JHospitalist Network

重症市中肺炎で集中治療室（ICU）に入院した患者に標準治療へ追加してヒドロコルチゾンによる治療を行うことは死亡率を下げるか

論文名：Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia
N Engl J Med. 2023 May 25; 388(21):1931-1941.

2023年8月20日

東京北医療センター: 総合診療科　平井建太郎
監修: 光本 貴一　野﨑 由迅

症例　74歳女性

【主訴】
呼吸困難
【現病歴】
X－7日にむせこみ咳嗽あったが受診せず.
X日に呼吸困難あり救急搬送.

【既往歴】左乳癌
【内服歴】なし
【生活歴】ADL自立　夫と二人暮らし

【受診時バイタル】
意識清明, **体温 37.8度**, 血圧 142/80mmHg, **脈拍 112回/分**, 整,
呼吸数 28回/分, SpO2 91%(酸素10L/分リザーバー吸入下)

【身体所見】
頭頸部　眼瞼結膜蒼白なし　眼球結膜黄染なし
　　頚部リンパ節腫脹なし　頚静脈怒張なし
胸部　**右側有意にcoarse cracklesを著明に聴取　努力呼吸著明**
腹部　平坦, 軟　腸蠕動音正常　圧痛なし
四肢　下腿浮腫や皮疹なし

【動脈血液ガス(酸素10L/分投与下）】
pH 7.435 Torr pO2 47.0 Torr　pCO2 38.9 Torr
【胸部Xp】右肺野全体, 左側中～下肺野透過性低下あり　CPA: sharp
【胸部単純CT】右S7領域を中心としたすりガラス状陰影あり

経過

来院時, 酸素10L/分投与でもSpO2 80％台後半と低値

重症細菌性肺炎と診断し, 気管挿管・人工呼吸器管理

Ｘ日 重症肺炎として**TAZ/PIPC 4.5g q6h＋AZM 0.5g q24h**で治療開始

Ｘ+7日 喀痰培養にて*Hemophilus influenzae*が検出

感受性を確認しCTRX2g q24hにde-escalationして治療継続

X+8日　経過良好のため抜管　ICU退出

X+14日 CTRX2g q24h終了

X+15日 自宅退院

症例の疑問

重症肺炎に対してステロイド投与を行うという文献は散見されるが, 果たして本症例ではステロイド投与は適応となりうるのだろうか？

EBMの実践: 5 Steps

Step1: 疑問の定式化(PICO)
Step2: 論文の検索
Step3: 論文の批判的吟味
Step4: 症例への適用
Step5: Step1-4の見直し

Step1: 疑問の定式化(PICO)

P: 重症市中肺炎の70代女性が

I: 標準治療に追加してヒドロコルチゾンによる治療を受けると

C: 受けないのと比べて

O: 生存する可能性が上がるか

カテゴリー：治療

EBMの実践: 5 Steps

Step1: 疑問の定式化(PICO)
Step2: 論文の検索
Step3: 論文の批判的吟味
Step4: 症例への適用
Step5: Step1-4の見直し

Step2: 論文の検索

UpToDate＞（最終閲覧2023年8月4日）

Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization>

INITIAL EMPIRIC THERAPY＞Adjunctive glucocorticoids

概要：

肺障害, ARDS, 死亡率への進行を抑制できる可能性がある.
ランダム化試験によると, 呼吸状態が切迫している患者や
人工呼吸器を必要とする患者に, 特にグルココルチコイドを
早期に投与した場合, 大きな効果がある.

根拠論文：
Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia
N Engl J Med. 2023;388(21):1931-1941. Epub 2023 Mar 21.

Step2: 論文の検索

DynaMed＞最終閲覧2023年8月4日）
Community-acquired Pneumonia in Adults>Management
>Management Overview

概要:

ステロイドは重症CAP患者の死亡率を低下させる可能性があるが, この効果は全例では示されていない.

非重症CAP患者において, バイタルサインが安定するまでの時間と入院期間を短縮する可能性がある.
院内高血糖と関連する.

Step2:論文の検索

PubMed＞最新のSR

Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia:
a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
Crit Care. 2023 Jul 8;27(1):274

概要：

7 件の RCT から 1689人の成人の重症肺炎患者が含まれた.
ステロイドは死亡率を減少させた（RR 0.61）.
ステロイドは人工呼吸器の必要性も減少させた（RR 0.57）.
ステロイドはICU入室期間, 入院日数も減少させた.
副作用の消化管出血, 感染, AKIは変わらなかった.

Step2:論文の検索

PubMed＞参考になりそうなコクランのSR

Corticosteroids for pneumonia;
Cochrane Database Syst Rev. 2017 ; 12(12):CD007720.

概要：

13 件の RCT から 1954 人の成人の参加者が含まれた.
ステロイドは重症例では死亡率を減少させた（RR 0.58).
ステロイドは非重症例では死亡率は減少しなかった.
ステロイドは高血糖が増えた（RR 1.72).

Step2:論文の検索

PubMed＞2023年のSRに含まれていないRCT

Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia
N Engl J Med. 2023; 388(21):1931-1941.

「重症市中肺炎に対するヒドロコルチゾン」

▶ 今回取り上げる研究

Step2: 論文の検索 診療ガイドライン

・日本　成人肺炎診療ガイドライン2017

CAPに対して抗菌薬治療に全身投与ステロイドを併用しないことを弱く推奨

重症CAPに対して全身投与ステロイドを併用することを弱く推奨

・アメリカ　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 2019

非重症CAPの成人においてステロイドをルーチンに使わないことを推奨する

重症CAPの成人においてステロイドをルーチンに使わないことを支持する

CAPおよび難治性敗血症性ショックの患者におけるステロイドの使用はSurviving Sepsis Campaignの推奨事項を支持する

Step2: 論文の検索 診療ガイドライン

・イギリス　NICE 2023

他にステロイドが必要な病態がない限り, 市中肺炎にルーチンで
ステロイドを使用するべきではない.

・ヨーロッパ　ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia 2023

重症CAP患者では, ショックが存在する場合にはステロイドの使用を推奨.
ただしウイルス性重症CAP (インフルエンザ, SARS, MERS),
コントロール不良の糖尿病, その他の理由でステロイド治療を受けている
患者には適用されない.

EBMの実践: 5 Steps

Step1: 疑問の定式化(PICO)
Step2: 論文の検索
Step3: 論文の批判的吟味
Step4: 症例への適用
Step5: Step1-4の見直し

Step3: 論文の批判的吟味

<u>取り上げた論文</u>

Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia

N Engl J Med. 2023 May 25; 388(21):1931-1941.

「重症市中肺炎に対するヒドロコルチゾン」

Step3: 論文の批判的吟味

論文の背景：分かっていること

・市中肺炎で入院した患者の死亡率は10～12％と高い
・グルココルチコイドには強力な抗炎症作用と免疫調節作用があり，肺炎の影響を緩和する

論文の背景：分からないこと

・グルココルチコイドは重症市中肺炎患者の死亡率を低下させるのか？

Step3: 論文の批判的吟味

１. 論文のPICOは何か？

P: 重症市中肺炎で集中治療室(ICU)に入院した患者

I : 標準治療に加えて200mg/日のヒドロコルチゾンを4日間投与した後,
4日目に評価を行って合計8日間あるいは14日間投与継続した群

C: 標準治療＋生理食塩水

O: 28日間の死亡

研究の種類：ランダム化比較試験

Step3: 論文の批判的吟味

Inclusion Criteria

-重症市中肺炎でICUに入院した18歳以上の成人患者

-肺炎の重症度について，次の４つのうち１つ以上を満たす患者

・機械的換気(PEEP≧5cmH_2O)

・高流量鼻カニューレによる酸素投与(FiO2>50%でもP/F比<300)

・リザーバー付きマスク装着の場合は推定P/F比<300

・Pulmonary Severity Index score>130

Exclusion Criteria

-気管挿管をしないという治療制限がある患者

-インフルエンザウイルスによる肺炎の患者

-敗血症性ショックの患者

Step3:論文の批判的吟味

<u>Primary outcome</u>

-28日間の死亡

<u>Secondary outcome</u>

-90日間の死亡

-ICU入室期間

-28日後までの気管挿管/非侵襲的人工換気導入

-28日後までの昇圧剤導入

Step3: 論文の批判的吟味

2. ランダム割付けの仕方は？

割付け方法: 中央割付け

隠蔽化されているか？: 隠蔽化されている

3. Baselineは同等か？

割付けされた患者のBaselineは同等か？

→COPD合併，最重症例は数％プラセボ群で多く, プラセボで死亡率は上がるかもしれない

結果に影響を与える可能性のある因子は全て検討されているか？

→検討されている

Step3: 論文の批判的吟味

4. 全ての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？

ITT解析か？: ITT解析ではない（FAS）

プラセボ群で未投薬患者, 同意撤回患者が計5人解析から除外

結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか: ない　追跡率=99%

5. マスキング(盲検化)されているか？

二重盲検

患者と介入(治療)実施者

Step3: 論文の批判的吟味

6. 症例数は十分か?

結果に有意差があるか？：ある（P Value: 0.006）

→症例数は十分.

しかし

コロナ流行により, 1146人の予定症例数が800人になってしまった.

もともと想定していた28日間死亡はプラセボ群で27%, ステロイド群で20%(RRR 25%)だった.

RRR 25%の効果を見込むのなら1146人必要だったが, 実際にはプラセボ群 11.9%, ステロイド群 6.2%で予想よりも大きいRRR 48%になったので, 少ないN数で有意差が出てしまったと考える

→**早期中止試験であり, イベント発症数が少ないため,**
たまたま大きな効果が出た（ランダムハイ）の可能性がある

Step3: 論文の批判的吟味

7. 結果の評価　Primary outcome

28日後までの死亡

・ヒドロコルチゾン群の死亡率：6.2％

・プラセボ群の死亡率：11.9％

・治療効果 ARR -5.6% (95%CI -9.6～-1.7, P＝ 0.006)

RRR 0.48(RR 0.52)

Step3: 論文の批判的吟味

7. 結果の評価　Secondary outcome

90日後までの死亡

- ヒドロコルチゾン群の死亡率：9.3％
- プラセボ群の死亡率：14.7％
- 治療効果 ARR -5.4% (95%CI -9.9～-0.8)

Step3: 論文の批判的吟味

7. 結果の評価　副作用

28日後までの院内感染

- ヒドロコルチゾン群の発生率：9.8%
- プラセボ群の発生率：11.1%
- ハザード比 0.87 (95%CI 0.57~1.34)

28日後までの消化管出血

- ヒドロコルチゾン群の発生率：2.2%
- プラセボ群の発生率：3.3%
- ハザード比 0.68 (95%CI 0.29~1.59)

早期中止なので
副作用は過小評価
している可能性あり

Step3:論文の批判的吟味

7. 結果の評価　副作用

7日後までの血糖調整に必要だった1日インスリン量（中央値）

- ヒドロコルチゾン群：35.5U
- プラセボ群 ：20.5U

→差 8.7U (95%CI 4.0~13.8), P<0.001

他の(神経筋疾患や精神心理などの)ステロイド関連副作用については評価されていない.

Step3: 論文の批判的吟味

8.その他の論点

- この研究では敗血症性ショックに至った患者は除外されており, 当初の予想よりも重症度が低く, 故にプラセボ群で死亡率が予想よりも低かった可能性がある.
- 前述のように早期中止という点で, 効果は過大, 副作用は過小評価されている可能性はある

Step3: 論文の批判的吟味

<u>エビデンスとしてまとめると</u>

- 早期のヒドロコルチゾン療法により, 重症市中肺炎でICUに入院した患者の28日間の死亡率が減少した.
- 院内感染や消化管出血といった安全性の問題は, 両群間で差がなかった.
- 血糖コントロールに対するインスリン使用量はヒドロコルチゾン群で多かった.
- 早期中止試験なのでこれらの結果は, 効果は大きく,
  副作用は小さく出ている可能性がある.

EBMの実践: 5 Steps

Step1: 疑問の定式化(PICO)
Step2: 論文の検索
Step3: 論文の批判的吟味
Step4: 症例への適用
Step5: Step1-4の見直し

Step4: 症例への適応

目の前の患者と研究対象の患者の比較（症例/論文）

- 年齢（症例74歳/論文の対象は平均約70歳）
- 併存疾患（症例は左乳癌の既往のみ/論文はCOPD, 糖尿病が20％以上と最多）
- 呼吸補助（症例は気管挿管された/機械的換気が44％で最多. 気管挿管も含む）
- PulmonarySevereyIndex（症例ClassⅣ（中等症）/論文ClassⅣが全体の37.9％）

年齢, 呼吸補助装置の点については一致しており, 重症度もClassⅣで重症度としても本症例と論文では似通っている

Step4: 症例への適応

<u>患者にとって重要なアウトカムは検討されたか</u>

本人と家族も含めて相談の上FullCodeとなっており,
積極的治療介入が推奨される事を考慮すると,
この患者にヒドロコルチゾンを使用する意義はあると考える.

Step4: 症例への適応

<u>エビデンスはどうか</u>

今回取り上げた2023年のRCTは早期中止試験でランダムハイの可能性はあるが, これまでのSR/MAと比べても治療効果が大きすぎることはなかった.

そのため, 2023年までの研究結果では, 重症肺炎に対しては死亡率を0.5~0.6倍程度に下げる可能性はありそうだ.

Step4：症例への適用

<u>治療効果と副作用、コストのバランスは？</u>

- 重症肺炎においてヒドロコルチゾンを使用することは使用しないのと比べて有意に死亡率を下げる可能性があると今回の論文で分かった
- 院内感染や消化管出血といった安全性の問題は, 両群間で差がなかったが, 高血糖はヒドロコルチゾン群で増加していた
- 論文では糖尿病併存患者が多かったが, 本患者は特に併存疾患無いため高血糖はあまり問題にならない
- ヒドロコルチゾン200mg　4～7日投与とするとUp to dateより (Treatment of communiy-acquired pneumonia in adults who require hospitalization)
  ヒドロコルチゾン100㎎当たり273円　273×2＝546円　2184～3822円
  コストは十分安い

Step4: 症例への適応

臨床経験

肺炎の治療には抗菌薬を使用した治療がメインで
ヒドロコルチゾンを肺炎で使用したことが無い

患者の置かれた環境でその治療を行うことができるか？

本患者ではヒドロコルチゾンの副作用の影響を受けそうな併存疾患は無く使用しやすい
金銭面からも負担は軽く可能と考える

今回の対応

重症肺炎の治療でヒドロコルチゾンを使用するのは経験がなく
使用しなかった

→今後重症肺炎の患者にヒドロコルチゾンを使用するのは
有効かもしれない

EBMの実践: 5 Steps

Step1: 疑問の定式化(PICO)
Step2: 論文の検索
Step3: 論文の批判的吟味
Step4: 症例への適用
Step5: Step1-4の見直し

Step5: Step1-4の見直し

Step1:疑問の定式化(PICO)

重症肺炎に対してステロイド投与の選択肢がないかを
定式化した. 患者のアウトカムは適切だった.

Step2:論文の検索

UpToDate, DynaMed, その他各国の診療ガイドラインまで
網羅的に検索できた.

Step5: Step1-4の見直し

Step3:論文の批判的吟味

結果に影響を与えている可能性のある論文も含めて批判的吟味できた.

Step4:症例への適用

患者の希望するアウトカムや治療効果, コストバランスや臨床経験についても考慮することができた.

今回の投稿にあたって協力してくれた東京北医療センター総合診療科の専攻医に感謝します。

嶋村 和樹, 清和 寛二郎, 中村 浩史郎, 安原 千晴