

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月18日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19294

研究課題名(和文) 食事摂取量と寒気の程度を用いた菌血症診断予測指標の確立

研究課題名(英文) Predicting bacteremia using food consumption and shaking chill

研究代表者

小松 孝行 (Komatsu, Takayuki)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：70621928

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：2013年4月から2014年8月にかけて血液培養を施行し、化学療法や消化管疾患などにより食欲不振があるもの、あるいは明らかな汚染菌が検出された症例を除いた入院患者1847名に対して、血液培養施行前の食事摂取量と悪寒戦慄の有無を評価した。食事摂取量が不良(80%未満摂取)であれば真の菌血症である感度は93.7%(95%信頼区間:89.4-97.9%)であり、食事摂取量が正常(80%以上摂取)であれば陰性尤度比0.18(0.17-0.19)で真の菌血症を除外した。一方、悪寒戦慄を認めれば真の菌血症である特異度は95.1%(90.7-99.4%)、陽性尤度比は4.78(4.56-5.00)であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の最大の特徴は、重篤な感染症の病態である菌血症の有無を検査をすることなく、自身で確認できる「食事摂取量」や「寒気」により予測できることを証明した点である。特に「食事が摂れていれば元気である」という社会通念を学術的に証明したことは意義深いと考える。なお本研究は看護師観察により確認したが、もともと自覚症状としての項目でもあり、次点は患者自身での確認でも同等の効果を得ることを目標としているが、本研究テーマは医療経済学的にも抗菌薬適正使用による薬剤耐性菌対策の観点においても、適切な感染症診療を医療従事者だけでなく国民全員で取り組むことが可能であることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：The hospitalized patients who were underwent blood cultures between April 2013 and August 2014 were enrolled. The patients with anorexia-inducing conditions such as gastrointestinal disease, with receiving chemotherapy, or with contaminated BCs were excluded. In 1847 patients, we assessed the patients' oral food intake based on the meal immediately prior to the blood culture. We also concurrently evaluated for a history of shaking chills. The presence of poor food consumption, defined as oral food intake < 80%, had a sensitivity of 93.7% (95% confidence interval [CI], 89.4%-97.9%) for true bacteremia, and the absence of poor food consumption, defined as oral food intake > 80%, had a negative likelihood ratio (LR) of 0.18 (95% CI, 0.17-0.19) for excluding true bacteremia, respectively. Conversely, the presence of the shaking chills had a specificity of 95.1% (95% CI, 90.7%-99.4%) and a positive LR of 4.78 (95% CI, 4.56-5.00) for true bacteremia.

研究分野：救急医学

キーワード：菌血症 食事摂取量 悪寒戦慄 診断予測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 菌血症と血液培養検査

感染症診療における世界基準である SSCG (Surviving Sepsis Campaign Guideline)において (本科研費課題研究立案時は SSCG2012 で、現在は 2016)、重症感染症である「敗血症」を疑った段階で可能な限り早期に血液培養検査を施行し広域抗菌薬を投与することが容認・推奨されているが、重症感染症である「敗血症」には細菌感染症以外の感染症が含まれており、それらは厳密には広域抗菌薬の投与は不要である。

一方、細菌感染症の中には本来無菌環境下である血液中に細菌が存在する「菌血症」という状況があり、原則的に抗菌薬の投与を要する。

「菌血症」は細菌感染症において重症の範疇となるが、本来重症感染症である敗血症の診断基準を満たさない

「菌血症」も存在する(図1)。この「菌血症」の確定診断のためには血液培養検査が必須である。しかし現在血液培養施行に関する明確なガイドラインはなく、施行の判断は医師により様々であるのが現状である。

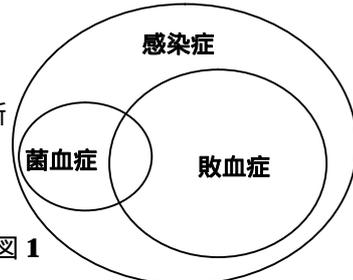


図1

(2) 血液培養検査の問題点

血液培養検査の陽性率は4-7%であり、本来血液培養検査が不要な患者に対して施行されている症例の存在が予想される。また、培養結果の35-50%が汚染菌による偽陽性と考えられており (Stand CL, et al JAMA 1993)、不要な検査・抗菌薬治療によって約1.5倍の医療費が費やされ、1.64倍の在院日数延長を来し耐性菌の発生リスクもある。菌血症を予測し適切な血液培養検査を施行するための基準が必要であった。

(3) 菌血症の予測因子

菌血症予測因子に関するレビューでは (Coburn B et al, JAMA 2012)、過去35の論文報告の中で、最も菌血症予測に有用であった項目は「寒気の程度」であった (Tokuda Y et al, Am J Med 2005)。同論文では悪寒・戦慄を認めた患者が菌血症である特異度は90.3%であると結論づけているが、感度は45.0%にとどまっている。また全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome: 以下SIRS) の診断基準2項目を満たさなければ菌血症ではないとする指標 (Jones GR et al, QJM 1996)や、複数項目からなる菌血症予測ルール (Shapiro NI et al, J Emerg Med 2008) はそれぞれ感度96%、97%と高い水準で菌血症を除外し得るものの(表1)、診察・検査所見を含む必要性があり、問診のみで菌血症を除外できる簡便な指標は、過去には存在しなかった。

表1

著者名	感度	特異度	陽性尤度比	陰性尤度比	問診のみで可
Tokuda Y et al	45.0%	90.3%	4.65	0.61	
Jones GR et al	96%	47%	1.8	0.09	×
Shapiro NI et al	97%	29%	1.3	0.08	×
Komatsu T et al	92.0%	45.1%	1.68	0.18	

(4) 食事摂取量と菌血症

これまで日常診療においては「食事摂取可能=全身状態は悪くない」という慣例的な臨床判断がされることが多いものの、同命題に関する確固たるエビデンスは存在しなかった。食欲は視床下部でニューロペプチドYや副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンなどにより調節されている。これらの分泌は通常グレリン (Nakazato M et al, Nature 2001) やレプチン (Campfield LA et al, Science 1995) で調節されているが、感染症などの病的状況下ではTNF やIL-1などにより食欲は抑制される (Matsuki T et al, Exp Med 2003)。そこで我々は、順天堂大学医学部附属練馬病院で2005年から2009年までに血液培養検査を施行された1179症例に対し食事摂取量と菌血症との関連に関して後方視的観察研究を行った (Komatsu T et al, J Hosp Med 2012)。食事は看護師の記録に基づき50%以下、50-80%、80%以上摂取の三段階に分類したところ、食事摂取量が不良(80%未満)であれば真の菌血症である感度は92.0%であり、食事摂取量が正常(80%以上摂取)であれば陰性尤度比0.18で真の菌血症を除外し、食事摂取量が問診のみで菌血症の除外を判断できる有用な予測因子であることが判明した(表)。本論文はNEJM journal watchで引用され (NEJM journal watch February 15, 2013) その有用性に関して一定の評価を得ることが出来たが、本研究の問題点として1) 後ろ向き研究、2) 単施設での試験であったことなどが挙げられ、本科研費課題研究立案に至った。

2. 研究の目的

前述したように「悪寒・戦慄」と「食事摂取量」はそれぞれ高い特異度と感度を持つ菌血症予

測因子であることから、本科研費課題研究では両者を組み合わせることで、問診のみで利用できる簡便な菌血症予測フローチャートの作成を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

2013年4月から2014年8月までに東京都内3病院の血液培養検査を施行した2792名(年齢:68.9±17.1歳, 男性55.3%)の入院患者を対象とした。血液培養検査施行の判断は各医師に委ねた。なお、消化器疾患による食欲不振がある症例、悪性疾患に対する化学療法によって食欲不振が誘発されている症例、および血液培養検査陽性ではあるが、汚染菌と判断される症例に関しては研究対象から除外した。

(2) 評価項目

食事摂取量の測定

食事摂取量は血液培養を採取した直前の食事摂取量を看護師の直接観察により評価し、観察結果を3群(50%未満, 50%以上80%未満, 80%以上)に分類し集計し、更に80%以上摂取できた場合を「食事摂取良好群」、80%未満の摂取であった場合を「食事摂取不良群」と定義した。なお、本邦では食事摂取量の確認は看護業務として日常診療内で行われているが、我々は観察者間バイアスの確認のために2人の看護師間で評価結果に対する検定を行った

悪寒・戦慄

前述の報告(Tokuda Y et al, Am J Med 2005)を参考に寒気の程度を4群(寒気なし, 軽度: 上着により改善する程度, 中等度: 毛布により改善する程度, 悪寒・戦慄: 毛布を使用しても改善しない)に分類し集計し、更に悪寒・戦慄の有無によって2群に分類した。

その他の評価項目

上記の項目に加えて血液培養検査採取直前ないし採取時の年齢(70歳未満か否か)、性別、抗菌薬投与下にあるかどうか、およびSIRS診断基準に該当する項目を参考に腋窩温(36未満ないし38以上か否か)、心拍数(90bpm以上か否か)、収縮期血圧、呼吸数(20回/分以上か否か)、白血球数($4.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満ないし $12.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上か否か)、C反応性蛋白(以下CRP)(10mg/dL以上か否か)に関して集計した。

(3) 統計学的解析

各評価項目に対して連続変数に関しては平均および標準偏差(以下SD)を算出し対応のないt検定を、カテゴリー変数は²検定を用いて単変量解析を行った。食事摂取量と悪寒・戦慄に関しては上記の分類に従って、菌血症予測に対する感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比を算出した。更に単変量解析で有意差があり、かつ主成分分析によって関連性の高いと判断された各項目に対して多重ロジスティック回帰分析を行い、菌血症予測におけるオッズ比を算出した。また菌血症予測におけるフローチャート化のために再帰分割分析(recursive partitioning analysis:以下RPA)を行った。なお全ての統計学的解析はSPSS[®]ver.16.0(SPSS Inc. Chicago, IL)およびJMP[®]ver.8.0.2(SAS Institute, Cary, NC)を用い、両側検定で有意水準は $p < 0.05$ とした。

4. 研究成果

(1) 患者背景に関する単変量解析結果

2792名のうち除外基準を満たした患者を除く1847名の中で真の菌血症患者は221名であった。患者背景に関する単変量解析結果は表2(Komatsu T et al, J Hosp Med 2017より引用して改変)の通りであった。なお、食事摂取量の観察者間精度のために測定した検定は3病院でそれぞれ0.83(95%信頼区間[CI]:0.63-0.88)、0.90(95%CI:0.80-0.99)、0.80(95%CI:0.67-0.99)であり、高い信頼性をもつ測定結果であった。

食事摂取量と菌血症予測

看護師による直接観察で確認された食事摂取不良群における真の菌血症である感度は93.7%(95%CI:89.4-97.9%)であり、食事摂取良好であれば陰性尤度比0.18(95%CI:0.17-0.19)で真の菌血症を除外した。

寒気の程度と菌血症予測

一方、悪寒戦慄を認めれば真の菌血症である特異度は95.1%(95%CI:90.7-99.4%)、陽性尤度比は4.78(95%CI:4.56-5.00)であった。

(2) 菌血症予測因子における多重ロジスティック回帰分析

菌血症を除外する項目としての食事摂取量を除き、表2で算出された菌血症を予測する項目かつ主成分分析において関連性の高かった項目に関して多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、菌血症を予測するオッズ比[Odds ratio: 以下OR(95%CI, p値)]は、男性:1.4(1.0-1.9, p=0.036)、心拍数>90bpm:1.5(1.1-2.1, p=0.021)、体温(36未満ないし38以上):1.8(1.3-2.6, p<0.01)、収縮期血圧<90mmHg:3.1(1.6-5.7, p<0.01)、白血球数(4.0×10³/μL未満ないし12.0×10³/μL以上):1.6(1.2-2.3, p=0.003)、CRP>10mg/dL:2.2(1.6-3.1, p<0.01)、悪寒・戦慄:5.6(3.6-8.6, p<0.01)であり、過去の報告(通り悪寒・戦慄が菌血症を予測する最も有用な項目であることが再確認された。

表2

		菌血症群 n=221	非菌血症群 n=1626	P値
年齢(歳)		71.5 ± 14.9	68.1 ± 17.7	<0.01
女性[人(%)]		113 (51.1)	734 (45.1)	0.14
バイタルサイン	体温(°C)	38.4 ± 1.2	37.9 ± 1.0	<0.01
	心拍数(bpm)	102 ± 19.5	92.7 ± 19.3	<0.01
	収縮期血圧(mmHg)	126.8 ± 28.5	127.9 ± 24.4	0.55
	呼吸数(回/分)	22.4 ± 6.5	20.7 ± 6.2	<0.01
血液検査	白血球数(×10 ³ /μL)	12.1 ± 8.5	10.3 ± 1.4	0.06
	CRP(mg/dL)	11.6 ± 9.6	7.3 ± 6.9	<0.01
抗菌薬投与[人(%)]		37 (16.6)	452 (27.8)	<0.01
寒気の程度[人(%)]	寒気なし	136 (61.5)	1378 (84.7)	<0.01
	軽度	25 (11.2)	123 (7.6)	0.054
	中等度	8 (3.6)	45 (2.8)	0.48
	悪寒・戦慄	52 (23.5)	80 (4.9)	<0.01
食事摂取量[人(%)]	50%未満	174 (78.0)	790 (48.6)	<0.01
	50%以上 80%未満	22 (14.8)	273 (16.8)	0.49
	80%以上	14 (6.3)	563 (34.9)	<0.01

(3) 菌血症予測ルールの開発

以上の結果より「食事摂取量」と「悪寒・戦慄の有無」が菌血症の除外と診断において有用な項目であることが明らかとなったが、我々はRPAを用いることで、本研究対象患者の中で、食事摂取量が8割以上保たれており、かつ悪寒・戦慄を認めなければ97.6%(539/552)が菌血症でないことを明らかとした。なお13名の菌血症患者に関しては、カテーテル関連血流感染が4名、尿路感染症(尿路結石性などの尿路閉塞を伴う)が4名、椎体椎間板炎が2名、感染性心内膜炎が1名、絨毛膜羊膜炎が1名、および感染巣不明であった症例が1名であった。また食事摂取量が8割未満で、かつ悪寒・戦慄を認めた場合には47.7%(51/107)が菌血症であることも明らかとした。

今後の課題として、本ルールは看護師の直接観察を要する入院患者を対象としていたことから、外来患者への応用に関して、2019年4月より新たな臨床試験(UMIN000036354)を開始している。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

Komatsu T, Takahashi E, Mishima K, Toyoda T, Saitoh F, Yasuda A, Matsuoka J, Sugita M, Branch J, Aoki M, Tierney L Jr, Inoue K. A simple algorithm for predicting bacteremia using food consumption and shaking chills: A prospective observational study. J Hosp Med. 2017; 12: 510-5. (DOI:10.12788/jhm.2764)

[学会発表](計2件)

高橋恵利香, 三島健太郎, 小松孝行, 斉藤文洋, 豊田丈夫, 杉田学, 井上健司: 血液培養検査施行時の菌血症予測 ~ 食事摂取量と悪寒戦慄に着目して ~ (第112回日本内科学会総会・講演会)

Takayuki Komatsu, Erika Takahashi, Kentaro Mishima, Takao Toyoda, Fumihiro Saitoh, Manabu Sugita, Joel Branch, Kenji Inoue: The diagnostic efficacy for combination of nurse-assessed food consumptions and shaking chills in predicting bacteremia at the time of blood culture. (Annual Meeting of Infectious Disease Society of America. 2015)

6 . 研究組織

〔研究協力者〕

研究協力者氏名：杉田 学

ローマ字氏名：SUGITA, manabu

研究協力者氏名：井上 健司

ローマ字氏名：INOUE, kenji

研究協力者氏名：高橋 恵利香

ローマ字氏名：TAKAHASHI, erika

研究協力者氏名：三島 健太郎

ローマ字氏名：MISHIMA, kentaro

研究協力者氏名：豊田 丈夫

ローマ字氏名：TOYODA, takeo

研究協力者氏名：斎藤 文洋

ローマ字氏名：SAITOH, fumihiro

研究協力者氏名：青木 眞

ローマ字氏名：AOKI, makoto

研究協力者氏名：安田 朱里

ローマ字氏名：YASUDA, akari

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。