

# 市中肺炎にステロイドは有効か Journal club 2016/9/6

聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院  
救命救急センター  
PGY5 堤 健

# 背景

全身性ステロイドで、全身・肺の炎症反応が改善する

Eur Respir J. 1999;14:218-20.

ステロイド投与でサイトカイン放出を抑制する

Clin Vaccine Immunol. 2012;19:1532-8.

ステロイドの効果は、肺炎のタイプと重症度によって異なるが、多くの場合有益。しかし、死亡率は低下させず。

Cochrane Database Syst Rev. 2011:CD007720.

ステロイド使用で、全体の死亡率は有意な低下なし。重症のみ、死亡率を減らした。高血糖↑、消化管出血→、重複感染→。

PLoS One. 2012;7:e47926.

市中肺炎治療としてステロイドを推奨するには、エビデンスが不十分

# ガイドラインでの推奨はなし

Septic shockを合併した重症肺炎では、stress doseのステロイドが予後を改善。ショックでない重症肺炎でも有益である可能性はあるが、結論はでない

IDSA/ATS guideline 2007

肺炎治療でのステロイドは推奨しない

ERS/ESCMID guideline 2011

その後、幾つかの重要なRCTが発表された

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

# Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response A Randomized Clinical Trial

Antoni Torres, MD, PhD; Oriol Sibila, MD, PhD; Miquel Ferrer, MD, PhD; Eva Polverino, MD, PhD; Rosario Menendez, MD, PhD; Josep Mensa, MD, PhD; Albert Gabarrús, MSc; Jacobo Sellarés, MD, PhD; Marcos I. Restrepo, MD, MSc; Antonio Anzueto, MD, PhD; Michael S. Niederman, MD; Carles Agustí, MD, PhD

JAMA. 2015;313:677.

2015/7/28のJournal clubで議論済

# PICO

<b>P</b>	重症市中肺炎＋炎症反応高値 (入院時CRP>15 mg/dL)
<b>I</b>	mPSL 0.5 mg/kg q12h 5日間 (入院36時間以内に開始)+ガイドライン推奨の抗生剤
<b>C</b>	プラセボ
<b>O</b>	治療失敗

■多施設共同、二重盲検化のRCT

■120名（平均年齢65才）

■重症：mATS criteria severe or PSI V

■人工呼吸器管理：ステロイド群 8%、プラセボ群 17%

■Septic shock合併：ステロイド群 17%、プラセボ群で 31%（p値記載なし）

■複合アウトカム

- 早期治療失敗：ショック、新規の人工呼吸器導入、3日以内の死亡
- 晩期治療失敗：画像的増悪、重症呼吸不全の持続、ショック、新規の人工呼吸器導入、3-5日目での死亡

	mPSL群	プラセボ群	
早期治療失敗	10%	10%	Not significant
晚期治療失敗	3%	25%	p=0.001, NNT=5
画像的増悪	2%	15%	p=0.007, NNT8
晚期敗血症性 ショック	0%	7%	p=0.06
入院死亡率	10%	15%	Not significant

- 著者らは、ステロイドの使用で晚期（3日目以降）治療失敗を減らすと結論
- しかし実際に低下していたのは、画像的増悪
- 死亡率の改善を示しているわけではなく、ステロイドの使用は勧められない



---

# Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial



*Claudine Angela Blum\*, Nicole Nigro\*, Matthias Briel, Philipp Schuetz, Elke Ullmer, Isabelle Suter-Widmer, Bettina Winzeler, Roland Bingisser, Hanno Elsaesser, Daniel Drozdov, Birsen Arici, Sandrine Andrea Urwyler, Julie Refardt, Philip Tarr, Sebastian Wirz, Robert Thomann, Christine Baumgartner, Hervé Duplain, Dieter Burki, Werner Zimmerli, Nicolas Rodondi, Beat Mueller, Mirjam Christ-Crain*

Lancet. 2015;385:1511.

# PICO

<b>P</b>	市中肺炎で入院した成人
<b>I</b>	Prednisone 50mg/日 7日間 +ガイドライン推奨抗生剤
<b>C</b>	プラセボ
<b>O</b>	臨床的に安定するまでの日数 (最低24時間のバイタルサインの安定化)

Prednisoneの活性代謝物がPrednisolone

- 多施設、二重盲検化のRCT
- 802名（平均年齢74才、男性62%）
- 腎不全 32%、糖尿病 20%、心不全 18%、COPD 17%、重複感染 12%
- ベースラインの肺炎重症度は同等
  - PSI IV~V 48%
- 17名(2.1%)がランダム化後に除外されている

	Prednisone群	プラセボ群	
臨床的に安定するまでの日数（中央値）	3日	4.4日	P < 0.0001
入院日数（中央値）	6日	7日	P = 0.012
肺炎の再発	6%	5%	NS
再入院	9%	8%	NS
肺炎関連合併症 @30日目	3%	6%	P = 0.056
肺炎関連の30日死亡	1%	2%	NS
入院中の高血糖	19%	11%	P = 0.001

- 著者らは、ステロイド使用で臨床的に安定するまでの時間が短縮されると結論
- しかし、ステロイドには解熱作用があり、見かけ上のバイタルサインの安定化の可能性がある
- 30日死亡が差がなく、やはりステロイドの効果は疑わしい

# 今回の論文

**Annals of Internal Medicine**

REVIEW

## **Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia**

**A Systematic Review and Meta-analysis**

Ann Intern Med. 2015;163:519.

前述のRCTを踏まえて、再度systematic review & meta-analysisを行った

# PICO

P	市中肺炎で入院となった患者 (VAP・誤嚥性肺炎・PCPの研究、COPDに限定した研究を除外)
I	ステロイド使用群 (経口 or 静注)
C	プラセボ or 無治療群
O	Outcomeとして少なくとも下記のうち1つを含む - 入院期間、臨床的に安定するまでの時間、全(死因)死亡、人工呼吸の要否、ICU入室の要否、ARDSの発症

# 論文選定

## ■検索に用いた文献データベース

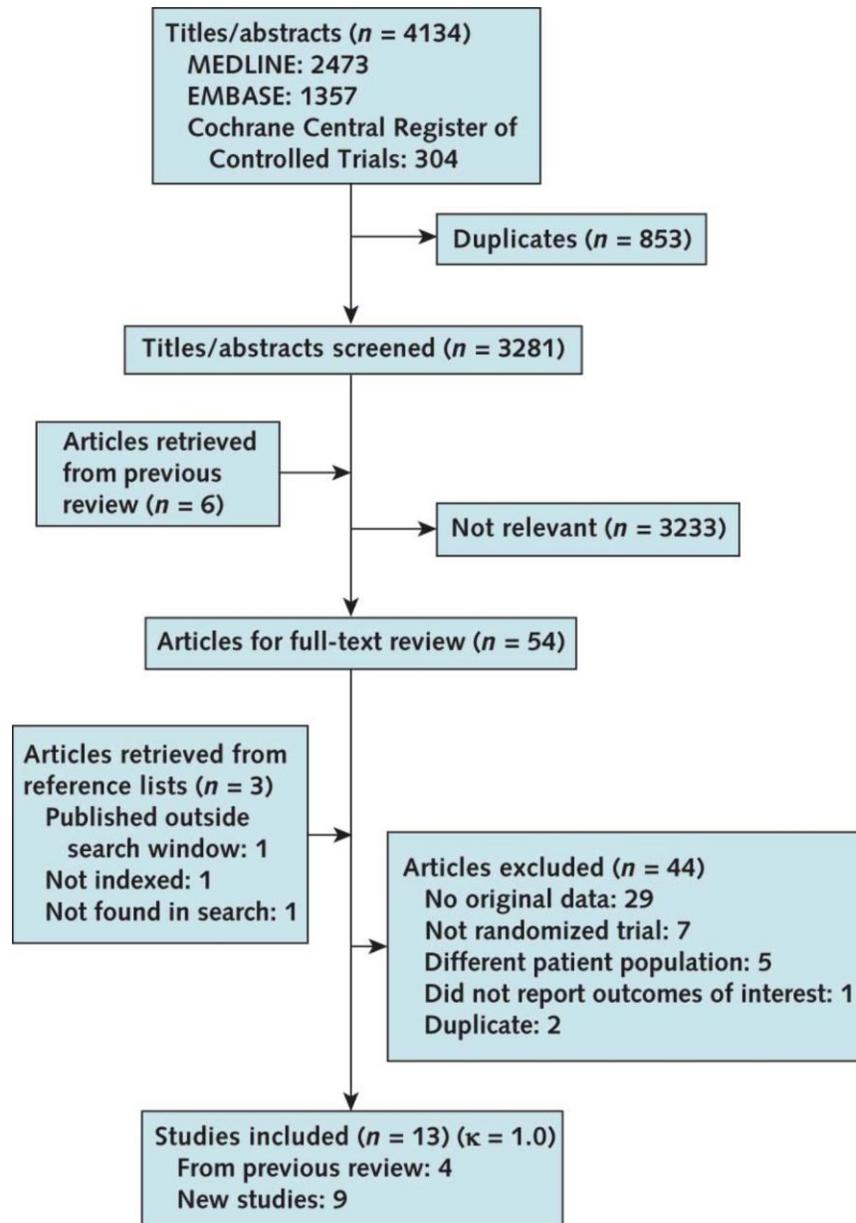
- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

## ■検索語・研究の種類

- MeSH termで” pneumonia” , “corticosteroid”
- コクランレビュー (Cochrane Database Syst Rev. 2011:CD007720.) の手法を再現
- RCT
- 言語は問わない

## ■期間：2010/01/01~2015/05/24

## ■リストされている参考文献は、Google scholarでも検索



- 2人の査読者が独立にタイトルとアブストラクトから2重に検索
- 最終的に、全文を読んで選定
- 最終的に、13のRCTを抽出
  - 2005名
  - 9つが新規

# データの抽出と評価

- 2人の査読者がそれぞれ独立にデータを抽出し、バイアスのリスクを評価
- 合意が得られない場合は、議論を行ったうえで解決し、場合によっては3人目の査読者に相談
- 起こりうる有害事象も抽出
  - 再入院、治療が必要な高血糖、消化管出血、重症の神経精神症状（せん妄、精神病、躁病を含む）
- エビデンスの評価にGRADE systemを採用
- 研究の妥当性の評価は、Modification of Cochrane tool to assess risk of bias in randomized trials. で施行（参考文献19）
- 出版バイアスはfunnel plotで評価

# データの統合と分析

- Random effects model を使用
- 異質性は結果の見た目・異質性の検査・ $I^2$ 統計量を使用
- 下記が治療効果に大きく関係すると考えた
  - 文献の出版年 ( $\leq 2000$ 年,  $\geq 2001$ 年)
  - 肺炎の重症度 (Severe, Not Severe)
  - ステロイド使用期間 ( $\geq 4$ 日間、 $\leq 3$ 日間)
  - バイアスリスク (High, Low)
- 個々のoutcomeのイベント発症率は、大規模観察研究のデータを参考にした (死亡率、挿管の必要性、ARDS移行率など)

## 「重症肺炎」の定義

- Pneumonia Severity Index :  
IV or V
- CURB-65score : 2項目以上
- IDSA/ATS guideline 2007 : 1  
major or 3 minor
- BTS criteria : 3項目以上
- ATS 2001 rule : 1 major or 2  
minor
- ATS 1993 criteria : 1項目
- スコアがなければ、著者判断の「重症」  
を採用

## 研究ごとの「重症」の定義

- 70%以上の患者が重症肺炎に分類
- コントロール群で死亡率が15%  
以上

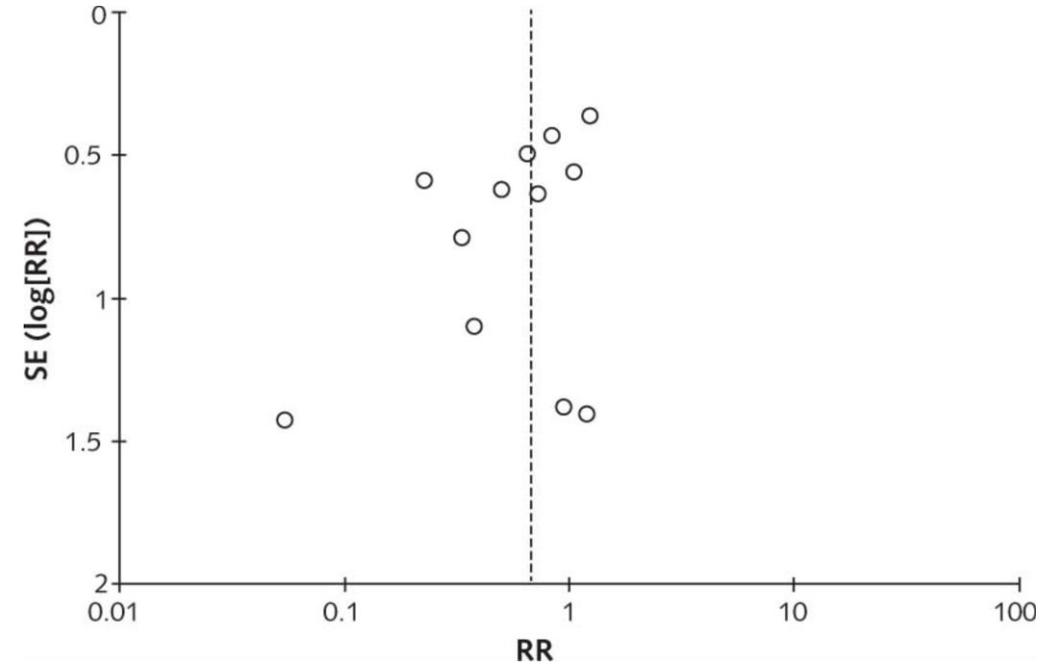
Result

# 集められた研究の特徴

- 国：ヨーロッパが多い
- サンプルサイズ：30～700程度
  - Blum (2015), Meijvis (2011), Snijders (2010) で64%
- 性別・年齢
  - 男性の方が多い
  - 年齢の中央値 60代前半
- フォローアップ
  - 60日 or 入院期間が多い
- ステロイド投与方法
  - 種類は様々
  - 経口・静注が両方あり
  - PSL換算で40-50mgが多い
  - 7日間程度が多い
- 除外基準
  - 3ヶ月以内の消化管出血
  - 免疫抑制患者
  - 妊婦
  - これまでのステロイド使用
  - HIV, 血液悪性腫瘍, 化学療法
  - 熱傷

# バイアスの評価

- サンプルの70.4%がバイアスはlow risk
- すべての結果での出版バイアスの検討はできず
- 全死亡のみfunnel plotで評価（右図）



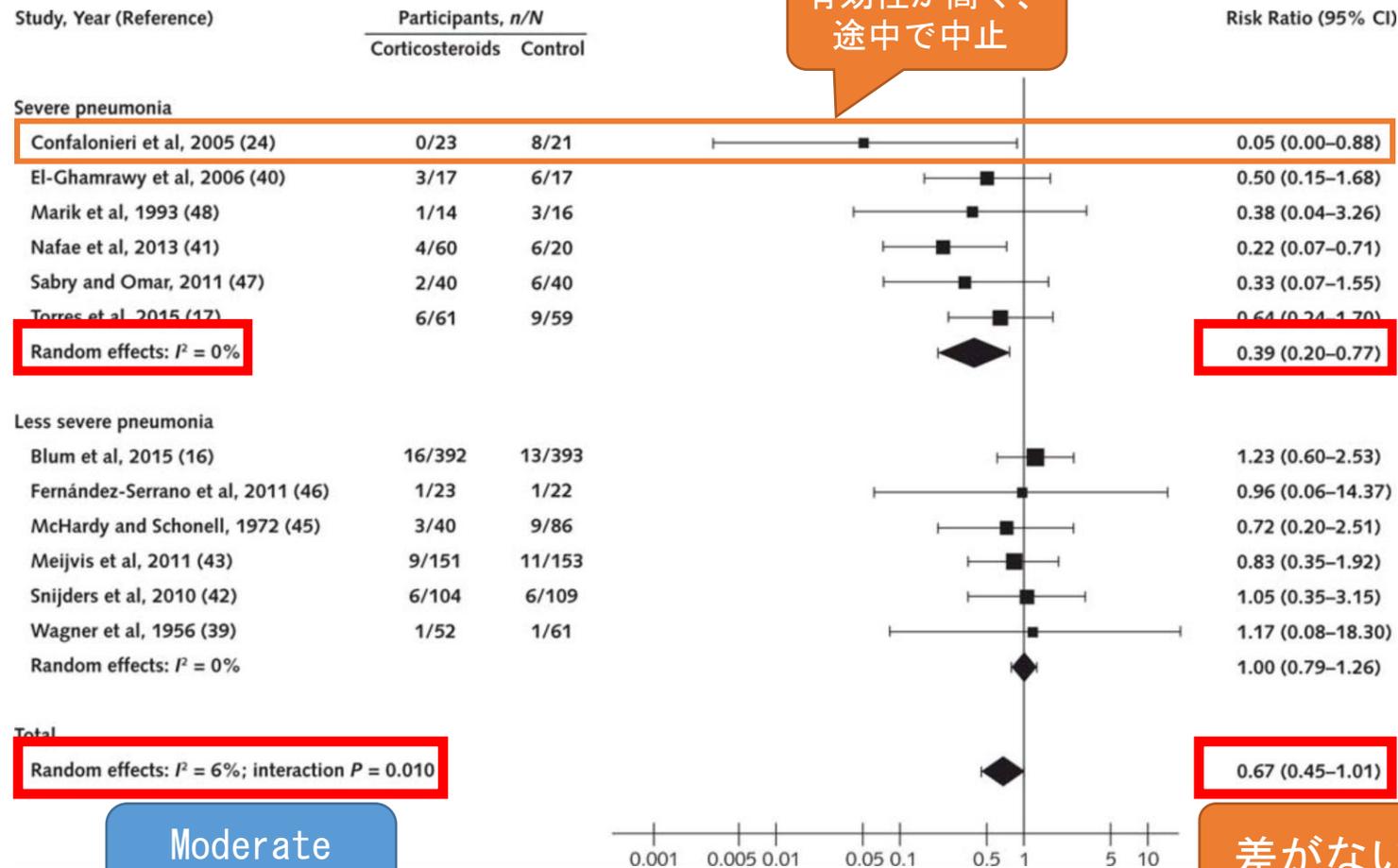
All-cause mortality associated with corticosteroids in community-acquired pneumonia.

RR = risk ratio.

全体	ステロイド群	コントロール群
死亡率	52/977 (5.3%)	79/997 (7.9%)

# 全死亡

- ✓ PSI class IV 8.2%, V 29.2%
- ✓ CURB 65 2項目 3%, 3項目 17%, 4項目 41.5%



重症のみ	ステロイド群	コントロール群
死亡率	16/215 (7.4%)	38/173 (21.9%)

重症肺炎で死亡率低下

軽症	ステロイド群	コントロール群
死亡率	36/762 (4.7%)	41/824 (4.9%)

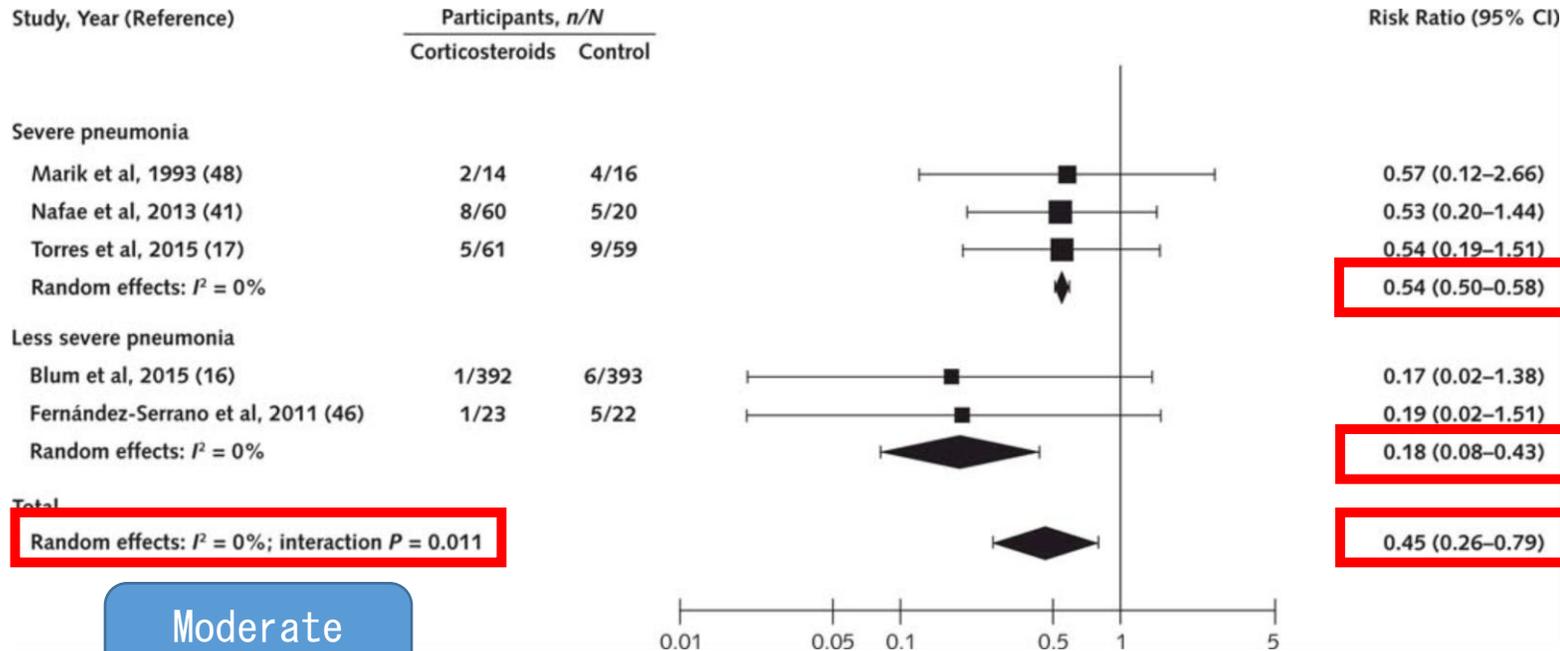
Moderate certainty

差がない

# 人工呼吸器

全体	ステロイド群	コントロール群
	17/550 (3%)	29/510 (5.6%)

重症	ステロイド群	コントロール群
	15/135 (11%)	18/95 (18%)



Random effects:  $I^2 = 0\%$ ; interaction  $P = 0.011$

Moderate certainty

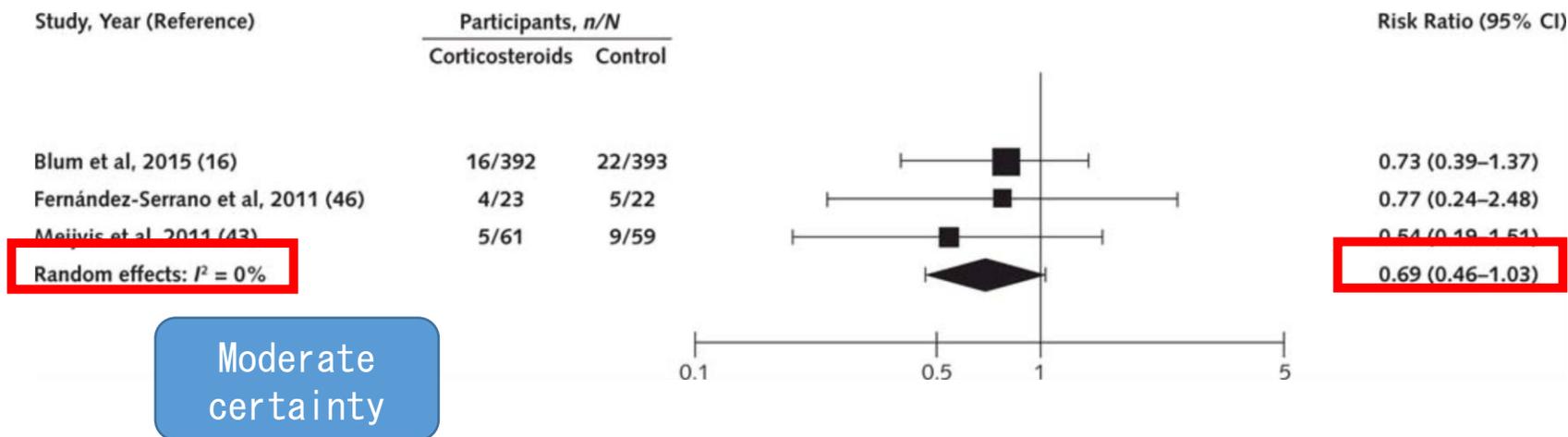
イベント発症数が少ない

軽症肺炎で使用率低下

軽症	ステロイド群	コントロール群
	2/415 (0.4%)	11/415 (2.6%)

	RRR	
重症	46%	P=0.011
軽症	82%	

# ICU入室

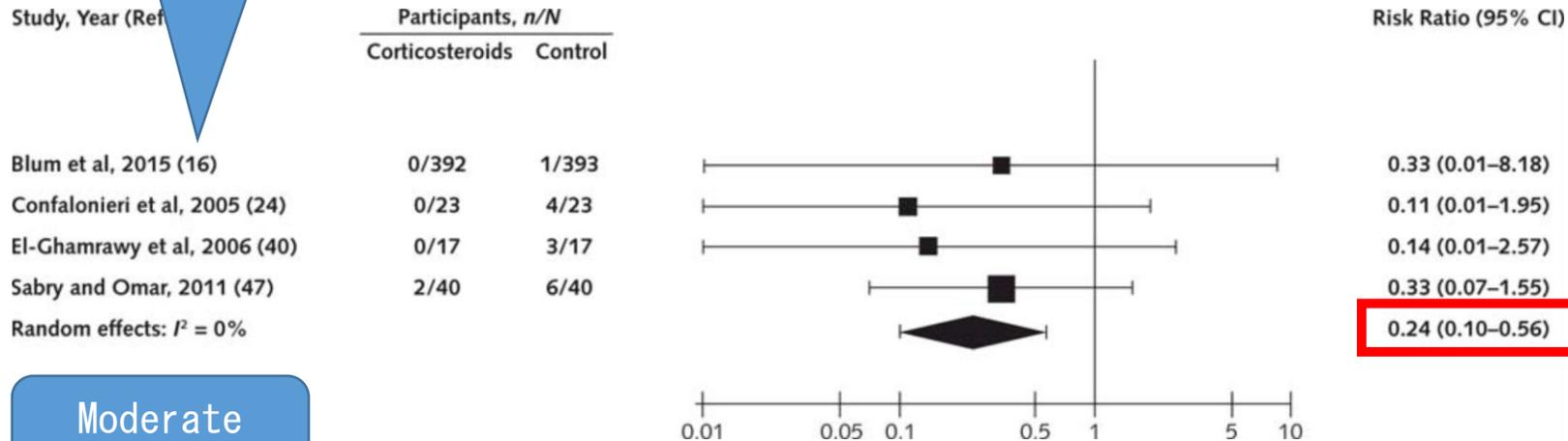


- ICU以外からICUに入室した患者を対象
- 軽症例、ステロイドを4日以上投与

# ARDS

全体	ステロイド群	コントロール群
16/945 (1.6%)	2/472 (0.4%)	14/473 (2.9%)

診断基準を特定せず

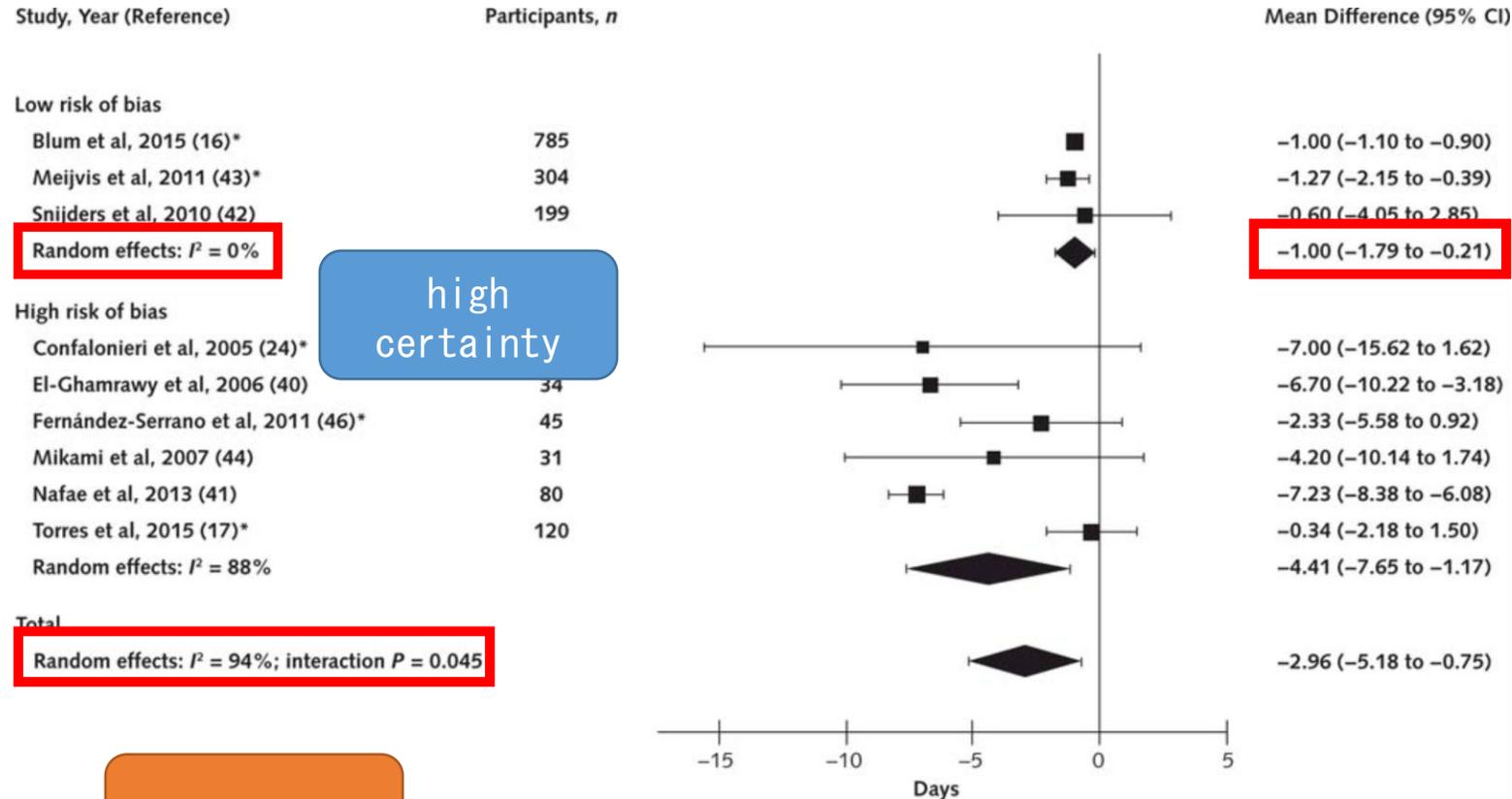


Moderate certainty

- すべての研究でステロイド投与は4日間以上
- すべて2001年以降の研究

イベント発症数が少ない

# 入院期間



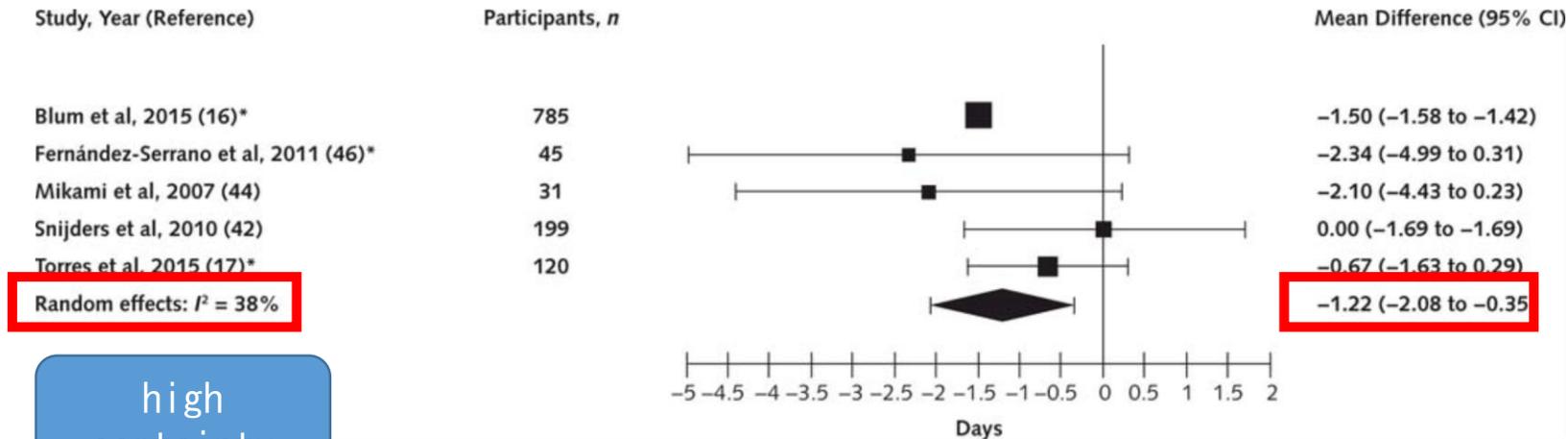
high certainty

高い異質性

入院期間が 1 日減少

- 退院は担当医の自由裁量で決定
- 中央値の平均
- Mean differenceの代わりにmedianを使用しても結果は同じであった★

# 臨床的に安定するまでの時間



すべてのバイタルサインの安定化（酸素不要）で定義されることが多い

DM患者の割合不明

# 副作用①：高血糖

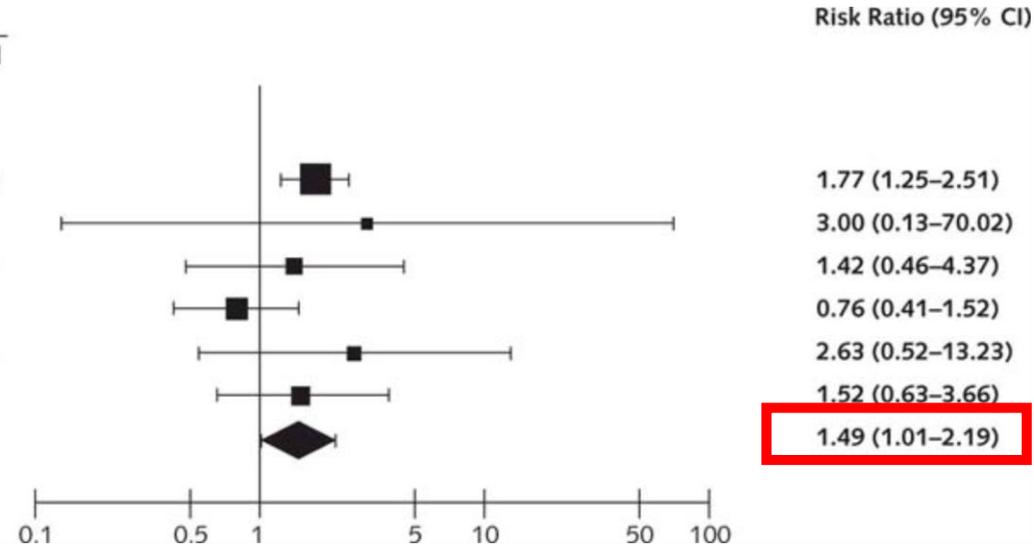
\* 長期での有害事象なし

全体	ステロイド群	コントロール群
184/1534 (11.9%)	119/784 (15.1%)	65/750 (8.6%)

Blum et al, 2015 (16)  
 Fernández-Serrano et al, 2011 (46)  
 Meijvis et al, 2011 (43)  
 Nafae et al, 2013 (41)  
 Snijders et al, 2010 (42)  
 Torres et al, 2015 (17)  
 Random effects:  $I^2 = 6\%$

Participants, n/N  
 Corticosteroids Control

76/392	43/393
1/23	0/23
7/151	5/153
19/60	8/20
5/97	2/102
11/61	7/59



high certainty

治療介入必要な高血糖のリスク増加

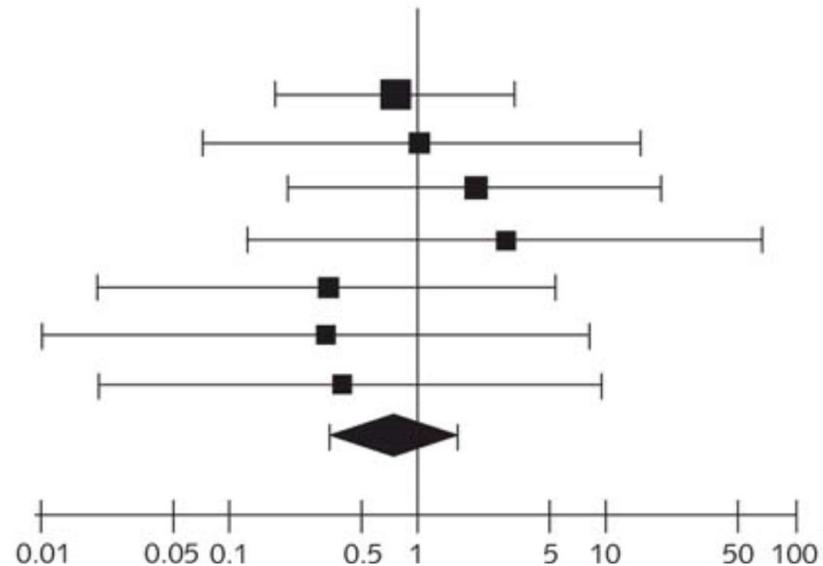
# 副作用②：消化管出血

全体	ステロイド群	コントロール群
	7/628 (1.1%)	10/595 (1.6%)

Blum et al, 2015 (16)  
 Confalonieri et al, 2005 (24)  
 El-Ghamrawy et al, 2006 (40)  
 Fernández-Serrano et al, 2011 (46)  
 Nafae et al, 2013 (41)  
 Torres et al, 2015 (17)  
 Wagner et al, 1956 (39)

Participants, n/N  
 Corticosteroids Control

3/392 4/393  
 1/23 1/23  
 1/17 1/17  
 1/23 1/22  
 1/60 1/20  
 0/61 1/59  
 0/52 1/61

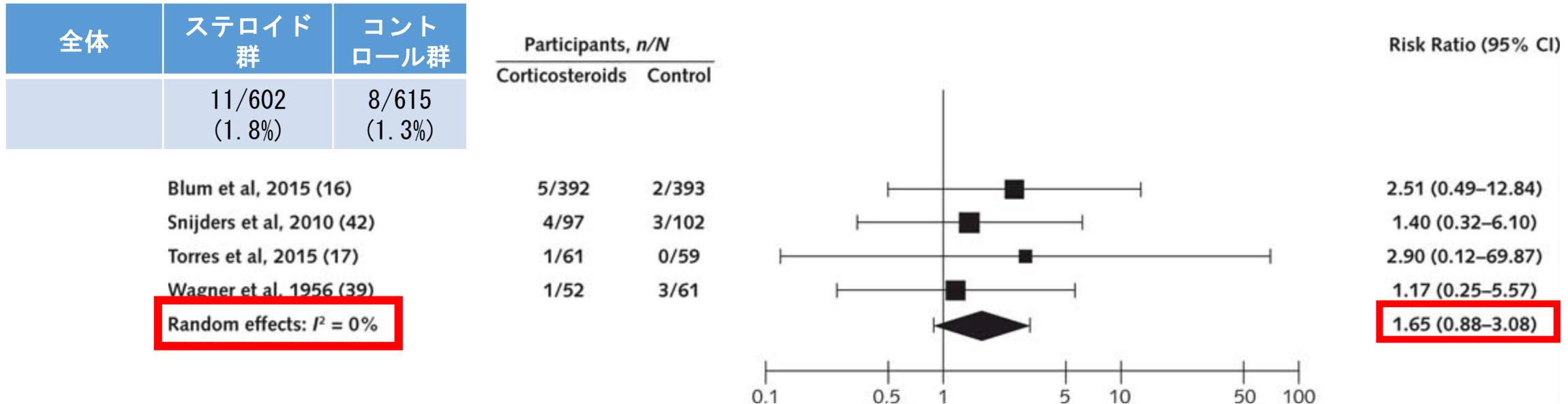


Random effects:  $I^2 = 0\%$

0.82 (0.33-1.62)

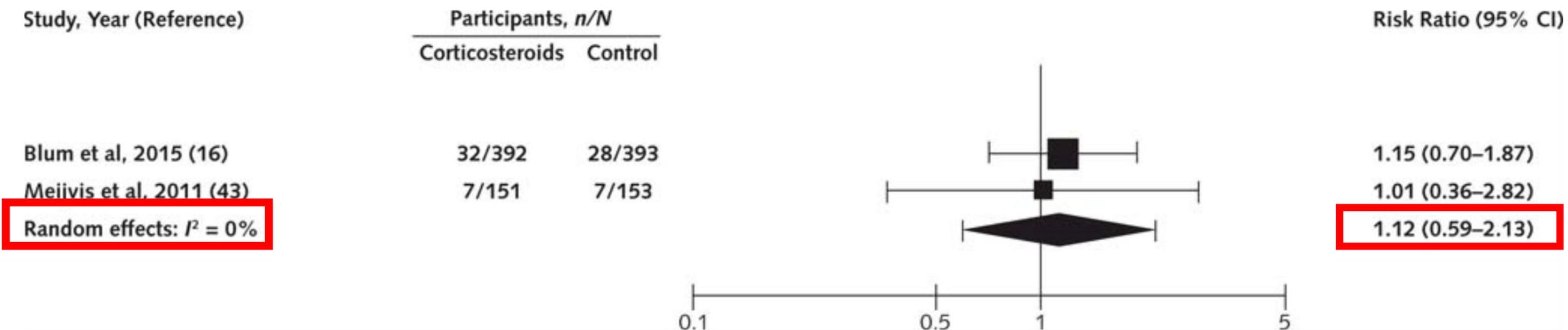
消化管出血のリスク変わらず

# 副作用③：重症神経精神症状



リスクに差はなし

# 再入院のリスク



リスクに差はなし

# Discussion

	RR (95% CI)	推定される絶対的効果		エビデンスの 確からしさ
		Control	Corticosteroid	
全死亡	0.67 (0.45–1.01)	8.5%	2.8% ↓	Moderate
人工呼吸器の要否	0.45 (0.26–0.79)	9.1%	5.0% ↓	Moderate
ARDS	0.24 (0.10–0.56)	8.1%	6.2% ↓	Moderate
入院期間	MD -1.0d (-1.79 to -0.21 d)	9.1d	1.0 day ↓	High
安定までの時間	MD -1.22d (-2.08 to -0.35 d)	4.7d	1.2 days ↓	High
治療必要な高血糖	1.49 (1.01 to 2.19)	7.1%	3.5% more	High

Risk differenceに相当

NNT 20

Tableより作成

# Discussion

- ステロイドは市中肺炎の死亡率を下げる可能性はあり
  - 重症群の結果に引っ張られている
  - 効果良好のため、途中で中止された研究 (Confalonieri et al, 2005) が影響→過大評価の可能性
  - 研究「内」ではなく、研究「間」での違い
  - 他の結果 (人工呼吸器使用、ARDS発症) が重症度と相関していないことが矛盾
- 重症群に限っては、予後改善の可能性はあるが、結論は出ない
  - 重症⇒炎症↑であり、病態的には妥当
  - しかし、今回の結果はサブグループ解析であり、確立された評価基準 (文献52, 53) によれば、誤っている可能性あり

# Discussion

- 先行研究 (meta-analysis) では、ステロイドのARDS予防効果は示されていなかった (BMJ. 2008;336:1006.)
  - 肺炎以外の様々な疾患が含まれていた
- ステロイド投与時には判明していないことが多いため、原因微生物は考慮しなかった
- 炎症反応が高い集団に限定するアプローチを支持する専門家もいる
  - しかし、対象となる研究は1つのみ (JAMA. 2015;313:677)

# Limitation

- ステロイドの種類・投与量・投与経路に関しては、バラバラであり、不明
- 除外された免疫不全者・妊婦・最近の消化管出血の既往のある患者・神経精神症状のハイリスク患者での有効性は不明
- イベント発生率の低かった、人工呼吸器使用・ICU入室・ARDS発症の結果は限定的
- 出版バイアスを排除できていない

# Conclusion

入院するような成人の市中肺炎では、約3%死亡率を減少させ、約5%人工呼吸器使用を減らし、入院日数を1日減らすかもしれない

# 私見

- 重症市中肺炎には、ステロイド投与をしたほうがいいのかも  
しれないが、結論はまだ出ない
  - 使う場合は、除外基準を必ず確認
  - CRPを指標にするのはあくまでexpert opinionレベル
- 軽症例には、ステロイドは不要
- インフルエンザ (Cochrane Database Syst Rev. 2016;3: CD010406.) やアスペルギルス (Am J Hematol. 2009;84:571.) ではステロイド投与によって悪化させる可能性があり、注意が必要
- 重症糖尿病も注意が必要
- 喘息やCOPDの合併例には、しっかりとステロイドを使うべき

ほぼ同時期に出た3本の  
systematic review

# Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia

A Systematic Review and Meta-Analysis

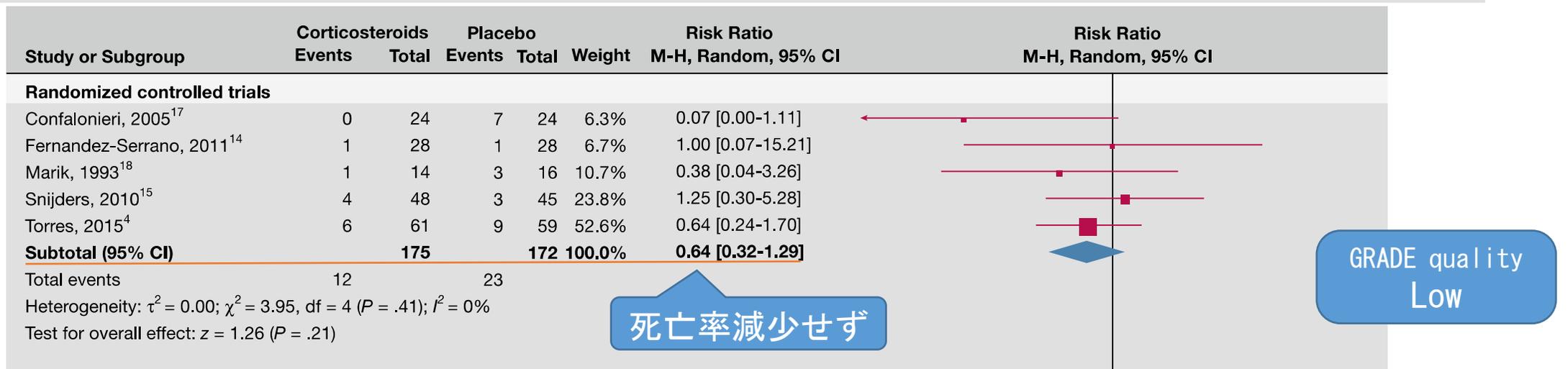
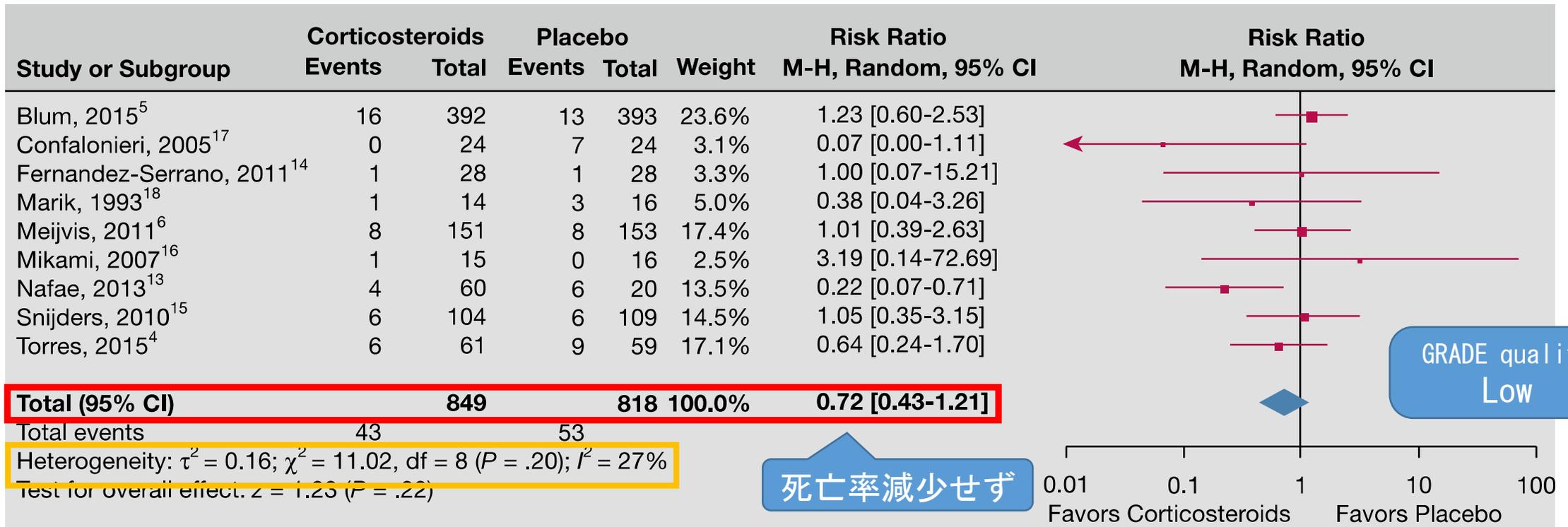


Chest 2016;149:209.

- ほぼ同時期 (1950/05 ~ 2015/05) のデータベースで行っている
- 9 RCT、6 cohort studyのsystematic reviewで、5762名の成人を対象
  - 9個のRCTはすべてSiemieniuk et al, 2015には含まれている

# PICO

P	市中肺炎の(入院となった)成人患者
I	ステロイド使用群 (経口 or 静注) - 平均で mPSL 30mg相当を7日間投与
C	プラセボ or 無治療群
O	Primary outcome : 死亡率 Secondary outcome <ul style="list-style-type: none"><li>• 有害事象 (高血糖、重複感染、消化管出血、膿胸、ARDS)</li><li>• Efficacy outcome (入院日数、ICU滞在日数、抗生剤投与期間、臨床症状安定までの時間、再入院)</li></ul>



重症のみ  
5 RCT  
347名

# まとめ

- 死亡率は減少せず
  - 重症に限っても差はなし
- ARDSの発症を減らす可能性 (RR 0.21, 95% CI 0.08-0.59)
- 有害事象は増加しなかった

# 注意事項

- 本研究のGRADE systemによるevidence levelの評価はすべてLow~very low
- 重症群の結果がSiemieniuk et al, 2015の結果と異なる原因
  - ①重症の定義が異なり、群分けが異なる ②引用RCT数が少ない

RESEARCH ARTICLE

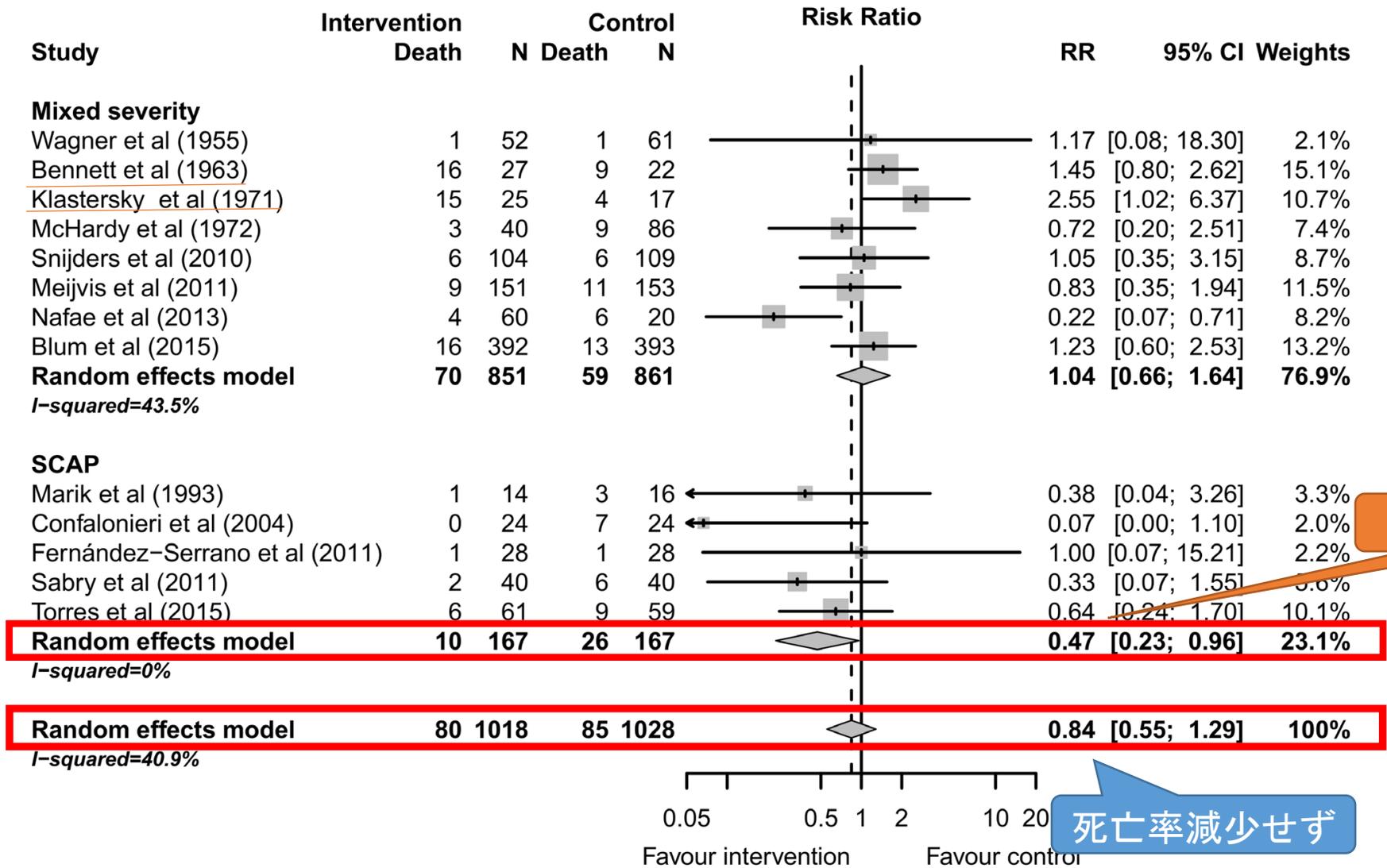
# Adjunctive Corticotherapy for Community Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis

PLoS One. 2015;10(12):e0144032..

- 14 RCT、2007名
- Siemieniuk et al, 2015に含まれていないRCTは、Bennett, 1963、Klastersky, 1971のみ

# PICO

<b>P</b>	<b>市中肺炎の成人患者</b> （重症度様々） 小児を含む研究、院内肺炎、ウイルス肺炎、ステロイドのレジメンを比較している研究は除外
<b>I</b>	<b>ステロイド使用群</b> （+抗生剤）
<b>C</b>	<b>抗生剤のみ</b> （無治療群）
<b>O</b>	Primary outcome : 30日死亡 Secondary outcome : 入院日数、臨床的安定までの時間・重症合併症など



死亡率減少

死亡率減少せず

# まとめ

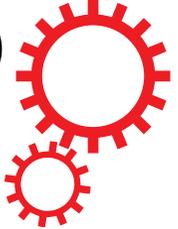
## ■死亡率への影響は不明

- 全体の死亡率は低下させず
- ただし、重症例は死亡率を改善させるかもしれない

## ■重症合併症（昇圧剤使用、人工呼吸器使用）を減らし、入院期間・臨床的な安定までの時間を減少

## ◆重症群の定義は異なる

# SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

## Adjunctive Systemic Corticosteroids for Hospitalized Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Meta-Analysis 2015 Update

Received: 26 May 2015

Accepted: 17 August 2015

Published: 16 September 2015

Sci Rep. 2015;5:14061.

■横浜市立大学 呼吸器内科グループのメタアナリシス

# PICO

P	入院が必要な市中肺炎の成人患者 免疫抑制者、吸入ステロイド、院内肺炎、小児、原因生物が明記されている研究は除く
I	ステロイド使用群（+抗生剤）
C	抗生剤のみ（無治療群）
O	死亡率（複数ある場合、より長い方を選択） ICU滞在日数、入院日数、臨床的に安定するまでの時間

# 結果

サブグループ解析

- 10 RCT, 1780名
- Siemieniuk et al, 2015に全て含まれる
- 患者群もほぼ同等
- バイアスの評価方法に言及なく、Unclearが多い(4/10)

	(95% CI)
全死亡	OR 0.80 (0.53-1.21)
重症群	OR <b>0.41</b> (0.19-0.90)
ICU滞在日数	-1.30日 (-3.04 to 0.44)
入院日数	-0.98日 (-1.26 to -0.71)
臨床的安定までの時間	-1.16日 (-1.73 to -0.58)

- 全死亡は低下しないが、重症群で低下する可能性
- 入院期間・臨床的安定化までの時間を短縮する可能性

# Extended Steroid in CAP (e) (ESCAPE study)

- 現在進行中の二重盲検化 RCT
- 1450名
- 重症の基準は、IDSA/ATS guideline 2007の基準を使用
- ステロイド投与方法についても検討
- 2016年8月終了予定！

P	重症市中肺炎
I	mPSL投与
C	プラセボ
O	Primary outcome : 60日死亡

# 市中肺炎にステロイドは有効か

- 現時点では、市中肺炎全例へのステロイド投与は不要
- 重症例に対する使用を否定するものではないが、有効性は証明されていないとすべき
  - 最近の消化管出血・免疫抑制患者などの除外基準に該当する患者では使用してはならない