

# Journal Club

Vitalの安定した非複雑性の  
グラム陰性桿菌(GNR)菌血症において  
短期治療は可能か

**市立福知山市民病院 総合内科**

作成：長谷部仁美

監修：安原大生



明智光秀が  
築いた城下町  
福知山

# ADL低下した79歳女性の 尿路感染・菌血症

## 患者背景

- 特別養護老人ホーム入所中
- 寝たきり、食事全介助
- 簡単な会話は可能



## 現病歴

-2 Day

微熱あるもすぐ軽快した

-0 Day

39度台の**発熱**、**嘔吐**、**悪寒戦慄**あり救急受診

## 既往歴

原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎、認知症

胃前庭部毛細血管拡張症、骨粗鬆症、大腿骨転子部骨折

## 来院時所見

Vital

**JCS: I -3**

**RR:20/m SpO2:92%(room air)**

**BT:39.2°C** BP:130/68mmHg HR:100/m

身体所見

肺音:清 腹部:圧痛(-) 腰部:CVA叩打痛(-)

血液検査

**WBC:11600/uI CRP:21.63mg/dl**

尿定性

潜血(3+) **白血球(3+) 亜硝酸塩(+)**

グラム染色

**尿:WBC多数,GNR-M多数**

胸腹部CT

肺:浸潤影(-) 腹部:水腎(-),胆嚢腫大(-)

# 入院後経過

Day 1 **CTRX1g q24hr** で治療開始

Day 5 血液・尿培養結果:**感受性良好のKlebsiella pneumoniae**

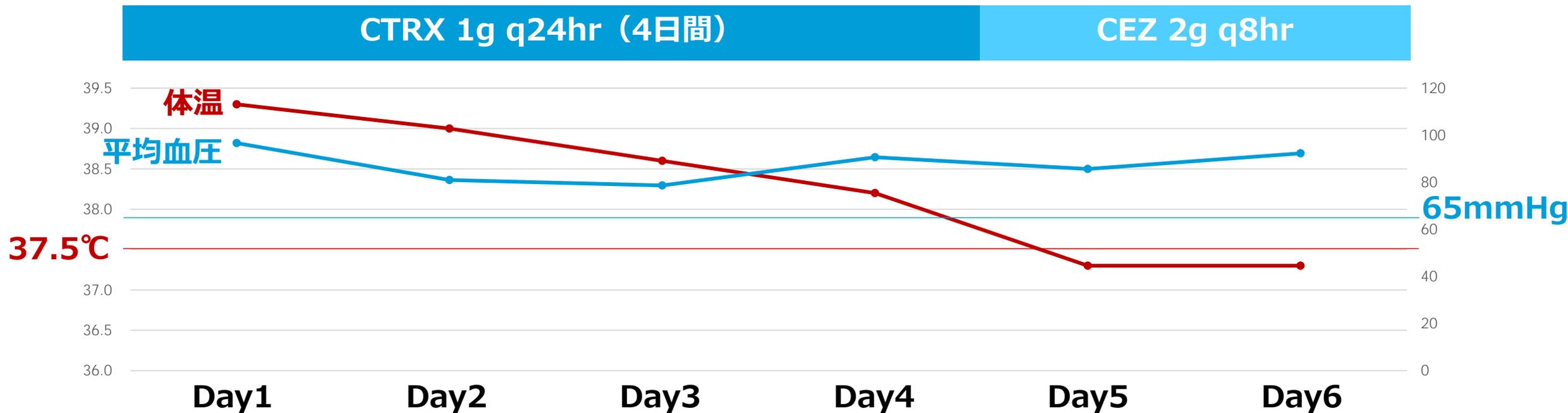
	MIC	判定		MIC	判定		MIC	判定
<b>ABPC</b>	>16	R	<b>CCL</b>	<8	<b>S</b>	<b>P/T</b>	<16	<b>S</b>
<b>PIPC</b>	64	I	<b>CFPN-PI</b>	1	<b>S</b>	<b>C/S</b>	<16	<b>S</b>
<b>CEZ</b>	<4	<b>S</b>	<b>CMZ</b>	<8	<b>S</b>	<b>GM</b>	<2	<b>S</b>
<b>CTM</b>	<8	<b>S</b>	<b>FMOX</b>	<8	<b>S</b>	<b>AMK</b>	<4	<b>S</b>
<b>CTX</b>	<1	<b>S</b>	<b>AZT</b>	<4	<b>S</b>	<b>MINO</b>	<2	<b>S</b>
<b>CTRX</b>	<1	<b>S</b>	<b>IPM/CS</b>	<1	<b>S</b>	<b>LVFX</b>	<0.5	<b>S</b>
<b>CAZ</b>	<4	<b>S</b>	<b>MEPM</b>	<1	<b>S</b>	<b>ST</b>	<2	<b>S</b>
<b>CFPM</b>	<2	<b>S</b>	<b>A/S</b>	<8	<b>S</b>	<b>FOM</b>	16	I

# 入院後経過

Day 1 CTRX1g q24hr で治療開始

Day 5 血液・尿培養結果:感受性良好のKlebsiella pneumoniae  
CEZ2g q8hr にDe-escalation

▶微熱はあるも、他の Vital は安定して経過



# 症例の疑問

経過良好のUTI・菌血症でも、  
抗菌薬は2週間  
投与しなければいけないのか？



# **EBM実践 の 5 Steps**

**Step 1 疑問（問題）の定式化**

**Step 2 情報収集**

**Step 3 情報の批判的吟味**

**Step 4 情報の患者への適応**

**Step 5 Step 1-4 の振り返り**

# EBM実践 の 5 Steps

**Step 1 疑問（問題）の定式化**

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 情報の患者への適応

Step 5 Step 1-4 の振り返り

# 症例のPICO

- P** 79歳女性、寝たきり全介助  
市中発症の単純性腎盂腎炎によるGNR菌血症  
血行力学的に安定し、解熱後48時間以上経過
- I** 7日間の抗菌薬治療
- C** 14日間の抗菌薬治療
- O** 全死亡、合併症、有害事象、  
入院期間、ADL低下

# EBM実践 の 5 Steps

Step 1 疑問（問題）の定式化

**Step 2 情報収集**

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 情報の患者への適応

Step 5 Step 1-4 の振り返り

# UpToDate でGNR菌血症を検索 2020.09時点

UpToDate®

UpToDateを検索する



Menu

< 戻る

Gram-negative bacillary bacteremia in adults

検索

患者向け

印刷

共有



ブックマーク

CLINICAL MANIFESTATIONS

DIAGNOSIS

Blood cultures

Rapid pathogen identification

MANAGEMENT

Empiric antimicrobial therapy

• Suggested regimens

○ Patients without sepsis

○ Patients with sepsis or septic shock

○ Patients with severe beta-lactam allergies

• Indications and rationale for coverage of *P. aeruginosa*

• Indications and rationale for coverage of multidrug-resistant organisms

• Indications and rationale for combination therapy

Directed therapy

• Regimen choice

• Agents to avoid

• Strategies to improve efficacy of definitive therapy

**Duration and route of therapy** — Duration of therapy should be determined by the clinical response of the patient in addition to the primary source and extent of infection. In most cases, the duration of antibiotic therapy is 7 to 14 days. For patients with uncomplicated Enterobacteriaceae bacteremia who respond appropriately to antibiotic therapy (eg, no underlying endovascular, bone, joint, or CNS infection, no uncontrolled source of infection, no major immunocompromising condition, and with clinical improvement within 48 to 72 hours), we suggest a 7- rather than 14-day course. Initially, antibiotics should be given parenterally, but in select patients who have defervesced and remained afebrile for 48 hours, antibiotics may be switched to an oral agent with excellent bioavailability if the isolate is susceptible.

For uncomplicated infections with Enterobacteriaceae, an antibiotic duration on the shorter end of the range above is as effective as a longer course and could potentially reduce the selective pressure for antibiotic resistance. In a randomized controlled trial of 604 patients hospitalized with uncomplicated gram-negative bacteremia who were afebrile and hemodynamically stable for at least 48 hours, treatment for 7 versus 14 days resulted in comparable rates of a composite endpoint that included all-cause mortality, relapse, suppurative or distant complications, readmission, or extended hospitalization at 90 days (46 versus 48 percent; risk difference -2.6 percent, 95% CI -10.5 to 5.3 percent) [110].

Mortality rates at 14 and 28 days were also not statistically different between the two groups (2.3 and 5 versus 1.3 and 4.4 percent). The majority of patients had a urinary source (68 percent) and Enterobacteriaceae infection (90 percent); 18 percent had multidrug-resistant pathogens as their incident infections. New resistant infections developed in approximately 10 percent of patients in the 7-day group.

Similarly, in a retrospective study of over 700 patients with monomicrobial gram-negative bacteremia, treatment for 7 versus 14 days (6 to 10 days) was associated with similar rates of mortality, recurrent bacteremia, and colonization or infection with multidrug-resistant gram-negative bacilli with the shorter course. as a longer duration (11 to 16 days) in a propensity-matched analysis [111].

We do not routinely use C-reactive protein (CRP) to guide antibiotic duration; it is uncertain whether this is a useful tool. In a randomized trial including more than 500 adults with uncomplicated gram-negative bacteremia, patients were randomly assigned to receive antibiotic treatment duration guided by CRP (with antibiotic discontinuation once CRP declined by 75 percent), a fixed 7-day treatment duration, or a fixed 14-day

原著論文を調べた

Yahav D. Clin Infect Dis. 2019;69(7):1091.

# 非複雑性のGNR菌血症に対する抗菌薬投与

## 7日間 VS 14日間：非劣性無作為化比較試験

### Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial

Dafna Yahav,<sup>1,2</sup> Erica Franceschini,<sup>3</sup> Fidi Koppel,<sup>4</sup> Adi Turjeman,<sup>2,5</sup> Tanya Babich,<sup>2,5</sup> Roni Bitterman,<sup>4</sup> Ami Neuberger,<sup>4,6</sup> Nesrin Ghanem-Zoubi,<sup>4</sup> Antonella Santoro,<sup>3</sup> Noa Eliakim-Raz,<sup>1,2</sup> Barak Pertzov,<sup>5</sup> Tali Steinmetz,<sup>5</sup> Anat Stern,<sup>4</sup> Yaakov Dickstein,<sup>4</sup> Elias Maroun,<sup>4</sup> Hiba Zayyad,<sup>4</sup> Jihad Bishara,<sup>1,2</sup> Danny Alon,<sup>7</sup> Yonatan Edel,<sup>2,8</sup> Elad Goldberg,<sup>9</sup> Claudia Venturelli,<sup>3</sup> Cristina Mussini,<sup>3</sup> Leonard Leibovici,<sup>2,5</sup> Mical Paul<sup>4,6</sup>; for the Bacteremia Duration Study Group<sup>a</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Unit, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, and <sup>2</sup>Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel; <sup>3</sup>Clinic of Infectious Diseases, University of Modena and Reggio Emilia, Italy; <sup>4</sup>Infectious Diseases Institute, Rambam Health Care Campus, Haifa, <sup>5</sup>Department of Medicine E, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, <sup>6</sup>The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion–Israel Institute of Technology, Haifa, and <sup>7</sup>Department of Medicine B, <sup>8</sup>Department of Medicine C, and <sup>9</sup>Department of Medicine F, Rabin Medical Center. Beilinson Hospital. Petah-Tikva. Israel

- RCTでの非劣性試験
- イスラエル、イタリアでの多施設研究
- 対象：経過が安定しているGNR菌血症の入院患者

# EBM実践 の 5 Steps

Step 1 疑問（問題）の定式化

Step 2 情報収集

**Step 3 情報の批判的吟味**

Step 4 情報の患者への適応

Step 5 Step 1-4 の振り返り

# 論文のPICO

- P** 適切な抗菌薬治療を開始後7日目時点で  
血行力学的に安定し、解熱後48時間以上経過した  
成人のGNR菌血症の入院患者
- I** 7日間の抗菌薬治療
- C** 14日間の抗菌薬治療
- O** 90日後の複合Outcome  
全死亡、治療の失敗、再入院、入院期間の延長

# 論文の背景

- 抗菌薬投与期間の短縮は、**薬物関連の有害事象、入院期間、抗菌薬耐性の出現、Clostridium difficile infections(CDI)などの重複感染を軽減する可能性がある**

Corey GR. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(Suppl 4):S47-51.

- **GNR菌血症は腎盂腎炎(10-60%)、腹腔内感染症(<10-75%)で頻発し、より深刻な経過となる**

Karakonstantis S. Infect Dis (Lond) 2018; 50:584-92.

Mandell GB. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.

- **GNR菌血症に対する適切な治療期間に関するデータは不足しており、治療の不確実性を補うため、治療期間を長めに設定する傾向にある**  
**アメリカ感染症学会のガイドライン(2009)では、7~14日間の適切な抗生物質治療を推奨している**

Daneman N. Crit Care Med 2016; 44:256-64.

Mermel LA. Clin Infect Dis 2009; 49:1-45.

# GNR菌血症における 最適な抗菌薬投与期間の検討は**不十分**

- 腎盂腎炎などのGNR感染症や複雑性腹腔内感染において、  
短期治療群と長期治療群で結果に有意差はなかった  
※ほとんどの研究で菌血症患者は除外されている

Noa Eliakim-Raz. J Antimicrob Chemother. 2013;68:2183–91.  
Royer S. J Hosp Med. 2018;13:336–42.  
Sawyer RG. N Engl J Med. 2015;372:1996–2005.

- ランダム化されていない研究のメタアナリシスで、  
菌血症患者155人において、  
短期治療群と長期治療群で結果に有意差はなかった

Havey TC. *Crit Care*.2011;15:R267.

- Pilot RCTで重症のGNR菌血症患者115人を  
抗菌薬投与期間7日間群と14日間群に無作為に割付たが、  
実行可能性と患者特性についての報告に留まった

Daneman N. *Trials*. 2018;19:111.

# 論文の目的

**「グラム陰性菌血症における最適な抗菌薬投与期間を導く」**

利用可能な既知のデータを考慮して、

**「入院患者のグラム陰性菌血症に対する**

**短期（7日間）抗菌薬治療は、**

**長期（14日間）抗菌薬治療に劣らない」**

という仮説を検証するために研究をデザインした

# 患者選択

## Inclusion Criteria

- 18歳以上のGNR菌血症の入院患者
- 点滴や昇圧剤使用なしで平均血圧 $\geq 60$ mmHgで48時間以上経過している
- 無作為化前、48時間以内にBT $< 38.5$ 度、BT $\geq 35.5$ 度で経過（BT $\geq 38.0$ 度は1回まで許容）
- 感染源：尿路、熱源不明、腹腔内、呼吸器、中心静脈カテーテル(CV)挿入（無作為化以前にCV抜去済）、皮膚軟部組織感染（術後創部感染を含む）
- 市中発症も院内発症も含む

## Exclusion Criteria

- その他の感染源：感染性心内膜炎/血管内感染、壊死性筋膜炎、骨髄炎、腹腔内膿瘍/ドレナージを必要とする腹部臓器感染（胆嚢炎など）、中枢神経系感染、カテーテル関連血流感染、蓄膿症
- 持続菌血症、感染制御不能例
- 培養結果：ブルセラ属、サルモネラ属、2set以上からのグラム陽性菌や嫌気性菌を含む多菌種
- 免疫抑制状態：HIV感染、同種幹細胞移植後1ヶ月未満、無作為化前48時間以内の好中球減少
- 2回目以上の本試験への参加、他試験との同時参加

# 介入と比較

介入群 : Intervention

抗菌薬投与期間  
**7日間**

比較群 : Comparison

抗菌薬投与期間  
**14日間**

## 共通の条件

- 抗菌薬投与期間の定義  
：起因菌に**感受性のある抗菌薬を開始してからの日数**  
経験的治療も含む
- 経口切替や退院の時期については担当医の裁量に委ねる
- 無作為化後30日、90日時点で、電話インタビューで評価

# 論文のOutcome

## Primary Outcome

無作為化から90日後の  
複合Outcome で評価

- 全死亡
- 治療の失敗
  - 90日以内の菌血症再燃
  - 同種の菌による
  - 局所化膿性合併症
  - 遠隔合併症
- 再入院
  - 退院後の再入院全て
- 入院期間の延長
  - 割付から14日以上入院

## Secondary Outcome

- 90日までの新たな感染症罹患
- 30日目時点での介護必要度
- 元のADLに戻るまでの週数
- 総入院日数（生存者・全患者）
- 培養採取から割付後90日までの  
総抗菌薬投与日数
- 有害事象
  - 急性腎障害・肝障害・皮疹
  - 入院中の下痢・90日までの下痢
  - Clostridium difficile infection

# 研究デザインの批判的吟味

## ランダム割付されているか？

- ランダム割付されているか？ → **されている** → **割付方法：封筒法**
- 隠蔽化されているか？ → **されている**

## 全ての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？

- ITT解析か？ → **ITT**
- 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか？ → **ない**

## 盲検化（マスキング）されているか？

- 盲検化（マスキング）されているか？ → **一重盲検**
- 盲検化（マスキング）されているのは誰か？ → **解析者（他は不可能）**

## 症例数は十分か？

- 結果に有意差があるか？ → **有意差がない（非劣性試験）**
- サンプルサイズは計算されているか？ → **計算されている：600人**
- 研究に参加した人数は  
サンプルサイズを超えているか？ → **超えている**

# Baseline は同等か？

→群間に差はない

結果に影響を与える  
可能性がある因子は  
全て検討されているか？

→概ね検討されている

Table 1. Baseline Characteristics of Included Patients

Variable	Short-duration Arm (7 d) (n = 306)	Long-duration Arm (14 d) (n = 298)
Patient characteristics		
Age, y, median (IQR)	71 (61.8–81)	71 (61–80)
Sex, female	156 (51.0)	163 (54.7)
Center		
Rambam Hospital, Israel	133 (43.5)	118 (39.6)
Beilinson Hospital, Israel	131 (42.8)	143 (48.0)
Hospital of Modena, Italy	42 (13.7)	37 (12.4)
Charlson comorbidity score, median (IQR)	2 (1–3)	2 (1–4)
Malignancy		
None	222 (72.5)	223 (74.8)
Solid	64 (20.9)	58 (19.5)
Hematological	20 (6.5)	17 (5.7)
Immunosuppression*		
Any	69 (22.5)	81 (27.2)
Solid organ transplantation	25 (8.2)	26 (8.7)
Stem cell transplantation	2 (0.7)	3 (1.0)
Functional capacity		
Independent	186 (61.1)	189 (63.4)
Needs assistance in ADL	53 (17.3)	44 (14.8)
Dependent in ADL	40 (13.1)	51 (17.1)
Bedridden	26 (8.5)	14 (4.7)
Devices at baseline		
Urinary device <sup>b</sup>	61 (19.9)	72 (24.2)
Central venous catheter	22 (7.2)	19 (6.4)
Endotracheal tube	8 (2.6)	8 (2.7)
Prosthetic valve/intracardiac implantable device	14 (4.6)	13 (4.4)
Infection characteristics		
Hospital-acquired infection	81 (26.5)	95 (31.9)
Presentation of infection		
SOFA score at presentation, median (IQR)	2 (1–3)	2 (1–3)
Leukocytes at presentation, cells/ $\mu$ L, median (IQR)	10.6 (7.4–15.4) (n = 306)	11.3 (7.8–15.2) (n = 297)
Creatinine at presentation, mg/dL, median (IQR)	1.2 (0.9–1.7) (n = 304)	1.3 (0.8–1.8) (n = 297)
Albumin at presentation, g/dL, median (IQR)	3.3 (2.7–3.8) (n = 195)	3.3 (2.9–3.8) (n = 197)
SOFA score at randomization, median (IQR)	1 (0–2)	1 (0–2)
Systolic blood pressure at randomization, mm Hg, median (IQR)	128.0 (115.0–144.3)	126.0 (110.0–140.0)
Temperature at randomization, °C, median (IQR)	36.8 (36.6–37.1) (n = 304)	36.8 (36.6–37.0) (n = 298)
Appropriate empirical therapy administered within 48 h	260 (85.0)	242 (81.2)
Bacteria type <sup>c</sup>		
<i>Escherichia coli</i>	186 (60.8)	194 (65.1)
<i>Klebsiella</i> spp	47 (15.3)	33 (11.1)
Other Enterobacteriaceae	40 (13.1)	43 (14.4)
<i>Acinetobacter</i> spp	2 (0.7)	4 (1.3)
<i>Pseudomonas</i> spp	28 (9.2)	20 (6.7)
Other	3 (1)	4 (1.3)
MDR gram-negative bacteremia <sup>d</sup>	58 (18.9)	51 (17.1)
Source of bacteremia		
Urinary tract	212 (69.3)	199 (66.8)
Primary bacteremia	23 (7.5)	28 (9.4)
Abdominal	37 (12.1)	34 (11.4)
Respiratory	14 (4.6)	10 (3.4)
Central venous catheter	15 (4.9)	23 (7.7)
Skin and soft tissue	5 (1.6)	4 (1.3)

Data are presented as no. (%) unless otherwise indicated.

Abbreviations: ADL, activities of daily living; IQR, interquartile range; MDR, multidrug-resistant; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

\*Immunosuppression indicates any immunosuppressive drugs, including prednisone  $\geq$ 20 mg/day or equivalent.

<sup>b</sup>Including urinary catheter (58/298 long-duration arm, 42/306 short-duration arm) and nephrostomy tubes or double-J catheters (14/298 long-duration arm, 19/306 short-duration arm).

# 結果の評価

**Table 2. Outcomes of 7 Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia**

Outcome	Short Arm (7 d) (n = 306)	Long Arm (14 d) (n = 298)	Risk Difference (95% CI)	P Value
Primary outcome	140 (45.8)	144 (48.3)	-2.6 (-10.5 to 5.3)	.527
90-d all-cause mortality	36 (11.8)	32 (10.7)	1.0 (-4.0 to 6.1)	.702
Readmissions	119 (38.9)	127 (42.6)	-3.7 (-11.5 to 4.1)	.363
Extended hospitalization beyond 14 d	15 (4.9)	19 (6.4)	-1.5 (-5.1 to 2.2)	.483
Distant complications	2 (0.7)	1 (0.3)	...	1.0
Relapse of bacteremia	8 (2.6)	8 (2.7)	-0.07 (-2.6 to 2.5)	.957
Suppurative complications	16 (5.2)	10 (3.4)	1.8 (-1.4 to 5.1)	.257
14-d mortality	7 (2.3)	4 (1.3)	0.95 (-1.42 to 3.44)	.288
28-d mortality	15 (4.9)	13 (4.4)	0.54 (-2.98 to 4.06)	.753
New clinically or microbiologically documented infection	70 (22.9)	68 (22.8)	0.06 (-6.6 to 6.8)	.987
Functional capacity: needs assistance/dependent in ADL or bedridden at 30 d	150 (51.4) (n = 292)	163 (57.2) (n = 285)	-5.8 (-13.9 to 2.3)	.031
Resistance development	33 (10.8)	29 (9.7)	1.0 (-3.7 to 5.9)	.690
Time to return to baseline activity, wk (90 d)	2 (0-8.3) (n = 218)	3 (1-12) (n = 222)	...	<b>.010</b>
Total hospital days (90 d from randomization)—survivors	3 (1-9) (n = 270 alive at day 90)	3.5 (1-10) (n = 266 alive at day 90)	...	.923
Total hospital days (90 d from randomization)—all	4 (1-10)	4 (1-12)	...	.603
Duration of appropriate antibiotic therapy for bacteremia	7 (7.0-8.0)	14.0 (14.0-14.0)	...	<b>&lt; .001</b>
Total antibiotic days from culture collection to day 90 postrandomization	10.0 (9.0-18.0) (n = 270 alive at day 90)	16.0 (15.0-22.0) (n = 266 alive at day 90)	...	<b>&lt; .001</b>
Adverse events				
Acute kidney injury	14 (4.6)	12 (4.0)	0.5 (-2.7 to 3.8)	.842
Liver function abnormalities	16 (5.2)	20 (6.7)	-1.5 (-5.3 to 2.3)	.494
Diarrhea during hospital stay	17 (5.6)	23 (7.7)	-2.2 (-6.1 to 1.8)	.285
Diarrhea until day 90 <sup>a</sup>	49 (16)	54 (18.1)	-2.1 (-8.1 to 3.9)	.491
Rash	2 (0.7)	4 (1.4)	...	.445
<i>Clostridium difficile</i> infection	3 (1.0)	1 (0.3)	...	.322

Data are presented as no. (%) unless otherwise indicated. Values in bold indicate statistically significant difference.

Abbreviations: ADL, activities of daily living; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Diarrhea is defined as ≥3 episodes per day for at least 2 days.

# Primary Outcome

Primary Outcome	7日間	14日間	RD (95%CI)	P値
複合Outcome	45.8%	48.3%	-2.6 (-10.5-5.3)	0.527
全死亡	11.8%	10.7%	1.0 (-4.0-6.0)	0.702
再入院	38.9%	42.6%	-3.7 (-11.5-4.1)	0.363
14日以上入院	4.9%	6.4%	-1.5 (-5.1-2.2)	0.483
遠隔合併症	0.7%	0.3%	...	1.0
菌血症の再発	2.6%	2.7%	-0.07 (-2.6-2.5)	0.957
化膿性合併症	5.2%	3.4%	1.8 (-1.4-5.1)	0.257

全死亡、再入院、長期入院(14日以上)、合併症の発生率：有意差なし

※複合Outcome

※有意差はないが、死亡率、再入院率は高い傾向にある

# Secondary Outcome ①

Secondary Outcome	7日間	14日間	RD (95%CI)	P値
14日間死亡	2.3%	1.3%	0.95 (-1.42-3.44)	0.288
28日間死亡	4.9%	4.4%	0.54 (-2.98-4.06)	0.753
新規の感染症	22.9%	22.8%	0.06 (-6.6-6.8)	0.987
耐性菌の発現率	10.8%	9.7%	1.0 (-3.7-5.9)	0.690
適切な抗菌薬治療期間	7(7-8)	14(14-14)	...	<0.001
総抗菌薬治療期間	10(9-18)	16(15-22)	...	<0.001

- 14-28日間死亡、新規の感染症：有意差なし
- 耐性菌の発現率は変わらなかった
- 総抗菌薬治療期間も7日間治療群の方が有意に短い、  
7日間治療群でも実際には10(9-18)日間の抗菌薬治療がされている

# Secondary Outcome ②

Secondary Outcome	7日間	14日間	RD (95%CI)	P値
30日時点での介護依存	51.4%	57.2%	-5.8 (-13.9-2.3)	0.031
元のADLに戻るまでの週数	2(0-8.3) *n=218	3(1-12) *n=222	...	0.010
生存者の総入院日数	3(1-9) *n=270	3.5(1-10) *n=266	...	0.923
全患者の総入院日数	4(1-10)	4(1-12)	...	0.603

- 30日時点での介護依存は、7日間治療群の方が少ない傾向
- 元のADLに戻るまでの週数は、7日間治療群の方が有意に少ない
- 7日間治療群における入院期間の短縮は得られなかった

# Secondary Outcome ③

Secondary Outcome	7日間	14日間	RD (95%CI)	P値
有害事象				
急性腎障害	4.6%	4.0%	0.5(-2.7-3.8)	0.842
肝機能障害	5.2%	6.7%	-1.5(-5.3-2.3)	0.494
発疹	0.7%	1.4%	...	0.445
入院中の下痢	5.6%	7.7%	-2.2(-6.1-1.8)	0.285
90日目までの下痢	16%	18.1%	-2.1(-8.1-3.9)	0.491
CDI	1.0%	0.3%	...	0.322

有害事象の発生率(腎障害、肝障害、発疹、下痢、CDI) : **有意差なし**  
(7日間治療群の方が少ない傾向)

# 経口切替で選択された抗菌薬

抗菌薬（経口切替後）	7日間	14日間
キノロン系	151人（49.3%）	172人（57.7%）
Bラクタム系	28人（9.2%）	50人（16.8%）
ST合剤	17人（5.6%）	20人（6.7%）
内服切替せず	110人（35.9%）	56人（18.8%）

- 経口切替せず治療した患者も多くいた  
（7日間:35.9%、14日間:18.8%）
- 経口切替で使用した抗菌薬のほとんどがキノロン系だった  
（キノロン系:71-77%、βラクタム系:14-21%、ST合剤:8-9%）

# EBMの5つのステップ

Step 1 疑問（問題）の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 情報の患者への適応

Step 5 Step 1-4 の振り返り

# PICOの確認

## 症例のPICO

**P**

血行力学的に安定し、  
解熱後48時間以上経過した  
寝たきり全介助の79歳女性の  
単純性腎盂腎炎によるGNR菌血症

**I**

7日間の抗菌薬治療

**C**

14日間の抗菌薬治療

**O**

全死亡、合併症、有害事象、  
入院期間、ADL低下

## 論文のPICO

**P**

**適切な抗菌薬治療を開始後7日目時点で**  
血行力学的に安定し、  
解熱後48時間以上経過した  
成人のGNR菌血症の入院患者

**I**

7日間の抗菌薬治療

**C**

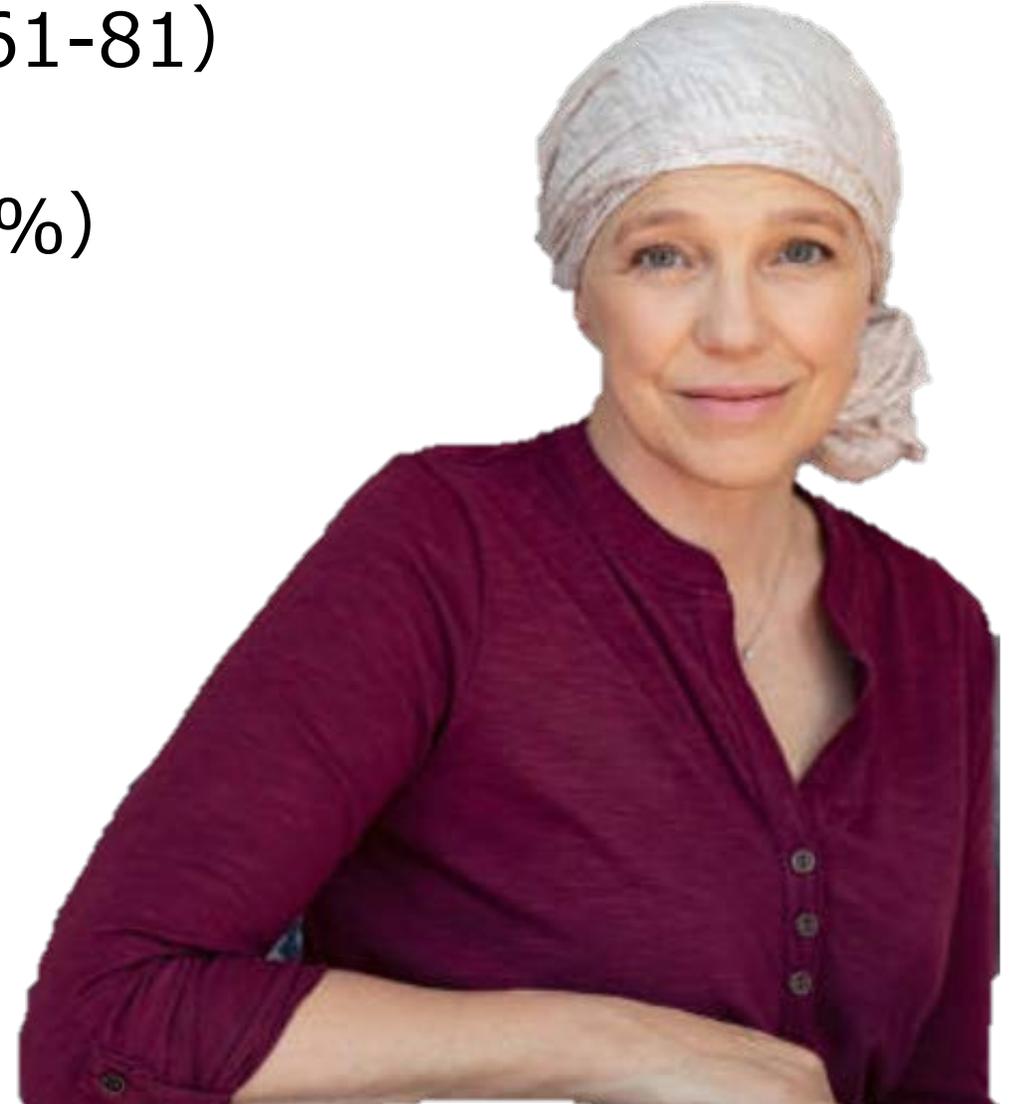
14日間の抗菌薬治療

**O**

90日後の複合Outcome  
全死亡、治療の失敗、  
再入院、入院期間の延長

# 論文の対象

- **国外**の研究（イスラエル、イタリア）
- 症例患者より**やや若年**（中央値71：61-81）
- 症例患者より**ADLが保たれている**  
（ADL自立:61-63%、寝たきり:5-8%）
- **腎盂腎炎以外**の患者も含まれる  
（腎盂腎炎：67-69%）
- **院内感染**(27-32%)も含まれる
- **担癌患者**(25-27%)や  
**免疫抑制患者**(23-27%)も含まれる



# 対象患者は症例に合致しているか

## 症例の患者

- 日本
- 79歳女性
- 寝たきり、全介助
- UTI・菌血症
- 市中発症
- 癌(-)、免疫抑制(-)



## 論文の対象

- イスラエル、イタリア
- 61-81歳、男女
- ADL自立(61-63%)が多い
- UTI(67-69%)
- 院内発症(27-32%)
- 担癌(25-27%)、免疫抑制(23-27%)



症例患者と比べて、

- **若年でADLの保たれた患者が多い**
- **免疫抑制患者や院内感染、腎盂腎炎以外の菌血症も含まれる**

# 症例患者に重要なOutcomeか

## Primary Outcome

### 複合Outcome

- 全死亡
- 再入院
- 14日間以上の入院
- 治療の失敗(再燃・合併症)

## Secondary Outcome

- 新規の感染
- 耐性菌の発現率
- ADL低下
- 入院期間
- 総抗菌薬投与期間
- 治療の有害事象

- **重要なOutcome は全て評価されている**
- **Primary Outcome は複合Outcome で設定**

# 治療の利益は害やコストに見合うか

## Benefit

- **ADL低下の軽減** →有意差あり  
元のADLに戻るまでの期間を有意に短縮
- **抗菌薬投与期間** →有意差あり
- **入院期間** →有意差なし
- 耐性菌 →有意差なし
- 有害事象 →有意差なし

## Harm

- **全死亡率、14-28日間死亡率**  
→非劣性
- **治療の失敗(再燃・合併症)**  
→非劣性
- 再入院 →非劣性
- 新規の感染 →非劣性

- **抗菌薬投与期間の短縮、ADL低下の軽減が示された**
- **入院期間の短縮までは示されなかった**
- 懸念した死亡率や治療失敗の増加はみられなかったが、  
**両群で高い死亡率(11-12%)、再入院率(39-43%)を示した**

# 当院での臨床経験

バイタルの安定した  
GNR菌血症を伴う単純性腎盂腎炎については、

- **抗菌薬経口切替の基準に則った内服切替**

Akhloufi H. J Antimicrob Chemother. 2017;72(2):543-6.

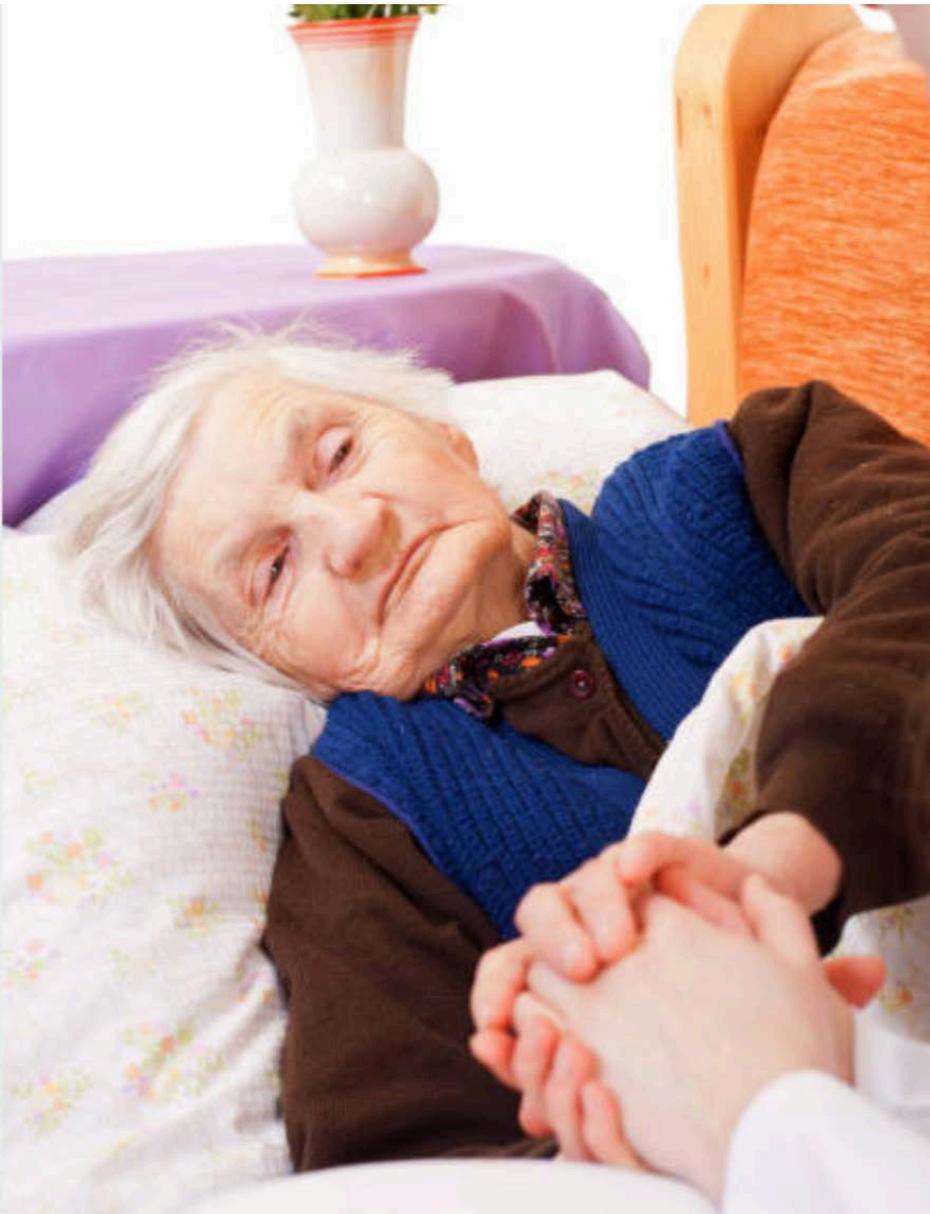
- 適切な抗菌薬投与期間：**最短7日間**

Mermel LA. Clin Infect Dis 2009; 49:1-45.

で治療することが多く、**特に再入院や合併症が増えた実感はない**  
(残念ながら、前向き臨床研究実行には至ってません  
：気持ちはあるのですが・・・)

▶ 本論文では、  
**7日間治療群の治療効果における非劣性は示しているが、  
早期の経口切替を支持するには至らない**

# 症例患者への適応



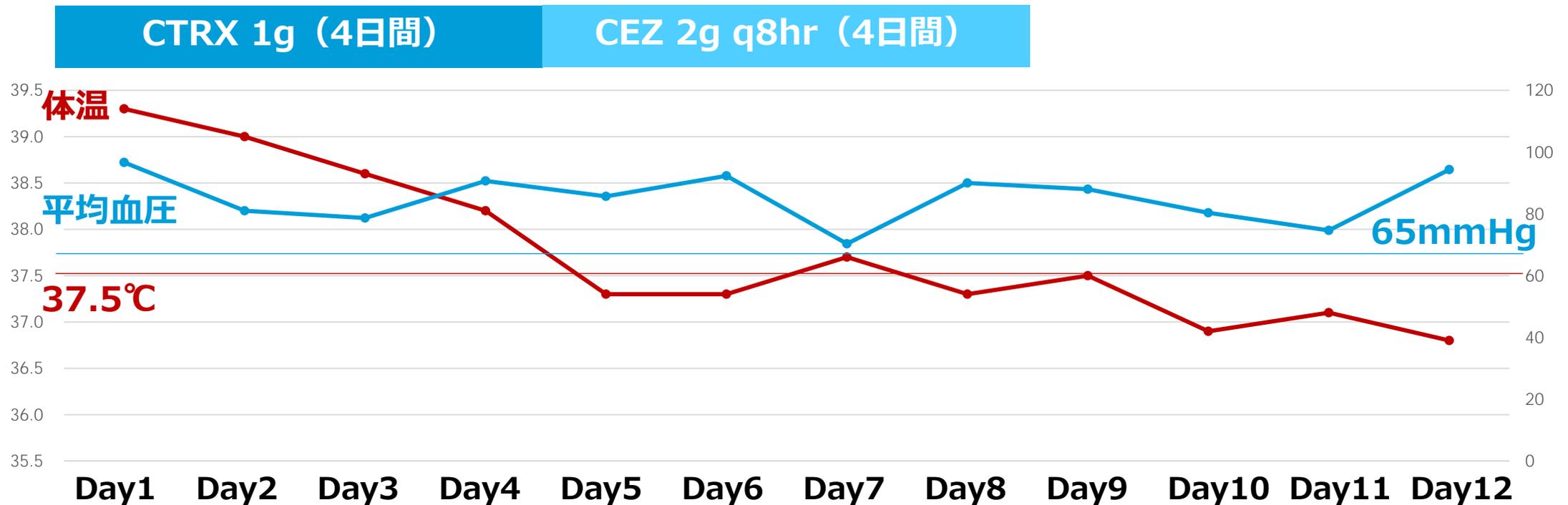
- 症例患者と対象患者は必ずしも合致しているとは言えないが、当院での臨床経験も踏まえ、**短期治療**で治療することとした
- ただし、経口切替はせず、**最後まで経静脈的投与**で治療継続した

# 本症例のその後の経過

Day7 **BT:37.8°C** →CEZ 2g継続

Day 9 **抗菌薬終了：計8日間、経口切替せず**  
▶**抗菌薬終了後も Vital 安定して経過**

Day 12 **退院** 3ヶ月以上経過も再入院なく経過



# EBMの5つのステップ

Step 1 疑問（問題）の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 情報の患者への適応

Step 5 Step 1-4 の振り返り

# Step 1~5の振り返り

## Step 1 疑問（問題）の定式化

PICOで疑問を定式化できた

## Step 2 情報収集

UpToDate を用いて適切な論文にアクセスできた

## Step 3 情報の批判的吟味

フォーマットを用いて、批判的吟味ができた

## Step 4 情報の患者への適応

症例の患者と対象患者は必ずしも合致しているとは言えなかったが、自施設での経験も踏まえ、短期治療を選択した。

---

# まとめ

- 血行力学的に安定し、解熱後48時間以上経過しているGNR菌血症において、**7日間治療群は、14日間治療群と同等の治療効果**が示された。
- 治療後のADLにおいては、**7日間治療群の方が早期に回復する可能性**が示された。
- 対象患者には尿路感染症以外の菌血症も含まれており、**尿路感染症に絞った追試が望まれる。**
- 入院期間・耐性菌の発現率についてはいずれも有意差がないが、**早期の経口切替は行われておらず、追試が望まれる。**