

課題名

一般感染症における各種培養検体取得、菌検出割合、
菌種同定後の抗微生物薬de-escalationと使用期間の現況に関するデータベース研究

研究代表者所属: 国立病院機構本部

研究代表者名: 山名 隼人

Version 1.0 2020年1月10日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者(実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等)に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。



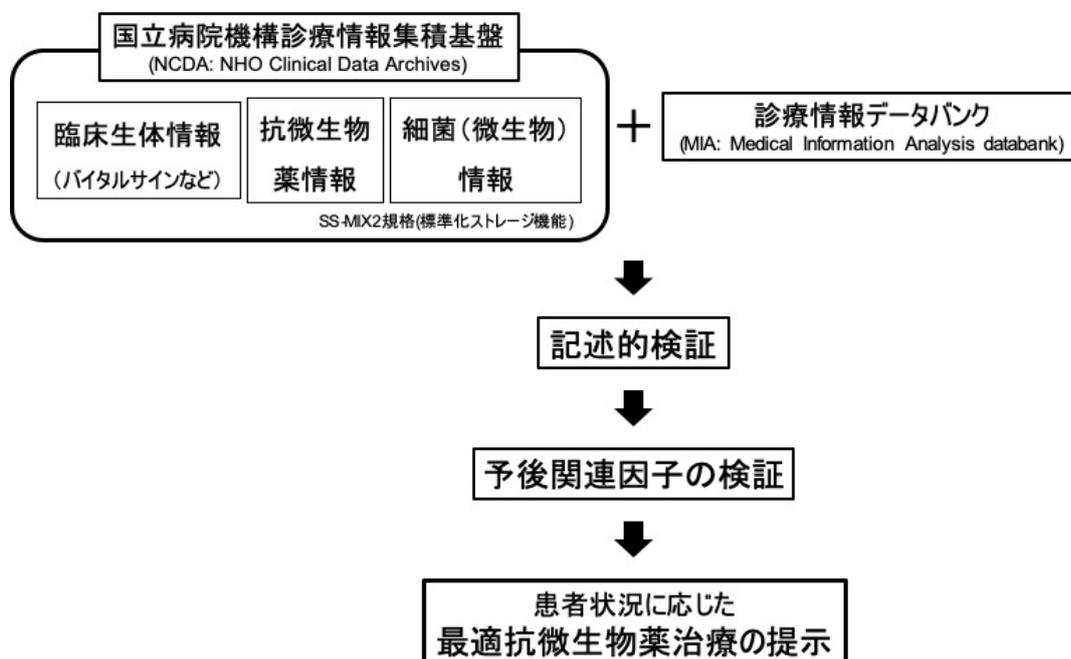
National Hospital Organization

改訂履歴

Version 1.0 2020年1月10日 中央倫理審査委員会 承認

1. 概要

1.1. シェーマ



1.2. 目的

一般感染症(肺炎・尿路感染症・腹腔内感染症・敗血症)における各種培養検体取得状況、菌検出割合、菌種同定後の抗微生物薬de-escalationと使用期間の現況を記述し、予後との関連因子を検証し、培養検体に絡めた抗微生物薬の適切な使用法を提言することである。

1.3. 評価項目

目的	評価項目
主要 <ul style="list-style-type: none"> ● 一般感染症における各種培養検体取得、菌検出割合、菌種同定後の抗微生物薬de-escalationと使用期間の現況の記述 	<ul style="list-style-type: none"> ● 疾患ごとの感染巣培養、血液培養、疾患特異的抗原などの検体取得状況 ● 取得数を分母とする菌体検出割合 (Miller & Jones の分類、Geckler分類など痰の性状も含めた検出割合) ● 疾患ごとの検出病原微生物・耐性菌分布 ● 疾患ごとの実際に使用されているエンピリカルな(初期)抗微生物薬の種類 ● 菌種同定後の抗微生物薬種de-escalation割合 ● 菌種同定後の抗微生物薬使用期間

	<ul style="list-style-type: none"> ● 菌種ごとの抗微生物薬使用期間 ● 長期の耐性菌検出割合（～90日）
副次的 <ul style="list-style-type: none"> ● 血液培養検体取得セット数とアウトカムの関連 ● 感染巣培養検体取得有無とアウトカムの関連 ● 感染巣培養検体と血液培養検体取得組み合わせとアウトカムの関連 ● 抗微生物薬de-escalation有無とアウトカムの関連 ● 深層学習法を使用した最適な抗微生物薬選択に関する予測モデルの開発 	<ul style="list-style-type: none"> ● 在院死亡率 ● 30日死亡率 ● 入院日数 ● 治療関連費用

1.4. 対象

主な選択基準: 国立病院機構に所属しNCDAを運用する医療機関に2016年4月～2019年3月の間に一般感染症(肺炎・尿路感染症・腹腔内感染症・敗血症)として入院した患者。

主な除外基準: 20歳未満の患者

1.5. 目標症例数

30,000例

1.6. 研究期間

総研究期間: 国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会(以下「中央倫理審査委員会」とする。)承認後から2022年3月31日まで

1.7. 研究デザイン

観察研究

1.8. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構本部 山名 隼人

住所: 東京都目黒区東が丘 2-5-21

TEL: 03-5712-5133

2. スケジュール

手順	承認後～ 2020. 3	2020. 3～ 2020. 5	2020. 5～ 2020. 7	2020. 7～ 2020. 8	2020. 8～
情報公開	○				

データセット作成		○			
データクリーニング			○		
解析				○	
結果のまとめ等					○

3. 緒言

3.1. 目的

本研究の目的は、一般感染症(肺炎・尿路感染症・腹腔内感染症・敗血症)における各種培養検体取得状況、菌検出割合、菌種同定後の抗微生物薬de-escalationと使用期間の現況を記述し、予後との関連因子を検証し、培養検体に絡めた抗微生物薬の適切な使用法を提言することである。

3.2. 背景

3.2.1. 対象に関する背景

抗微生物薬は現代の医療において重要な役割を果たしており、感染症の治癒、患者の予後改善に大きく寄与してきた。その一方で、抗微生物薬には、その使用に伴う有害事象や副作用が存在することから、抗微生物薬を適切な場面で適切に使用することが求められている。感染症を発症した患者が適切な抗微生物薬治療を受けているか否かを専門的に監視・管理し、臨床医へ支援を行う仕組みや、その指針(抗菌薬適正使用支援プログラム:Antimicrobial Stewardship Program: ASP)を病院は整備しなくてはならないが、欧米各国と比べ日本の対応は遅れている。また、薬剤耐性菌とそれに伴う感染症の増加も世界的に大きな課題の一つであり、各種感染症の分野で抗微生物薬のde-escalationの重要性が強調されている。適切な感染症治療において、起因菌を同定しつつ、エンピリカルな抗微生物薬を使用し、菌種同定後は狭域抗微生物薬に切り替えるプラクティスが各種ガイドラインで推奨されているが、実際にこれら推奨を臨床医が遵守しているかは不明である。

3.2.2. 先行研究

感染巣培養検体取得状況は、市中感染で約4割、医療施設関連感染で5割しか取得していない¹。各種ガイドラインでde-escalationの重要性を述べてはいるが根拠となるエビデンスに乏しい。肺炎の分野では、英国胸部学会の市中肺炎ガイドライン(2009)は de-escalation を推奨しているがエビデンスの確実性はDであり²、IDSA / ATS のガイドライン(2007)では推奨にもかかわらずエビデンスレベルは呈示されていない³。一方医療施設関連感染肺炎においては日本の成人肺炎診療ガイドライン2017では観察研究10編のメタアナリシスの結果、de-escalation 治療のほうが入院中死亡リスクが低

い傾向を示したが、研究間の異質性が強く弱い推奨(エビデンスの確実性はC)となっている⁴。また腹腔内感染症の分野では、de-escalation施行割合は23-58%であり、臨床アウトカムを変化させなかったと報告されている⁶。受傷敗血症・敗血症性ショックを呈するICU患者においては、死亡率は変わらなかったがICU滞在期間延長と関連したと報告されている⁵。

3.3. 本研究の意義

特殊ではない一般的な感染症について、臨床医の日常的なプラクティスが明らかになることにより、世界のガイドラインや推奨の遵守あるいは乖離割合が判明し、それらガイドラインや推奨の遵守がアウトカムとどのように関連するか判明する。それにより本邦における臨床医の一般的なプラクティスの改善・抗微生物薬の適性使用・耐性菌の予防に貢献できる。

4. 評価項目

目的	評価項目
<p>主要</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 一般感染症における各種培養検体取得、菌検出割合、菌種同定後の抗微生物薬de-escalationと使用期間の現況の記述 	<ul style="list-style-type: none"> ● 疾患ごとの感染巣培養、血液培養、疾患特異的抗原などの検体取得状況 ● 取得数を分母とする菌体検出割合 (Miller & Jones の分類、Geckler分類など痰の性状も含めた検出割合) ● 疾患ごとの検出病原微生物・耐性菌分布 ● 疾患ごとの実際に使用されているエンピリカルな(初期)抗微生物薬種類 ● 菌種同定後の抗微生物薬種de-escalation割合 ● 菌種同定後の抗微生物薬使用期間 ● 菌種ごとの抗微生物薬使用期間 ● 長期の耐性菌検出割合(～90日)
<p>副次的</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 血液培養検体取得セット数とアウトカムの関連 ● 感染巣培養検体取得有無とアウトカムの関連 ● 感染巣培養検体と血液培養検体取得組み合わせとアウトカムの関連 ● 抗微生物薬de-escalation有無とアウトカムの関連 ● 深層学習法を使用した最適な抗微生物薬選択に関する予測モデルの開発 	<ul style="list-style-type: none"> ● 在院死亡率 ● 30日死亡率 ● 入院日数 ● 治療関連費用

5. 研究デザイン

5.1. デザイン概要

観察研究

5.2. 目標登録症例数

30,000例

5.3. 研究期間

総研究機関: 中央倫理審査委員会承認後から2022年3月31日まで

5.4. デザインの科学的根拠

本研究は、通常診療のレジストリでは取得し得ない日々のバイタルサイン、薬剤使用状況、検体取得状況、菌種、菌体の感受性などのデータを取得するため既存のデータを用いた観察研究が適当である。

6. 対象

6.1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

- (1) 国立病院機構に所属しNCDAを運用する医療機関に2016年4月～2019年3月の間入院した患者
- (2) DPCデータ様式1またはレセプトの病名に別表1に挙げるICD10コードがある患者

6.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

- (1) 入院時の年齢が20歳未満の患者
- (2) 来院時心肺停止患者
- (3) 外傷患者
- (4) 妊娠中の患者

除外基準設定の根拠:

- (1) 感染症・集中治療領域において、成人年齢をいくつにするかは様々な研究があるが、20歳以上であれば治療方法・薬剤の投与量が変わらないと考えられるため、この年齢を満たさない場合は除外とした。
- (2) 来院時心肺停止患者の予後は短期長期ともに著明に不良であり、生存退院できる可能性も極めて低いため。
- (3) 疾病のほかに予後を規定する損傷機序が存在するため。
- (4) 使用可能薬剤が限られるため。

7. 中止基準

7.1. 試験の中止

該当なし

7.2. 追跡不能

該当なし

8. 評価

8.1. 有効性の評価

下記項目をデータベースより抽出する。

- (1) MIAから抽出する情報:

DPCデータ:様式1(患者基本情報)、EFファイル(処置の実施、薬剤処方、入院料)、Hファイル(看護必要度)など

レセプトデータ:傷病病名、診療行為、薬剤処方、入院料など

- (2) NCDAから抽出する情報:

入院中の検査値データ、バイタルサイン、細菌検査データ、菌体データ、薬剤使用歴、食事データなど

- (3) 国立病院機構が所有する情報:

病床数、職員数(医師、看護師)、アンチバイオグラム情報など

8.2安全性の評価

本研究は観察研究であり、介入はしないため、通常の診療内で通常に起こりうる有害事象の記載となり、安全性評価について実施は予定していない。

9. 統計

9.1. 症例数設計

症例数設計は行わないが、データベース登録各施設に、肺炎200症例/年、腹腔内感染症100症例/年、尿路感染症50症例/年(敗血症はこれらに含まれる)存在すると仮定し、参加年数の違いから約30施設からデータを抽出可能とすると、30施設x3年間x350症例=31,500となる。そこから約30,000症例を目標と設定した。

9.2. 解析対象集団

主要評価項目の解析対象集団、副次評価項目の解析対象集団は登録症例全例とする。

9.3. 統計解析

連続変数は平均と標準偏差もしくは中央値と4分位値で表現する。カテゴリカル変数は数と%で表現する。それぞれの変数分布により、連続変数はT検定、Mann-Whitney U検定を、カテゴリカル変数は χ^2 検定を行う。

記述分析に関しては、数値・グラフ・トレンドをオリジナルスコアと、年齢・重症度など複数カテゴリーに(サブグループ)分けて記述する。

欠測データに関しては多重代入法などを行う。患者の重症度を揃えるために、傾向スコア法などを使用する。傾向スコアの算出はロジスティック回帰モデルを使用し、効果の指標は各アウトカムに最もふさわしい指標を使用し、95%信頼区間を算出する。検定を用いる場合の有意水準は両側5%とする。また、機械学習の手法(random forest, neural network, support vector machineなど)により、モデルの構築を行う。施設間の違いが存在することが考えられるので、施設間の違いも調整する。

9.4. 解析時期

該当なし

10. 試験管理

10.1. 規制要件と倫理

本試験では研究計画書および以下のものに従って実施する:

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報の保護に関する法律
- ・独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、中央倫理審査委員会での承認後、各実施医療機関の院長の許可を必要とする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

- ・年に1回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、中央倫理審査委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。
- ・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて試験を遂行する。

10.2. 資金および利益相反

本研究は、平成29年度科学研究費補助金(研究種目名:基盤研究(B)、課題名:DPCデータと検査値の統合データベースを用いた医療サービスの有効性と質の評価、研究代表者:康永秀生 研究分担者:堀口裕正により実施される。

本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

10.3. 説明と同意

本研究は既存試料・情報を用いて実施し、人体から取得された試料は用いない。研究対象者等からインフォームド・コンセントは受けないが、倫理指針「第12の1(2)イ(ウ)」に則り、利用目的を含む本研究についての情報を研究対象者等に公開し、研究が実施されることについて研究対象者が拒否できる機会を保障する。

10.4. 研究対象者データの保護

研究の実施並びに種々のデータの収集及び取り扱いにおいては、国立病院機構診療情報データベース利活用規程に従うとともに、患者情報の機密保持に充分留意する。

本研究で用いるデータは、研究対象医療機関に2016年4月～2019年3月の間に入院し、一般感染症患者のデータであり、個人情報等を取り扱う。倫理指針「第15の2(1)」及び国立病院機構診療情報データベース利活用規程に則り、保有する個人情報等について、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、下記の措置を講じる。

MIAおよびNCDAデータは研究対象医療機関で収集され、本部情報システム統括部データベース企画課に提出されている。本部情報システム統括部データベース企画課の管理下においてデータが保管されるサーバーを国立病院機構本部2階のセキュリティルームに設置し、セキュリティルーム内でシステム開発専門職が抽出・集計されたデータに対して匿名化を行い、解析用IDを生成する。

研究者は本部内の分析室において、解析用IDを用いて研究を行う。対応表はセキュリティー室内に保管する。

保有する個人情報に関する事項の公表等については、倫理指針「第12の1(2)イ」、「第16の1(1)」及び国立病院機構診療情報データベース利活用規程第6条第3項に則り、個人情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を研究対象者等に公開する。

10.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは国立病院機構に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究代表者施設(研究代表者)の事前承諾が必要である。

10.6. 試験データの提供

該当なし

10.7. データの品質保証

10.7.1. データ管理

該当なし

10.7.2. モニタリング

該当なし

10.7.3. 監査

該当なし

10.7.4. 記録の保存

収集された情報等は研究代表者施設にて、研究終了後5年間以上保管する。記録を破棄する場合には機密保持に充分留意する。

10.8. 試験の早期中止

該当なし

10.9. 研究対象者に対する補償

10.9.1. 健康被害に対する補償

該当なし

10.9.2. 研究対象者の負担

該当なし

10.9.3. 相談窓口

該当なし

10.10. ゲノム研究

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とならない。

10.11. 実施体制

10.11.1. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部

研究員 山名 隼人

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL: 03-5712-5133 FAX:03-5712-5134 Email:yamana-ky@umin.ac.jp

業務: 研究全体を統括する。

共同研究者

独立行政法人国立病院機構水戸医療センター

救急医療部医長・副救命救急センター長 土谷 飛鳥

国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部

部長 伏見 清秀

副部長 堀口 裕正

東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学

教授 康永 秀生

東京大学大学院医学系研究科ヘルスサービスリサーチ講座

特任准教授 城 大祐

独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 救急科

救急部長 安田 貢

独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 救急科

医員 堤 悠介

10.11.2. 研究運営委員会

該当なし

10.11.3. プロトコル作成委員会

該当なし

10.11.4. 研究事務局

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部

〒東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL:03-5712-5133 FAX:03-5712-5134

業務:本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

10.11.5. 統計解析

研究代表者

業務:本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

10.11.6. データセンター

該当なし

10.11.7. 中央検査機関

該当なし

10.11.8. 中央判定機関

該当なし

10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者

該当なし

10.11.10. 個人情報管理者

堀口 裕正

業務:本研究に係る情報の管理を担当する。

11. 文献

1. Tsuchiya A, Yasunaga H, Tsutsumi Y, Kawahara T, Matsui H, Fushimi K. Nationwide observational study of mortality from complicated intra-abdominal infections and the role of bacterial cultures. *Br J Surg*. 2019;106(5):606-615. doi:___

2. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64:iii1-55.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27-72.
4. 成人肺炎診療ガイドライン2017
5. Montravers P, Augustin P, Grall N, et al. Characteristics and outcomes of anti-infective de-escalation during health care-associated intra-abdominal infections. *Crit Care*. 2016;20:83. doi:10.1186/s13054-016-1267-8
6. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(1):32-40. doi:10.1007/s00134-013-3077-7

12. 付録

12.1. 略語・用語

DPC: Diagnosis Procedure Combination

MIA: Medical Information Analysis

NCDA: National Hospital Organization Clinical Data Archives

12.2. 標準治療・ガイドライン

該当なし

13. 別添

別表1

ICD10コード	病名
K25\$	胃潰瘍
K26\$	十二指腸潰瘍
K35\$	虫垂の疾患
K55\$	腸の血行障害

K56\$	麻痺性イレウス及び腸閉塞ヘルニアを伴わないもの
K57\$	腸の憩室性疾患
K63\$	腸のその他の疾患
K65\$	腹膜炎
K80\$-K83\$	胆のう<嚢>炎, 胆管炎
K85\$	急性膵炎
A15\$-A19\$	結核
J13\$-J18\$, J69\$	肺炎
B35-B49	真菌症
N30\$, N39\$	尿路感染症
A39\$-A41\$, T8 1\$	敗血症