

氏名	篠原 潤
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1335 号
学位授与の日付	2023年9月21日
学位論文題名	Association of Repeated Blood Cultures With Mortality in Adult Patients With Gram-Negative Bacilli Bacteremia:A Systematic Review and Meta-analysis 「グラム陰性桿菌菌血症の成人患者におけるフォローアップ血液培養と死亡率の関連性：系統的レビューとメタアナリシス」 Open Forum Infectious Diseases. 2022;9:ofac568
指導教授	岩田 充 永
論文審査委員	主査 教授 土井 洋 平 副査 教授 坪井 直 毅 教授 安岡 秀 剛

論文内容の要旨

【緒言】

グラム陰性桿菌(GNB)菌血症患者における初回陽性培養後のフォローアップ血液培養(FUBC)の実施の是非については議論がある。我々は、GNB菌血症におけるFUBCの実施と臨床的転帰との関連について包括的に検討した。

【方法】

GNB菌血症の成人患者におけるFUBCと死亡率の関連を評価した臨床研究を対象として、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trialsにおいて、その創設から2022年4月29日まで文献検索を行った。Inclusion criteria を満たした論文をRisk of Bias in Non-randomised Studies of Interventionsツールを用いて評価した。系統的レビューとメタアナリシスを行った。主要アウトカムは死亡率とし、副次的アウトカムは治療および入院期間、FUBCと直接関連する有害事象とした。

【結果】

9件の後ろ向き観察研究がInclusion criteria を満たした。合計でGNB菌血症の入院患者7,778人を評価した。9件の研究すべてが臨床的に異質であり、バイアスリスクも深刻であった。共変量で調整した効果推定値のランダム効果メタアナリシスでは、FUBCの実施はより低い死亡率と有意に関連していることがわかった(平均ハザード比:0.54、95%信頼区間:0.42-0.69、予測区間:0.23-1.24、I²=0%)。治療期間はFUBCを施行された患者の方が施行されなかった患者よりも長い傾向があった(範囲:8-15日対6-13日、中央値差:2-5日)。入院期間もFUBCを施行された患者の方が施行されなかった患者よりも長い傾向があった(範囲:7-24日対4-11日、中央値差:2-14日)。治療および入院期間については必要なデータが入手できなかったため、メタアナリシスは実施していない。FUBCに関連する有害事象は報告されていなかった。

【考察】

我々のメタアナリシスでは、FUBC実施は平均で43%低い死亡率と関連することが示唆された。FUBC実施が低い死亡率に関連すると考えられる理由は複数ある。第一に、FUBCで初回の血液培養と異なる細菌が検出された場合、抗菌薬を適切なものに変更し、予後が改善された可能性がある。第二に、FUBCが陽性であった場合、制御が必要な感染巣を探索し、もし感染巣がある場合は積極的な制御(膿瘍のドレナージなど)につながり、予後を改善した可能性がある。第三に、交絡因子を十分に調整できていなかった可能性がある。副次的アウトカムである治療および入院期間に関しては、FUBCを施行された患者は施行されていない患者に比べ、いずれも長い傾向があった。これには2つの理由が考えられる。第一に、FUBCの結果を待つ間、治療や入院が、時には不必要に継続された可能性がある。第二に、FUBCの結果で汚染菌が確認された場合でも、治療が行われた可能性がある。しかし、上記のいずれの仮説も、裏付けするための十分なデータを得ることはできなかった。

この研究には限界がある。すべてが観察研究であり、臨床現場から得られたデータは深刻なバイアスリスクがあった。いくつかの交絡因子は調整できたが、調整困難であった交絡因子によるバイアス(特に参加者の選択、介入からの逸脱、欠損データに起因するバイアス)の影響は甚大であると考えられた。

我々の研究結果は、元となる研究のバイアスリスクがいずれも深刻であることから、ベッドサイドに適用できる明確な臨床指針ではなく、今後の研究デザインの指針として見るべきものである。

【結論】

FUBCはGNB菌血症入院患者におけるより低い死亡率、より長い治療および入院期間と関連することが、バイアスリスクの高い後ろ向き観察研究から得られたデータで示された。

論文審査結果の要旨

血液培養の普及により菌血症の診断は大きく向上したが、菌血症の診断後に血液培養を再検(FUBC)することの臨床的意義は、特にグラム陰性菌(GNB)菌血症では明確となっていない。そこで本研究では、GNB菌血症と診断された成人患者におけるFUBCの実施と死亡率を含む患者関連臨床転帰の関連についての既存臨床研究のメタ解析を実施した。本メタ解析には、後ろ向き観察研究9件、入院患者7778名が組み入れられた。その結果、共変量調整後の効果推定値のランダム効果メタ解析において主要アウトカムであるFUBCの実施と死亡率が有意に関連していることが明らかとなった(平均ハザード比:0.54、95%信頼区間:0.42-0.69)。日常臨床に直結したクリニカルクエスチョンを、バイアスリスクの評価を含め慎重に解析、報告した本研究は、感染症学分野で高い評価を受ける学術誌に掲載されたことから明らかなように、臨床的意義が高いものである。発表後の質疑では、観察されたFUBCと患者死亡率の相関の原因やバイアスの可能性、例えば菌血症発症後にFUBCが採取可能であった患者はその時点で既に生命予後が上回っていた可能性などについて活発な議論が行われた。候補者は本研究に含まれた論文の詳細な内容についても正確に把握しており、背景知識、質疑への的確な応答から、十分な学識が確認された。以上より、学位授与に十分値するものと評価された。