

令和6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)

「DPCデータを用いた入院医療の評価・検証及びDPCデータベースの利活用に資する研究」
分担研究報告書

65歳以上の入院を要する肺炎症例における抗菌薬投与短縮による予後への影響

研究協力者 山元 佳 東京科学大学大学院 医療政策情報学分野 大学院生
研究協力者 枝窪 俊輔 東京科学大学大学院 医療政策情報学分野
研究代表者 伏見 清秀 東京科学大学大学院 医療政策情報学分野 教授

研究要旨:

○研究目的

市中肺炎の治療に必要な抗菌薬投与期間は、高齢進む先進国では入院患者数が多いためか、予想以上に長くなることが多い。本研究では、日本の高齢者の肺炎および誤嚥性肺炎に対する短期治療の効果を、国内の入院患者データベースを用いて評価した。

○研究方法

2018年4月1日から2018年10月31日までに肺炎または誤嚥性肺炎で入院した ≥ 65 歳の入院患者を対象とした。逆確率重み付け法Cox回帰を用いて、3~7日間抗生物質の静脈内投与で治療した患者と、8~28日間同様のレジメンで治療した対照患者を比較した。主要アウトカムは、抗菌薬治療終了後30日以内の肺炎による再発・再入院および死亡の複合アウトカムとした。副次アウトカムは、Clostridioides difficile 感染症(CDI)、胸腔ドレナージ実施、入院期間とした。

○研究結果

対象は119,564例で、除外基準に抵触しない適格患者総数は72,294例であった。主要アウトカムのハザード比は1.04(95%信頼区間:0.99-1.10)であった。短期治療により平均在院日数は-9.65日(95%CI:-10.05~-9.25)と短縮した。CDIおよび胸腔ドレナージの有病率は、短期治療と長期治療で有意差はなかった。

○結論

入院を要する高齢者の肺炎患者に対する抗菌薬治療短縮は、入院日数や抗菌薬投与日数を減らし、AMR対策に寄与する可能性が示された。

A. 研究目的

市中肺炎に対する抗菌薬期間の短縮は、ランダム化比較試験(RCT)やメタ解析で重症例を含めて長期治療の成績に劣らないことが示唆されており、AMR対策への寄与が期待されている。米国の感染症学会/呼吸器学会のガイドラインでは、抗菌薬投与期間について2日以内に改善傾向にあれば、最短で5日程度の投与期間でよいとしている。一方で、リアルワールドデータにおける市中肺炎の

治療期間中央値は長く、米国では9.5日、日本では14日と報告されている。治療期間が長期となっている理由として、過去のRCTで検討された対象では年齢は60-70代と比較的若く、日本においては中等症以上の市中肺炎患者の年齢中央値は80-85歳と高齢である点にあると思われる。高齢者における入院が必要となる肺炎について治療期間短縮の参考となるデータがない。肺炎によって入院した65歳以上の患者における抗菌薬の短期投与

治療の成績を明らかにすること目的とした。

B. 研究方法

研究参加者

2018年4月1日から10月31日までのDPCデータを使用した。インフルエンザなど冬に大規模に流行するウイルス性疾患による影響やCOVID-19による影響を避けるため、この期間での検討とした。入院契機となる傷病名で肺炎または誤嚥性肺炎で期間中に初めて入院した ≥ 65 歳の患者を対象とした。

入院時の併存疾患として膿胸、肺化膿性疾患、菌血症があった患者、入院後2日以内に抗菌薬を開始しなかった患者、抗菌薬投与期間が3日未満または28日超であった患者、抗菌薬治療終了前に退院した患者（死亡退院含む）、予定入院の患者を除外した。

共変量については図1のタイミングで収集された。

定義

3～7日間の抗菌薬投与を受けた患者は短期治療群、8～28日間の抗菌薬投与を受けた患者は長期治療群と定義された。

抗菌薬の治療終了時は、抗菌薬が投与されない日が2日間連続するものと定義した。

再発は、抗菌薬投与再開に加えて酸素投与がされていた症例と、または肺炎あるいは誤嚥性肺炎により同病院に再入院した場合と定義した。

嚥下障害を伴う疾患として、脳血管障害、認知症、パーキンソン病、パーキンソン症候群、筋筋膜接合部疾患、脳神経麻痺、脳幹脳炎、甲状腺機能亢進症、全身性アミロイドーシス、ウィルソン病、アーノルドキアリ奇形、食道狭窄症、食道アカラシア、嚥下障害、声帯麻痺を定義した。

意識状態は、Japan Coma Scaleで0、1、2、3、10、20、30、100、200、300の順に評価した。その後、各順位をそれぞれ0～9に置き換えた。

抗菌薬は抗菌スペクトルにより、抗嫌気性薬、抗偽性薬、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌薬、その他の抗菌薬に分類された。

初回抗菌薬治療コース終了後に経口バンコマイシン、フィダキソマイシン、ベズロトクスマブが使用された症例、またはメトロニダゾール使用かつClostridioides difficile感染症（CDI）が合併傷病名として登録指摘されている場合をCDI合併とみなした。

アウトカム

主要アウトカムは、抗菌薬治療終了後30日以内の再発または死亡とした。副次アウトカムは、入院期間、胸腔ドレナージ実施率、および胸腔ドレナージ実施率とした。

統計分析

ランダムな欠損値を仮定し、連鎖式による多重代入法を用いて欠損値を処理した後、治療に対する傾向スコアを算出した。インピュテーションの後、主要アウトカムを共変量による重み付けの逆確率（IPTW）調整Cox回帰を実施した。平均処置効果（ATE）が各副次アウトカムについて算出された。傾向スコア推定値は、以下の共変量を用いたロジスティック回帰モデルを用いて算出した：年齢、性別、BMI、意識状態、救急車の使用、ADL評価スコア、Charlson comorbidity index、嚥下障害を伴う併存疾患、血液透析、嚥下に影響を及ぼす可能性のある薬剤の使用、免疫抑制に関連する薬剤の使用、初回抗菌薬および抗菌薬併用療法、経鼻経管栄養、胃瘻の手術歴、肺炎またはAPの入院歴、高度呼吸補助療法の使用（例、嚥下障害、嚥下障害、嚥下障害、嚥下障害、嚥下障害など）、入院後3日以内で最も高度な酸素療法（酸素投与＜高流量酸素療法＜人工呼吸器使用）、入院後3日以内のカテコールアミン投与。調整のバランスは、絶対標準化平均差（ASD）＜0.10で評価した。サブグループ解析は、年齢層（75歳未満、75～89歳、90歳以上）、初回治療時の経口抗生物質、最終処方時の経口抗生物質、他院への退院によって行った。有意確率は5%とみなした。

C. 研究結果

適格患者119,564人のうち、47,270人が除外となり、1,795施設において72,294人が解析対象症

例となった。平均抗菌薬投与期間は 10.3 ± 4.6 日で、短期治療群は 5.9 ± 1.2 日、長期治療群は 12.2 ± 4.2 日であった。

解析対象症例の臨床的な特徴を表 1 に示す。入院後 3 日以内の呼吸器サポートのレベルは、長期治療群が短期治療群より高かった。

抗菌薬中止後の平均在院日数は、短期治療群 (16.2 日) よりも長期治療群 (20.8 日) の方が長かった。主要アウトカム (再発および死亡) を満たした全体の例数は 10,356 例 (14.3%) であり、短期治療群 (11.6%) よりも長期治療群 (15.5%) ので多かった。IPTW 調整前の抗菌薬治療終了後 30 日以内の主要アウトカムのハザード比 (HR) は 1.1 (95%CI: 1.06-1.16) であった。

入院毎の平均出来高費用は 11,059,773 ± 861,678 円で、長期治療群 (1,177,023 円) が短期治療群 (801,441 円) より高かった。

IPTW 調整後の主要アウトカムの HR は 0.99 (95%CI : 0.95-1.04) であり、入院期間の ATE は -9.65 日 (95%CI : -10.05 ~ -9.25) と有意な短縮を示した。胸腔ドレナージ実施や CDI の合併についても両群間に有意差は認められなかった (表 2)。

サブグループ解析では、主要アウトカムは、最初に抗嫌気性抗菌薬を投与された患者の長期治療群でわずかに多かった。誤嚥性肺炎のみでも全体と同様に治療期間による差は認められなかった (図 2)。

D. 考察

65 歳以上の日本人高齢患者において、誤嚥性肺炎を含む肺炎に対する初回抗菌薬療法終了後 30 日の時点で、短期の抗菌薬投与は再発または死亡のリスクを増加させなかった。

入院時の再発を DPC データから明確に判断できなかったため、抗菌薬の再投与と酸素投与を再発と定義した。低酸素血症は、入院を必要とした AP 患者の 90% および医療関連肺炎患者の約 60% に認められたと報告されており、抗菌薬と酸素の必要性は、抗菌薬の再投与のみよりも再発の

代理的な指標としてより適切な指標であると考えられた。

本研究において、外来患者は対象となっていないが、肺炎と誤嚥性肺炎を呈した症例 677 人中 625 人 (92%) が治療のために入院したと報告されており、本研究において大部分の高齢の肺炎患者を代表したデータとなっていると考える。

この研究にはいくつかの重要な限界がある。第一に、患者の人種に関する情報は得られなかったが、この研究にはほぼ間違いなく日本人である高齢者が含まれていた。したがって、他の人種や他の医療システムでの一般化には限界があった。さらに、流行性呼吸器ウイルス性疾患である季節性インフルエンザや COVID-19 の影響を避けられる時期に限定したため、COVID-19 が散発的に発生する現状や冬のインフルエンザシーズンに一般化することは難しいかもしれない。

第二に、バイタルサインや臨床検査(22)などの重症度予測因子に関する情報は、DPC データベースにはなかった。このような重症度決定因子は長期治療群でより多くみられたことから、肺炎の重症度決定因子は因果関係を損なう可能性のある未測定の交絡因子であると考えられた。例えば、C 反応性蛋白値の上昇は、長期抗菌薬治療が望ましい複雑性病態 (膿胸や肺化膿性症など) を予測するとも報告されている。さらに、低ナトリウム血症、血小板減少、アルコール乱用、低アルブミン血症は複雑性肺炎と関連することが報告されているが、DPC データを用いてこれらの情報を得ることは困難であった。しかし、IPTW による調整を行った場合、死亡や胸腔ドレナージを要する症例が長期治療多くみられたわけではなかったため、これらの未測定交絡の影響は強くはなかったと考えている。また、微生物学的検査に関する情報がないため、評価された肺炎症例の原因菌は不明であった。緑膿菌は再発性肺炎の一般的な原因として知られているが、高齢者の肺炎および誤嚥性肺炎は一般的に口腔内常在菌の混合感染によって引き起こされるため、過去の報告でも緑膿菌が占める割合は 9.7% と主な原因菌ではなかつ

たとされており、結果に大きく影響するような偏りはなかったものと考えている

第三に、入院前に投与された抗菌薬が集計できず、調整されていないことである。日本の市中肺炎の患者の約 18%が入院前に抗菌薬を投与されていると報告されている。外来での抗菌薬投与がどこまで治療期間に影響しているかは不明だが、本研究ではこの情報を把握することができなかった。

第四に、傷病名の DPC におけるバリデーションの問題がある。DPC データベースを用いた肺炎と誤嚥性肺炎の最近の診断検証研究では、特に誤嚥性肺炎は感度と陽性的中率が低いことが明らかになっている。しかし、この研究では AP のサンプルサイズが小さく、評価が困難であった。この研究で報告された肺炎の感度と陽性適中率はそれぞれ 63.0%と 73.0%であり、これは他の類似のデータベース研究で報告されているものと同様である。層別解析では誤嚥性肺炎と肺炎の調整ハザード比に有意差はなく、誤嚥性肺炎でも同じような結果になると考えるが、研究の制限の一つにはなる。

最後に、一般的に治療期間を決定するための抗菌薬治療に対する患者の臨床的な反応を評価する指標が追跡できなかった点が挙がる。長期治療を受けた患者では臨床経過が不良であったため、抗生物質の投与期間が延長された可能性があり、またその逆もあり得る。しかし、傾向スコアで調整した後の院内死亡率では長期治療群に偏りが無くなったため、適切な調整がされたものと考えている。

E. 結論

未調整交絡の影響を排除することはできないが、誤嚥性肺炎を含む高齢者の肺炎に対する短期抗菌薬療法は、過去の肺炎の短期治療に関する報告と同様に、日本人の高齢者においても肺炎の再発や死亡のリスクを増加させることはなかった。この結論については、今後のランダム化前向き試験などで再評価する必要があるかもしれないが、肺炎の予後を慎重に検討すれば、短期抗菌薬療法は実臨床においても多くの肺炎患者に適用できる可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Yamamoto K, Edakubo S, Fushimi K. Advantages of short-term antimicrobial treatment for pneumonia and aspiration pneumonia in older patients aged over 65: A nationwide inpatient database study. Glob Health Med 2025;7:28-38.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

図 1. 情報を収集したタイミング

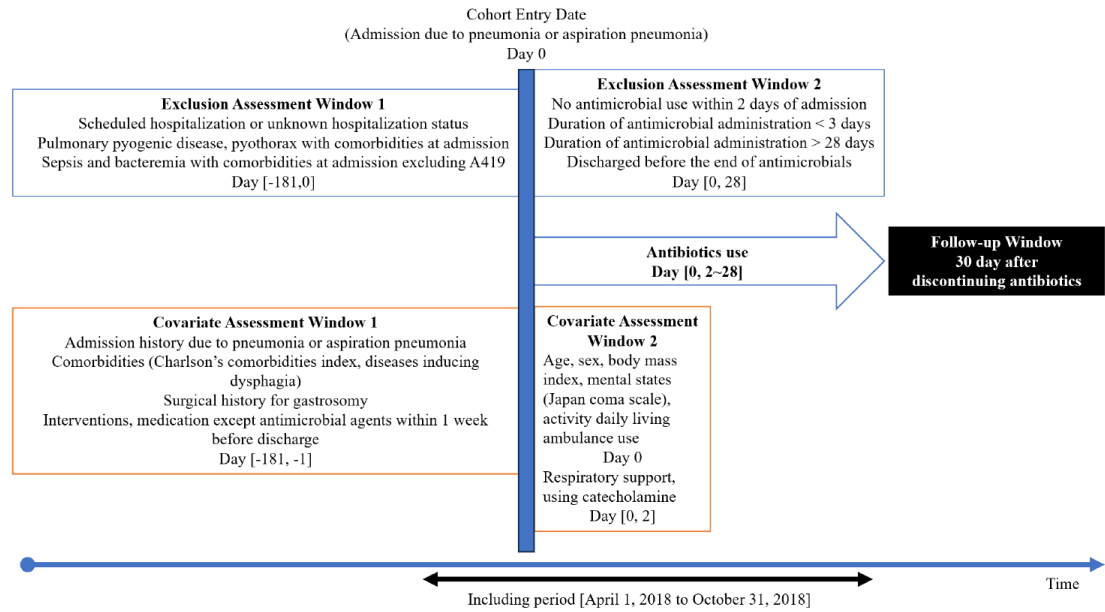


表 1. 解析対象となった症例の臨床的な特徴

Table 1. Characteristics of patients admitted with pneumonia and aspiration pneumonia (continued)

Characteristics	All	Short-term treatment	Long-term treatment	ASD
Diseases with dysphagia (%)	31,661 (43.8)	9,771 (43.3)	21,890 (44.0)	0.015
Surgical history of gastrostomy (%)	342 (0.5)	99 (0.4)	243 (0.5)	0.007
Nasal tube feeding (%)	425 (0.6)	113 (0.5)	312 (0.6)	0.017
Hemodialysis (%)	30 (0.0)	7 (0.0)	23 (0.0)	0.008
Medications associated with immune suppression				
corticosteroid (%)	638 (0.9)	208 (0.9)	430 (0.9)	0.006
antitumor agents (%)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0.009
immunosuppressants (%)	8 (0.0)	2 (0.0)	6 (0.0)	0.003
Medications involved in swallowing				
angiotensin-converting enzyme inhibitors (%)	212 (0.3)	53 (0.2)	159 (0.3)	0.016
cimetazolid (%)	6 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0.007
antiemetic agents (metoclopramide and domperidone) (%)	8 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)	0.009
psychiatric agents (%)	50 (0.1)	14 (0.1)	36 (0.1)	0.004
Hange-koboku-to (Kampo) (%)	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0.011
About admission of pneumonia				
Aspiration pneumonia (%)	31,112 (43.0)	9,504 (42.1)	21,608 (43.5)	0.027
Ambulance use (%)	32,313 (44.7)	9,566 (42.4)	22,747 (45.7)	0.068
Most advanced respiratory support therapy within three days of admission (%)				0.246
none	26,113 (36.1)	9,887 (43.8)	16,226 (32.6)	
oxygen administration by oxygen canula or mask	43,794 (60.6)	12,229 (54.2)	31,565 (63.5)	
high-flow therapy	440 (0.6)	73 (0.3)	367 (0.7)	
mechanical ventilator support	1,947 (2.7)	380 (1.7)	1,567 (3.2)	
Catecholamine use within 3 days of admission(%)	1,524 (2.1)	264 (1.2)	1,260 (2.5)	0.101
Combination antimicrobial therapy (%)	6,971 (9.6)	1,859 (8.2)	5,112 (10.3)	0.071
Initial antimicrobial agents				
anti-pseudomonal agents (%)	19,648 (27.2)	5,067 (22.5)	14,581 (29.3)	0.157
anti-anaerobic agents (%)	50,782 (70.2)	14,796 (65.6)	35,986 (72.4)	0.148
anti-MRSA agents(%)	236 (0.3)	43 (0.2)	193 (0.4)	0.037
oral antibiotics (%)	11,001 (15.2)	1,147 (5.1)	2,374 (4.8)	0.014
Oral antibiotics for final administration (%)	3,521 (4.9)	3,050 (13.5)	7,951 (16.0)	0.07
Length of hospital stay, days (mean, [SD])	29.6 (28.8)	22.1 (23.4)	33.1 (30.3)	0.404

*The state of consciousness is assessed in the order 0, 1, 2, 3, 10, 20, 30, 100, 200, and 300, whereas each of these in turn was replaced from 0 to 9. ASD, absolute standardized mean difference; SD, standard deviation; ADL, active daily living; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

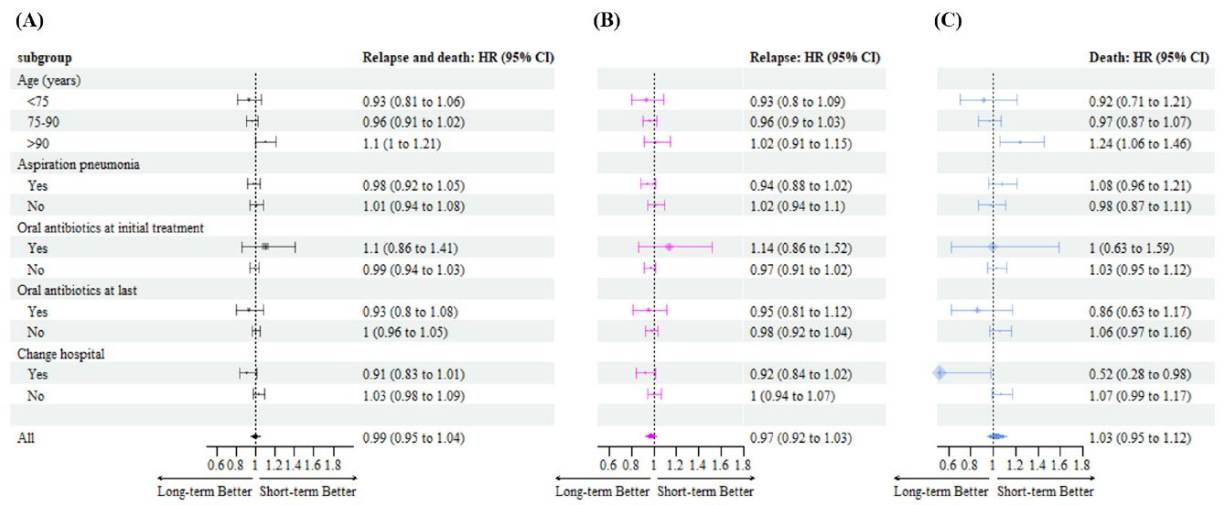
表 2. 主要アウトカムの解析結果

Table 2. Outcomes associated with treatment duration for pneumonia by using inverse probability of treatment weighting Cox regression

Characteristics	Overall	Short-term treatment	Long-term treatment	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
a) Relapse as resumption of antimicrobial therapy and oxygen supply					
primary outcome (%)	10,356 (14.3)	2,626 (11.6)	7,730 (15.5)	1.11 (1.06 to 1.16)	0.99 (0.95 to 1.04)
relapse during hospitalization (%)	4,877 (6.7)	1,085 (4.8)	3,792 (7.6)	1.07	0.97
readmission due to pneumonia or aspiration pneumonia (%)	2,202 (3.0)	754 (3.3)	1,448 (2.9)	(1.01 to 1.13)	(0.92 to 1.03)
death during hospitalization (%)	3,080 (4.3)	717 (3.2)	2,363 (4.8)	1.21	1.03
death during re-hospitalization (%)	197 (0.3)	70 (0.3)	127 (0.3)	(1.12 to 1.32)	(0.95 to 1.12)
b) Relapse as resumption of antimicrobial therapy					
primary outcome (%)	15,343 (21.2)	3,801 (16.8)	11,542 (23.2)	1.17 (1.13 to 1.22)	1.08 (1.04 to 1.12)
relapse during hospitalization (%)	10,127 (14.0)	2,316 (10.3)	7,811 (15.7)	1.16	1.09
readmission due to pneumonia or aspiration pneumonia (%)	2,152 (3.0)	738 (3.3)	1,414 (2.8)	(1.12 to 1.21)	(1.05 to 1.14)
death during hospitalization (%)	2,872 (4.0)	679 (3.0)	2,193 (4.4)	1.21	1.02
death during re-hospitalization (%)	192 (0.3)	68 (0.3)	124 (0.2)	(1.12 to 1.32)	(0.94 to 1.11)

"Unadjusted HR" was calculated without inverse probability of treatment weighting, and "Adjusted HR" was calculated after inverse probability of treatment weighting. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

図 2. サブグループ解析の結果



A: 主要アウトカム、B: 再発のみ、C: 死亡

图表 2

	OR	95% CI	ATT	95% CI
Recurrence within 28 days of completion of antimicrobial therapy	1.09	1.02 to 1.17	0.52%	0.09 to 0.95
Recurrence after completion of antimicrobial therapy	1.08	1.01 to 1.16	0.5%	0.04 to 0.95
Death after completion of antimicrobial therapy	0.96	0.90 to 1.02	-0.37%	-0.91 to 0.16
Death within 28 days of completion of antimicrobial therapy	1.03	0.95 to 1.12	0.16%	-0.25 to 0.56
Number of days of oxygen administration during hospitalization	0.72	0.62 to 0.84	-0.33 days	-0.48 to -0.18
CDI occurrence during hospitalization after 7 days of hospitalization	1.01	0.77 to 1.31	0.002%	-0.25 to 0.56
Number of days of antimicrobials administered during hospitalization	0.01	0.01 to 0.01	-4.33 days	-4.43 to -4.24
Mean length of hospital stay	0.03	0.02 to 0.04	-3.59 days	-3.89 to -3.29
Readmission due to aspiration pneumonia	1.06	1.00 to 1.11	0.69%	0.01 to 1.37
The number of Readmission due to aspiration pneumonia	1.01	1.00 to 1.02	0.01 times	0.002 to 0.02

图表 4

	ATE	95% CI	ATT	95% CI	ATC	95% CI
Recurrence within 28 days of completion of antimicrobial therapy	0.86%	0.5 to 1.22	0.52%	0.18 to 0.85	1.05%	0.68 to 1.42
Recurrence after completion of antimicrobial therapy	0.81%	0.43 to 1.19	0.49%	0.14 to 0.84	0.99%	0.6 to 1.38
Death after completion of antimicrobial therapy	-0.12%	-0.55 to 0.31	-0.38%	-0.78 to 0.03	0.02%	-0.42 to 0.46
Death within 28 days of completion of antimicrobial therapy	0.38%	0.05 to 0.71	0.15%	-0.16 to 0.46	0.5%	0.16 to 0.84
Number of days of oxygen administration during hospitalization	-0.37 days	-0.5 to -0.25	-0.35 days	-0.47 to -0.23	-0.39 days	-0.52 to -0.25
CDI occurrence during hospitalization after 7 days of hospitalization	0.03%	0.05 to 0.71	0.001%	-0.16 to 0.46	0.05%	0.16 to 0.84
Number of days of antimicrobials administered during hospitalization	-4.36 days	-4.44 to -4.29	-4.33 days	-4.41 to -4.26	-4.38 days	-4.46 to -4.31
Mean length of hospital stay	-3.56 days	-3.79 to -3.32	-3.6 days	-3.83 to -3.37	-3.53 days	-3.77 to -3.29
Readmission due to aspiration pneumonia	0.81%	0.29 to 1.34	0.7%	0.18 to 1.22	0.88%	0.35 to 1.4
The number of Readmission due to aspiration pneumonia	0.014 times	0.006 to 0.022	0.013 times	0.005 to 0.02	0.014 times	0.006 to 0.022

图表 5

A: Unadjusted	OR	95% CI	ATT	95% CI
Recurrence within 28 days of completion of antimicrobial therapy	1.16	0.93 to 1.45	0.89%	-0.39 to 2.16
Recurrence after completion of antimicrobial therapy	1.13	0.92 to 1.38	0.8%	-0.55 to 2.15
Number of days of oxygen administration during hospitalization	0.59	0.387 to 0.91	-0.52 days	-0.95 to -0.09
Number of days of antimicrobials administered during hospitalization	0.01	0.01 to 0.018	-4.31 days	-4.58 to -4.04
Death after completion of antimicrobial therapy	0.85	0.72 to 1.01	-1.32%	-2.74 to 0.1
Death within 28 days of completion of antimicrobial therapy	0.95	0.76 to 1.19	-0.25%	-1.33 to 0.84
CDI occurrence during hospitalization after 7 days of hospitalization	0.91	0.45 to 1.83	-0.05%	-1.09 to -0.46
Mean length of hospital stay	0.04	0.018 to 0.097	-3.19 days	-4.04 to -2.34
Readmission due to aspiration pneumonia	0.92	0.798 to 1.06	-1.03%	-2.81 to 0.75
The number of Readmission due to aspiration pneumonia	0.98	0.956 to 1.01	-0.02 times	-0.045 to 0.01

B: Adjusted	OR	95% CI	ATT	95% CI
Recurrence within 28 days of completion of antimicrobial therapy	1.19	0.97 to 1.47	1.02%	-0.19 to 2.23
Recurrence after completion of antimicrobial therapy	1.16	0.95 to 1.41	0.97%	-0.33 to 2.27
Number of days of oxygen administration during hospitalization	0.62	0.411 to 0.94	-0.48 days	-0.89 to -0.06
Number of days of antimicrobials administered during hospitalization	0.01	0.011 to 0.018	-4.27 days	-4.55 to -4.00
Death after completion of antimicrobial therapy	0.874	0.73 to 1.05	-1.09%	-2.58 to 0.39
Death within 28 days of completion of antimicrobial therapy	1.02	0.79 to 1.31	0.07%	-1.07 to 1.21
CDI occurrence during hospitalization after 7 days of hospitalization	0.93	0.44 to 1.95	-0.05%	-1.09 to -0.46
Mean length of hospital stay	0.04	0.019 to 0.101	-3.13 days	-3.96 to -2.29
Readmission due to aspiration pneumonia	0.94	0.813 to 1.08	-0.8%	-2.56 to 0.96
The number of Readmission due to aspiration pneumonia	0.99	0.96 to 1.01	-0.01 times	-0.041 to 0.01

图表 3

