

## 原 著

### 細菌感染症患者におけるスタチンの多面的効果

西谷典子<sup>1,5)</sup>, 伏谷秀治<sup>2)</sup>, 柴田洋文<sup>4)</sup>, 瀧口益史<sup>5)</sup>, 川添和義<sup>2,3)</sup>, 吉原新一<sup>5)</sup>, 水口和生<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院薬科学教育部

<sup>2)</sup>徳島大学病院薬剤部

<sup>3)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床薬剤学分野

<sup>4)</sup>同 医薬品病態生化学分野

<sup>5)</sup>広島国際大学薬学部

(平成23年12月27日受付) (平成24年2月1日受理)

脂質異常症治療薬の1つであるスタチンには血管内皮改善作用, 抗酸化作用や抗炎症作用といった, 多面的効果が報告されており, 臨床的有用性が注目されている。これまでの臨床学的研究から, スタチンを服用している菌血症患者はスタチンを服用していない患者と比較して死亡率が低くなるという結果や, アテローム性動脈硬化症患者において, スタチン服用患者は非服用患者と比較して重篤なまたは致死性の敗血症発症率が有意に低下したという結果が報告されている。そこで, 徳島大学病院における入院患者を対象として, スタチン服用の有無と, 細菌感染症患者との関連性について症例対照研究を行った。結果, 細菌感染症患者全体ではスタチン服用の有無との関連性は認められなかったが, 敗血症患者においては, スタチン服用により死亡率が有意に低下していた。とくに男性患者においては, スタチン服用が細菌感染症に対して有用であることが示された。

2001年に Liappis らが菌血症患者388名の後向き再調査を行い, 好気性グラム陰性桿菌と黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) に感染した患者のうち脂質異常症治療薬の1つであるスタチン (シンバスタチン, ロスバスタチン, フルバスタチン, アトルバスタチン, プラバスタチン) を服用していた患者はスタチンを服用

していない患者と比較して, 死亡率が低いという結果を報告した ( $p=0.002$ )<sup>1)</sup>。2006年には Hackam らがアテローム性動脈硬化と敗血症が密接に関係していることに着目し, 急性冠状動脈症候群, 虚血性脳卒中および血行再建の患者で, 退院後少なくとも3ヵ月生存したアテローム性動脈硬化の患者を対照にスタチン服用患者と非服用患者における, 敗血症発症率を population-based cohort analysis で調査した。その結果, スタチンを服用している患者では敗血症 (重篤な敗血症や致死的な敗血症を含む) によって死亡する割合が低かったと報告している<sup>2)</sup>。さらに, 2008年には Thomsen らが, 肺炎入院患者を対象としたコホート研究を行った結果, 肺炎で入院した患者のうち, 入院前にスタチンを服用していた群では死亡率が有意に低いという結果を報告している<sup>3)</sup>。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンはコレステロール合成経路の上流部分を阻害するため, 下流で合成されるファルネシルピロリン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸などのイソプレノイドの合成も阻害し, Ras や Rho などの低分子 G 蛋白質の産生低下を引き起こす<sup>4)</sup>。これに関連して, スタチンの血管内皮改善作用や抗炎症作用などの多面的効果が *in vitro* で報告されており, 臨床的有用性も注目されている<sup>4)</sup>。

そこで著者らは, スタチンの脂質異常症治療薬以外の

治療効果（多面的効果）の可能性を検証するため、徳島大学病院（以下、当院）の入院患者を対象として、スタチン服用と細菌感染症罹患率および死亡率との関連について後ろ向き研究を行った。

## 対象と方法

### 1. 調査期間

2007年4月1日から2009年12月31日。

### 2. 対象患者

#### 1) 入院患者の集計・解析

当院において調査期間中に入院した全患者を対象とした。入院期間の長短に関わらず入院から退院までを1として集計し、これを患者人数とした。同一患者が上記期間に3回入院した場合は3と集計した。

#### 2) 細菌感染症患者の集計

入院患者の中から細菌感染症（感染性胃腸炎、感染性心内膜炎、肺炎、敗血症など）と診断された患者を集計し、それ以外は「その他疾患患者」とした。

#### 3) スタチン服用患者の集計

当院採用薬である Crestor<sup>®</sup>（ロスバスタチン）2.5mg・5mg、Mevacor<sup>®</sup>（プラバスタチン）10mg、Lipitor<sup>®</sup>（ピタバスタチン）2mg、Lipitor<sup>®</sup>（アトルバスタチン）10mg、Lipitor<sup>®</sup>（シンバスタチン）5mg、Lipitor<sup>®</sup>（フルバスタチン）30mgの処方歴がある患者を対象とした。ただし、持参薬のスタチンを服用している患者は含まないこととした。

#### 4) 分離細菌数の集計

院内感染の主要な細菌である、*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase positive; ESBL を含む), *Haemophilus influenzae* ( $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant: BLNAR:  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌,  $\beta$ -lactamase positive を含む), *Klebsiella pneumoniae* (ESBL を含む), *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* (metallo- $\beta$ -lactamase positive, multiple drug-resistant *P. aeruginosa*: MDRP を含む),

*Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*: MRSA を含む), *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-intermediate *S. pneumoniae*: PISP: ペニシリン中等度耐性肺炎球菌, penicillin-resistant *S. pneumoniae*: PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌を含む) の9種の細菌のいずれか、または複数分離された患者を抽出した。ただし、分離菌のうち、糞便中から分離された *E. coli* (ESBL; 基質特異性拡張型  $\beta$  ラクタマーゼ菌は除く) は対象外とした。

### 5) 統計解析

得られた結果は、カイ2乗検定またはフィッシャーの正確確率検定により解析を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 結 果

### 1. 細菌感染症罹患率に対するスタチンの効果

調査期間中の全入院患者は延べ30,546名であった。内訳は、細菌感染症が2,209名、その他疾患が28,337名であった。細菌感染症患者のうちスタチンを服用している患者は152名、スタチンを服用していない患者は2,057名で、その患者背景は表1に示した。スタチン服用群と非服用群では性別に有意差はみられなかった。年齢別にみると39歳以下で有意に非服用群が多く、40歳以上で有意に服用群が多かった。なお、細菌感染症群とその他疾患群の罹患率は、スタチン服用群、非服用群ともに差がなかった ( $p = 0.07$ ) (表2)。

集計された細菌感染症患者の約半数が肺炎であった。そこで、細菌感染症群を肺炎、敗血症およびその他の感染症（感染性胃腸炎、感染性大腸炎など）の3群に分類した（表2）。スタチン服用群では、肺炎100名（5.5%）、敗血症9名（0.5%）、その他の感染症43名（2.3%）であった。一方、スタチン非服用群では、肺炎1,020名（3.6%）、敗血症445名（1.5%）、その他の感染症592名（2.1%）であった。これら疾患群それぞれについて、その他疾患群との間でスタチン服用との関係を解析した結果、肺炎と敗血症において有意差が認められた。すなわち、スタチン服用群では、肺炎の罹患率はその他疾患

表1：患者背景

	スタチン服用 n=152	スタチン非服用 n=2,057
男性/女性	95/57 (1.67)	1,257/800 (1.57)
0歳-19歳	2	320
20歳-39歳	1	179
40歳-59歳	50	395
60歳-79歳	94	1048
80歳以上	5	115
平均年齢 (歳)	64.4	54.3

表2：全入院患者におけるスタチン服用患者の内訳 (n=30,546)

	スタチン服用 (%)	スタチン非服用 (%)	P
細菌感染症 (n=2,209)	152 (8.3)	2,057 (7.2)	0.07
肺炎 (n=1,120)	100 (5.5)	1,020 (3.6)	<0.01
敗血症 (n=454)	9 (0.5)	445 (1.5)	<0.01
その他 (n=635)	43 (2.3)	592 (2.1)	0.40
その他疾患 (n=28,337)	1,677 (91.7)	26,660 (92.8)	-
計 (n=30,546)	1,829	28,717	-

の罹患率よりも高く、敗血症の罹患率はそれよりも有意に低いことを示している。

## 2. スタチン服用患者における肺炎ならびに敗血症による死亡率

### 1) 細菌感染症患者からの分離菌の分布

肺炎および敗血症患者について、*S. aureus* や *P. aeruginosa* などの院内感染原因菌として主要な9種が分離された患者1,211名について、その分離頻度を図1に示した。グラム陽性球菌の *S. aureus*、グラム陰性桿菌の *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* が上位4菌種 (88.2%) を占めており、なかでも *S. aureus* がもっとも多く、37.8%を占めていた。これら細菌が分離された患者をスタチン服用の有無で分類した結果、

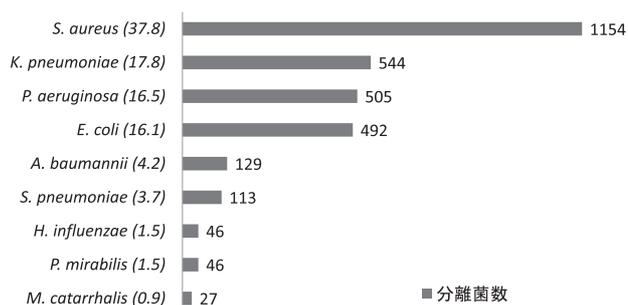


図1：分離された細菌の内訳(n=1,211)

カラム横の数字は分離菌数(延べ数)を示し、菌名横の括弧内は全分離菌数(延べ数：3,056)に対する割合を示している。

スタチン服用群は84名、非服用群は1,127名であった。分離された菌種別にスタチン服用の有無による死亡件数の変化を調べたが、統計学的な有意差はみられなかった(データは示していない)。

### 2) 性別・年齢別での死亡率の比較

性別・年齢別で集計した結果を表3に示す。女性は464名(38.3%)、男性は747名(61.7%)で、スタチン

表3：細菌感染症患者の性別・年齢別における死亡数

性別 (人)	女 (n=464)	男 (n=747)		
平均年齢 (範囲)	55.3 (0-96)	57.6 (0-95)		
年齢 (歳)	スタチン			
	服用	非服用	服用	非服用
0-9	0	7/49	0/2	9/71
10-19	0	0/3	0/2	1/15
20-29	0	0/29	0/2	0/16
30-39	0	2/34	0/1	1/21
40-49	0	6/32	0/5	0/34
50-59	0/3	3/38	0/7	0/94
60-69	3/12	16/96	0/15	31/184
70-79	1/15	15/115	1/19	55/201
80-89	0	4/27	0/1	9/55
90-99	0	5/11	0	0/2
計 (死亡率：%)	4/30 (13.3)	58/434 (13.4)	1/54 (1.9)	106/693 (15.3)
P	0.99		<0.05	

死亡数/全数

服用患者は男女ともに50代から70代にかけて多くみられ、ともに70代がピークであった。

性別でみると、女性の死亡率はスタチン服用群・非服用群で差がなかった。これに対して、男性のスタチン服用群では非服用群に比して有意に低い死亡率を示した。

### 3) 疾患別における死亡率の比較

肺炎および敗血症患者のスタチン服用群・非服用群の死亡率を表4に示す。スタチン服用群の死亡率は非服用群に比して有意に低いことが判明した。また、疾患別にみると、肺炎では両群の死亡率の間に有意差はなく、敗血症ではスタチン服用群において有意差が認められた。

表4：肺炎および敗血症患者における死亡数

疾患名	%	スタチン服用		スタチン非服用		P
		死亡数/全数 (死亡率：%)	死亡数/全数 (死亡率：%)	死亡数/全数 (死亡率：%)	死亡数/全数 (死亡率：%)	
肺炎 (n=820)	67.7	5/70 (7.1)	73/750 (9.7)			0.51
敗血症 (n=391)	32.3	0/14 (0)	107/377 (28.4)			<0.05
計 (n=1,211)	100	5/84 (6.0)	180/1,127 (16.0)			<0.05

## 考 察

近年、スタチンが炎症反応や免疫機能に影響を与えることが明らかになり<sup>4)</sup>、また、スタチン系薬剤による治療を受けている患者は細菌性敗血症による死亡率が低いという臨床結果や<sup>2,3)</sup>、シンバスタチンが *S. aureus* の細胞侵襲を抑制するという報告<sup>5)</sup>とも相俟って、スタチンが感染症の罹患率と死亡率の低減に寄与することが期待されている。しかし、Thomsen らのコホート研究によれば、スタチン服用者は肺炎の死亡率が有意に低い<sup>3)</sup>とされているが、これに対し、Dublin らは、スタチンは市中肺炎のリスクを低減しないとの結果を報告してお

り<sup>6)</sup>、スタチンの感染症に対する有用性については評価が定まっているとはいえない。

そこで本研究では、当院入院患者を対象に、細菌感染症患者に対するスタチン服用の効果について検討した。罹患率では、細菌感染症群とその他疾患群との間で有意差は認められなかったが、敗血症罹患率はスタチンの服用により対照群よりも有意に低い値を示した(表2)。Almog らは、スタチンを服用している患者では細菌感染症の重症化が抑えられると報告している<sup>7)</sup>。肺炎は敗血症の前段階といわれており、今回、スタチン服用患者において敗血症罹患率より肺炎罹患率が高い結果はスタチン服用により重症化が抑えられた可能性を示唆している。また、死亡率をスタチン服用群・非服用群との間で比較すると、スタチン服用群は非服用群よりも有意に低い値を示した(表4)。これらの結果はいずれもスタチン服用の有効性を支持するものである。

さらに、細菌感染症患者のうち男性患者においてスタチン服用群・非服用群の間に有意差が認められ、スタチン服用群における死亡率の低下が明らかとなった(表3)。その理由については、今後の検討課題である。

本調査研究において、スタチンの服用が細菌感染症、とくに敗血症による死亡率を低下させるうえで有用であることを明らかとした。今後、細菌感染症治療におけるスタチン服用の有用性を確かなものにするため、スタチン服用により病態の改善効果がみられる疾患の種類、すなわちその有用性の限界を明らかにすることが重要である。そのため、調査症例数をさらに増やし、服用期間や併用薬との関係、原疾患や生化学検査値などの背景との関係についても解析するなど、さらなる検討が必要である。

## 文 献

- 1) Liappis, A. P., Kan, V. L., Rochester, C. G., Simon, G. L. : The effect of statins on mortality in patients with bacteremia, *Clin. Infect. Dis.*, **33** : 1352-1357, 2001
- 2) Hackam, D. G., Mamdani, M., Li, P., Redelmeier, D. A. : Statins and sepsis in patients with cardiovascular

- disease : a population-based cohort analysis, *Lancet*, **367** : 413-418, 2006
- 3) Thomsen, R. W., Riis, A., Kornum, J. B., Christensen, S., *et al* : Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia : population-based cohort study of 29900 patients, *Arch. Intern. Med.*, **168**(19) : 2081-2087, 2008
- 4) 宮崎哲朗, 代田浩之 : スタチンの pleiotropic effect. *分子脳血管病*, **7**(1) : 29-33, 2008
- 5) Horn, M. P., Knecht, S. M., Rushing, F. L., Birdsong, J., *et al.* : Simvastatin inhibits *Staphylococcus aureus* host cell invasion through modulation of isoprenoid intermediates, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **326** : 135-143, 2008
- 6) Dublin, S., Jackson, M. L., Nelson, J. C., Weiss, N. S., *et al.* : Statin use risk of community acquired pneumonia in older people : population based case-control study, *BMJ*, **338** : b2137, 2009
- 7) Almog, Y., Shefer, A., Novack, V., Maimon, N., *et al.* : Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis, *Circulation*, **110** : 880-885, 2004

## *Multiple effects of statins in patients with bacterial infectious diseases*

*Noriko Nishitani<sup>1,5)</sup>, Syuji Fushitani<sup>2)</sup>, Hirofumi Shibata<sup>4)</sup>, Masufumi Takiguchi<sup>5)</sup>, Kazuyoshi Kawazoe<sup>2,3)</sup>, Shin'ichi Yoshihara<sup>5)</sup>, and Kazuo Minakuchi<sup>2,3)</sup>*

<sup>1)</sup>*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokushima, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Division of Pharmacy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Clinical Pharmacy, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>4)</sup>*Department of Molecular Cell Biology and Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>5)</sup>*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University, Hiroshima, Japan*

### **SUMMARY**

Statins, treatments for dyslipidemia, have been reported to possess effects leading to the repair of the vascular endothelium, as well as anti-oxidative and anti-inflammatory effects, and their clinical usefulness has been focused on. It was also reported in previous clinical research that bacteremia patients on statins showed a lower mortality compared to those not receiving statins, and atherosclerosis patients on statins showed a significantly lower rate of severe or fatal sepsis compared to those not receiving them. We conducted a case-control study involving patients hospitalized in Tokushima University Hospital to evaluate the relationship between taking/not taking statins and bacterial infectious diseases. As a result, there was no relationship between taking/not taking statins and the overall patients with bacterial infectious diseases, but sepsis patients on statins showed a significantly lower mortality. The taking of statins was suggested to be useful for patients with bacterial infectious diseases, particularly males.

Key words : statin, multiple effect, bacterial infection, sepsis