

【原著・臨床】

市中肺炎に対するスイッチ治療の有用性

柳原 克紀^{1,2)}・森永 芳智^{1,2)}・山田 康一^{1,2)}・中村 茂樹¹⁾・栗原慎太郎¹⁾
 山本 和子¹⁾・今村 圭文¹⁾・泉川 公一¹⁾・関 雅文¹⁾・掛屋 弘¹⁾
 山本 善裕¹⁾・上平 憲²⁾・河野 茂¹⁾

¹⁾ 長崎大学病院第二内科*

²⁾ 同 検査部

(平成 21 年 4 月 24 日受付・平成 21 年 7 月 26 日受理)

医療費の高騰により、市中肺炎に対しても医療経済を考慮した治療が求められるようになった。欧米では症状改善に伴い、早期に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）が行われ、入院期間の短縮や医療費の削減に有用と報告されている。今回われわれは、わが国における市中肺炎患者に対するスイッチ療法の適応基準およびスイッチ療法の臨床的意義を明らかにするために、多施設共同研究を実施した。

2004 年 1 月から 2005 年 5 月の間に当院および関連施設を受診した患者のうち、入院して注射用抗菌薬による治療が必要な市中肺炎患者で、Fine らの Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study score による risk class 分類の II から IV に該当する患者 103 症例を対象とした。初期治療として、注射用抗菌薬（経口薬の併用も可）の投与を行い、治療開始 3 日後の時点で評価を行い、「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」のすべての項目を満たした患者 69 例をスイッチ群ならびに非スイッチ群の 2 群にランダムに割り付け、臨床的検討を行った。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。スイッチ群、非スイッチ群の 2 群間において、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、統計学的な差が認められなかった。肺炎の再発は、両群に 1 例ずつ認められた。

以上より、軽症から中等症の市中肺炎入院患者において、経口薬への切り替え基準を満たせば、早期に経口薬治療へと移行することが可能であることが示唆された。

Key words: community-acquired pneumonia, switch therapy, cost effectiveness, CRP

医療費の高騰に伴い、市中肺炎治療においても医療経済を考慮した治療法が求められている。入院期間を短縮することや外来治療を推進することが、肺炎治療費の削減につながる。欧米では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）が多くの症例に対して行われ、入院期間の短縮や医療費の削減を実現している¹⁻⁵⁾。しかしながら、本邦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、スイッチ療法はほとんど実施されていなかった。2007 年に改訂された成人市中肺炎診療ガイドラインでも、スイッチ治療の有用性について記載されている⁶⁾。しかしながら、スイッチ治療を実施すべき症例や切り替え基準については明確にされておらず、わが国で使いやすい基準の設定が必要と考えられた。

今回、市中肺炎患者に対するスイッチ療法の適応基準および臨床的意義について明らかにするために、多施設共同研究

を実施した。

I. 対象と方法

1. 対象患者

対象は 2004 年 1 月から 2005 年 5 月の間に当院およびその関連施設を受診した市中肺炎患者 103 名である。市中肺炎の定義は、入院中の患者や老人ホーム居住者を除く市井患者に発症した急性の肺実質感染症で、発熱・咳嗽・喀痰・胸痛・呼吸困難などの自他覚所見とともに、胸部 X 線写真で新たに出現した浸潤影を認めたものとした。

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⁷⁾の II から IV に該当する患者 103 症例を対象とした。研究の方法を説明したうえで、文書で同意が得られ

*長崎県長崎市坂本 1-7-1

た患者のみを対象にした。本研究を実施するにあたり、長崎大学ならびに参加各施設の倫理委員会に諮り承認を得た。

但し、以下の症例は対象外とした。

- ①ステロイド（プレドニゾン換算 10 mg/日以上）投与中あるいは投与の必要のある患者
- ②肝疾患、腎疾患、心疾患、免疫不全、その他重篤な合併症を有し、本研究に不適と考えられる患者
- ③妊婦・授乳婦および妊娠している可能性のある患者
- ④誤嚥のある患者（肺化膿症、膿胸でドレナージを要する患者）
- ⑤その他、主治医が不適当と判断した患者

2. 抗菌薬の選択

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、「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°C 以下に保たれていること」のすべての項目を満たした患者をスイッチ群ならびに非スイッチ群の 2 群にランダムに割り付け、臨床的検討を行った。本試験割り付け用ホームページ（中央登録方式）を使用した。

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。

3. 評価項目

スイッチ群または非スイッチ群に割り付けられた症例を対象に治療終了時に以下の評価を実施した。

1. 治療成績

1) 有効性

①臨床効果：臨床症状、白血球数、CRP より総合的に以下の 4 段階で評価した。

1. 治癒
2. 改善
3. 無効
4. 判定不能

②胸部 X 線所見：胸部 X 線所見の改善を以下の 4 段階で評価した。

1. 消失
2. 改善
3. 不変
4. 悪化

③微生物学的効果：原因微生物を確認しえた症例につ

いては、以下の日本呼吸器学会「成人市中肺炎診療の基本的考え方」抗菌薬効果判定指針に準じて微生物学的効果判定を行った。

1. 消失または推定消失
 2. 減少または一部消失
 3. 菌交代現象または菌交代症
 4. 存続または再出現（一時消失）
 5. 重複感染
 6. 判定不能
- ④再発率：治療後 30 日以内に再発した症例を再発例とした。

II. 結 果

1. 患者背景

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ル違反など 34 例を除外し、69 例を解析対象とした。入院 3 日後のスイッチ基準を満たさなかった症例が 13 例、注射薬の投与期間が 3 日を超えるなどのプロトコル違反が 10 例であった。

患者背景 (Table 1) では、スイッチ群は 38 例、非スイッチ群は 31 例、男女比はそれぞれ 23 : 15 と 20 : 11 であった。平均年齢、性別、基礎疾患、合併症ならびに重症度などにおいて両群間に有意差は認めなかった。スイッチ群における各クラス別の患者数は、Class II が 18 人、III が 12 人、IV が 8 人、非スイッチ群では Class II が 16 人、III が 11 人、IV が 4 人と統計学的に有意差を認めなかった。喀痰培養、尿中抗原および抗体検査で診断された原因菌は、*Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* が多くを占め、混合感染も両群に数例認められた (Table 2)。原因菌についても、両群間に差異を認めなかった。

2. 使用抗菌薬

初期注射用抗菌薬は、ペニシリン系抗菌薬やセフェム系抗菌薬がほとんどを占めたが、カルバペネム系抗菌薬や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 薬剤の併用療法が行われていた (Table 3)。スイッチ療法に使用された経口抗菌薬を Table 4 に示すが、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。

3. 臨床効果

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 5)。重症度別の臨床効果 (Fig. 1)、胸部 X 線所見の改善度 (Fig. 2)、微生物学的効果 (Fig. 3) において、統計学的な差が認められなかった。肺炎の再発は、両群に 1 例ずつ認められた。

III. 考 察

以上の結果より、軽症から中等症の市中肺炎入院患者

Table 1. Baseline characteristics of the patients

(Age: *t*-test, the other parameters: χ^2 -test)

		ST group (38)	N-ST group (31)	p value
Age (Mean±SD)		67.2 ± 12.7	66.6 ± 15.5	p = 0.9032 n.s.
Sex	Male	23	20	p = 0.7337 n.s.
	Female	15	11	
Comorbidity	+	19	22	p = 0.1632 n.s.
	-	16	9	
Complication	+	32	28	p = 0.4533 n.s.
	-	6	3	
Severity * (physician)	mild	10	11	p = 0.4980 n.s.
	moderate	27	20	
Severity (Risk Class)	II	18	16	p = 0.6728 n.s.
	III	12	11	
	IV	8	4	

*Severity (physician): not described in one case belonging to ST group

Table 2. Causative organisms

Group	Cases		Organisms		
ST group	38	Monomicrobial	16	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9
				<i>Haemophilus influenzae</i>	6
				<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
		Polymicrobial	4	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> + <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1
				<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	1
				<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i>	1
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>			1	
Unknown	18		18		
N-ST group	31	Monomicrobial	12	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8
				<i>Haemophilus influenzae</i>	3
				<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1
		Polymicrobial	3	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	2
				<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1
		Unknown	16		16

Table 3. Initial treatment

	Initial treatment	ST group (38 cases)	N-ST group (31 cases)
Monotherapy	Penicillins	18	14
	Cephems	10	7
	Carbapenems	7	4
	Quinolones	1	3
	Tetracyclines	—	1
Combination therapy	Penicillins + Macrolides (p.o)	—	1
	Penicillins + Tetracyclines (i.v)	1	—
	Carbapenems + Macrolides (p.o)	—	1
	Quinolones + Lincomycins	1	—

において、治療開始3日後の時点で評価を行い、「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

Table 4. 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 5. Clinical efficacies

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

Fisher's exact test

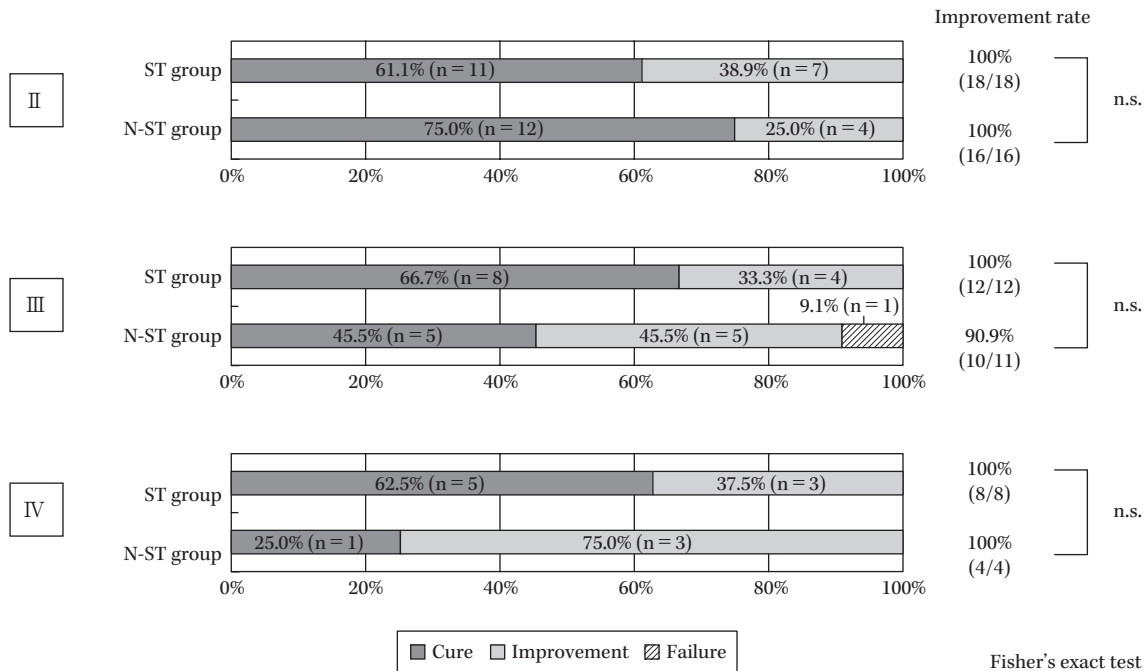


Fig. 1. Clinical efficacies (at the end of treatment: Risk Class).

基準を満たせば、早期に経口薬治療へと移行することが可能であると考えられた。Table 6 に本研究と現在までに報告されているスイッチ基準との比較を示した。われわれは、これらを参考にして、より多くの症例に適応でき、臨床的に運用が容易な基準の設定を試みた。わが国で広く用いるためには、米国胸部学会が提唱する臨床症

状を中心とした基準より、CRP 値を含んだものが望ましいと判断した。内山ならびに青島らは、PSI による risk class 分類の II から IV に該当する市中肺炎に対して、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⁸⁾。彼らは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

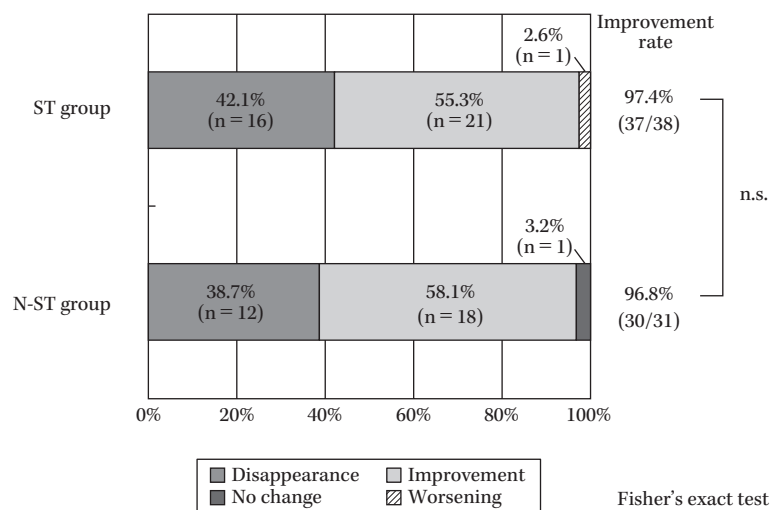


Fig. 2. Chest X-ray findings (at the end of treatment).

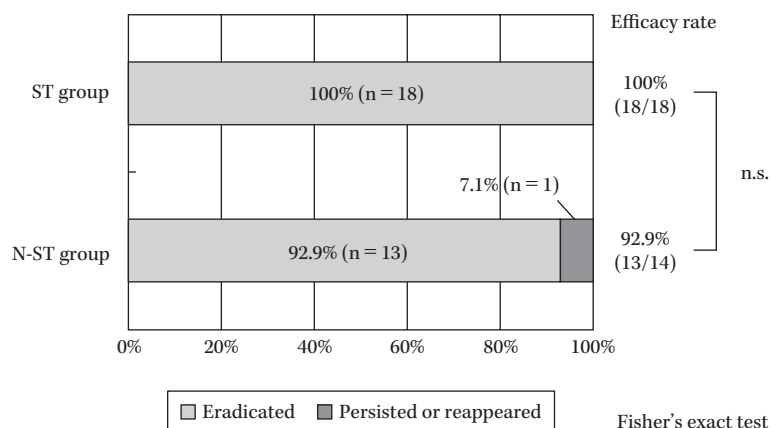


Fig. 3. Bacteriological efficacies (7 days after treatment).

37°C 以下」といったスイッチ基準の安全性と有効性を提唱した。しかし、われわれは昨今のレスピラトリーキノロン等の優れた経口抗菌薬の上市を考慮し、重症度がもう少し高くても経口薬へスイッチが可能と判断し、「CRP 15 mg/dL 未満」と「12 時間以上にわたって体温が 38°C 以下に保たれていること」と設定した。また、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、基準として明記した。ATS の基準⁹⁾は多くのエビデンスがあり、優れた基準であるもののわが国で使用するには重症度評価に広く用いられている CRP 値が必要と判断した。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かと判断した。また、20 mg/dL 以上は、日本呼吸器学会院内肺炎ガイドライン¹⁰⁾でも、重症度の指標として採用されており、スイッチ治療の基準としては高すぎるものと考えられる。以上のような理由から、15 mg/dL は妥当な値と思われる。

スイッチ基準を満たさなかったため除外された症例が 13 例 (12%) であり、本基準は使いやすいものと判断し

た。注射薬の投与期間が 3 日を超えるなどのプロトコル違反が 10 例と多かった。わが国ではスイッチ治療に関して十分な理解が得られていない点が一因であるものの、注射薬の投与期間について周知徹底が必要であった。

原因菌としては、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* の頻度が高い結果であり、多くの市中肺炎分離菌データ¹¹⁾と合致するものであった。初期治療薬もペニシリン系やセフェム系が使用されており、ガイドラインに準拠した選択と考えられた。切り替えた経口抗菌薬は、初期治療薬と同じものが処方されていたものの、若干ニューキノロン系抗菌薬が多い傾向にあり、本系統薬がスイッチ治療において重要な役割を果たす可能性が示唆された。

スイッチ群の経口抗菌薬は、β-ラクタム系薬とキノロン系薬を症例に応じて適切に使い分けることが望ましい。しかしながら、β-ラクタム系抗菌薬の投与量は諸外国に比べ低い設定となっており、今回の検討ではスイッチ群の経口抗菌薬として使用されなかった可能性も考えられる。

しかしながら、ニューキノロン系抗菌薬の頻用は薬剤

Table 6. 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) Improve 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

耐性菌の増加につながる事が懸念されるため、細菌学的検査に基づく適切な抗菌薬選択が望ましい。臨床効果は、スイッチ群 100%、非スイッチ群 96.8% であり、きわめて良好であったが、両群とも 1 例認められた。スイッチ群において再発した症例は 75 歳以上の高齢者であり、注射用抗菌薬の投与期間が不十分であったかもしれない。高齢者に対してのスイッチ治療を実施する際は、症例を十分評価する必要がある。

また、解析を行う際に、スイッチ群において投与期間が長い症例がみられたため薬剤投与期間の解析を実施した。スイッチ群と非スイッチ群の抗菌薬投与期間は、それぞれ約 9.3 日間と約 7.1 日間であり、スイッチ治療群において有意差をもって長かった。今回のプロトコルでは投与期間を規定しなかったため慣習に従い、経口抗菌薬を 1 週間投与された可能性が考えられた。初期注射薬が 3 日間投与されているので、経口薬は 4~5 日程度とし、抗菌薬投与期間を一週間程度とするのが望ましいと思われる。

本研究では、医療費の解析は実施しなかったが、経口抗菌薬に変更することで外来治療が可能になるため医療費の削減につながる事が期待される。前述した内山、青島らの報告では、スイッチ療法を実施することで、10 万 3,000 円程度医療費が削減できたとしている。

三嶋らは、腹膜炎 35 症例に対して、注射薬継続治療群とスイッチ治療群に割り付ける臨床試験を行い、スイッチ治療群の医療費が有意に低額であることを示した¹²⁾。これらの報告から抗菌薬のスイッチ治療は医療費削減に貢献できるものと期待され、わが国でもいっそうの普及が望まれる。

以上より、軽症から中等症の市中肺炎入院患者において、経口薬への切り替え基準（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°C 以下）を満たせば、早期に経口薬治療へと移行することが可能であるものと判断される。また、スイッチ治療を実施する

際に、経口薬の投与期間を考慮する必要がある。

謝 辞

ご参加いただきました下記の施設の先生方に深謝申し上げます。施設名は旧施設名（臨床研究の開始時の施設名）にて記載。

北九州市立八幡病院（橋口浩二先生）、健康保険諫早総合病院（井上祐一先生）、長崎県立成人病センター多良見病院（福島喜代康先生）、伊万里市立市民病院（中村久助先生）、大村市立病院（崎戸修先生）、佐世保市立総合病院（山本善裕先生）、北松中央病院（川村純生先生）、長崎市立病院（道津安正先生）、五島中央病院（中村洋一先生）、医療法人栄和会泉川病院（泉川欣一先生）、長崎県立島原病院（夫津木要二先生）、長崎市立病院成人病センター（須山尚史先生）

文 献

- Ramirez J A, Srinath L, Ahkee S, Huang A, Raff M J: Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1995; 155: 1273-6
- Hendrickson J R, North D S: Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patients from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. Ann Pharmacother 1995; 29: 561-5
- Castro-Guardiola A, Viejo-Rodríguez A L, Soler-Simon S, Armengou-Arxé A, Bisbe-Company V, Peñarroja-Matutano G, 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
- Vetter N, Cambroner-Hernandez E, Rohlf J, Simon S, Carides A, Oliveria T, et al: Protocol 020 Study Group: A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. Clin Ther 2002; 24: 1770-85
- Lode H, File T M Jr, Mandell L, Ball P, Pypstra R, Thomas M; 185 Gemifloxacin Study Group: Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous

- ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin Ther* 2002; 24: 1915-36
- 6) 日本呼吸器学会 成人市中肺炎診療ガイドライン。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 2007 編, 日本呼吸器学会市中肺炎ガイドライン
 - 7) Fine M J, Auble T E, Yealy D M, Hanusa B H, Weissfeld L A, Singer D E, et al: A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50
 - 8) 内山 伸, 青島正大, 佐藤 匡, 蝶名林直彦: 本邦における市中肺炎入院例での Switch Therapy の有効性。日本呼吸器学会雑誌 2003; 41: 261-7
 - 9) Guideline for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54
 - 10) 日本呼吸器学会: 成人院内肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会, 2008
 - 11) Saito A, Kohno S, Matsushima T, Watanabe A, Oizumi K, Yamaguchi K, et al; Study Group: Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother* 2006; 12: 63-9
 - 12) 三嶋廣繁, 玉舎輝彦, 伊東邦彦, 和泉孝治, 田中香お里, 渡邊邦友: 腹膜炎患者におけるスイッチ療法の有用性に関する検討。 *Jpn J Antibiot* 2007; 60: 200-5

Efficacy of switch therapy in community-acquired pneumonia in Japan

Katsunori Yanagihara^{1,2)}, Yoshitomo Morinaga^{1,2)}, Koichi Yamada^{1,2)}, Shigeki Nakamura¹⁾,
Shintaro Kurihara¹⁾, Kazuko Yamamoto¹⁾, Yoshifumi Imamura¹⁾, Koichi Izumikawa¹⁾,
Masafumi Seki¹⁾, Hiroshi Kakeya¹⁾, Yoshihiro Yamamoto¹⁾,
Shimeru Kamihira²⁾ and Shigeru Kohno¹⁾

¹⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

²⁾ Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

We conducted a prospective randomized controlled study of 69 hospitalized patients to evaluate the efficacy of switch therapy for community-acquired pneumonia corresponding to Fine's risk classes II to IV. All initially underwent intravenous antimicrobial administration for three days. Of the 69, 38 assigned a "switched therapy" changed from injected to oral medication and 31 to a "nonswitched" therapy (NST) group treated by injection alone. Criteria for switching therapy: (1) Improved respiratory symptoms, including cough and dyspnea, (2) CRP < 15 mg/dL, (3) Adequately improved oral intake, and (4) BT < 38°C for at least 12 h. No statistically significant difference was seen in therapeutic effect between groups—ST: 100% vs.—NST: 96.8%. Results indicated that switching therapy from injection to oral medication, was one more cost effective in treating community-acquired pneumonia.