

重症市中肺炎に対するステロイド投与の有  
効性についてのランダム化比較試験：  
REMAP-CAP

2024年10月13日

第52回日本救急医学会総会・学術集会

木庭 茂（練馬光が丘病院 救急部）

一原 直昭（大阪大学 医学部附属病院 未来医療開発部）

藤谷 茂樹（聖マリアンナ医科大学 救急医学）

# 第52回日本救急医学会総会・学術集会

The 52nd Annual Meeting of the Japanese Association for Acute Medicine

## 利益相反(COI)開示

筆頭演者氏名：

全ての項目において該当なし

# 背景：SCCM guideline

Recommendations	Recommendation Strength, Quality of Evidence
Septic shock	
1A. We “suggest” administering corticosteroids to adult patients with septic shock	Conditional recommendation, low certainty evidence
1B. We “recommend against” administration of high dose/short duration corticosteroids (> 400 mg/d hydrocortisone equivalent for less than 3 d) for adult patients with septic shock (strong recommendation, low certainty)	Strong recommendation, moderate certainty evidence
Acute respiratory distress syndrome	
2A. We “suggest” administering corticosteroids to adult hospitalized patients with acute respiratory distress syndrome	Conditional recommendation, moderate certainty evidence
Community-acquired bacterial pneumonia	
3A. We “recommend” administering corticosteroids to adult patients hospitalized with severe bacterial community acquired pneumonia	Strong recommendation, moderate certainty evidence

重症市中肺炎に対してcorticosteroidsは推奨されている

# CAPE COD trial

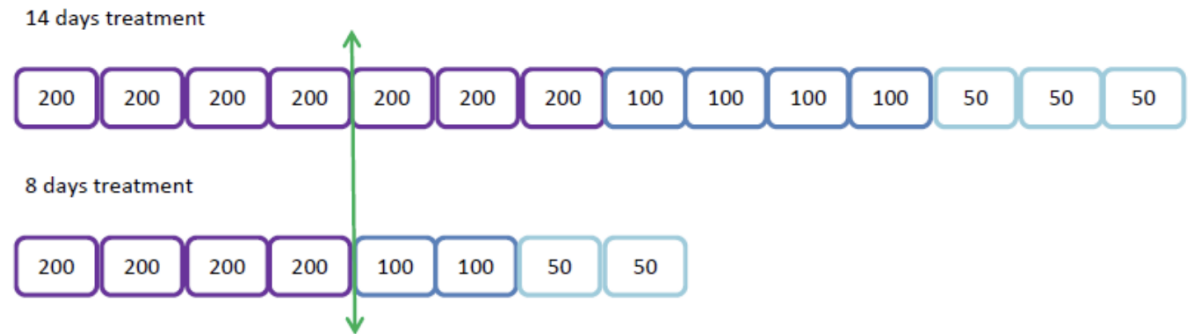
多施設二重盲検化ランダム化比較試験@フランス

- P ICUに入室した重症市中肺炎患者
- I 14日または8日間のヒドロコルチゾン投与
- C プラセボ投与
- O 28日死亡率

## Inclusion(抜粋)

- Pulmonary Severity Index score > 130
- PEEP 5cmH<sub>2</sub>OのMVまたはNIV管理
- FiO<sub>2</sub> ≥ 0.5のHFNCかつP/F < 300
- リザーバー付き酸素を使用し低酸素があるもの
- XpまたはCTでの局所的浸潤影を認める
- 最初の重症度判定から24時間以内試験薬の投与が可能
- **敗血症性ショックは除外**

- ヒドロコルチゾン群
- 全症例で最初の4日間は200mg/日を**持続投与**
- 患者の状態改善に応じて14日間または8日間の投与を決定
- ヒドロコルチゾンは事前の計画通りに減量
- ICU退室時には中止可能



	ヒドロコルチゾン	プラセボ	
Primary Outcome 28日全死亡率	6.2%	11.9%	95%CI [-9.6 - -1.7], P=0.006

# ESCAPe trial

多施設二重盲検化ランダム化比較試験@アメリカ

P 重症CAP/HCAPで入院72～96時間以内

I メチルプレドニゾン投与

C プラセボ投与

O 60日死亡率

Inclusion :

- 重症CAP/HCAPで入院72～96時間以内
- ATS/IDSAの重症肺炎で1つの大基準or3つの小基準満たす

介入：メチルプレドニゾン投与群

入院当日～7日目：mPSL 40mg/日

8～14日目：20mg/日

15～17日目：12mg/日

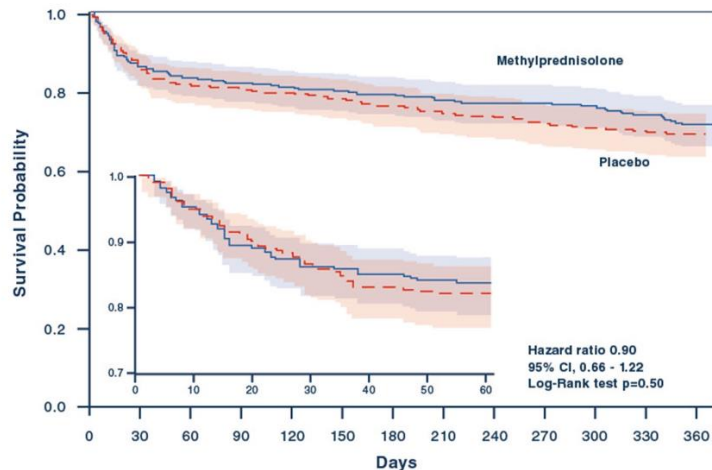
18～20日目：4mg/日

	メチルプレドニゾン 297人	プラセボ 287人
年齢	69 ± 10.8	68.6 ± 11.1
男性(%)	<b>97%</b>	<b>95%</b>
HCAP	38%	31%
P/F	181 ± 85	188 ± 90
ALI-ARDS	9%	14%
APACHE III	54.3 ± 29.4	53.4 ± 28.7
SAPS III	59.4 ± 10.7	58.5 ± 9.9
MV at entry	33%	33%
昇圧剤使用	15%	11%

# ESCAPE trial

全患者

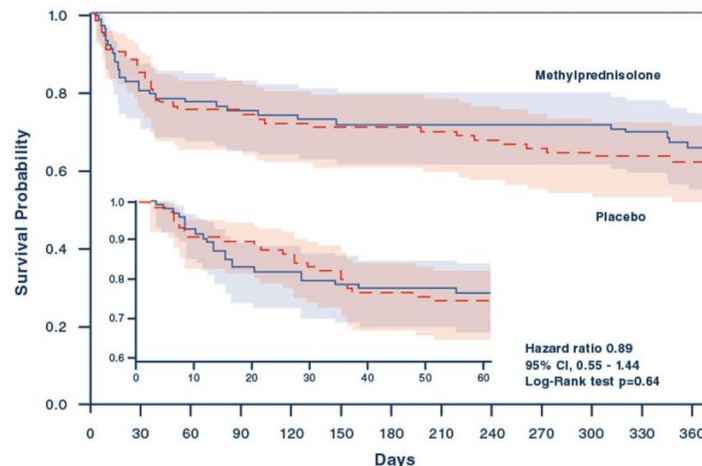
A Overall



No. at Risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Methylprednisolone	297	247	239	234	231	226	220	211	208	205	199	190	180	
Placebo	287	240	227	222	220	214	209	200	195	188	181	176	169	

人工呼吸器患者

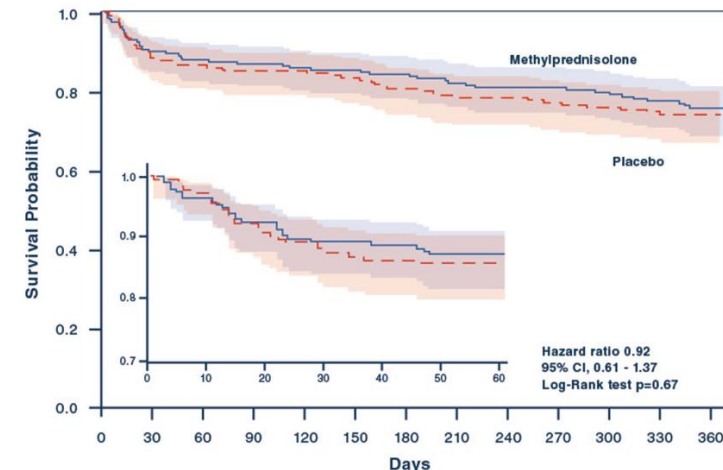
B Patients in MV



No. at Risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Methylprednisolone	97	75	72	70	69	67	67	66	66	65	62	59	54	
Placebo	96	78	70	69	67	66	66	65	62	58	57	56	55	

非人工呼吸器患者

C Patients in Non-MV



No. at Risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Methylprednisolone	200	172	167	164	162	159	153	145	142	140	137	131	126	
Placebo	191	162	157	153	148	143	135	133	130	124	120	114		

60日死亡率に明らかな有意差は認めなかった

対象患者:584名(予定の41%)  
 サンプルサイズ計算では1420名を予定  
 組み入れが少なく、584名で組み入れを終了

施設や人工呼吸器状態で調整しても同様の結果

患者背景で調整しても同様

Per-protocolでも同様の結果だった

# Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



## Additional therapies

### Corticosteroids

#### Recommendation

58. For adults with septic shock and an ongoing requirement for vaso-pressor therapy we **suggest** using IV corticosteroids

*Weak recommendation; moderate quality of evidence*

#### Remark

The typical corticosteroid used in adults with septic shock is IV hydrocortisone at a dose of 200 mg/day given as 50 mg intravenously every 6 h or as a continuous infusion. It is suggested that this is commenced at a dose of norepinephrine or epinephrine  $\geq 0.25$  mcg/kg/min at least 4 h after initiation

敗血症性ショックに対するステロイドは  
**弱い推奨**

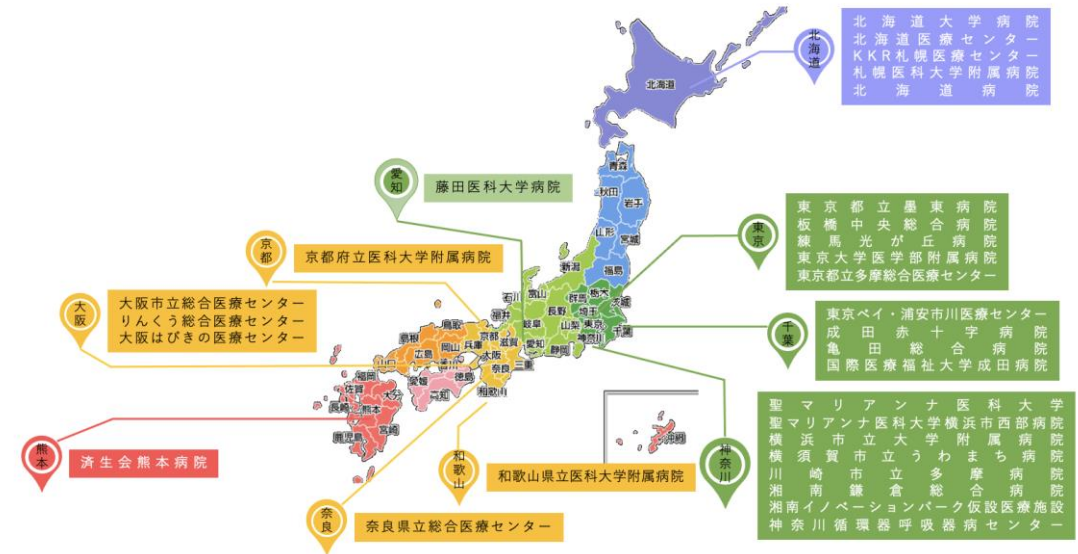
使用する薬剤：ヒドロコルチゾン  
量：50mg q6h もしくは200mg 持続

# Clinical question

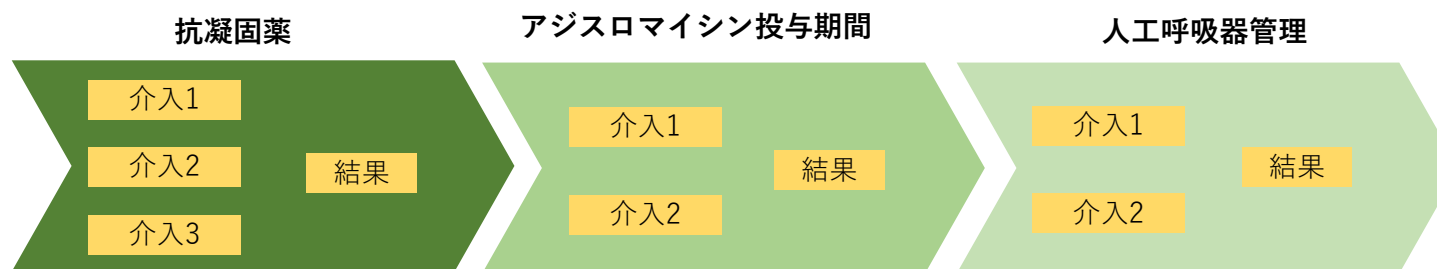
- ショックを伴わない重症肺炎に対してステロイド投与が有効か
- ショックを伴わない重症肺炎に使用するとしたらステロイドの種類は何かよいか
- 敗血症性ショックを伴う重症肺炎患者に対して、ステロイドの種類は何かよいか



- パンデミック対応  
国際アダプティブプラットフォーム試験
- Multi factorial デザイン
- ベイズ統計、  
反応適応性ランダム化
- 現実主義→オープンラベル、死亡

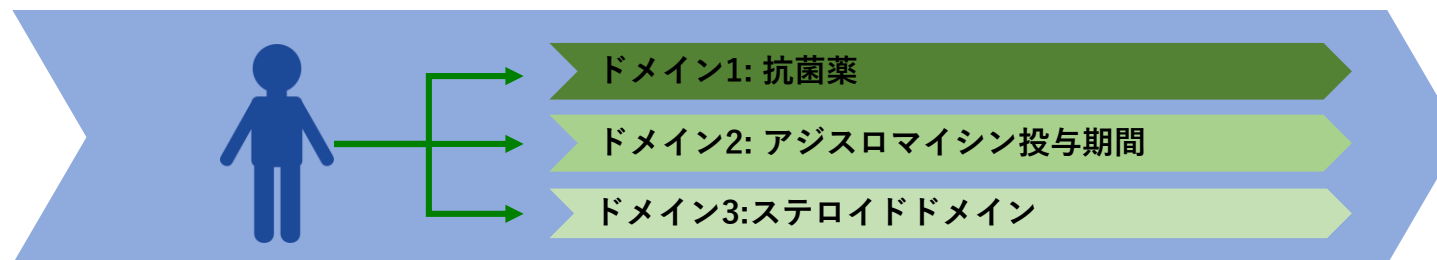


### 従来の研究デザイン | 複数のランダム化比較試験



治療カテゴリ毎に別のRCTを実施する。時間と費用がかかり、臨床現場の負担が大きい。

### REMAP | Multifactorial (多元的) デザイン



単一の患者が  
複数のドメインそれぞれについて  
ランダム化される

プラットフォームは無期限に運用される  
ドメインは入れ替わる

複数のRCTに相当するデータを同時に収集  
→ より効率的



# REMAP-CAP ステロイドドメイン 対象患者



## REMAP-CAP プラットフォーム適格基準

患者は以下の基準の両方を満たさなければならない。

1. 入院後48時間以内に急性重症CAPのためICUに入室した成人患者
  - a. 下気道感染（例えば、呼吸困難の急性発症、咳嗽、胸膜炎症状）と一致する症状または徴候、またはその両方 かつ
  - b. 感染性起源の新規発症浸潤影の画像診断（既存の病変を有する患者では、新たな浸潤影の出現）
1. ICU入室後48時間までに、以下の臓器支持療法を1つ以上受けること：
  - a. 非侵襲的または侵襲的換気補助、または30L/分以上かつ酸素濃度40%以上の高流量酸素療法
  - b. 昇圧剤または強心薬、あるいはその両方の点滴静注

## ドメイン選択基準

- 生後28日以上(修正在胎齢)の患者
- 中等症であれば、患者は何らかの形で酸素投与(フェイスマスク、経鼻的な低または高流量鼻酸素、または非侵襲的換気)を受けている

## REMAP-CAP プラットフォーム除外基準

潜在的に適格な患者のうち、以下のいずれかの基準を満たす場合は、本試験への参加から除外する。

1. 医療関連肺炎:
  - a. この疾患に先立ち、過去30日以内にあらゆる医療施設への入院歴がある
  - b. 介護福祉施設または高齢者施設の居住者
2. 次の24時間以内に死亡が差し迫っており、避けられないと判断され、患者、代理意思決定者または主治医の1人以上により積極的治療を行わないことが決定している
3. 過去90日以内にこのREMAP-CAPに参加歴がある

## ドメイン除外基準

- いずれかの副腎皮質ステロイドに対する既知の過敏症
- 入院前からの慢性的な副腎皮質ステロイドの使用、急性の重症喘息、Pneumocystis jiroveciまたはCOVID-19肺炎の疑いまたは確定例など、現在の市中肺炎(または市中肺炎の直接的合併症)とは無関係な理由による全身性の副腎皮質ステロイドの処方適応がある場合
- 重症で、ICU入室から24時間以上経過している場合、または、患者がすでに中等症の別のドメイン介入に割り付けられている場合、ICUで持続的な臓器不全の支持療法が開始されてから24時間以上経過している場合
- 治療する臨床医が、このドメインへの参加は患者の最善の利益にはならないと考えている場合

- ① ~~ヒドロコルチゾンを含む副腎皮質ステロイドなし(プラセボなし)~~
- ② ~~ヒドロコルチゾン7日間~~
- ③ 敗血症性ショック時におけるショック用量ヒドロコルチゾン
- ④ デキサメタゾン10日間

①...本邦では実施せず

②...既存データに基づきグローバルで途中停止

現在、本邦では③、④を実施中

# 結語

- 重症市中肺炎に対するステロイドの有効性について、さらなるエビデンスが求められている
- REMAP-CAPは市中肺炎およびパンデミック疾患を対象とする国際アダプティブプラットフォーム試験である
- REMAP-CAP ステロイドドメインには、CAPE-CODで含まれる患者より重症の患者が含まれる可能性が高い
- 国際試験のノウハウを学び、臨床エビデンスの創出に貢献する上で、本邦で本試験を行う意義は大きい

# 追記：質問

- 亀田の白石先生から、以下の質問あり
  - 見込み症例数は？
    - ベイズ統計のため、プロトコルには記載されていないが、ご指摘の通り、実施可能性等を考える上では重要。
    - 本ドメインでは複数の臨床疑問を扱っており、その一部については見込み症例数を算出可能だが、一部については根拠のある推定は困難。（例：ヒドロコルチゾンとデキサメタゾンの比較、ステロイドなしとショック時の投与の比較）
    - 試験のこれまでの登録症例のデータに基づく解析において、多数の関係者の予想に反して定量ヒドロコルチゾン投与群がステロイドなし群と結果が変わらない（futile）として中止されている。このことから、この分野におけるエビデンスにはまだ不足している点があり、予測しにくい部分があると考えている。
  - 現在までの登録症例は？
    - 即答できませんでしたが、終了後に、グローバルで1200症例以上が登録されている（PINSNPのみ）、とお伝えしました。