬使用3日後での改善：あり

→Inclusionとも一致しており、Exclusion項目もなかった

→論文の患者群と比較し、短期間治療を行う上での懸念も無かった

→結果を問題なく**適用可能と判断**

# これを踏まえ、本症例の経過

- Day0- CTRX2g q24hr
- Day3 症状改善

肝逸脱酵素上昇→CTRX中止

その際に患者に有害事象と中止に伴い再燃する恐れがあることを説明し、同意を得られた。

その後、肝逸脱酵素のpeak outを認め、肺炎も再燃なく治癒した。

# EBMの5 steps

Step1 疑問の定式化

Step2 情報の収集

Step3 情報の批判的吟味

Step4 患者への適応

**Step5 Step1 – 4までの振り返り**

## Step1 疑問の定式化

- ・ 中等症市中肺炎での治療期間短縮で成績が劣るか疑問を持った

## Step2 情報の収集

- ・ ガイドラインを用いて、本研究との比較を行った

## Step3 情報の批判的吟味

- ・ 本論文ではlimitationはあるものの、内容は信頼できた

## Step4 患者への適応

- ・ 他の一次文献として、過去のtrialを参照した
- ・ 国内外のガイドライン、UpToDateの記載を引用文献とともに見直した
- ・ それらをもとに、最適な治療内容を考察し、患者に適応した