

課題名

カルバペネム耐性菌又は感受性菌が検出された 患者における医療コスト及び転帰の比較

研究代表者所属: 国立病院機構本部

研究代表者名: 井上 紀彦

Version 0.2

2020 年 7 月 29 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 0.1

2020 年 06 月 17 日 中央倫理審査委員会 初回提出

Version 0.2

2020 年 07 月 29 日 中央倫理審査委員会 継続審議用提出

目次

内容

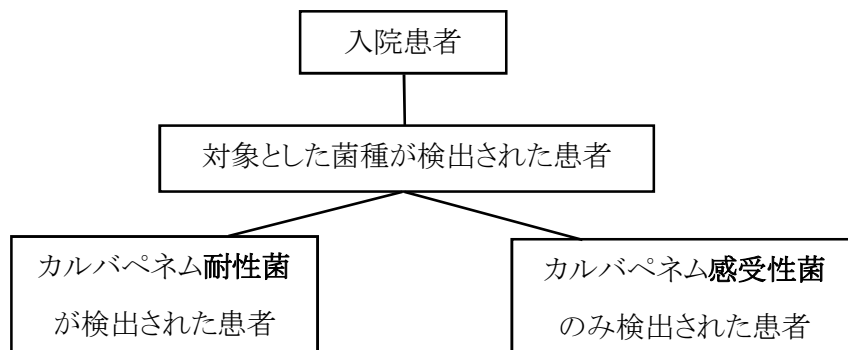
1. 概要	1
2. スケジュール	3
3. 緒言	4
3.1. 目的	4
3.2. 背景	4
3.2.1. 対象に関する背景	5
3.2.2. 先行研究	5
3.3. 本研究の意義	5
4. 評価項目	5
5. 研究デザイン	6
5.1. デザイン概要	6
5.2. 目標登録症例数	6
5.3. 研究期間	6
5.4. デザインの科学的根拠	6
6. 対象	6
6.1. 選択基準	6
6.2. 除外基準	7
7. 中止基準	7
7.1. 試験の中止	7
7.2. 追跡不能	7
8. 評価	7
9. 統計	8
9.1. 症例数設計	8
9.2. 解析対象集団	8
9.3. 統計解析	8
9.4. 解析時期	8
10. 試験管理	8
10.1. 規制要件と倫理	8

10.2. 資金および利益相反	9
10.3. 説明と同意	9
10.4. 研究対象者データの保護	9
10.5. 公表に関する取決め	10
10.6. 試験データの提供	10
10.7. データの品質保証	10
10.7.1. データ管理	10
10.7.2. モニタリング	10
10.7.3. 監査	10
10.7.4. 記録の保存	10
10.8. 試験の早期中止	11
10.9. 研究対象者に対する補償	11
10.9.1. 健康被害に対する補償	11
10.9.2. 研究対象者の負担	11
10.9.3. 相談窓口	11
10.10. ゲノム研究	11
10.10.1. 遺伝情報の開示に関する考え方	11
10.10.2. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制	11
10.10.3. 偶発的所見の取扱い	11
10.11. 実施体制	12
10.11.1. 研究代表者	12
10.11.2. 研究運営委員会	12
10.11.3. プロトコル作成委員会	12
10.11.4. 研究事務局	12
10.11.5. 統計解析	12
10.11.6. データセンター	12
10.11.7. 中央検査機関	13
10.11.8. 中央判定機関	13
10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者	13
10.11.10. 個人情報管理者	13
11. 文献	13
12. 付録	14

12.1. 略語・用語	14
12.2. 標準治療・ガイドライン	14
13. 別添	15

1. 概要

1.1. シェーマ



1.2. 目的

カルバペネム耐性菌又はカルバペネム感受性菌が検出された入院患者を対象として、その背景因子や医療費、医療資源投入量、退院時転帰の差異などを比較する。

我が国におけるカルバペネム耐性菌の分離頻度は0.7%程度であるが、カルバペネム耐性菌はカルバペネムのみならず広範な抗菌薬に対して耐性を有する事があるため、抗菌薬の選択肢が極めて狭められ、治療に難渋する事も多い。本研究は、国立病院機構の診療情報データベースを活用した観察研究としてカルバペネム耐性菌に対する診療の現状を明らかにして、抗菌薬適正使用の一助とする。

1.3. 評価項目

目的	評価項目
主要 ● カルバペネム耐性菌又は感受性菌の検出された患者における治療、診療行為の比較を行う。	● 医療費
副次的 ● カルバペネム耐性菌又は感受性菌の検出された患者における治療、診療行為の比較を行う。	● 医療資源投入量 ● 退院時転帰（死亡、軽快退院等）

1.4. 対象

2016 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日までの NCDA（国立病院機構診療情報集積基盤; NHO Clinical Data Archives）と MIA（診療データバンク; Medical Information Analysis Databank）の診療データから、下記の基準を全て満たす患者を本研究に組み入れる。

選択基準

- (1) 1 回の入院エピソード中に対象菌種(13.別添を参照)が検出された患者
- (2) 3 日間以上の入院患者(検査入院の症例を除外するため。入院の原因疾患は問わない)
- (3) 抗菌薬が初回の菌検査後+1 日以上投与されている患者
- (4) 年齢が 15 歳以上である患者

除外基準

産科に入院している患者

1.5. 目標症例数

13.別添に記載の菌種を対象とした予備集計の結果により、10,000 症例程度が見込まれる。

1.6. 研究期間

国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会承認をもって研究を開始し、2023 年 3 月 31 日までとする。

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 診療情報分析部 井上 紀彦

住所: 東京都目黒区東が丘 2-5-21

TEL: 03-5712-5313

2. スケジュール

	承認後～ 2020. 7	2020. 7～ 2020. 9	2020. 9～ 2020. 12	2020. 12～ 2021. 3	2021. 4～
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

本研究では、カルバペネム耐性菌又はカルバペネム感受性菌が分離検出された患者集団を対象として、診療における医療費及び医療資源投入量、患者の退院時転帰の比較を行う。

3.2. 背景

3.2.1. 対象に関する背景

細菌の抗菌薬に対する耐性獲得は自然選択や遺伝子上の突然変異等様々な要因により発生するが、抗菌薬の不適切な使用もこれらを促進する重要な原因の一つである。過去数十年に渡り、世界的に不適切な処方、不十分な感染管理、ヒト以外への抗菌薬投与などによって耐性菌獲得が促進され、耐性菌 (AMR: antimicrobial resistance) が増加してきた。一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、全世界的な大きな課題となっている。耐性菌における死亡者数は世界で年間 70 万人との報告があり¹、このまま対策を講じない場合、2050 年には世界での耐性菌感染症による死亡者数は年間 1000 万人に達すると推定されている¹。また、AMR による経済的損失は膨大な金額になると推定されている^{2,3}。AMR に対する危機感から、各国において地域・国レベルにおける優先度の高い社会課題として、AMR 対策を取り上げている。

本研究が対象とするカルバペネム耐性菌も現在世界的に課題となっている。カルバペネム耐性の仕組みには幾つかのタイプがあるが、大きくは 2 つに分かれる。一つは、何らかの β -ラクタマーゼの産生量の増加と外膜蛋白 (ポーリン) の変化によるもの、もう一つは、何らかのカルバペネム分解酵素 (カルバペネマーゼ) の産生が原因となる。こうした機構を通じてカルバペネム耐性を獲得した細菌の分類として、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE: carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae)がある。カルバペネマーゼ産生を行う CRE は、カルバペネム系抗菌薬のみならず、ペニシリンやセフェム系抗菌薬にも耐性を示す。さらにカルバペネマーゼ産生能を持つ場合、他の抗菌薬に対する耐性遺伝子を保有している割合も高いとされており、ニューキノロン系、アミノグリコシド系抗菌薬にも耐性を示す場合がある。こうした背景から、CRE が感染症の起炎菌であると治療困難に陥りやすく、敗血症に至った場合は約 50%が死亡するという報告もある。

本邦においては、従来のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA:Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE:vancomycin-resistant enterococci) といった薬剤耐性グラム陽性球菌が報告義務のある耐性菌であった。しかし、海外での CRE の発生増加や、本邦の医療機関でのアウトブレイク発生等を受け、2014 年に感染症法施行規則(省令)が改正されて CRE の全数報告が義務づけられるようになった。厚生労働省院内感染症対策サーベイランス事業(JANIS)の 2018 年 1 月～12 月の検査部門における入院検体では、CRE の分離率は検体提出患者数の内の 0.3%、カルバペネム耐性緑膿菌は 0.7%であった⁴。これらカルバペネム耐性菌は日本での分離頻度自体は低いが、感染症の原因になっている場合に治療選択肢が非常に狭められ、治療に難渋する事が多い。しかしこの分離頻度の少なさゆえに、カルバペネム耐性菌の感染患者集団における基本的な患者背景や診療行為の分布、医療費や医療資源投入量、退院時転帰などに関して、本邦における報告は限定的である。

3.2.2. 先行研究

本研究を実施するにあたり、先行して実施した研究はない。なお、関連した報告等には 11. 文献にリストを記載した。

3.3. 本研究の意義

カルバペネム耐性菌の出現頻度が一般に低いため、国立病院機構の診療データベースを利用して多施設の症例を集めることで、カルバペネム耐性菌診療の現状を十分な統計検出力のもと、調べる事が可能となる。また、カルバペネム耐性菌と感受性菌の診療における医療費や医療資源投入量、入院患者転帰等と、それらアウトカムに影響を与えている因子を特定することで、今後の抗菌薬適正使用の一助になると考えられる。

4. 評価項目

目的	評価項目
主要 ● カルバペネム耐性菌又は感受性菌の検出された患者における治療、診療行為の比較を行う。	主要 ● 医療費
副次的 ● カルバペネム耐性菌又は感受性菌の検出された患者における治療、診療行為の比較を行う。	副次的 ● 医療資源投入量 ● 退院時転帰(死亡、軽快退院等)

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

feasibility 集計の結果およそ 10,000 症例が見込まれる。

5.3. 研究期間

中央倫理審査委員会承認後～2023 年 3 月 31 日まで

5.4. デザインの科学的根拠

出現頻度の低い耐性菌の症例を効率よく収集できるため、診療情報データベースを利用する観察研究とした。

6. 対象

6.1. 選択基準

2016 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日までの NCDA（国立病院機構診療情報集積基盤; NHO Clinical Data Archives）と MIA（診療データバンク; Medical Information Analysis Databank）の診療データから、下記の基準を全て満たす患者を本研究に組み入れる。

- (1) 1 回の入院エピソードにおいて対象菌種(13.別添を参照)が検出された患者

(2) 3 日間以上の入院患者

- ・ 検査入院の症例を除外するため。入院の原因疾患は問わない。

(3) 抗菌薬が初回の菌検査後+1 日以上投与されている患者。

- ・ 検査結果に菌が検出された記録があったとしても、感染症発症とは関係ないコロナイゼーションやコンタミネーションの場合を除外するため。

(4) 年齢が 15 歳以上である患者

6.2. 除外基準

以下に該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

(1) 産科に入院している患者

- ・ 産科の入院患者には比較予定の項目が入力されていないものがあるため。

7. 中止基準

7.1. 試験の中止

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者のデータ利用を中止する。

- ・ 試験全体が中止された。
- ・ 研究対象の患者から情報利用の撤回の申し出があった。

研究対象者は自らの求めによりいつでも情報利用の撤回することができる。また、情報管理上の問題等が発生した場合には、研究責任者または研究分担者の判断にて、いつでも研究を終了させることができる。

7.2. 追跡不能

該当なし。

8. 評価

NCDA と MIA データベースから、下記項目等を抽出して統計解析に用いる。

性別、年齢、身長、体重、BMI、感染症名、Charlson Comorbidity Score、病名、併存症、白血球数、CRP、体温、分離された菌の件数、分離された菌の検体、カルバペネム感受性・耐性の有無、画像検査、易感染性要因（化学療法、ステロイド治療、放射線療法、免疫抑制剤、中心静脈栄養、カテーテル挿入等）、入院日、退院日、入院期間、手

術の有無、集中治療等管理料の有無、ADL（入院時・退院時）、病院のグループ番号、病院の病床規模、診療科、人工呼吸器使用の有無、死亡、抗菌薬等

9. 統計

9.1. 症例数設計

13.別添に記載の菌種を対象とした予備集計の結果により、10,000 症例程度が見込まれる。

9.2. 解析対象集団

カルバペネム耐性菌が検出された患者をケース群、カルバペネム感受性菌が検出された患者をコントロール群とする。

9.3. 統計解析

評価項目について各投与群の分布を算出する。連続値で観測される因子は要約統計量(例数、平均、標準偏差、最小値、中央値、最大値)を算出し、カテゴリ変数として観測される因子は各カテゴリの頻度と及び割合を算出する。検定は、連続データには t-検定、名義尺度データには Fisher's exact test をそれぞれ用いる。また、多変量解析として線形回帰分析やロジスティック回帰分析などを用いて解析を行う。検定の有意水準は P 値 <0.05 とする。

9.4. 解析時期

本研究では中間解析は予定していない。

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

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、また研究が終了・中止した際には、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

本研究は塩野義製薬株式会社からの資金提供を受けて実施する。

本研究において、記載すべき他の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、侵襲及び介入を伴わず、人体から取得された試料を用いない研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究実施についての情報は国立病院機構のホームページに掲載する事で研究対象者に情報公開を行い、研究対象者の研究への組み入れを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

被験者のID 氏名、生年月日等の個人情報を診療情報より収集するが、国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析室及び本部セキュリティールーム内のコンピュータで適切に管理し、機構本部の外には持ち出さない。分析をする場所については国立病院機構本部の規程に従う。その他原資料の取り扱い、及び人権の確保についても十分配慮し、当該研究以外の利用は行わないこととする。ただし、当該研究に関連する研究であり、倫理審査委員会で承認を受けた場合は指針に則り利用することができるものとする。

また、研究成果を学会・論文等で発表する場合は被験者の個人情報を一切含まないものとする。なお、今回の研究では、あらかじめセキュリティールーム内で匿名加工処理したデータ（電子媒体）を分析に用いる。

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期間内及び研究終了後1年以内に公表する予定である。本研究に用いられた匿名加工処理したデータ(電子媒体)は国立病院機構及び共同研究者に帰属する。なお、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、研究代表者及び共同研究者の事前承諾が必要である。

10.6. 試験データの提供

予め登録された研究計画の内容が公開されているデータベースに研究内容を登録することが出来る。データベースの登録は、中央倫理審査委員会承認後に行うこと。当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新しなければならない、また、

研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録しなければならない。研究内容の一部を、個人情報や知的財産の保護等の観点から非公開とする場合は、その内容と理由を記載する。

本試験終了後、得られた試料・情報を外部に提供する場合は、新たに試料・情報を利用する研究計画書等の該当する倫理審査委員会承認を得る。

10.7. データの品質保証

10.7.1. データ管理

被験者の ID 氏名、生年月日等の個人情報を診療情報より収集するが、国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析室及び本部セキュリティールーム内のコンピュータで適切に管理し、機構本部の外には持ち出さない。また、今回の研究では、あらかじめセキュリティールーム内で匿名加工処理したデータ(電子媒体)を分析に用いる。

10.7.2. モニタリング

本研究は、「侵襲を伴う研究であって介入を行うもの」に該当しないため、モニタリング及び監査は実施しない。

10.7.3. 監査

本研究は、「侵襲を伴う研究であって介入を行うもの」に該当しないため、モニタリング及び監査は実施しない。

10.7.4. 記録の保存

研究責任者は研究等の実施に係わる必須文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存する。本研究のために抽出した情報は、国立機構本部内で研究期間の範囲で保存する。なお、記録を破棄する場合には、国立機構本部の規程に従い、機密事項に充分留意する。記録を破棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

10.8. 試験の早期中止

研究代表者は中央倫理審査委員会などによる勧告があった場合を含み、研究対象者全体でのリスクと利益のバランスが許容しがたい場合、研究を中止することがある。また研究計画書、規制要件に対する不遵守、実施手順の問題、あるいは管理上の理由による研究の中止することができる。

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

本研究は介入を伴わない観察研究であり、通常の保険診療下で行った診療情報を収集する研究であるため補償は行わない。

10.9.2. 研究対象者の負担

本研究は保険診療下で実施した診療情報を収集するため、被験者がこの研究に参加することで新たに費用が発生することはない。

10.9.3. 相談窓口

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、連絡先を公示文書に明記して、国立病院機構のホームページへ掲載する。

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。

10.10.1. 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究は遺伝情報を取り扱わないため該当せず。

10.10.2. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

本研究は遺伝情報を取り扱わないため該当せず。

10.10.3. 偶発的所見の取扱い

この研究の実施によって、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はないため、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む)の取扱いは該当しない。

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 診療情報分析部 井上 紀彦

〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-21

TEL: 03-5712-5313 E-mail: noricom.tmd@gmail.com

業務: 研究の総括、研究の企画立案、実施計画書作成、研究の運営、研究デザイン、データ入手、データマネジメント、解析計画策定、解析方法の妥当性レビュー、解析・結果の解釈、学会発表、論文執筆、論文レビュー

共同研究者

塩野義製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部 福永 孝

塩野義製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部 惟高 裕一

大阪市北区芝田 1 丁目 1 番 4 号 阪急ターミナルビル 12 階

TEL:06-6485-5201

業務:研究の企画立案、実施計画書作成、研究の運営、解析方法の妥当性レビュー、結果のレビュー、学会発表、論文レビュー

10.11.2. 研究運営委員会

該当せず。

10.11.3. プロトコル作成アドバイザー

独立行政法人国立病院機構 東京病院 呼吸器内科 永井 英明

東京都清瀬市竹丘 3 丁目 1-1

TEL:042-491-2111

業務:感染症専門医の立場から実施計画書作成への助言、解析計画策定、解析方法の妥当性レビュー、解析・結果の解釈、学会発表、論文執筆、論文レビュー

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 沼田 正子

〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-21

TEL: 03-5712-5133 E-mail: numata.masako.gt@mail.hosp.go.jp

業務:研究運営委員会の指示に基づき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

独立行政法人 国立病院機構本部 診療情報分析部 今井 志乃ぶ

〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-21

TEL: 03-5712-5313 E-mail: ishinobu@toyaku.ac.jp

業務:本研究における統計解析業務に対して責任をもつとともに研究の企画立案、実施計画書作成、研究の運営、研究デザイン、データ入手、データマネジメント、解析計画策定、解析方法の妥当性レビュー、解析・結果の解釈、学会発表、論文執筆、論文レビュー

10.11.6. データセンター

該当せず。

10.11.7. 中央検査機関

該当せず。

10.11.8. 中央判定機関

該当せず。

10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者

該当せず。

10.11.10. 個人情報管理者

独立行政法人 国立病院機構本部 情報システム統括部 データベース企画課 川島 直美

〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-21

TEL: 03-5712-3112 E-mail: kawashima.naomi.fq@mail.hosp.go.jp

業務:本研究に係る情報の管理を担当する。

11. 文献

1. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. May 2016.
https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
2. CDC. Antibiotic Threats in the United States. 2013.
<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
3. EU Commission. EU Action on Antimicrobial Resistance.
http://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en
4. 公開情報 2018 年 1 月～12 月 年報(全集計対象医療機関)院内感染対策サーベイランス
検査部門 【入院検体】
https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2018/3/1/ken_Open_Report_201800.pdf

12. 付録

12.1. 略語・用語

ADL 日常生活動作 (activities of daily living)

BMI body mass index

CRP C 反応性蛋白 (C-reactive protein)

12.2. 標準治療・ガイドライン

1. 国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター.

<http://amr.ncgm.go.jp/medics/2-8-1.html>

2. 厚生労働省. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020.

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>

13. 別添

本研究で対象とする菌種一覧

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Escherichia coli, pathogenic</i>
<i>Escherichia coli, enterohemorrhagic (EHEC)</i>
<i>Escherichia coli, enteroinvasive (EIEC)</i>
<i>Escherichia coli, enteropathogenic (EPEC)</i>
<i>Escherichia coli, enterotoxin-producing (ETEC)</i>
<i>Escherichia coli, enteroaggregative (EAEC)</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae subsp. Rhinoscleromatis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>