

グラム陰性桿菌菌血症に対する フォローアップ血液培養は必要か？

施設名：米国 Mount Sinai Beth Israel 病院

作成者：三高 隼人

監修者：山田 悠史（埼玉医科大学 総合診療内科）

分野：感染症

テーマ：診断検査

症例①

- 80歳代の男性が尿路感染症による敗血症性ショックでICUに入院した。ピペラシリン・タゾバクタムが経験的に開始された。
- 尿路結石による閉塞性腎孟腎炎が原因であり、緊急で経皮的腎瘻増設術が行われた。入院時に採取された血液培養からは、ESBL産生E. coliが検出された。抗菌薬はメロペネムに変更された。
- 指導医「陰性化を確認するために血液培養をフォローアップしましょう。」
- 48時間後に再検された血液培養は陰性であった。男性はショックを離脱し、ICUを退室した。



症例②

- 65歳のとくに既往歴のない女性が急性腎盂腎炎で一般病棟に入院した。ERで腹部CTが撮影されていたが、結石や水腎症はなかった。セフトリアキソンが経験的に開始された。
- 入院2日目：女性はすでに解熱しており、嘔気もなく食事も取れているが、入院時の血液培養から感受性良好のE. coliが検出された。
- 指導医「陰性化を確認するために血液培養をフォローアップしましょう。」
- 再検された血液培養は陰性であった。抗菌薬投与期間は、再検された血液培養の採取日から起算して7日間とされた。



- ・「症例①はなんかわかるが、症例②ではフォローアップ血液培養は必要なのか？」
- ・「そもそもグラム陰性桿菌の菌血症で血液培養フォローアップなんて少なくともルーチンではなかったはずでは？！」
- ・「…でも、確かにどんな患者には不要でどんな患者には必要か、文献的根拠は知らないなあ。」



指導医のコメントに困惑する
研修医のイラスト

Clinical Question

1. グラム陰性桿菌 (Gram-Negative Bacilli: GNB) 菌血症に対して陰性化を確認するためのフォローアップ血液培養 (Follow-Up Blood Culture: FUBC) はルーチンに必要か？
2. GNB菌血症に対するFUBCの陽性率はどの程度か？
3. GNB菌血症が持続菌血症になりうるリスク因子は何か？

フォローアップ血液培養が 推奨される微生物

- 黄色ブドウ球菌菌血症

Clin Infect Dis 2011;52(3):e18-55.

- カンジダ血症

Clin Infect Dis 2016; 62(4):e1–e50.

これらの菌は、フォローアップ血液培養で血液培養陰性化を証明することが診療ガイドラインで推奨されている。

GNB菌血症に対するFUBC

- GNB菌血症に対するFUBCについて記載した診療ガイドラインはなく、FUBCを行うかどうかは、臨床医の判断に大きく委ねられている。
- ルーチンのFUBCはリソースの無駄遣い（血液培養の偽陽性、追加検査、抗菌薬投与期間の延長、在院日数の延長など）につながる可能性が指摘されている*。
- どのような時にFUBCを取るべきかについてのエビデンスは不足している。

*Clin Infect Dis. 2017;65(11):1776-9., Cleve Clin J Med. 2019;86(2):89-92.

UpToDate®における記載

- “Gram-negative bacillary bacteremia in adults”という項目にFUBCについて短く章立てされているが、以下に和訳・引用した記載には**引用文献がない！**

フォローアップ血液培養 – 適切な抗菌薬治療を開始した後に臨床的に改善した患者については、菌血症の陰性化を証明するための血液培養の再検は不要かもしれない。持続菌血症は、とりわけ感染巣がコントロールされている場合は、グラム陰性菌では稀である。血液培養の再検は、抗菌薬治療にも関わらず解熱していないか状態が悪い患者か、ソースコントロールができていない患者で考慮されうる。

- ことほど左様に、GNB菌血症に対するFUBCの文献的記載は乏しい。

過去の研究にみる GNB菌血症に対するFUBCの実施率

- ・ 診療ガイドラインがないため、施設毎にpractice variationが大きいことが過去の単施設後方視研究の比較から伺える。
- ・ 後ろ向き観察研究でのFUBC実施率は以下のようであった。
32% (Clin Microbiol Infect. 2004;10(7):624-7.)
39% (BMC Infect Dis. 2016;16:286.)
77% (Clin Infect Dis. 2017;65(11):1776-9.)
81% (BMC Infect Dis. 2013;13:365.)
92% (Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(4):695-702.)
- ・ ※FUBC提出率の高い施設だからこそこのような後ろ向き研究が開始された可能性があるため、これが各国の実態であるとは言えない。

GNB菌血症に対する FUBCの陽性率は低い

- 500例の菌血症症例のうち、FUBCを受けた383 例 (77%) について、FUBCの陽性率を調べた単施設後ろ向き研究。
- GPC菌血症に比較して、**GNB菌血症のFUBC陽性率は低く、6%しかなかった（※）。** 17回のFUBCを行って1回陽性となる計算である。

Clin Infect Dis. 2017;65(11):1776-9.

※24時間以内に再検された血液培養は陽性でもカウントしていない。
IDSAのMRSA菌血症診療ガイドラインでは、2-4日後のFUBCを推奨。

	No. of FUBC	No. of Positive FUBC	FUBCの陽性率
GPC菌血症	206	43	21%
GNB菌血症	140	8	6%

GNB菌血症における 持続菌血症のリスク因子

- GNB菌血症のほとんどは一過性であり、抗菌薬治療開始後すぐに血液培養は陰性化すると考えられている。
- GNB菌血症が持続菌血症となるリスク因子はいまだに確立されていない。
- いくつかの後ろ向き研究が存在しており、以下に紹介する。しかし、それらの結果は一貫していない。



Sending repeat cultures: is there a role in the management of bacteremic episodes? (SCRIBE study)

J. Brad Wiggers¹, Wei Xiong² and Nick Daneman^{1,3,4,5*}

- 持続菌血症のリスク因子を解析した単施設後ろ向きコホート研究
- 菌血症1801症例のうち、701名(38.9 %)の患者で血液培養が再検された。そのうち118症例（17%）が持続菌血症であった。
- コホート内症例対照研究からは、**Endovascular infection*** (adjusted OR, 7.7; 95 % CI, 2.3-25.5)と**黄色ブドウ球菌菌血症**(aOR, 4.5; 95 % CI, 1.9-10.7)などが持続菌血症の独立したリスク因子であった。
*感染性心内膜炎、感染性大動脈瘤、血管内グラフト感染、化膿性血栓性靜脈炎など
- この研究はFUBC症例の2/3をGPCが占めているため、Endovascular infectionがGNBでの持続菌血症のリスクかどうかは解釈が難しい。

Follow-up blood cultures add little value in the management of bacteremic urinary tract infections

HyeJin Shi^{1,2} • Cheol-In Kang¹ • Sun Young Cho¹ • Kyungmin Huh¹ • Doo Ryeon Chung¹ • Kyong Ran Peck¹

- 菌血症を伴った**尿路感染症**を対象にした後ろ向き単施設研究。
- 菌血症を伴った尿路感染症患者333名のうち、306名にFUBCが行われた。そのうち55名（18%）がFUBC陽性であった。
- 多変量解析では、悪性腫瘍、ICU入院、CRP > 16 (mg/dL)、解熱までの時間 ≥ 48 hr がFUBC陽性と有意に関連していた。

Can a routine follow-up blood culture be justified in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia? a retrospective case-control study

Chang Kyung Kang¹, Eu Suk Kim^{1,2*}, Kyoung-Ho Song^{1,2}, Hong Bin Kim^{1,2}, Taek Soo Kim², Nak-Hyun Kim¹, Chung-Jong Kim^{1,2}, Pyoeng Gyun Choe¹, Ji-Hwan Bang¹, Wan Beom Park¹, Kyoung Un Park², Sang Won Park¹, Nam-Joong Kim¹, Eui-Chong Kim¹ and Myoung-don Oh¹

- **Klebsiella pneumoniae**菌血症における持続菌血症のリスク因子を検討した、2施設での症例対照研究。
- **Klebsiella pneumoniae**菌血症1068症例のうち、862例 (80.7%) でFUBCが行われ、うち62例 (7.2%) が持続菌血症であった。
- 持続菌血症の独立したリスク因子は、腹腔内感染症、Charlson's comorbidity weighted index scoreの高さ、固体臓器移植、治療反応の悪さ、であった。

経験的にGNB菌血症に対して FUBCが検討される状況

- Endovascular infection（感染性心内膜炎、感染性大動脈瘤、血管内グラフト感染、化膿性血栓性静脈炎など）
- 多剤耐性グラム陰性桿菌
- 発熱性好中球減少症
- 治療に反応していない／感染巣コントロールができていない
- 中心静脈カテーテル関連血流感染症
- 感染源が不明な菌血症

Take Home Message

- ・ グラム陰性桿菌菌血症に対するフォローアップ血液培養について記載している診療ガイドラインは存在せず、参考となる文献もいまだに少ないため、どのような症例で行うべきかは、臨床医の判断に委ねられている部分が大きい。
- ・ ただ、GNB菌血症が持続菌血症であることは黄色ブドウ球菌菌血症に比較すると稀であり、FUBCの陽性率は低い。
- ・ ルーチンにFUBCを行う価値は低く、症例は選択されるべきだが、グラム陰性桿菌菌血症が持続菌血症となるリスク因子はよくわかっていない。
- ・ 経験的には、Endovascular infection*、中心静脈カテーテル関連血流感染症、多剤耐性グラム陰性桿菌、ソースコントロールができていない症例、治療反応が悪い症例などでフォローアップ血液培養が行われる。

*感染性心内膜炎、感染性大動脈瘤、血管内グラフト感染、化膿性血栓性靜脈炎など