

血流感染症のある患者において βラクタム系抗菌薬とバンコマイシンの 投与の順番が予後に影響するか？

亀田総合病院

作成：福島 孝洋

監修：伴 浩和

症例

【主訴】 発熱

【現病歴】

3か月前にCABGが施行された85歳男性。1日前より咳嗽を自覚し、入院当日の就寝中に悪寒を感じて起床した。その後も悪寒戦慄が持続するため当院を受診した。

画像から細菌性肺炎が疑われたが、その後血圧と意識レベルが低下し、敗血症性ショックと診断した。

重症であることをふまえてピペラシリン・タゾバクタムとバンコマイシンを投与するのが望ましいと考えた。

症例

【現病歴（続き）】

看護師よりまだルートは1つしかなく、ピペラシリン・タゾバクタムとバンコマイシンのどちらをさきに投与すればいいかと尋ねられた。

入院歴のある重症肺炎であることから、MRSAより緑膿菌カバーを優先し、ピペラシリン・タゾバクタムを先に投与した。

その後、その投与の順番で本当によかったのか疑問に思った。

Clinical Question

βラクタム系抗菌薬とバンコマイシンを投与する場合、投与の順番が予後に影響するか？

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP1 疑問の定式化（PICO）

◆症例のPICO

- P: 重症感染症が疑われ、βラクタム系抗菌薬とバンコマイシンをともに投与することが考慮される患者において
- I: βラクタム系抗菌薬をバンコマイシンの先に投与する方が
- C: バンコマイシンをβラクタム系抗菌薬の先に投与するよりも
- O: 死亡率が改善するか

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

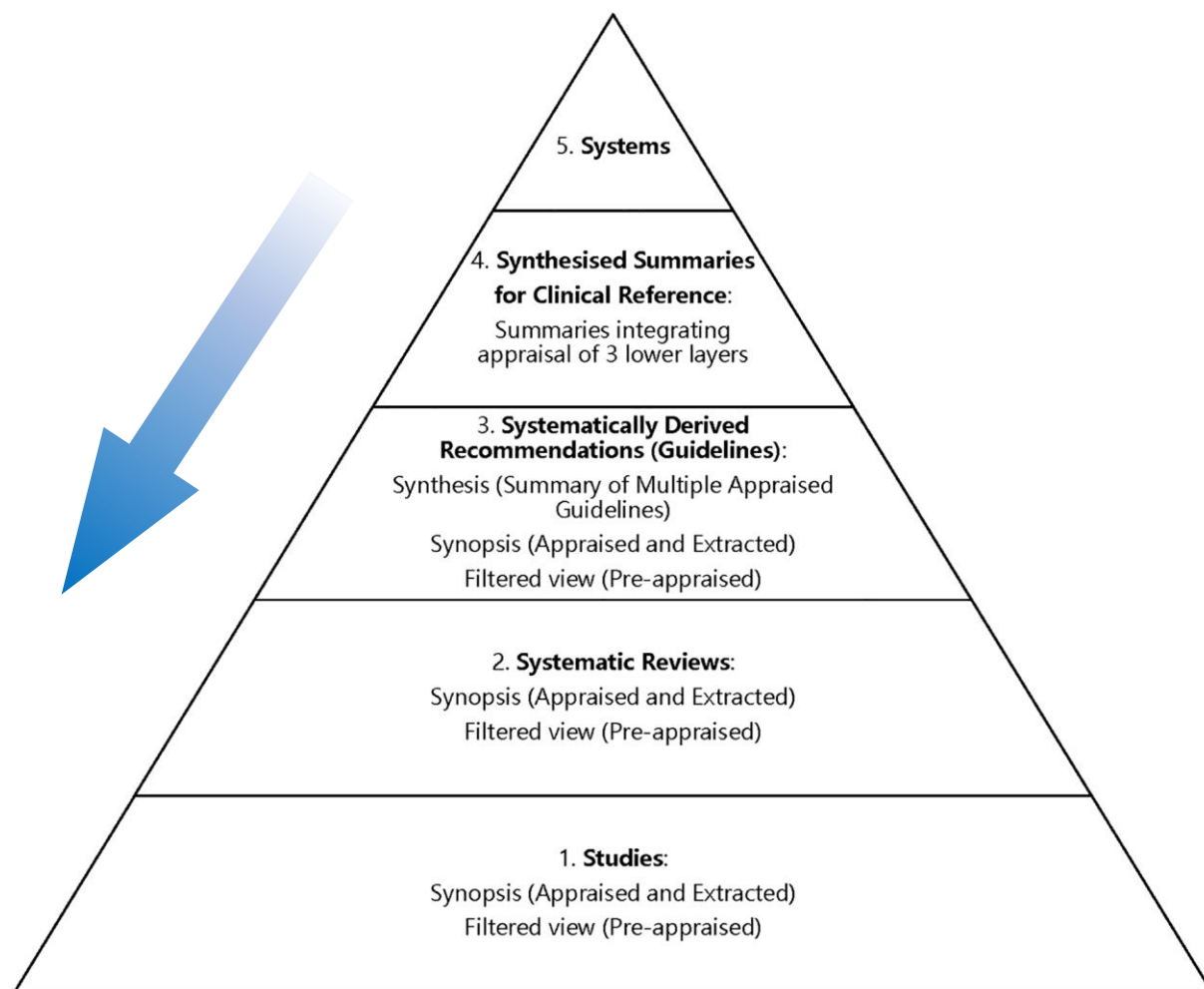
STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

論文の検索



EBM resourcesの
ピラミッドにそって
検索していく

UpToDate®

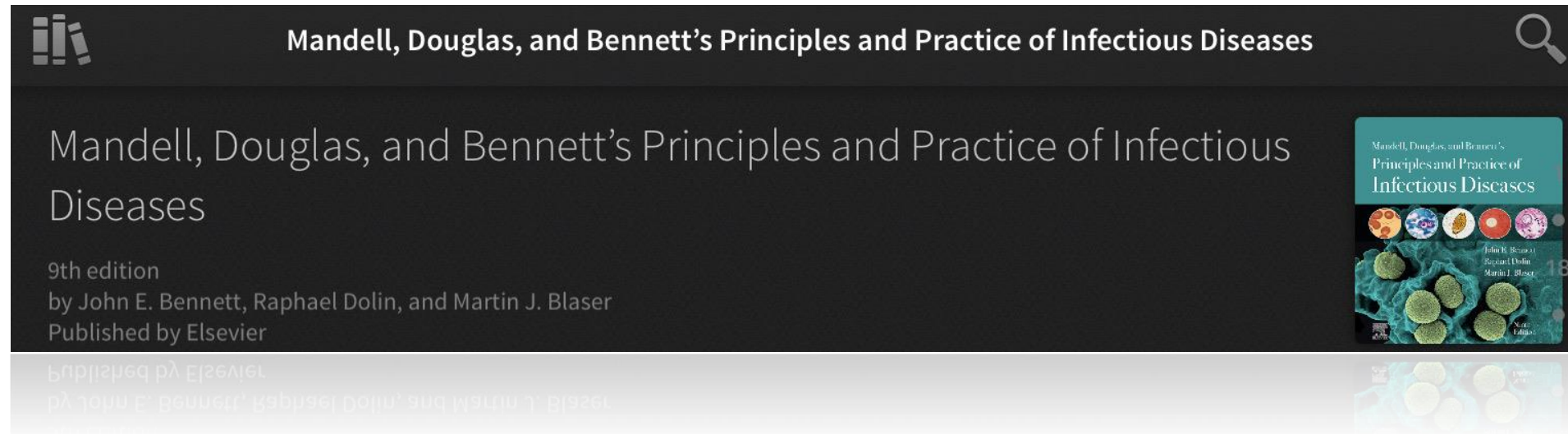
Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults

nbionore

- 最初の抗菌薬投与が遅れるほど死亡率が高くなる
- 敗血症性ショックの診断がついたら早期に抗菌薬投与を行うことを推奨
- 抗菌薬投与の順番に関する記載はなし

Schmidt GA. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on November 09, 2022.)

論文の検索 Summary



Chapter 73: Sepsis and Septic Shock

不十分なエンピリックな抗菌薬治療は死亡率があがるため、可能性のある起炎菌すべてをカバーする抗菌薬を可能な限り早期に投与することが望ましい

→抗菌薬の順番に関する記載はない

Bennett JE, et al. (Ed.) 2019 *Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 9th ed.*
Elsevier

論文の検索 ガイドライン

GUIDELINES **SEPSIS**

Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021



敗血症性ショックか敗血症を強く疑う場合は1時間以内に、
敗血症の可能性があれば3時間以内の抗菌薬投与を推奨する

→抗菌薬投与の優先順位に関する記載はなし

論文の検索

Systematic Reviews & Studies



"beta-Lactams/therapeutic use"[MeSH] AND "vancomycin/therapeutic use"[MeSH] AND
(prior* OR sequence OR before OR after) AND (sepsis OR septic OR critical*)

で検索

論文の検索 Systematic Reviews & Studies

Systematic Review, Randomized Controlled Trial→16件がヒット
CQに沿うものなし

上記以外も含めて検索→161件がヒット

- ☐ 4 Administration of a β -Lactam **Prior** to Vancomycin as the First Dose of Antibiotic Therapy Improves Survival in Patients With Bloodstream Infections.
- Cite Amoah J, Klein EY, Chiotos K, Cosgrove SE, Tamma PD.
Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):98-104. doi: 10.1093/cid/ciab865.
- Share PMID: 34606585
- METHODS: We conducted a multicenter, observational study of patients 13 years with BSIs to evaluate the association of the **sequence** of antibiotic administration with 7-day mortality using inverse probability of treatment weighting (IPTW) incorporating propensity scores. ...

比較的clinical questionに類似した研究であると思われた

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP 1-4の見直し

背景

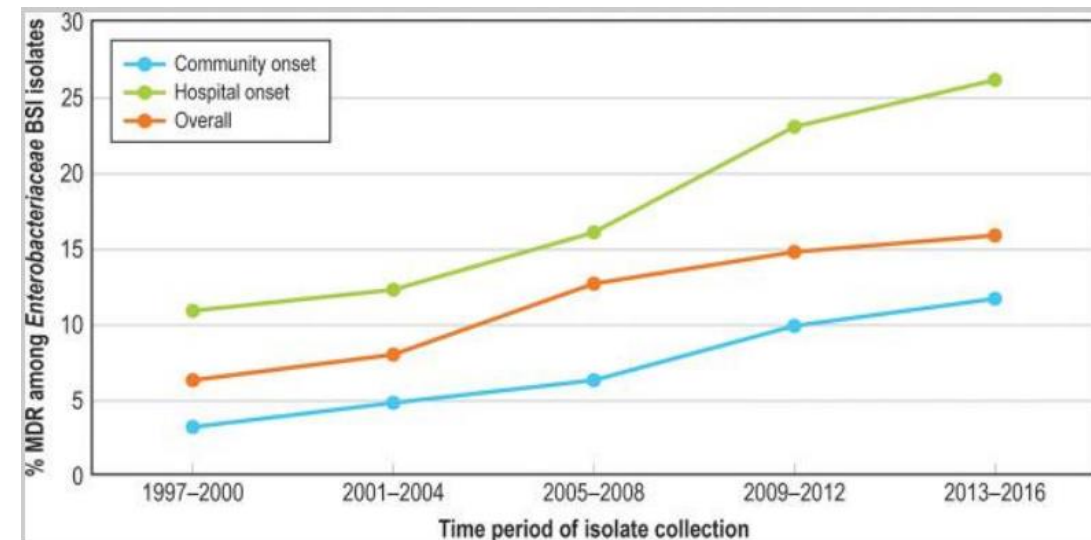
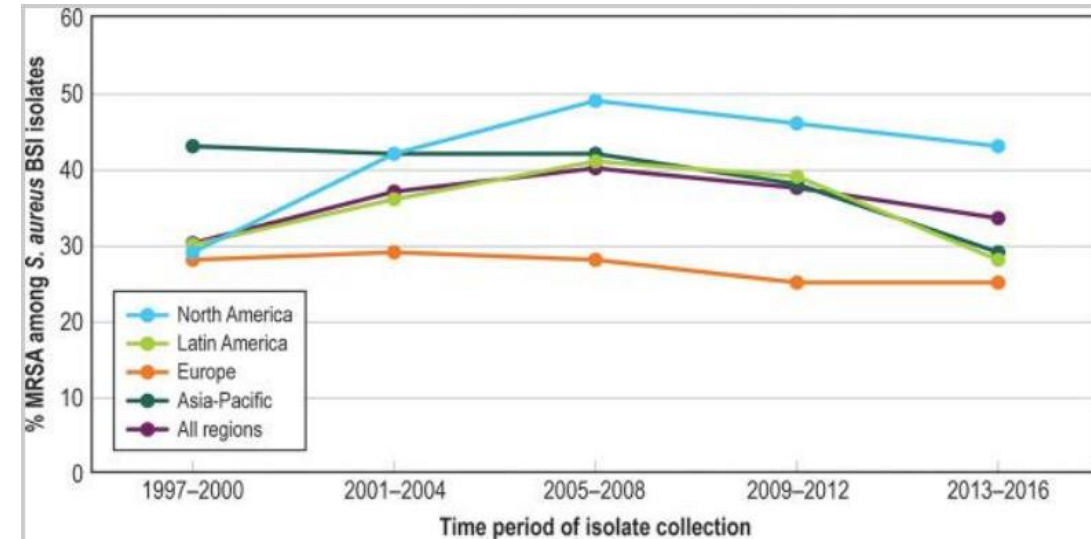
◆何がわかっているか？

- ICUでの死亡率における血流感染症（BSI）による
number needed to harmは6.7
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2021; 40:1673-80
- MRSA感染症の頻度が高い地域でもセフェピムなどのβラクタム系で
カバーできる場合が、バンコマイシンでカバーできる場合よりもおおい
Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e00355-19
- グラム陰性菌によるBSIのほうが黄色ブドウ球菌によるBSIより
早期死亡率が高く、とくに緑膿菌によるBSIは有意に死亡率増加と関連していた
(ハザード比1.435; 95% CI 1.043-1.933)
Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e02671-16

※CI: 信頼区間

SENTRY antimicrobial surveillance program

- 1997年から2016年までの間で45か国から200施設以上の血流感染症の起炎菌を調査
- MRSAは2008年以降減少傾向である一方で多剤耐性の腸内細菌目細菌の比率は増加した



SENTRY antimicrobial surveillance program

TABLE 1 Rank order of pathogens causing bloodstream infection worldwide in the SENTRY Program by 4-year period

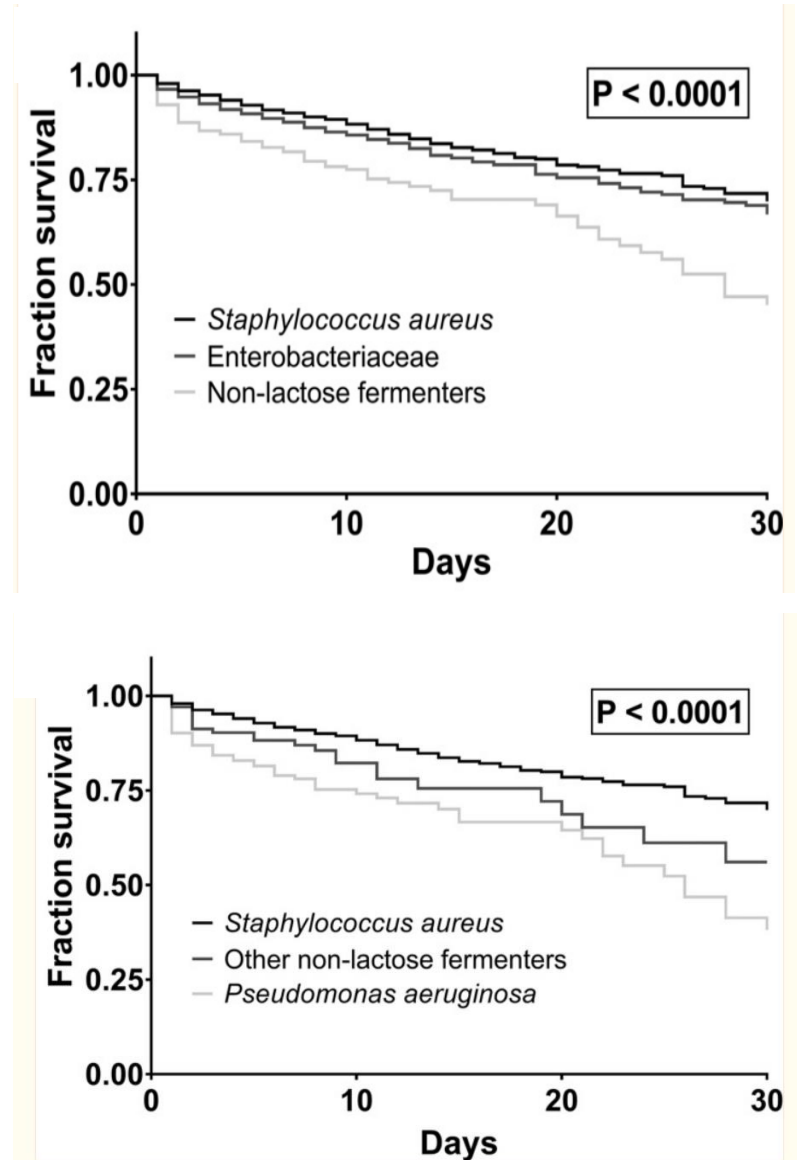
Rank	Pathogen (%) during:					
	1997–2000	2001–2004	2005–2008	2009–2012	2013–2016	All yrs
1	<i>S. aureus</i> (22.5)	<i>S. aureus</i> (22.7)	<i>E. coli</i> (20.0)	<i>E. coli</i> (21.3)	<i>E. coli</i> (24.0)	<i>S. aureus</i> (20.7)
2	<i>E. coli</i> (18.7)	<i>E. coli</i> (20.2)	<i>S. aureus</i> (19.4)	<i>S. aureus</i> (18.8)	<i>S. aureus</i> (18.7)	<i>E. coli</i> (20.5)
3	<i>K. pneumoniae</i> (6.8)	<i>K. pneumoniae</i> (6.6)	<i>K. pneumoniae</i> (7.8)	<i>K. pneumoniae</i> (8.5)	<i>K. pneumoniae</i> (9.9)	<i>K. pneumoniae</i> (7.7)
4	<i>P. aeruginosa</i> (5.1)	<i>E. faecalis</i> (5.6)	<i>P. aeruginosa</i> (5.4)	<i>E. faecalis</i> (5.3)	<i>P. aeruginosa</i> (5.4)	<i>P. aeruginosa</i> (5.3)
5	<i>E. faecalis</i> (5.0)	<i>P. aeruginosa</i> (5.4)	<i>E. faecalis</i> (5.1)	<i>P. aeruginosa</i> (5.2)	<i>E. faecalis</i> (5.0)	<i>E. faecalis</i> (5.2)
6	<i>S. epidermidis</i> (4.8)	<i>S. epidermidis</i> (3.9)	<i>S. epidermidis</i> (3.4)	<i>E. faecium</i> (3.8)	<i>S. epidermidis</i> (4.1)	<i>S. epidermidis</i> (3.8)
7	<i>S. pneumoniae</i> (4.2)	<i>S. pneumoniae</i> (3.5)	<i>E. cloacae</i> (3.3)	<i>S. epidermidis</i> (3.1)	<i>E. faecium</i> (3.4)	<i>E. cloacae</i> (2.9)
8	<i>E. cloacae</i> (2.9)	<i>E. cloacae</i> (3.1)	<i>E. faecium</i> (3.1)	<i>E. cloacae</i> (2.8)	<i>E. cloacae</i> (2.1)	<i>S. pneumoniae</i> (2.8)
9	<i>E. faecium</i> (1.7)	<i>E. faecium</i> (2.2)	<i>A. baumannii</i> ^a (2.4)	<i>A. baumannii</i> (2.4)	<i>A. baumannii</i> (2.0)	<i>E. faecium</i> (2.8)
10	<i>S. agalactiae</i> (1.5)	<i>P. mirabilis</i> (1.7)	<i>S. pneumoniae</i> (2.2)	<i>S. pneumoniae</i> (1.9)	<i>S. pneumoniae</i> (1.9)	<i>A. baumannii</i> (2.0)

^a*Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* species complex.

- 2005年以前は*S. aureus*が起炎菌として最多だったが、以降は*E. coli*が最多
- バンコマイシンでカバーされる起炎菌よりβラクタム系抗菌薬でカバーされる起炎菌のほうが多いことが示唆される

血流感染症（BSI）による死亡率

- Duke大学でのBSIの13年間の観察研究
- 調整前の院内全死亡までの時間は*S. aureus*によるBSIよりも非乳糖発酵性グラム陰性桿菌、特に緑膿菌によるBSIの方が短かった（ $P=0.003$ ）
- 患者の年齢、性別、人種、並存疾患、抗菌薬耐性、感染源、適切な抗菌薬投与のタイミング、ライン除去、BSI発症の年代についての調整後でも緑膿菌によるBSIは死亡率の増加と有意に関連していた
(ハザード比1.435; 95% CI 1.043-1.933)



背景

◆何がわかっていないか？

- ・ 抗菌薬の投与の順番が予後に影響する可能性について指摘されたことはあったが、研究されたことはなかった

Crit Care Med 2015; 43:e102

Research Question

血流感染のあった入院患者の抗菌薬の初回投与において、
バンコマイシンよりも、広域なβラクタム系抗菌薬
を先に投与したほうが7日間の死亡率を改善するか？

Study Design

多施設後ろ向き観察研究

実施場所：アメリカ合衆国（東海岸）

Johns Hopkins Health Systemの5病院

期間：2016年から2020年までの4年間

論文のPECO

- P : 13歳以上のグラム陽性菌または陰性菌の血液培養陽性例
- E : β ラクタム系抗菌薬をバンコマイシンより前に投与
- C : バンコマイシンを β ラクタム系抗菌薬より前に投与
- O : 7日以内の死亡率

Patient

◆ Inclusion criteria

- 13歳以上でグラム陰性菌またはグラム陽性菌による血液培養陽性例
- エンピリック治療に感受性のなかった菌が起炎菌の場合も含めている

Patient

◆Exclusion criteria

- 最初の血液培養がとられて6時間以内にβラクタム系抗菌薬とバンコマイシンを投与されていない
- βラクタム系抗菌薬とバンコマイシンを同時に投与された
- 血液培養が取られたときにすでに抗菌薬が投与されていた
- Coagulase-negative *Staphylococcus*, diphtheroids, *Corynebacterium*属が検出された※
- 細菌以外が血液培養から検出された

※コンタミネーションが疑われ、起炎菌であったとしても死亡に関与することが少ない

Exposure/Comparison

◆ Exposure

- ・ β ラクタム系抗菌薬（広域スペクトラムペニシリン、セファロスポリン、モノバクタム、カルバペネム）をバンコマイシンより前に投与

◆ Comparison

- ・ バンコマイシンを β ラクタム系抗菌薬より前に投与

Outcome

◆ Primary outcome

- ・ 血液培養が採取されてから7日以内の死亡率

◆ Secondary outcome

- ・ 血液培養が採取されてから48時間以内の死亡率

Funding

- Centers for Disease Control and Prevention's Epicenters Program

研究方法

◆どのようなデータベースか？

- ・ 5病院の電子カルテからデータを抽出

◆使用したデータ

- ・ デモグラフィックデータ
- ・ Charlson comorbidity index (CCI)
- ・ 重症免疫不全の有無
- ・ 血液培養採取時の重症度 (Pitt bacteremia score、採取日のICU入室の有無、採取日の最も高い乳酸値と白血球値)
- ・ 菌名と感受性
- ・ 最初の24時間以内のグラム陰性菌併用療法の有無
- ・ 最初の24時間以内に感受性のある抗菌薬を投与したか
- ・ 抗菌薬投与時間
- ・ 7日までのバイタルステータス

研究方法

◆重症免疫不全の定義

- ・ 12か月以内の造血幹細胞移植またはGVHDの治療中
- ・ 6か月以内の化学療法施行歴
- ・ 固形臓器移植の既往
- ・ $CD4 < 200 \text{ cells}/\mu\text{L}$ のHIV感染症
- ・ 血液培養採取時から7日以内の絶対好中球数 $< 500 \text{ cells}/\mu\text{L}$
- ・ 10mg/日、14日以上の特ニゾロンと同等のコルチコステロイドまたはその他の免疫抑制剤の使用（カルシニューリン阻害薬、mTOR阻害薬、細胞増殖抑制薬、モノクローナル抗体またはミコフェノール酸）

統計解析

- 下記をもとに傾向スコアを算出

年齢、性別、CCI、重症免疫不全の有無

1日目のPitt bacteremia scoreの最高値、1日目の乳酸値の最高値、

1日目の白血球数の最高値、活性のある経験的抗菌薬治療の有無、

併用療法の使用有無、救急外来受診時から抗菌薬が投与されるまでの時間

- 傾向スコアをもとに曝露群と非曝露群で重みづけをして、
それぞれの群で変数ができる限り類似するようにした
(IPTW: Inverse probability of treatment weighting)
- IPTW後の群で、重み付き回帰を使用して7日間の死亡率のオッズ比と
95%信頼区間を推定した

傾向スコア Propensity score

傾向スコアとは

- 患者のもつ特徴を踏まえて、その患者が曝露群にあてられると
考えられる確率
- 本研究では年齢や重症免疫抑制、Pitt bacteremia scoreなどを踏まえて、
ある患者がβラクタム系抗菌薬を先に投与する方に割り当てられる
確率をさす
- 傾向スコアの算出に用いる共変量選択に関しては後述する

傾向スコア Propensity score

特徴

- 傾向スコアが同じ値の場合、平均的に似たような特徴を有する
- 傾向スコアによる層別化やマッチングをすることで、曝露群と非曝露群間での特徴を均一にして既知の交絡因子に関して調整することができる
- 多変量回帰分析と比べるとイベント発生数が少ない場合や交絡因子が多い場合に適している
- ランダム化と異なり未知の交絡因子や未測定 of 交絡因子に関しては調整されない

IPTW Inverse probability of treatment weighting

IPTWとは

- 患者が実際の治療を受ける確率の逆数で重みづけを行い、ベースの特徴を群間で類似させる方法
- 曝露群には $1/(\text{傾向スコア})$ 、非曝露群には $1/(1-\text{傾向スコア})$ で重みづけをして“pseudo-population”をつくる
- 重みづけ前後のstandardized differenceを計算して、共変数がおおよそ群間で類似していることを確かめるのが望ましい
(10%以下が通常無視できる差であるとされている)
- 期待値や因果関係を正しく推定できるモデルとしてdoubly robust estimator法が提案されている

Stat Med 2009;29:3083-107

IPTW Inverse probability of treatment weighting

特徴

- 傾向スコアマッチングでは有効なサンプルサイズが減ってしまうが、IPTWでは有効なサンプルサイズを保つことができる
- 傾向スコアが0または1にかぎりなく近い場合、重みづけの数値がかなり大きくなってしまう
- 状況によっては多変量回帰分析よりも精度のいい推定にはならず、サンプルサイズが150以下の場合には推定量の分散（信頼区間など）を過小評価するおそれがある

結果

- ◆コホートの評価
- ◆同定された菌種
- ◆患者背景
- ◆主要評価項目/Subgroup解析

コホートの評価

- 血流感染症のあった5514人のうち3376人が基準を満たした
- 除外理由：
 - βラクタム系抗菌薬とバンコマイシンの同時投与（59.9%）
 - 単一抗菌薬のみの投与（19.3%）
- 79.5%がβラクタム系抗菌薬を最初に、20.5%がバンコマイシンを最初に投与された
- βラクタム系抗菌薬はピペラシリン・タゾバクタムが47.9%、セフェピムが42.0%, メロペネムが5%

同定された菌種

Table 1

Organism	No. (%)	Mortality≤48 h	Mortality≤7 d	Mortality≤30 d
Gram-negative organisms	3658 (66.3)	102 (2.8)	256 (7.0)	614 (16.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	104 (1.9)	7 (6.7)	17 (16.3)	31 (29.8)
<i>Citrobacter freundii</i>	142 (2.6)	3 (2.1)	5 (3.5)	13 (9.2)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	368 (6.7)	11 (3.0)	20 (5.4)	53 (14.4)
<i>Escherichia coli</i>	1148 (20.8)	14 (1.2)	41 (3.6)	158 (13.8)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	148 (2.7)	5 (3.4)	13 (8.8)	30 (20.3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	172 (3.1)	14 (8.1)	17 (9.9)	40 (23.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	764 (13.9)	23 (3.0)	65 (8.5)	153 (20.0)
<i>Proteus mirabilis</i>	128 (2.3)	2 (1.6)	11 (8.6)	18 (14.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	380 (6.9)	16 (4.2)	46 (12.1)	73 (19.2)
<i>Serratia marcescens</i>	168 (3.0)	5 (3.0)	16 (9.5)	25 (14.9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	136 (2.5)	2 (1.5)	5 (3.7)	20 (14.7)
Gram-positive organisms	2476 (44.9)	84 (3.4)	162 (6.5)	295 (11.9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	424 (7.7)	7 (1.7)	14 (3.3)	23 (5.4)
<i>Enterococcus faecium</i>	261 (4.7)	6 (2.3)	13 (5.0)	28 (10.7)
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	715 (13.0)	35 (4.9)	69 (9.7)	121 (16.9)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	524 (9.5)	14 (2.7)	29 (5.5)	60 (11.5)
<i>Streptococcus anginosus</i>	96 (1.7)	2 (2.1)	4 (4.2)	5 (5.2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	160 (2.9)	4 (2.5)	8 (5)	16 (10)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	164 (3.0)	5 (3.0)	9 (5.5)	15 (9.1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	132 (2.4)	11 (8.3)	16 (12.1)	27 (20.5)

- *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*の頻度が高い
- MRSAは9.5%
- *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*が7日以内の死亡率が高い

患者背景

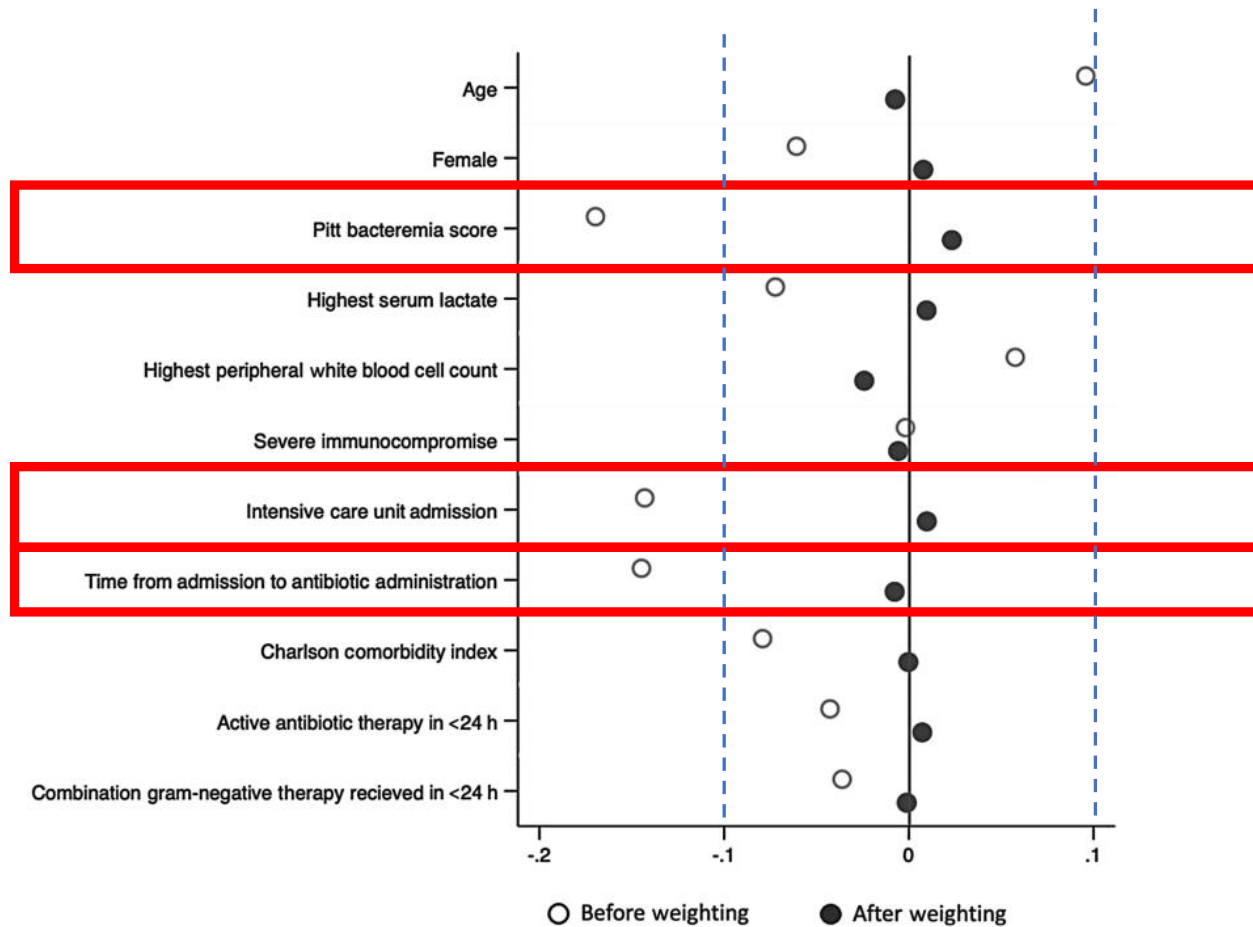
Table 2

Covariates (All on the Day of First Blood Culture Collection)	Full Cohort				Propensity Score IPTW Cohort ^a			
	β-lactam First (n = 2685)	Vancomycin First (n = 691)	PValue	SMD	β-Lactam First	Vancomycin First	PValue	SMD
Age, y, median (IQR)	65 (52–76)	63 (51–73)	.015	0.096	65 (53–76)	64 (54–76)	.880	–0.007
Female sex, No. (%)	1194 (44.5)	299 (43.3)	.572	–0.061	1159 (55.3)	296 (54.9)	.874	0.007
Pitt bacteremia score, median (IQR)	2 (1–3)	2 (1–4)	.000	–0.170	2 (1–3)	2 (1–3)	.623	0.023
Highest lactate, mmol/L, median (IQR)	2.5 (1.6–4.3)	2.4 (1.5–4.5)	.045	–0.072	2.6 (1.6–4.6)	2.3 (1.4–4.1)	.843	0.010
Highest peripheral WBC count, cells/μL, median (IQR)	15 100 (9000–26 300)	14 100 (8400–21 900)	.058	0.058	15 300 (8800–26 900)	14 600 (8800–23 700)	.724	–0.024
Severe immunocompromise, No. (%)	317 (11.8)	81 (11.7)	.951	–0.002	257 (12.3)	67 (12.4)	.935	–0.006
Intensive care unit, No. (%)	956 (35.6)	286 (41.4)	.005	–0.143	875 (41.7)	223 (41.2)	.842	0.010
Time from ED arrival to first dose of antibiotic administration ^b , h, median (IQR)	1.6 (1.0–2.6)	2.7 (1.4–3.5)	<.001	–0.145	2.0 (1.1–2.7)	2.1 (1.3–2.9)	.887	–0.008
Charlson comorbidity index, median (IQR)	6 (3–10)	7 (3–10)	.018	–0.079	7 (3–10)	7 (3–10)	.996	–0.000
Active antibiotic therapy, No. (%)	1971 (73.4)	525 (76.0)	.170	–0.043	1535 (73.2)	393 (72.9)	.885	0.007
Combination gram-negative therapy, No. (%)	67 (2.5)	22 (3.2)	.314	–0.036	57 (2.7)	15 (2.8)	.981	–0.001

- 曝露群では、Pitt bacteremia scoreが低く、乳酸値が高かった。その他、CCIは低値で、ICU入室が多く、年齢が高く、救急外来到着から抗菌薬投与までの時間が短かった (p 値 <0.05)

患者背景

Figure 1



- IPTW前後での各変数のstandardized mean difference (SMD)
- 重みづけ前はPitt bacteremia score, ICU入室の有無、病着時から抗菌薬投与までの時間のSMDが0.1以上であった
- IPTWコホートではすべての変数で類似しており、SMDは0.1以下であった

主要評価項目/Subgroup解析 Table 3

Variable	Unadjusted Odds of Mortality Within 7 d (95% CI)	PValue	Adjusted Odds of Mortality Within 7 d ^a (95% CI)	PValue
Gram-negative agent administered first	0.68 (.50-.92)	.013	0.48 (.33-.69)	<.001
Pitt bacteremia score	1.39 (1.33-1.47)	<.001	1.26 (1.17-1.37)	<.001
Highest lactate	1.28 (1.24-1.33)	<.001	1.28 (1.23-1.34)	<.001
Highest peripheral WBC count	1.00 (1.00-1.00)	.328	1.00 (1.00-1.00)	.273
Severe immunocompromise	0.83 (.53-1.30)	.412	1.18 (.69-2.03)	.544
Intensive care unit admission	3.38 (2.53-4.52)	<.001	1.30 (.88-1.92)	.188
Charlson comorbidity index	0.99 (.95-1.00)	.138	0.96 (.92-1.00)	.051
Active antibiotic therapy	1.47 (1.05-2.05)	.025	1.25 (.84-1.86)	.275
Combination gram-negative therapy	1.48 (.72-3.04)	.283	0.94 (.44-1.99)	.865

- βラクタム系抗菌薬の先行投与による7日間死亡率の無調整オッズ比は0.68 [95% CI, 0.50-0.92]
- 調整後のオッズ比でも0.48でβラクタム系抗菌薬の先行投与が死亡率をさげる結果であった
- 48時間以内の死亡率でも調整オッズ比は0.45 [95% CI, 0.24-0.83] (本文のみ)
- 7日間死亡率に独立に関与した因子としてはPitt bacteremia scoreと乳酸値であった
- MRSA菌血症でのサブグループ解析ではβラクタム系抗菌薬の先行投与による7日間死亡率のオッズ比は0.93 [95% CI, 0.33-2.63] (本文のみ)

Discussion

- アメリカでは年間で13245件の血流感染症があることから、
βラクタム系を先に投与することで単純計算で年に737人を救う可能性がある
- βラクタム系抗菌薬の先行投与で生存率が上がる理由として下記の3つが考えられる
 1. 広域βラクタム系抗菌薬に感受性のある起炎菌が血流感染症を起こす割合が、
βラクタム系に感受性のない起炎菌が起こす割合より多い
 2. 早期に抗菌薬を投与しないとグラム陰性桿菌のエンドトキシンの放出による
サイトカインストームが悪化する
 3. 重症免疫不全患者、特に著明な好中球減少症の患者では感染による死亡率が高く、
起炎菌としてMRSA菌血症よりグラム陰性桿菌による菌血症が多い

Limitation

- 7日間の死亡率をアウトカムにしたが、補液管理やソースコントロールが不十分であったなどの要素が影響した可能性もある
- 後ろ向き研究であるため、 β ラクタム系抗菌薬とバンコマイシンのどちらを優先して投与するか判断となる全ての変数を考慮にいれることができていない
- 測定できていない交絡因子がある可能性は否定できない
- 血液培養を採取する前に他院で抗菌薬を投与されたかはデータからはわからない
 - 他院からの転送例は5%程度であり、結果に有意な影響を及ぼしたとは考えにくい

筆者の結論

血流感染症が予想される重症患者でβラクタム系抗菌薬とバンコマイシンが必要だが同時に投与できない場合は、βラクタム系を最初に投与することが賢明である

展望

より大きく、地理的に多様なコホートで同様な結果が得られた場合、抗菌薬の順序に関連するような運用上の因子を追求する必要がある

論文についての批判的吟味

論文デザイン自体の批判的吟味

- 😊 本来ならランダム化比較試験のほうが望ましいが、これまで同様のResearch questionを取り扱った研究はなかったため、最初の研究として後ろ向き観察研究は妥当と考える
- 😞 Primary outcomeは7日間死亡率と設定されたが、感染症の研究では院内死亡率や30日死亡率とした研究が多く、長期的なoutcomeも明示するのが妥当なのではないか
- 😞 MRSAによるsubgroup解析はあったものの、感染臓器に関しては明示されていなかった
- 😞 感染臓器のデータの提示、共変量への組み込みまたは主要な感染臓器でのsubgroup解析があってもいいかもしれない

内的妥当性

3つの大きなbias

- ・ 選択バイアス
- ・ 情報バイアス
- ・ 交絡因子

について検討する

内的妥当性

◆選択バイアス

- 😊 Eligibility criteriaから除外された患者の8割は抗菌薬の同時投与または抗菌薬の単一投与により除外されており、妥当な除外理由と考える
- 😊 血液培養陽性例全例を対象としており、サンプルは目的の母集団を適切に反映できている

◆情報バイアス

- 😊 アウトカムは死亡という客観的な指標であり、記載漏れや記載ミスがほぼないと考える
- 😞 後ろ向き観察研究であるため、傾向スコアの変数が記録されていない可能性はある

内的妥当性

◆交絡因子

- 😊 Propensity scoreを用いたIPTWを使用して曝露群と非曝露群で似たような特徴を持つように調整されている
- 😊 調整後はstandardized mean differenceが同様になったことが確認されている
- 😞 乳酸値への言及はあるが、ショックの割合もアウトカムに重要な影響を及ぼすと考えられるため、ショックの患者の割合は知りたい

内的妥当性

◆ 共変量選択について

- 本研究では傾向スコアの共変量には曝露に関する交絡因子（感染臓器やMRSA保菌歴など）は含まれていない
- 傾向スコアの定義（曝露群にあてられると考えられる確率）からすると共変量の選択に違和感がある
- 曝露ではなく結果に関連する交絡因子を選択したほうが傾向スコアのモデルとしては適しているという報告があるが、統一された共変量選択に関する見解はない

内的妥当性

◆ 共変量選択について

- ただ、ICU入室や乳酸値、Pitt bacteremia scoreは関連が強いため、多重共線性が生じている可能性も否定できない

結果の解釈

- 😊 7日以内の死亡率の調整後のオッズ比は0.48であり、95%信頼区間は0.33-0.69で、統計的にも有意な差である
- 😊 オッズ比0.48は臨床的にも有意な値であると考ええる
- 😞 MRSA菌血症でのサブグループ解析ではオッズ比が0.93 [95% CI, 0.33-2.63] とβラクタム系抗菌薬の先行投与で死亡率がやや改善したという結果となったが、信頼区間の幅は広く、βエラーの可能性は否定できない

外的妥当性

- ☹️ 本研究は米国東海岸の高次医療機関であるJohns Hopkins Health Systemの関連病院で行われたものであり、重症免疫不全者の中には当院ではあまり見られない、HIV/AIDS患者や固形臓器移植患者が含まれている可能性がある
- 😊 一方で重症免疫不全患者の割合は全体の11.7-11.8%程度でありそれほど多いわけはなかったため、外挿は可能であると判断する
- 😊 介入としても比較的簡易であり、侵襲もなく、コストもかからない

外的妥当性

- ☺ 当院の救急外来で採取された血液培養陽性例でのMRSAの比率は約1%であり、本研究よりかなり少ないが、この事実はアウトカムをよい方向に動かすと予想されるため、外的妥当性は高いと考える
- ☺ 当院のBSIの起因菌のグラム陰性菌とグラム陽性菌の割合は似ているため、その点においても外的妥当性は高い

菌名	報告数 (%)
グラム陰性菌	227 (66.0)
Enterobacter cloacae complex	12 (3.5)
Escherichia coli	134 (39.0)
Klebsiella pneumoniae	22 (6.4)
Pseudomonas aeruginosa	5 (1.5)
グラム陽性菌	117 (34.0)
Enterococcus faecalis	8 (2.3)
Enterococcus faecium	2 (0.6)
MSSA	18 (5.2)
MRSA	5 (1.4)
Streptococcus agalactiae	8 (2.3)

当院の2021年の救急外来で採取された血液培養陽性例の主要な起炎菌

Organism	No. (%)
Gram-negative organisms	3658 (66.3)
Acinetobacter baumannii complex	104 (1.9)
Citrobacter freundii	142 (2.6)
Enterobacter cloacae complex	368 (6.7)
Escherichia coli	1148 (20.8)
Klebsiella aerogenes	148 (2.7)
Klebsiella oxytoca	172 (3.1)
Klebsiella pneumoniae	764 (13.9)
Proteus mirabilis	128 (2.3)
Pseudomonas aeruginosa	380 (6.9)
Serratia marcescens	168 (3.0)
Stenotrophomonas maltophilia	136 (2.5)
Gram-positive organisms	2476 (44.9)
Enterococcus faecalis	424 (7.7)
Enterococcus faecium	261 (4.7)
Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus	715 (13.0)
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	524 (9.5)
Streptococcus anginosus	96 (1.7)
Streptococcus pneumoniae	160 (2.9)
Streptococcus agalactiae	164 (3.0)
Streptococcus pyogenes	132 (2.4)

本研究での主要な起炎菌

個人的な結論

- 本研究ではIPTWで交絡因子を調節しており、また統計学的・臨床的有意差をもってβラクタム系抗菌薬の先行投与が死亡率に改善していることを示唆している
- 介入としても侵襲は少なく容易であるため、MRSAの関与をそこまで疑わない場合はβラクタム系抗菌薬の先行投与がいいのではないかと考える
- ただ本研究は後ろ向き観察研究であり、未測定・未知の交絡因子のリスクはあるため最終的な結論はRCTを待ちたい

個人的な結論

- MRSAのBSIでもβラクタム系抗菌薬の先行投与で予後が変わらないという結果はβエラーの可能性もある
- 過去にMRSAが検出されている患者でのポート感染や皮膚軟部組織感染症などMRSAの関与が強く疑われる場合、βラクタム系抗菌薬の先行投与で問題ないかはまだこの研究結果からは断定できない

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP 1-4の見直し

症例への適応

- 本症例ではのちに血液培養から肺炎球菌が検出され、肺炎球菌による細菌性肺炎と診断した
- 本症例ではピペラシリン・タゾバクタムがバンコマイシンより先に投与されていた
- 感受性判明後抗菌薬をペニシリンに変更し、入院5日目に昇圧剤を終了することができた

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP1-4の見直し

- STEP1** PICOを用いて疑問を形式化した
- STEP2** EBM resourcesのピラミッドに沿って情報収集した
- STEP3** 形式通りに批判的吟味を行った
- STEP4** MRSAの関与が強く疑われない場合はβラクタム系抗菌薬を先に投与するのが望ましいと考えた

まとめ

血流感染症が予想される患者では、 β ラクタム系抗菌薬をバンコマイシンの前に投与するという比較的簡単な行為で7日間死亡率が低下する可能性が示唆された