

原 著

重症 COVID-19 に対する予防的抗菌薬治療の限界

救急診療科

北 林 快 梅 村 穰 光 山 裕 美
渡 邊 篤 西 田 岳 史 藤 見 聡

The Clinical Feasibility of Prophylactic Antibiotic Therapies for Severe COVID-19

Kai Kitabayashi, Yutaka Umemura, Yumi Mitsuyama, Atsushi Watanabe, Takeshi Nishida, Satoshi Fujimi

Abstract

Severe COVID-19 is often complicated by bacterial infections, which are known to have a significant negative impact on survival outcome. Prophylactic antibiotic therapies are thus often conducted in patient with severe COVID-19, however, the clinical efficacy and safety are not fully evaluated. We conducted a single center retrospective study to evaluate the efficacy of prophylactic antibiotic therapies in severe COVID-19 between March 2020 and October 2021. Study patients were classified into prophylactic and control groups by whether patients received antimicrobials from the start of ventilation. The impact of antimicrobial therapy on in-hospital mortality was evaluated by logistic regression analyses. We included 268 patients, 138 were in the prophylactic group and 130 were in the control group. The improvement in mortality associated with antimicrobial therapy was not significant (Hazard ratio: 1.14, 95% confidential interval: 0.59-2.20). In subgroup analysis, antimicrobial therapy was not associated with decreasing risk of mortality in any subsets.

Key words : COVID-19, Antibiotics, Antimicrobial therapy, Intensive care

要 旨

重症 COVID-19 ではしばしば細菌感染症を合併し、転帰に重大な悪影響を与えることが知られている。そのため臨床的にはしばしば抗菌薬が予防的に投与されるが、その有効性と安全性は十分に評価されていない。本研究は2020年3月から2021年10月に入院治療を受けた重症 COVID-19 患者を対象とした単施設後方視的研究である。対象を人工呼吸開始時から抗菌薬を投与された群と投与されなかった群に分類し、両群の在院死亡を COX 比例ハザード解析で評価した。対象 268 例中、投与群は 138 例、非投与群は 130 例であった。抗菌薬投与による死亡率改善はハザード比 1.14 (95 % 信頼

区間 0.59-2.20) と有意差は認めなかった。サブグループ解析でも抗菌薬使用と死亡リスクの低下に関連は認めなかった。

背 景

2019 年に中国武漢市から最初に報告された新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019 : COVID-19) は、その後、世界中に拡散、蔓延し各地で多数の死者を出した。¹⁾ COVID-19 のようなウイルス性肺炎では、細菌性肺炎の合併が転帰を大きく増悪させる可能性があると考えられる。実際、2009 ~ 2010 年の新型インフルエンザウイルス性肺炎の世界的流行の報告からウイルス性肺炎に続発する細菌性肺炎は特

に重症例で頻度が高く、転帰を増悪させることが報告された。^{2,3)} こうした過去の教訓から重症 COVID-19 では、細菌性肺炎を疑う明確な臨床所見がない症例に対しても、しばしば治療開始とともに予防的に抗菌薬治療が行われてきた。しかし、新興感染症である COVID-19 では実際の細菌感染の合併率や予防的抗菌薬投与の有効性に関する十分なエビデンスは集積しておらず、その必要性に関して評価は定まっていない。本研究では重症 COVID-19 における細菌性肺炎の合併の頻度と予防的抗菌薬投与が転帰に与える影響を評価することとした。

方 法

本研究は 2020 年 3 月から 2021 年 10 月までに大阪急性期・総合医療センターに入院した重症 COVID-19 症例を対象とした単施設後方視的観察研究である。1) 入院時点で 18 歳以上、2) 入院時に拡散増幅法検査 (PCR 法) によって Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) の感染が証明され、3) CT 検査にて肺両側にびまん性のすりガラス陰影を認め、4) 人工呼吸器管理を行った症例を本研究に組み入れた。除外基準はすでに細菌感染症の合併が微生物学的に明らかである場合、心肺停止蘇生後である場合、人工呼吸器を用いた治療を開始したものの積極的治療を辞退された場合とした。

人工呼吸器管理開始から 24 時間以内に開始した抗菌薬投与を予防的抗菌薬投与と定義し、対象を予防的抗菌薬が行われた症例 (抗菌薬群) と行わなかった症例 (非抗菌薬群) に分類した。主要評価項目を在院死亡とし、副次評価項目は人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia : VAP) の発症、耐性菌の新規出現とした。VAP は人工呼吸器管理を開始してから 48 時間以降に痰培養から有意菌を検出した場合とした。「耐性菌の新規出現」は人工呼吸器管理

開始から 48 時間以降に新規薬剤耐性菌が検出されたことと定義した。人工呼吸器管理開始時点での細菌性肺炎の合併はこの時点で採取した痰培養から有意な細菌が検出されかつプロカルシトニンが 0.5 ng/mL 以上であった場合とした。菌血症はコアグラゼ陰性ブドウ球菌以外の細菌の検出があり、提出している血液培養ボトル 4 本のうち 3 本以上が陽性的場合とした。

両群の患者背景、重症度は Mann-Whitney U 検定または χ^2 乗検定によって比較した。観察研究の性質上、両群間の患者背景、重症度が不均等であることが予想されたため、本研究では各症例が予防的抗菌薬投与を受ける予測確率を傾向スコアとして算出し、逆数重みづけ法によって解析の調整を行った。傾向スコアは年齢、性別、基礎疾患、重症度を共変量とした多項ロジスティック回帰分析によって算出した。

両群の生命転帰は COX 比例ハザード解析により比較し、VAP の発症率、耐性菌の出現率は Kaplan-Meier 法により比較した。サブグループ解析として誤嚥エピソードの有無、CT での背側優位の浸潤影の有無、SOFA スコアの高低、P/F 比の高低、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の有無、血清プロカルシトニン値の高低によって対象を階層化し、各階層における抗菌薬治療による生命手インキへの影響を多項ロジスティック回帰分析によって評価した。

結 果

大阪急性期・総合医療センターで対象期間内に入院治療を行った COVID-19 症例は 512 例であった。このうち人工呼吸器による加療を要したのは 288 症例であった。すでに細菌感染症の合併が確認された 10 症例、心肺停止蘇生後 8 症例、積極的治療を辞退となった 2 症例の計 20 症例が除外となり、本研究の解析対象は 268 症例であった。このうち、非抗菌薬群は 130 症例、抗菌薬群は 138 症例であった。(図 1)

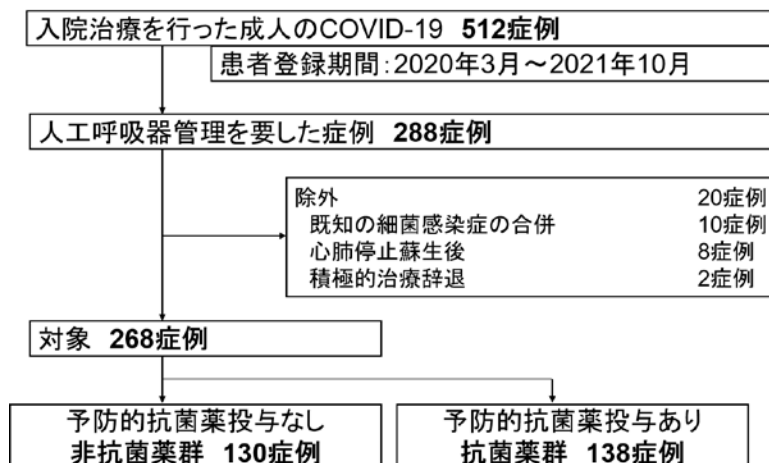


図 1 患者フロー

患者背景は表1に示す。年齢、性別は両群間で有意差はなかったが、BMIは投与群で有意に低かった。また抗菌薬群では糖尿病と慢性腎不全の有病率が高かった。挿管直後のP/F比は両群間で有意差はなく、呼吸障害の程度は同等であることが示唆された。SOFA、APACHEIIスコアで示される重症度は両群間で有意差はなかった。痰培養から何らかの細菌が検出された症例は非抗菌薬群で20.4%、抗菌薬群で27.6%と全体の約1/4の症例であったが、うちプロカルシトニンの血中レベルが0.5ng/mL以上で真の細菌性肺炎を合併していると思われる症例は、両群でそれぞれ1.9%、12.2%とわずかであった。同様に非菌薬群の42.7%、抗菌薬群の46.9%で

血液培養検査が陽性となったが、その8割はコンタミネーションと思われる表皮ブドウ球菌であり、有意菌が3/4ボトルで陽性になった真の細菌血症と思われる症例は、非菌薬群には一人もおらず、抗菌薬群でも3.1%とごくわずかであった。

在院死亡は両群間に有意差を認めなかった(図2)。サブグループ解析では、いずれのサブグループにおいても予防的抗菌薬投与は死亡リスクの低下と有意な関連はなかった(図3)。両群にVAPの発生率には差を認めなかったが、耐性菌の新規出現は抗菌薬群で高い傾向にあり、耐性菌によるVAPは抗菌薬群に優位に多かった(図4)。

表1 両群の患者背景、重症度、微生物学的情報

	非抗菌薬群 N=130	抗菌薬群 N=138	p value
年齢, 歳	68 (59-76)	72 (61-77)	0.101
性別, 男性	89 (68.5%)	108 (78.3%)	0.069
BMI (kg/m ²)	25.4 (22.9-28.4)	24.5 (21.6-27.0)	0.019
基礎疾患			
糖尿病	40 (30.8%)	59 (42.8%)	0.042
慢性腎不全	9 (6.90%)	23 (16.7%)	0.014
悪性腫瘍	7 (5.40%)	7 (5.10%)	0.909
慢性呼吸器疾患	17 (13.1%)	21 (15.2%)	0.616
P/F ratio	140 (90-215)	131 (95-180)	0.533
PCT>0.5 (ng/mL)	6 (5.0%)	36 (31.9%)	<0.001
APACHE II score	15 (11-21)	20 (14-26)	<0.001
SOFA score	7 (5-8)	8 (6-11)	<0.001
痰培養陽性	21 (20.4%)	34 (27.6%)	0.206
痰培養陽性 +PCT 陽性	2 (1.9%)	15 (12.2%)	0.004
血液培養_陽性	50 (42.7%)	61 (46.9%)	0.509
血液培養_真の陽性	0 (0%)	4 (3.1%)	0.056

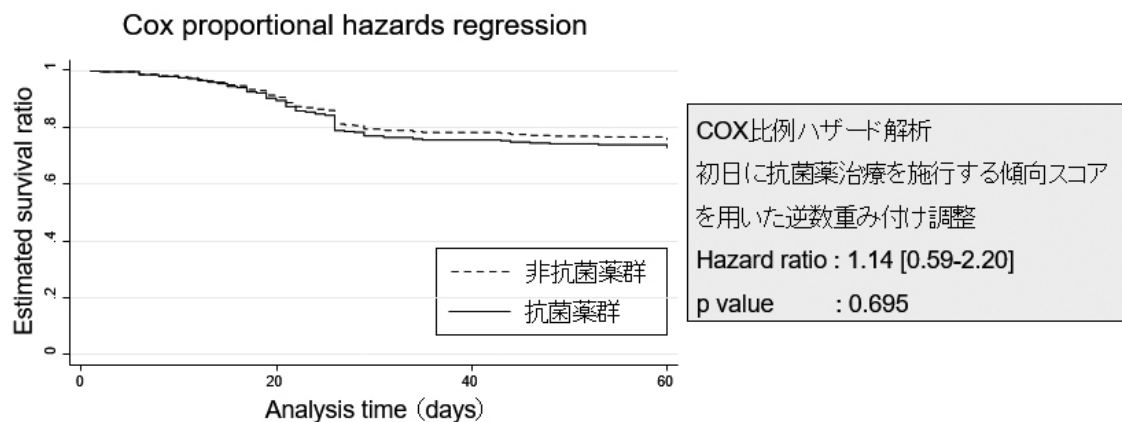


図2 両群の生命転帰

サブグループ	ORs	95%CI	OR with 95%CI	p for effect modification
誤嚥の疑いあり	0.58	0.13-2.50		0.348
誤嚥の疑いなし	1.31	0.52-3.29		
背側の浸潤影有り	1.09	0.42-2.87		0.957
背側の浸潤影無し	1.32	0.39-4.50		
SOFA>=8	0.95	0.55-2.99		0.702
SOFA<=7	1.28	0.26-4.00		
P/F>=150	1.03	0.26-4.00		0.927
P/F<150	1.26	0.52-3.05		
糖尿病あり	1.15	0.30-4.37		0.978
糖尿病なし	1.20	0.53-2.71		
COPDあり	0.76	0.18-3.18		0.587
COPDなし	1.22	0.47-3.18		
PCT>0.5	0.74	0.26-2.07		0.88
PCT<0.5	2.10	0.56-7.87		

図3 いくつかのサブグループにおける予防抗菌薬投与に関連した死亡リスクの変化

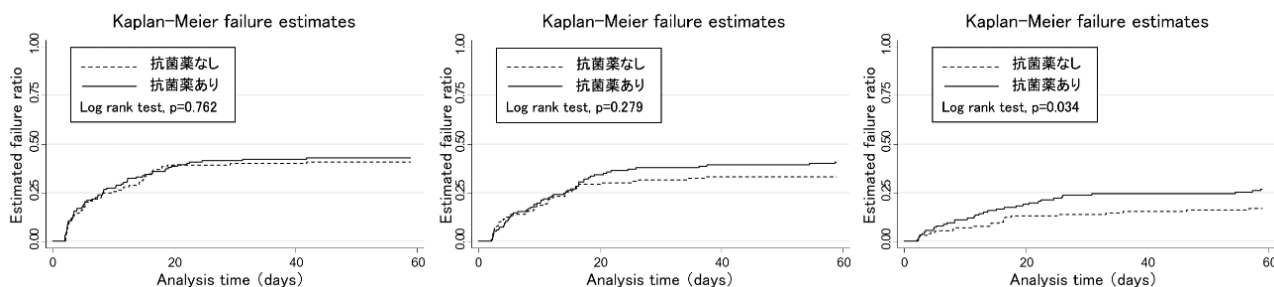


図4 VAPの発生 (a), 新規の耐性菌出現 (b), 耐性菌によるVAPの発生率

考 察

本研究では重症COVID-19における予防的抗菌薬投与は患者の生命転帰を改善させないことが示唆された。これまでも非細菌感染性病態における抗菌薬の使用は新型インフルエンザウイルス肺炎において予後に影響を及ぼさないと報告されている³⁾。非感染性の炎症病態においても慣例的に行われる予防的抗菌薬の投与は転帰に影響を与えないことが知られている。たとえばJiangらの研究では、重症急性膵炎に対する予防的抗菌薬投与が転帰の改善に寄与しなかったことが報告された⁴⁾。こうしたエビデンスを基に敗血症の国際的な診療指針では炎症が細菌感染に由来しない場合の抗菌薬投与を差し控えるよう提言を行っている。

ただし新興感染症であるCOVID-19では細菌感染の重複がどの程度の頻度であるのか、十分なデータ集積がないことが予防的抗菌薬投与の判断をむずかしくする最大の要因の一つであった。本研究ではCOVID-19が重症化した時点（気管挿管、人工呼吸管理を開始した時点）での細菌による呼吸器感染や細菌血症の頻度は非常に低いことを示した。ほぼ同

時期に行われたLangfordらの研究でもおおむね6.0%から11.7%に細菌感染合併があり、頻度は高くなかったことが報告され、本研究の結果を裏付けるものであった⁵⁾。

本研究ではまたCOVID-19におけるVAPの頻度が全体で約40%と非常に高いことが示された。Langfordらの報告でも重症COVID-19では31.1%から49.5%に細菌感染が続発しており⁵⁾、注意すべき合併症の一つであると考えられる。ただし本研究の結果より、予防的抗菌薬使用はVAPの発症を抑えることはなく、むしろ耐性菌によるVAPの発症が促進されることが示唆された。抗菌薬投与は予防的に行うのではなく、日々の適切な病態評価によって、細菌感染の重複を的確にとらえ適切なタイミングで行うことが重要と考えられる。

結 語

重症COVID-19における予防的抗菌薬は患者転帰を改善せず、耐性菌の新規出現リスクを高める可能性が示された。

文 献

- 1) Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao, Baoying Huang, Weifeng Shi, Roujian Lu, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 382 : 727-733, 2020.
- 2) Safaeyan F, Nahaei MR, Seifi SJ, Kafil HS, Sadeghi J. Quantitative detection of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in patients with new influenza A (H1N1) /2009 and influenza A/2010 virus infection. *GMS Hyg Infect Control.* 10 : Doc06, 2015.
- 3) MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, Heywood A. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a (H1N1) pdm09. *BMC Infect Dis.* 18(1) : 637-657, 2018.
- 4) Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 18(3) : 279-284, 2012.
- 5) Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 26(12) : 1622-1629, 2020.