

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業補助金
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「診断群分類を用いた急性期等の入院医療の評価とデータベース利活用に関する研究」
分担研究報告書

コルチコステロイド併用療法による non-HIV ニューモシスチス肺炎の死亡リスク低下

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授
研究協力者 井上 紀彦 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院生、国立病
院機構本部 客員研究員、国立成育医療研究センター 研究員

研究要旨

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)非感染者のニューモシスチス肺炎(non-HIV PCP)の死亡率は 30～60%で、HIV 感染者におけるその 20%程度より高率である。しかし、non-HIV PCP におけるトリメトプリム・スルファメトキサゾール(TMP-SMX)とコルチコステロイド併用療法のエビデンスは先行研究では未だ結論が確定していない。本研究ではコルチコステロイド併用が non-HIV PCP 患者の死亡リスク低下と関連があるか明らかにするべく、診断群分類別包括評価(DPC)データベースに記録された 2010 年 4 月～2016 年 3 月の 18 歳以上の non-HIV PCP 患者を対象として、データベース観察研究を行った。傾向スコアによる逆確率重み付け(Inverse probability weight; IPW)によるバランスングを行った時間依存性 Cox 回帰分析では、コルチコステロイド併用療法は重症($\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$) non-HIV PCP 患者でハザード比(HR)0.71 (95%信頼区間 [95% CI], 0.55-0.91)で 60 日間全死亡リスク低下と関連しており、死亡率の有意な減少が認められた(治療群 24.7% vs 対照群 36.6%, $P = 0.006$)。軽症($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$)患者では HR 1.17 (95%CI, 0.73-1.86)、死亡率は治療群 10.9% vs 対照群 9.1% ($P = 0.516$)で有意な差は認められなかった。コルチコステロイド併用療法は重症 non-HIV PCP 患者における死亡リスク低下と関連していた。

A. 研究目的

ニューモシスチス肺炎(pneumocystis pneumonia; PCP)は、HIV 感染、腫瘍、臓器移植、関節リウマチやその他の膠原病、先天性免疫不全などの免疫不全患者における *Pneumocystis jirovecii* の日和見感染症として知られている。HIV 感染ニューモシスチス肺炎(HIV PCP)患者の死亡率は 10～20%程度とされているが、HIV に感染して

いないニューモシスチス肺炎(non-HIV PCP)では 30～60%とより高率で重症度が高いとされている。HIV PCP 患者では幾つかのランダム化比較試験(RCT)またはメタアナリシスによって、トリメトプリム・スルファメトキサゾール(TMP-SMX)とコルチコステロイドの併用にエビデンスがある程度確立されているが、non-HIV PCP 患者において死亡率を低下させるかどうかは結論が分か

れている。なぜなら、non-HIV PCP 患者での先行研究は比較的サンプルサイズの少ない観察研究（サンプル数の中央値 82，四分位範囲 [IQR] 28-113）のみで RCT が無く、呼吸状態の層別化なども不十分でバイアスが除去しきれておらず、結論が分かっている事が大きな理由としてある。さらに海外では non-HIV PCP の症例数自体が HIV PCP に比べ少なく、RCT 実施が困難という経緯もある。我々は non-HIV PCP 患者における TMP-SMX とコルチコステロイド併用の有効性と適切な用量のエビデンスを明らかにするべく、リアルワールドのビッグデータベースを用いた観察研究を行った。

B. 研究方法

研究対象とアウトカム

2010 年 4 月 1 日～2016 年 3 月 31 日に non-HIV PCP と診断されて入院した患者 3572 人を日本の診断群分類別包括評価 (Diagnostic Procedure Combination ; DPC) データベースから同定した。DPC データベースは日本全国 1500 病院超、病床数で 50% 超、800000 床以上をカバーしているリアルワールドビッグデータであり、入院患者の性別、年齢、体重、入院期間、合併症、続発症、転帰、疾患の重症度、日常生活動作スコアなど入院基本情報、及び 1 日単位の処方等の診療行為データが記録されている。データは医師及び専門教育を受けた専門の診療情報管理士によって入力されている。アウトカムは 60 日間の全死亡率とした。

統計解析手法

今回用いたデータには欠測値があったため、まず多重代入連鎖方程式 (Multivariate

Imputation by Chained. Equation; MICE) を用いて欠測値補完したデータセットを 1000 個生成した。その後、この 1000 個のデータセットを時間依存 Cox 回帰分析によってそれぞれハザード比 (HR) を求めた後、Rubin' s rule によってプールしたハザード比を算出した。患者の性別、年齢、ICD-10 コードに基づく入院時併存症、肺炎重症度 (意識障害、脱水の有無、呼吸状態、収縮期血圧 90 mm Hg 未満) などの患者ベースライン情報は Cox 回帰分析における時間非依存性共変量として用いた。TMP-SMX 投与量 (TMP 成分に基づく mg / kg / 日)、コルチコステロイド投与量 (プレドニゾロン用量当量に換算)、酸素吸入使用、人工呼吸器使用の情報は 1 日単位で変動する時間依存性共変量として用いた。これらの時間非依存性及び依存性の共変量は、患者特性や治療選択の偏りおよび時間依存性バイアスを減らすため、傾向スコアを用いた逆確率重み付け (inverse probability weight; IPW) の算出にも用いられた。また病院ごとの違いに起因するバイアスを減らすため、Cox 回帰分析の際に一般化推定方程式 (generalized estimating equation; GEE) によるロバストサンドイッチ推定量を用いた。また、コルチコステロイド投与量に応じたハザード比推定のために制限 3 次スプライン曲線を用いる Cox 回帰分析も行った。全ての解析は統計環境 R software version 3.4.3 (R Foundation) を用いて行った。2010 年～2015 年の DPC 入院患者データから、ニューモシスチス肺炎の治療を行われた 18 歳以上、non-HIV の患者を解析対象とした。患者背景としては、性別、年齢、基礎疾患などの要因を用い、Cox 回帰分析によるリ

スクの算出を行った。

C. 研究結果

まず、この文で述べている結果のハザード比 (HR) は全て IPW 補正後の値であるが、IPW 補正前の HR も同様の結果であった。コルチコステロイドの有無、呼吸状態、IPW 補正の有無に応じたそれぞれの詳細な結果は、成果として発表した原著論文から引用した、下記の表 1 及び表 2 を参照頂きたい。

重症 non-HIV PCP 患者では、コルチコステロイド併用による 60 日間の死亡リスクは HR 0.71 (95%CI, 0.55-0.91) であった (表 1)。また制限 3 次スプライン曲線を用いた Cox 回帰分析では、17~36mg/日のコルチコ

ステロイド併用が HR 0.29 (95%CI, 0.18~0.44) で死亡リスク低下と関連していた (表 2)。また体重当りの用量では、コルチコステロイド 0.40~0.71 mg/kg/日で HR 0.37 (95%CI, 0.23-0.58) であった (表 2)。対照的に、軽症の non-HIV PCP 患者ではコルチコステロイド併用時の 60 日間全死亡リスクは IPW 補正後の HR 1.17 (95%CI, 0.73-1.86) で、有意な死亡リスク低下は認められなかった。また感度解析として、欠測値がない症例のみの complete-case analysis、観察期間の 30 日間への制限、入院 72 時間以内に治療開始した症例のみ、という 3 種類の解析を行い、それぞれ上記と同様の結果を得た。

表 1 コルチコステロイド併用の有無及び呼吸状態による non-HIV ニューモシスチス肺炎の 60 日間死亡リスク

Respiratory Status	TMP-SMX only	Adjunctive Corticosteroids	Unadjusted HR (95% CI)	P value	IPW adjusted HR (95% CI)	P Value
Moderate, No/Total (%) ^a	8/88 (9.1%)	50/458 (10.9%)	1.10 (0.73-1.68)	0.639	1.17 (0.73-1.86)	0.516
Severe, No/Total (%) ^a	26/71 (36.6%)	163/661 (24.7%)	0.73 (0.59-0.91)	0.005	0.71 (0.55-0.91)	0.006

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IPW, inverse probability weight; TMP-SMX, Trimethoprim-Sulfamethoxazole.

^a Moderate respiratory status, PaO₂ >60 mm Hg; Severe, PaO₂ ≤60 mm Hg.

表 2 コルチコステロイド用量で層別化した non-HIV ニューモシスチス肺炎の 60 日間死亡リスク

	Unadjusted HR (95% CI)	P value	IPW adjusted HR (95% CI)	P value
Absolute Dose per day, mg/day				
<17	0.88 (0.60-1.32)	0.544	0.90 (0.61-1.32)	0.600
17-36	0.29 (0.18-0.46)	<0.0001	0.29 (0.18-0.44)	<0.0001
36-64	0.79 (0.50-1.27)	0.331	0.84 (0.51-1.39)	0.496
>64	0.80 (0.39-1.66)	0.564	0.71 (0.33-1.58)	0.400
Dose per body weight per day, mg/kg/day				
<0.40	0.87 (0.59-1.30)	0.519	0.74 (0.53-1.03)	0.072
0.40-0.71	0.39 (0.24-0.61)	<0.0001	0.37 (0.23-0.58)	<0.0001
0.72-1.04	0.77 (0.47-1.27)	0.308	0.68 (0.42-1.09)	0.106
>1.04	0.58 (0.26-1.30)	0.184	0.46 (0.19-1.10)	0.082

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IPW, inverse probability weight.

D. 考察

本研究では TMP-SMX とコルチコステロイド併用は重症 non-HIV PCP 患者の死亡リスク低下と関連しており、TMP-SMX とコルチコステロイド併用の治療群は死亡率 24.7%、

TMP-SMX のみの対照群は死亡率 36.6% であった。さらに、コルチコステロイド用量の 1 日当り絶対量 (mg/day) 及び体重当り投与量 (mg/kg/day) の両方の観点から、コルチコステロイド併用の際に適切な範囲がある

ことを示唆した。これまでの HIV 患者での研究では、成人の重症 HIV PCP 患者では 20～80 mg/日のコルチコステロイド併用、小児では 0.5～1 mg/kg/日が推奨されているが、今回の研究で成人の重症 non-HIV PCP においてもコルチコステロイドの好ましい用量範囲が示唆された。また、non-HIV PCP が重症へ進行するリスク因子および non-HIV PCP の死亡率が HIV PCP より高い原因は未だ不明であるが、高活性抗レトロウイルス療法 (HAART) の歴を有する HIV 患者においては、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome; IRIS) によって引き起こされる激しい炎症に対して、コルチコステロイド併用により抗炎症効果によって死亡率が改善している事が示唆されている。HIV PCP 患者では PCP への治療開始後に逆説的な炎症反応として IRIS を発症することがあり、PCP 治療の開始から 72 時間以内のコルチコステロイド併用が死亡率を改善するエビデンスが知られている。この IRIS は non-HIV 患者のステロイド療法中止後にも起きていると考えられており、コルチコステロイド併用によってステロイドが再導入され、免疫システムの安定化と炎症状態の改善がアウトカム改善に寄与していると考えられている。IRIS は他にも TNF- α 阻害剤または IL-6 受容体阻害剤などの生物製剤の中止、移植レシピエントの免疫抑制、非 HIV 患者で報告された

細胞傷害性化学療法後の好中球減少症からの回復、および幹細胞移植の生着時にも発症している可能性が考えられている。non-HIV PCP 患者においても HIV 患者と同様、コルチコステロイド併用が IRIS を標的として作用しているのかもしれない。

本研究の制限として、サンプル数の制限から合併症ごとの詳細な層別解析には踏み込めなかった。今後 DPC データベースにさらなる症例数や外来処方などの診療行為情報が集積されていくことで、より詳細に non-HIV PCP の呼吸状態悪化リスクや死亡リスク増加の因子を推定できるのではと考えている。

E. 結論

本研究により、TMP-SMX とコルチコステロイド併用が重症の non-HIV PCP 患者の全死亡リスクを減少させることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

原著論文

1. Inoue N, Fushimi K. Adjunctive Corticosteroids decreased the risk of mortality of non-HIV Pneumocystis Pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2019;79:109-115.