

血液培養検査を施行した外来患者における 血液培養陽性の関連因子に関するケースコントロール研究

-研究計画書-

本研究の実施体制

研究機関	獨協医科大学病院 総合診療科
研究責任者	廣澤孝信
研究分担者	志水太郎、原田侑典、花井翔悟、横瀬允史、勝倉真一、 大高由美、富山周作、鈴木有大、川村廉、坂本哲

獨協医科大学病院 総合診療科
2022年8月1日作成 第1.0版

1. 研究の背景と意義

感染症診療において、原因微生物の特定のために血液培養検査施行後に抗生剤投与が推奨されている⁽¹⁾。抗生剤投与後の血液培養検査では、陽性率が著しく低下する^(2,3)。一方で実際の臨床現場では様々な制約により、抗生剤投与が先行されていることも多い。本邦の抗生剤処方において、生体利用率の高い静脈注射による抗生剤投与よりも生体利用率は高くないものの投与しやすい経口の抗生剤が93%を占め⁽⁴⁾、諸外国と比較して独自の処方動向がある。実際に過去の研究でも1年間に当科において血液培養検査が施行された399例のうち45%にあたる178例が抗生剤の投与後に血液培養検査が施行されていた⁽⁵⁾。しかし、抗生剤処方の動向が異なる諸外国からの血液培養陽性の予測因子からは、抗生剤前投与があったかは考慮されていない⁽⁶⁾。

そこで、本研究では大学病院の総合診療科外来という発熱患者が初期治療後に紹介されてくることの多いセッティングにおいて、血液培養検査を施行された患者さんを対象に、血液培養陽性の関連因子について解析する後ろ向き観察を計画した。

2. 研究の目的

本研究では、獨協医科大学総合診療科において血液培養検査を施行された患者さんを対象に血液培養検査陽性群と陰性群における患者背景と臨床経過について明らかにすることを目的とする。

3. 研究対象者の選定方針

研究計画書に規定する選定方針の遵守は研究を実施する上で重要であり、研究の科学的観点および研究対象者の安全性確保の観点から、本基準を逸脱することは許容されない。

3-1. 選択基準

- ① 2016年4月1日から2022年3月31日までに獨協医科大学病院総合診療科外来において血液培養検査を施行された患者

3-2. 除外基準

- ① 他医療機関から転院し同日当院入院した患者
- ② 診療録に閲覧制限がある患者
- ③ 研究者が本研究の対象とすることを不適切と判断した患者
- ④ 研究参加に対し拒否の申出があった患者

4. 研究の種類と方法、研究期間および参加人数

4-1. 研究デザインおよび調査項目

【デザイン】

本研究は、ケースコントロール研究として、獨協医科大学病院総合診療科単独で行うものである。

【各調査項目】

本研究を目的として、通常診療における医療情報から下記の項目を調査する⁽⁶⁾。

- 血液培養検査施行年月日
- 血液培養検査施行場所（外来・救急）
- 年齢
- 性別
- 主訴、その期間
- 受診経緯：紹介なし、院内紹介、院外紹介（転院の有無含め）
- 1週間以内の以下の病歴
発熱、悪寒戦慄、嘔吐
- 既往症：心筋梗塞、うっ血性心不全、末梢血管疾患、脳血管障害、認知症、慢性肺疾患、膠原病、消化性潰瘍、軽度肝疾患、糖尿病、片麻痺、腎機能障害、糖尿病、固形癌、白血病、リンパ腫、肝機能障害、転移性固形癌、AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome)、血管内留置カテーテルの有無
- バイタルサイン：意識状態、血圧、脈拍数、体温、呼吸数、SpO2
- 血液培養検査施行前後の抗生剤の詳細
薬品名、投与経路、1回投与量、投与回数、投与開始日、投与最終日
内服であれば内服遵守
- 血液培養施行時もしくは直近の白血球数、好中球数およびCRP、血小板数、Cre、アルブミン
- 血液培養検査のセット数
- 血液培養検査の結果
- 入院の有無
- フォローの血液培養検査施行の有無
- 転帰
- 診断：紹介であれば抗菌薬前投与の根拠となった診断名、血液培養検査施行時の診断名、最終診断名
- 血液培養検査の適応：局所感染（下気道感染症、尿路性器感染症、腹腔内感

染症、中心静脈カテーテル関連感染症、皮膚軟部組織感染症、感染性心内膜炎)を疑うか、感染巣限定できない発熱、その他・不明

- 血液培養検査施行前の抗生剤のスペクトラムが適正だったか
- 血液検査培養検査結果が治療方針の変更に関与したか

4-2. データ入力および保管および廃棄の方法

エクセルで作成したデータシートに上記データ入力を行う。なお氏名、住所、獨協医科大学病院患者 ID など、個人を特定できる情報および上記以外の項目は入力しない。また、研究用の対象者識別番号は獨協医科大学病院患者 ID とは別の任意の専用番号(対象者識別コード)を入力する。なお、本エクセルデータはファイルにパスワードをかけて USB に保存し、獨協医科大学病院総合診療科の鍵のかかる引き出しの中で保管する。また研究終了後は、5年間の保存ののちに速やかにデータを削除、破棄する。

研究対象者の対象者識別コードリストは、本研究専用の紙媒体を作成し、獨協医科大学病院患者 ID と対象者識別コードのみを記載する。なお、本対象者識別コードリストは電子媒体への変換は行わず、総合診療科で厳重に管理する。

4-3. 解析方法

【解析方法】

血液培養陽性：陰性の比率が 1:9 程度と推定される⁽⁵⁾ことを考慮し、以下のような 3つの段階によって研究を行う。

1. 対象期間における血液培養検査が陽性例の解析を行う。
2. 血液培養検査陽性例に対して年齢と性別をマッチさせ、症例数が陽性：陰性の比率が 1:1 になるように血液培養検査が陰性例を抽出し血液培養陽性となる因子を解析する。
3. 特に抗生剤前投与のあった中で血液培養検査施行した症例については、抗生剤投与の詳細を含めた記述を行う。

対象患者を母数として、血液培養陽性の割合を算出する。血液培養検査陽性群と陰性群の患者背景について連続変数は中央値(25パーセントタイル、75パーセントタイル)、カテゴリー変数は割合を算出する。血液培養検査陽性群と陰性群の患者背景について連続変数は t 検定またはマン・ホイットニーの U 検定など、カテゴリー変数は χ^2 乗検定またはフィッシャーの正確検定などを用いて比較し、両群の差異を検出する。

主訴や最終診断などとの関連性を知るため、血液培養検査陽性の有無を従属変数としてロジスティック回帰分析などを用いる。

特に抗生剤投与下においても血液培養検査が陽性であった症例については、血液培養検査施行前の抗生剤投与の詳細を含めた記述を行う。

本研究ではなお、過去の研究において血液培養の偽陽性とされたコアグラゼ陰性ブドウ球菌、バシルス属、プロビオバクテリウム属、コリネバクテリウム属が1セットの血液培養のみから検出されたもの以外のものを本研究での真の血液培養陽性と定義する^(5, 7)。

4-4. 研究期間

研究期間は実施許可日から2024年12月31日とする。

4-5. 参加人数

選定方針を満たす患者を対象に、450例を目標に実施する。

【対象数の設定根拠】

2016年4月1日から2022年3月31日までに獨協医科大学病院総合診療科外来において血液培養検査を施行された患者を対象とする。血液培養検査の陽性率が年ごとに変化すると科学的妥当性の高い報告は存在しないが、季節による受診行動に影響が存在することは否定できないため、研究対象者の選定期間を6年間に設定することが妥当であると判断した。

獨協医科大学病院総合診療科において2018年に血液培養検査を施行された399例のうち陽性例は35例であった⁽⁵⁾。そのため今回の研究期間は6年間であるため、210例の陽性例があると推定された。1:1のケース・コントロール研究を行うため、陰性例も合わせると全体で420例と推定された。30例のマージンを見込み、目標症例数は450例とした。

5. 研究の科学的合理性の根拠

本研究を通じて、本邦独自の背景も加味した上で、血液培養検査が陽性になる患者群を明らかにすることで、血液培養検査を施行する科学的根拠になる可能性がある。また今後の診療において、早期に高次医療機関への紹介を考慮すべき発熱患者についての要因を喚起する一助となる可能性がある。

6. 研究計画の登録および研究結果の公表と開示

解析結果は、研究対象者に不利益が生じないよう、適切に特定の個人を識別することができないように加工されていることを確認し、医学関連の学会および学術誌等で公表する。研究参加者への研究結果の開示は行わないが、問い合わせがあった場合には論文発表後など公表後に結果の説明を行う。

また、患者からの求めに応じ、他の研究対象者等の個人情報等の保護および当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書および研究の方法に関する資料を入手又は閲覧することができる。

7. 倫理的事項

7-1. インフォームド・コンセントと研究拒否機会

本研究は、通常の診療において生成される診療情報を収集、特定の個人を識別することができないように加工して解析するものであり、本研究を目的とした介入や、新たに人体から取得された試料（血液、体液、組織、細胞、排泄物及びこれらから抽出したDNA等、人の体の一部であって研究に用いられるもの）の利用を行わない。研究対象者に対しては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年3月23日制定）」に基づき、必ずしもインフォームド・コンセントは必要としないが、当該研究についての情報を提供し、口頭等にて同意を得た場合には、診療情報としてその記録を残すこととする。

研究の実施に際し、試料・情報の利用を希望しない研究対象者等には、オプトアウトの機会を設ける。

具体的には「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い、情報公開文書にその旨を示すとともに、公開すべき事項を含むポスターを総合診療科のホームページに掲示し、情報の公開と拒否の機会を設ける。また研究対象者およびその関係者からの研究に対する相談に対しては、獨協医科大学病院総合診療科で電話または来院で応じる。

なお、研究対象者の何らかの理由により、研究計画書の閲覧希望、研究の拒否希望を述べることや決定することが出来ない場合、研究対象者の家族または研究対象者が認める者を代諾者として認めることとする。

7-2. 研究拒否後の対応および研究拒否による不利益

研究対象者が参加拒否を申し出た場合、研究対象者が不利益を受けることなく、いつでも研究参加を拒否することができる。

研究参加拒否の申出先および担当者は情報公開文書に記載の通りとする。研究対象者が参加拒否を申し出た場合、その旨をカルテの記録に残し、本研究に関する情報の

収集は行わない。また参加拒否の意思に従った措置を講じることを研究対象者に説明する。

なお、研究参加拒否の申出が、既に解析を開始又は結果公表等の後となり、当該措置を講じることが困難な場合には、研究対象者にその旨を十分説明しなければならず、当該措置を講じることが困難な場合について、情報公開文書に明示するものとする。

7-3. 個人情報の保護

「4-2 データ入力および保管および廃棄の方法」に記載した通り、本研究で収集する情報には個人が特定される情報は含まず、特定の個人を識別することができないよう加工を行った資料を用いる。また収集した情報は獨協医科大学病院総合診療科のインターネットに接続していないパソコンで保管し、研究終了後、5年間の保存のうちに速やかにデータを削除、破棄する。

さらに、研究対象者を識別する対応表は紙媒体とし、電子媒体への変換は行わず、総合診療科で厳重に管理する。

8. 研究対象者の利益および負担とリスク

8-1. 研究対象者の利益

研究対象者にとっての直接的な利益は無い。また本研究において抗生剤投与後でも血液培養検査施行することの有用性が明らかとなれば、発熱患者が検査を受ける際に利益や恩恵を与える可能性がある。

8-2. 研究対象者の負担とリスク、およびそれらを最小化する方策

本研究は通常診療の医療情報である既存情報を利用する。主に予測される研究対象者の負担とリスクは、個人情報の漏洩である。解析に用いられるデータは特定の個人を識別することができないよう加工され、個人を推定できないよう配慮し厳重に管理することで、個人情報の保護について対策を行う。

9. 研究対象者の費用負担および謝礼

本研究は通常診療の医療情報の調査に基づく観察研究であり、研究対象者の費用負担は発生しない。また、研究対象者への謝礼もない。

10. 研究対象者等からの相談等への対応

本研究に関する相談に関しては、情報公開文書に問い合わせ先を記載することによ

り対応する。

【相談窓口】

獨協医科大学病院 総合診療科

研究責任者 廣澤孝信

連絡先 0282-87-2498（平日：9時00分～17時00分）

11. 研究計画の変更

研究責任者は、本研究計画等の変更が生じた場合には、それらの可否についてあらかじめ臨床研究審査委員会での審議を経て、病院長からの通知を以って対応する。

12. 研究機関の長への報告内容およびその方法

研究責任者は、当該研究に関する安全性情報、変更事項、継続、終了等について病院長に報告する。このうち、審査を要する事項については、臨床研究審査委員会での審査を経て、病院長からの通知を以って対応する。

13. 研究資金及び利益相反

本研究に係わる研究資金は、獨協医科大学病院総合診療科の研究費で負担する。

本研究に関わる、団体との関係は適切であり、私的な利益はない。また、この研究に参加する研究対象者の権利や利益を損ねることはない。

14. 知的財産権の帰属

本研究に係わる知的財産権は、獨協医科大学病院総合診療科に帰属する。

15. その他

本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づいた倫理原則、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年3月23日制定）」、関連する通知等を遵守し適切に実施する。

本研究は緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況で行う研究ではない。

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があるものではない。

研究対象者から取得された試料・情報について、特定されない将来の研究のために用いられる可能性および他の研究機関に提供する可能性はない。

研究に関する業務の一部を委託することはない。また、モニタリングや監査を行うものではない。

16. 参考文献

1. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):513-20.
2. Ehrenstein BP, Ehrenstein V, Henke C, Linde HJ, Salzberger B, Schölmerich J, et al. Risk factors for negative blood cultures in adult medical inpatients--a retrospective analysis. *BMC Infect Dis.* 2008;8:148.
3. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(3):326-31.
4. Tsutsui A, Yahara K, Shibayama K. Trends and patterns of national antimicrobial consumption in Japan from 2004 to 2016. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2018;24(6):414-21.
5. Hirosawa T, Harada Y, Morinaga K, Takase H, Nin M, Shimizu T. Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in a general internal medicine setting: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):85.
6. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who Needs a Blood Culture? A Prospectively Derived and Validated Prediction Rule. *The Journal of emergency medicine.* 2008;35(3):255-64.
7. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE.* 2012;7(8):e42860.