

第12回日本化学療法学会西日本支部支部長賞受賞論文概要

タイトル：quickSOFA, SOFA スコアは肺炎の予後・重症度を反映するのか？

著者名：浅井信博, 渡邊弘樹, 塩田有史, 加藤秀雄, 坂梨大輔, 萩原真生, 小泉祐介, 山岸由佳, 末松寛之, 三嶋廣繁

筆頭著者所属：愛知医科大学感染症科

発表年月日：2017年10月27日（第65回日本化学療法学会西日本支部総会）

掲載雑誌名・巻号：Int J Infect Dis. 2019 Jul; 84: 89-96. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.020

概要：

1. はじめに

肺炎は最も common な感染症の一つであり、臨床医なら誰でも遭遇し得る疾患である¹⁻³⁾。肺炎診療ガイドラインは呼吸器および感染症の非専門医の診療をサポートし、治療の標準化に欠かせないものである。本邦では、2017年にこれまでの市中肺炎（CAP）、医療・介護関連肺炎（NHCAP）、院内肺炎におけるそれぞれのガイドライン（GL）が統合され1つのものになった。2017年に改訂された『成人肺炎診療ガイドライン』の従来のGLとの大きな相違点の一つとして、肺炎の重症度・治療指針に quickSOFA（qSOFA）、SOFA スコア⁴⁾が用いられるようになったがこれらの妥当性に関して十分な検討がなされていない。今回、われわれは市中発症肺炎（CAPとNHCAP）の重症度評価・予後予測における qSOFA、SOFA スコアの有効性を検討した。

2. 対象と方法

当院で2014～2017年に入院治療を受けたCAP、NHCAP患者を後方視的に検討した。評価項目は、患者背景、基礎疾患、肺炎の分類・重症度、喀痰分離菌、臨床経過で、肺炎の重症度は、A-DROP⁵⁾、CURB-65⁶⁾、PSI⁷⁾、I-ROAD⁸⁾、qSOFA、SOFA スコア⁴⁾を用いて評価した。

初期治療の失敗は初期治療として用いた抗菌薬が不応などの理由で変更あるいは初期治療のまま死亡した症例と定義した。不適切治療は投与した抗菌薬が分離した原因菌へ感性でなかった症例と定義した。これらは先行研究に倣った。

3. 統計解析

統計学的検定はIBM[®] SPSS[®] Statistics ver 23（IBM Corp., Armonk, NY, USA）を用いた。連続変数はt検定を、カテゴリー変数に関する単変量解析はFisherの正確検定で行い、要因解析にはロジスティック回帰分析を行った。統計学的有意水準は単変量解析では $p < 0.1$ を因子とみなし、多変量解析では $p < 0.05$ とした。

4. 結果

患者背景、初期治療の抗菌薬、予後など詳細をTable 1に示す。対象患者は406例、男性257例（63%）、女性149例（37%）。年齢の中央値は79歳（19～103歳）、肺炎の分類はCAP 177例（44%）、NHCAP 229例（56%）であった。初期治療レジメンはCAP群でNHCAP群よりもフルオロキノロン系薬の使用が多く（12 vs. 2%, $p < 0.001$ ）、カルバペネム系薬など抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の使用はNHCAP群がCAP群より有意に多かった（4 vs. 15%, $p < 0.001$ ）。

喀痰培養で検出した原因菌をTable 2に示す。CAP群でNHCAP群よりも *Streptococcus pneumoniae* が多く（13 vs. 7%, $p = 0.061$ ）、MRSA は少なかった（4 vs. 15%, $p < 0.001$ ）。

qSOFA ≥ 2 は117例（29%）、 < 2 は289例（71%）であった。SOFA ≥ 2 群では < 2 群に比して、CAP群、NHCAP群の両群でA-DROP、CURB-65、PSI、I-ROAD、SOFA スコアはいずれも有意に高かった（Table 3）。

CAP群の30日死亡の予測におけるAUROCはA-DROP：0.800（ $p = 0.075$ ）、CURB-65：0.784（ $p = 0.091$ ）、PSI：0.812（ $p = 0.064$ ）、I-ROAD：0.769（ $p = 0.11$ ）、SOFA スコア：0.769（ $p = 0.072$ ）、NHCAP群の30日死亡の予測におけるAUROCはA-DROP：0.773（ $p < 0.001$ ）、CURB-65：0.66（ $p = 0.033$ ）、PSI：0.614（ $p = 0.128$ ）、I-ROAD：0.578（ $p = 0.297$ ）、SOFA スコア：0.774（ $p < 0.001$ ）であった（Fig. 1）。SOFA スコアの予後予測の最適カットオフはYouden index から算出するとCAP群、NHCAP群でそれぞれ4、6であった。

各肺炎診療スコアのCAP群、NHCAP群における診断精度は、CAP群ではA-DROP 4～5、CURB-65 3～5、

Table 1. Patient characteristics

	All patients (n = 406)	CAP patients (n = 177)	NHCAP patients (n = 229)	p-value ^a
Age, years, mean ± SD	75.4 ± 14.8	71.9 ± 18.4	78.1 ± 10.6	<0.001
Age, years, median (range)	79 (19-103)	76 (19-103)	80 (42-99)	
Sex, male (%)	257 (63)	109 (62)	148 (65)	0.535
<u>Smoking history (%)</u>				
Current	36 (9)	26 (15)	10 (4)	<0.001
Ex	205 (51)	82 (46)	123 (54)	0.161
Never	135 (33)	61 (34)	74 (32)	0.672
Unknown	30 (7)	8 (5)	22 (10)	0.057
<u>Condition (%)</u>				
Altered state (GCS < 15)	167 (41)	55 (31)	112 (49)	<0.001
Shock state (SBP < 100 mmHg)	55 (14)	19 (11)	36 (16)	0.188
RR > 22/min	172 (42)	55 (31)	117 (51)	<0.001
qSOFA ≥ 2	146 (36)	36 (20)	110 (48)	<0.001
SIRS	214 (53)	82 (46)	132 (58)	0.028
<u>Outcome (%)</u>				
30-day mortality	19 (5)	3 (2)	16 (7)	0.02
In-hospital mortality	21 (5)	4 (2)	17 (7)	0.023
<u>Healthcare-associated factors (%)</u>				
Attendance at hospital within the past 90 days	81 (20)	0	81 (35)	ND
Use of antibiotics within the past 90 days	84 (21)	0	84 (37)	ND
Nursing home resident	64 (16)	0	64 (28)	ND
Hemodialysis	18 (4)	0	18 (8)	ND
Chemotherapy	25 (6)	0	25 (11)	ND
Immunosuppression	44 (11)	0	44 (19)	ND
Tube feeding	20 (5)	0	20 (9)	ND
<u>Severity of pneumonia (%)</u>				
A-DROP: 0-1	150 (37)	84 (47)	66 (29)	<0.001
2	106 (26)	42 (24)	64 (28)	0.363
3	100 (25)	40 (23)	60 (26)	0.419
4-5	50 (12)	11 (6)	39 (17)	0.001
CURB-65: 0-1	163 (40)	96 (54)	67 (29)	<0.001
2	132 (33)	48 (27)	84 (37)	0.043
3	88 (22)	28 (16)	60 (26)	0.015
4-5	23 (6)	5 (3)	18 (8)	0.031
PSI: I-II	68 (17)	50 (28)	18 (8)	<0.001
III	68 (17)	38 (21)	30 (13)	0.032
IV-V	270 (67)	89 (50)	181 (79)	<0.001
I-ROAD: A	136 (33)	87 (49)	49 (21)	<0.001
B	86 (21)	34 (19)	52 (23)	0.463
C	184 (45)	56 (32)	128 (56)	<0.001
SOFA: 0-1	118 (29)	64 (36)	54 (24)	0.006
2-3	172 (42)	81 (46)	91 (40)	0.226
4-5	78 (19)	26 (15)	52 (23)	0.043
≥ 6	38 (9)	6 (3)	32 (14)	<0.001
<u>Comorbidity (%)</u>				
Cerebrovascular disease	100 (25)	28 (16)	72 (31)	<0.001
Chronic pulmonary disease	174 (43)	63 (36)	111 (48)	0.011
Diabetes mellitus	60 (15)	31 (18)	29 (13)	0.204
Heart disease	125 (31)	51 (29)	74 (32)	0.516
Malignancy	74 (18)	10 (6)	64 (28)	<0.001
Chronic liver disease	15 (4)	4 (2)	11 (5)	0.198
Chronic kidney disease	51 (13)	14 (8)	37 (16)	0.105
Collagen vascular disease	41 (10)	1 (1)	40 (17)	<0.001
Dementia	74 (18)	23 (13)	51 (22)	0.019
Gastroesophageal reflux disease	13 (3)	4 (2)	9 (4)	0.405
Use of a proton pump inhibitor	121 (30)	37 (21)	84 (37)	<0.001
Use of sleeping agents	59 (15)	22 (13)	36 (16)	0.48
CCI (Mean ± SD)	2.1 ± 1.8	1.2 ± 1.1	2.7 ± 2.0	<0.001

(Continued)

Table 1. (Continued)

	All patients (n = 406)	CAP patients (n = 177)	NHCAP patients (n = 229)	p-value ^a
Antibiotics initially used (%)				
Penicillin alone	196 (48)	70 (40)	126 (55)	0.003
Cephems alone	58 (14)	30 (17)	28 (12)	0.199
Carbapenems alone	77 (19)	26 (15)	51 (22)	0.057
Quinolones alone	26 (6)	22 (12)	4 (2)	<0.001
Macrolides alone	0	0	0	ND
β-lactams with macrolides	11 (3)	7 (4)	4 (2)	0.222
β-lactams with quinolones	22 (5)	16 (9)	6 (3)	0.007
Other (%)				
Anti-MRSA agents	5 (1)	0	5 (2)	0.071
Anti-pseudomonal regimen	248 (61)	93 (53)	155 (68)	0.002
Other factors (%)				
Initial treatment failure	27 (7)	10 (6)	17 (7)	0.55
Inappropriate antibiotic treatment	43/196 (22)	5/71 (7)	38/125 (30)	<0.001
Detection of PDR pathogens	59 (15)	10 (6)	49 (21)	<0.001
Bacteremia	26/232 (11)	9/107 (8)	17/125 (14)	0.297
DNAR order	75 (18)	21 (12)	54 (24)	0.003
Mechanical ventilation	19 (5)	7 (4)	12 (5)	0.639
Use of vasopressor agent	11 (3)	4 (2)	7 (3)	0.763

^aFisher's exact tests were performed to compare CAP and NHCAP groups for all variables except age. The difference in the mean age between the two groups was analyzed using a *t*-test.

Abbreviations: CAP, community-acquired pneumonia; CCI, Charlson comorbidity index; GCS, Glasgow coma scale; NHCAP, nursing and healthcare-associated pneumonia; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ND, not done; SD, standard deviation; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; SOFA, sequential organ failure assessment; qSOFA, quick SOFA; RR, respiratory rate; PDR, potentially drug resistant; DNAR, do-not attempt resuscitation.

Table 2. Microorganisms identified by sputum cultures

Microorganism (n, %)	All patients*	CAP patients**	NHCAP patients***	p-value
Gram positive	<u>120 (49.6)</u>	<u>41 (49.4)</u>	<u>79 (49.7)</u>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32 (13.2)	19 (22.9)	13 (8.2)	0.061
<i>Streptococcus non-pneumoniae</i>	19 (7.9)	5 (6)	14 (8.8)	0.156
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 (12.4)	11 (13.2)	19 (11.9)	0.563
MRSA	35 (14.5)	6 (7.2)	29 (18.2)	0.001
Coagulase-negative Staphylococci	1 (0.4)	0	1 (0.6)	1.000
<i>Corynebacterium</i> species	2 (0.8)	0	2 (1.3)	1.000
<i>Enterococcus</i> species	1 (0.4)	0	1 (0.6)	1.000
Gram-negative	<u>122 (50.4)</u>	<u>42 (50.6)</u>	<u>80 (50.3)</u>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	21 (8.7)	12 (14.5)	9 (5.7)	0.255
<i>Escherichia coli</i>	17 (7)	4 (4.8)	13 (8.2)	0.131
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (6.2)	2 (2.4)	13 (8.2)	0.017
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26 (10.7)	7 (8.4)	19 (11.9)	0.1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 (1.7)	2 (2.4)	2 (1.3)	1.000
<i>Moraxella catarrhalis</i>	11 (4.5)	4 (4.8)	7 (4.4)	0.763
<i>Serratia macescens</i>	5 (2.1)	2 (2.4)	3 (1.9)	1.000
<i>Acinetobacter</i> species	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0.262
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (1.7)	1 (1.2)	3 (1.9)	0.637
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (0.8)	0	2 (1.3)	1.000
<i>Legionella pneumoniae</i>	1 (0.4)	1 (1.2)	0	1.000
<i>Enterobacteriaceae</i>	13 (5.4)	7 (8.4)	6 (3.8)	0.57

Abbreviations: CAP, community-acquired pneumonia; NHCAP, nursing and healthcare-associated pneumonia; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

*This is calculated by denominator of 242, ** by denominator of 83, and *** by denominator of 159.

Table 3a. Correlations between qSOFA and other pneumonia assessments among CAP patients

	qSOFA ≥ 2 (n = 37)	qSOFA < 2 (n = 140)	p-value
A-DROP (mean ± SD)	2.9 ± 1.0	1.2 ± 1.1	< 0.001
CURB-65 (mean ± SD)	2.8 ± 1.0	1.3 ± 0.9	< 0.001
PSI (mean ± SD)	125.3 ± 36.0	79.1 ± 44.1	< 0.001
I-ROAD (mean ± SD)	2.6 ± 0.6	1.6 ± 0.8	< 0.001
SOFA (mean ± SD)	3.6 ± 1.4	1.8 ± 1.2	< 0.001

Table 3b. Correlations between qSOFA and other pneumonia assessments among NHCAP patients

	qSOFA ≥ 2 (n = 80)	qSOFA < 2 (n = 149)	p-value
A-DROP (mean ± SD)	3.2 ± 1.1	1.8 ± 1.1	< 0.001
CURB-65 (mean ± SD)	2.8 ± 0.9	1.7 ± 0.9	< 0.001
PSI (mean ± SD)	137.3 ± 29.7	108.7 ± 33.0	< 0.001
I-ROAD (mean ± SD)	2.7 ± 0.6	2.1 ± 0.9	< 0.001
SOFA (mean ± SD)	4.2 ± 2.2	2.6 ± 1.9	< 0.001

Abbreviations: CAP, community-acquired pneumonia; NHCAP, nursing and healthcare-associated pneumonia; SD, standard deviation; SOFA, sequential organ failure assessment; qSOFA, quick SOFA.

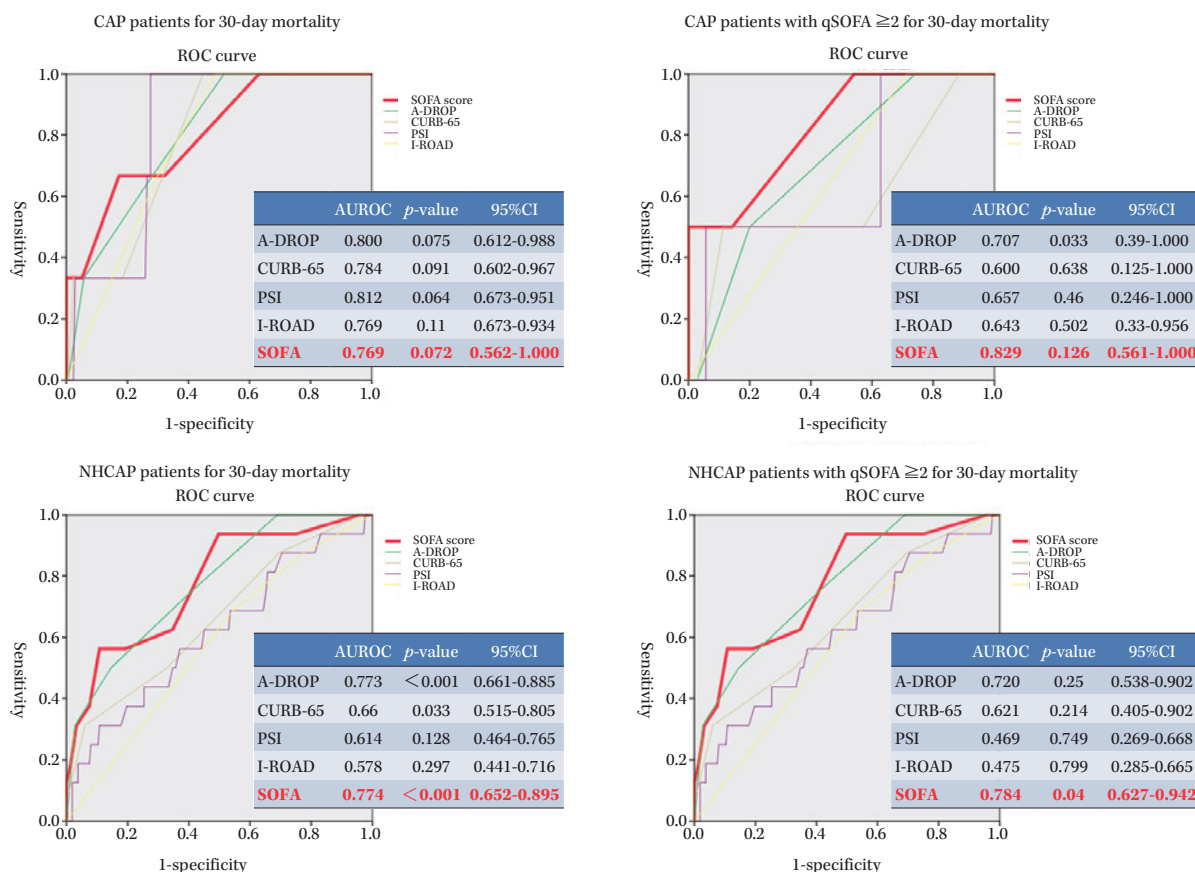


Fig. 1.

Table 4. Significant predictors of 30-day mortality among CAP patients by univariate and multivariate analyses

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95%CI	p-value	Odds ratio	95%CI	p-value
qSOFA \geq 2 and SOFA score \geq 4	16.3	1.4-188.6	0.038	18.0	1.2-262.7	0.035
Effusion	33.2	1.7-658.7	0.006			

Abbreviations: CAP, community-acquired pneumonia; CI, confidence interval; SOFA, sequential organ failure assessment; qSOFA, quick SOFA.

Table 5. Significant predictors of 30-day mortality among NHCAP patients by univariate and multivariate analyses

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95%CI	p-value	Odds ratio	95%CI	p-value
qSOFA \geq 2 and SOFA score \geq 6	13.3	4.1-41.0	<0.001	50.8	1.7-1,537.7	0.024
A-DROP \geq 4	5.9	2.1-16.8	0.002			
Initial treatment failure	27.1	8.4-87.6	<0.001	9.5	1.6-55.3	0.012
Chronic pulmonary diseases	5.1	1.4-18.4	0.008			
Alb<3.0 mg/dL	11.0	2.4-49.5	<0.001	14.9	1.7-132.4	0.016
CRP \geq 8.7 mg/dL	3.3	1.0-10.7	0.039			
Residence of nursing home	0.2	0-1.2	0.046			
Home oxygen therapy	3.8	1.2-11.8	0.032			
Male sex	4.1	0.9-18.6	0.058			
SBP \leq 90	22.7	6.9-74.2	<0.001	31.9	1.5-683.6	0.027
P/F<285	2.6	0.9-74.2	0.082			

Abbreviations: Alb, albumin; CRP, C-reactive protein; CI, confidence interval; NHCAP, nursing and healthcare-associated pneumonia; P/F, PO₂/FiO₂ ratio; SOFA, sequential organ failure assessment; qSOFA, quick SOFA; SBP, systemic blood pressure.

PSI IV~V, I-ROAD C, qSOFA \geq 2 かつ SOFA \geq 4 での感度は 8.3%, 3%, 3.4%, 3.7%, 9.5%, 陽性的中率はそれぞれ 33.3%, 33.3%, 100%, 66.7%, 66.7%であった。NHCAP 群では A-DROP 4~5, CURB-65 3~5, PSI IV~V, I-ROAD C, qSOFA \geq 2 かつ SOFA \geq 6 での感度は 17.9%, 10.3%, 7.7%, 8.6%, 36.8%, 陽性的中率はそれぞれ 43.8%, 50%, 87.5%, 68.8%, 43.8%であった。

30 日死亡の予測においてロジスティック回帰分析の結果, CAP 群では, qSOFA \geq 2 かつ SOFA \geq 4 (OR 18.0, 95%CI 1.2~262.7, $p=0.035$) (Table 4) が, NHCAP 群では qSOFA \geq 2 かつ SOFA \geq 6 (OR 50.8, 95%CI 1.7~1537.7, $p=0.024$), 初期治療の失敗 (OR 9.5, 95%CI 1.6~55.3, $p=0.012$), Alb<3.0 g/dL (OR 14.9, 95%CI 1.7~132.4, $p=0.016$), 収縮期血圧 \leq 90 (OR 31.9, 95%CI 1.5~683.6, $p=0.027$) (Table 5) が独立した予後不良因子であった。

5. 考察

本研究の結果から, qSOFA, SOFA スコアは CAP・NHCAP の重症度を反映し, 市中発症肺炎の予後予測に有用である可能性が示唆された。特に qSOFA \geq 2 の症例に限定すると AUROC で比較しても SOFA スコアは他の肺炎診療スコアよりも有用な可能性がある。

本研究の患者プロフィールは NHCAP 群が CAP 群よりも年齢が高く, 30 日死亡率も高い。初期治療として, 抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の使用頻度も高かった。これらは既報と同じ傾向であった。一方で, 患者の 30 日死亡率が 5%と低かった。患者の平均年齢も 75 歳と高く, 当院の立地や周囲の医療環境に起因していると思われる。軽症例の入院が多いことや本邦の介護施設では医療を行うのが困難であるといった事情も早期入院に影響したと考える。

初期治療の失敗が予後不良因子であること, また不適切治療が予後不良因子ではないことは既報の結果を再現していた。不適切治療が予後に起因しなかったことは喀痰培養で得られた結果が必ずしも真の原因菌ではなく, 単に定着菌であることを示唆している。NHCAP 群では緑膿菌, MRSA や ESBL 産生菌など耐性菌の分離率が高い。これら分離菌を標的として広域抗菌薬で治療すると *Clostridioides difficile* 感染症の発生率や他の耐性菌の出現率が高まり, 却って予後が悪くなることも報告されている。市中発症肺炎の原因菌と考えられる病原体をカバー

すれば肺炎の予後は悪くならないことも報告されており、前述も念頭に過剰診療にならないよう留意する必要がある。

6. 結語

qSOFA, SOFA スコアは CAP・NHCAP の重症度・予後を反映し得ることが示唆された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

【文献】

1. WHO Global Health Observatory (GHO): Causes of death in 2008
http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death_2008/en/index.html
2. Welte T, Torres A, Nathwani D: Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71-9
3. Leoni D, Rello J: Severe community-acquired pneumonia: optimal management. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30: 240-7
4. Raith E P, Udy A A, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al: Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017; 317: 290-300
5. Miyashita N, Matsushima T, Oka M, Japanese Respiratory Society: The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med* 2006; 45: 419-28
6. British Thoracic Society Standards of Care Committee: BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 4): IV1-64
7. Niederman M S, Mandell L A, Anzueto A, Bass J B, Broughton W A, Campbell G D, et al: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54
8. Seki M, Watanabe A, Mikasa K, Kadota J, Kohno S: Revision of the severity rating and classification of hospital-acquired pneumonia in the Japanese Respiratory Society guidelines. *Respirology* 2008; 13: 880-5

Efficacy and accuracy of qSOFA and SOFA scores as prognostic tools for community-acquired and healthcare-associated pneumonia

Nobuhiro Asai^{1,2)}, Hiroki Watanabe^{1,2)}, Arufumi Shiota²⁾, Hideo Kato²⁾, Daisuke Sakanashi²⁾,
Mao Hagihara²⁾, Yusuke Koizumi^{1,2)}, Yuka Yamagishi^{1,2)}, Hiroyuki Suematsu²⁾, Hiroshige Mikamo^{1,2)}

¹⁾Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University Hospital, Aichi, Japan

²⁾Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University Hospital, Japan

Abstract

Background : The Japanese Respiratory Society recently updated its prognostic guidelines for pneumonia, recommending that pneumonia severity be evaluated using the sequential organ failure assessment (SOFA) and quick SOFA (qSOFA) scoring systems in a therapeutic strategy flowchart. However, the efficacy and accuracy of these tools are still unknown.

Methods : All patients with community-acquired pneumonia (CAP) and nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP) who were admitted to the study institution between 2014 and 2017 were enrolled in this study. Pneumonia severity on admission was evaluated by A-DROP, CURB-65, PSI, I-ROAD, qSOFA, and SOFA scoring systems. Prognostic factors for 30-day mortality were also analyzed.

Results : This study included 406 patients, 257 male (63%) and 149 female (37%). The median age was 79 years (range 19-103 years). The 30-day and in-hospital mortality rates were both 5%. With respect to the diagnostic value of the predictive assessments for 30-day mortality, the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) value for the SOFA score was 0.769 for CAP patients and 0.774 for NHCAP patients. Further, the AUROC values for the SOFA score in CAP and NHCAP patients with a qSOFA score ≥ 2 were 0.829 and 0.784, respectively, for 30-day mortality.

Conclusions : qSOFA and SOFA scores were able to correctly evaluate the severity of CAP and NHCAP.