

腸内細菌科細菌血流感染症患者における臨床転帰予測因子としての 血液培養陽性化時間の解析

高橋 弘泰¹⁾・高嶋 祥匡¹⁾・藤本佐希子²⁾
渡邊 一正^{2,3)}・奥村 明彦³⁾

Analysis of Time to Blood Culture Positivity as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with Enterobacteriaceae Bloodstream Infection

Hiroyasu TAKAHASHI¹⁾, Yoshimasa TAKASHIMA¹⁾, Sakiko FUJIMOTO²⁾,
Kazumasa WATANABE^{2,3)} and Akihiko OKUMURA³⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, ²⁾Infection Control Unit, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, ³⁾Department of Gastroenterology, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives

(2021年10月15日受付・2021年12月29日受理)

要 旨

血液培養陽性化時間 (time to positivity: TTP) は臨床転帰と関連する因子と考えられている。本研究では、腸内細菌科細菌血流感染症患者における予後因子を明確にするため、TTPと臨床転帰との関連性を調査した。当院の1年間で腸内細菌科細菌血流感染症と診断された245例を調査対象とし、TTPやその他の臨床指標を解析した。TTPの最適カットオフ値はROC曲線にて11時間と算出された(感度91.7%; 特異度68.7%; 曲線下面積0.841)。さらに14日以内の死亡に関連する因子をコックス比例ハザード回帰モデルで解析した。その結果、TTP ≤ 11時間(ハザード比19.6; $p=0.006$)とPitt bacteremia score (PBS) ≥ 4点(ハザード比14.6; $p<0.001$)の2項目が有意な独立予後不良因子と示された。この2項目を用い、PS (prognostic score) を算出した。2項目とも該当しない事例をPS 0、1つが該当する事例をPS 1、2項目とも該当する事例をPS 2とした。14日生存率はPS 0 (n=155) で99.4%、PS 1 (n=81) で93.8%、PS 2 (n=9) で33.3%であった。PSが高いほど14日生存率は不良であった。これらの解析から、TTPとPBSを組み合わせたPSは、予後推定に有用であると考えられた。

Key words: 血液培養陽性化時間, Pitt bacteremia score, 予後因子

序 文

血液培養陽性時に得られる初期情報には、グラム染色像のような細菌学的な特徴(グラム陽性/陰性、球菌/桿菌など)に加えて、培養器にセットされてから培養が陽性となるまでの時間(time to positivity: TTP)がある。この時間は中心静脈カテーテル血流感染症の診断に利用されるなど、臨床に応用されている¹⁾。

他にもTTPは *Staphylococcus aureus*²⁾, *Escherichia coli*^{3,4)}, *Pseudomonas aeruginosa*⁵⁾ など様々な菌種で短い方が予後不良であることが報告され、臨床における有用性が示されている。一方で、これらの研究は菌種別の解析であることから、菌名が判明していない初期情報の段階ではTTPの情報を活用できない。

また、血流感染症の予後因子には、バイタルサインから簡易的に評価できるPitt bacteremia score (PBS)⁶⁾ など、複数の因子が報告されているが、これらの因子とTTPとの関連性については検討されていない。

本研究では、血液培養陽性時により早期に治療経過を

¹⁾愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院薬剤部, ²⁾愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院感染制御部, ³⁾愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院消化器内科

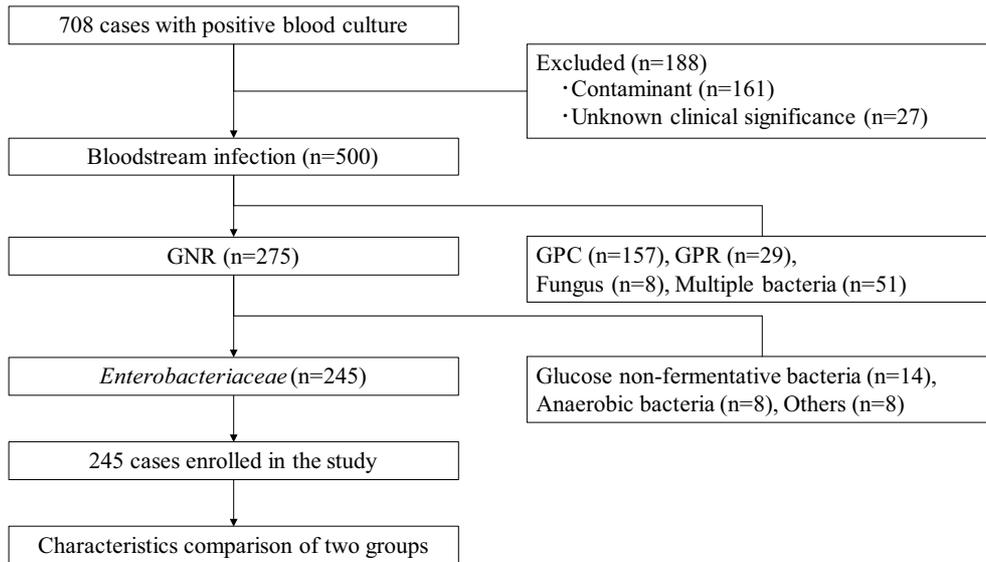


Fig. 1 Blood cultures recruited for this study. Flow diagram of the population.

As shown, a total of 245 cases were enrolled according to the inclusion and exclusion criteria. The clinical characteristics of each group we then determined.

GNR, Gram-negative bacilli; GPC, Gram-positive cocci; GPR, Gram-positive bacilli.

想定できる因子を明確にすることを目的に調査を行った。そして、血液培養採取後 14 日後の死亡率を主要評価項目として、TTP を中心に関連因子を解析した。また、TTP 以外の関連因子を組み合わせることによる予後予測精度についても検討した。

対象と方法

1. 対象

JA 愛知厚生連海南病院（当院）にて 2018 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日の期間に血液培養陽性となった成人を対象に調査を行った。対象菌種は血流感染症の頻度が高いグラム陰性桿菌（Gram-negative bacilli: GNR）のなかでもグラム染色像から早期に判別できる腸内細菌科細菌とした。

除外対象は、菌種・菌名が同定できなかった事例、コンタミネーションと判断された事例、治療の経過上で感染症/コンタミネーションの判断が明確にできなかった事例とした。また、コンタミネーションは検出菌種、検出セット数、治療経過をもとに感染症と断言できない事例とした。

2. 調査項目

患者情報として、血液培養提出時の年齢・性別、死亡までの日数、感染症名、PBS⁷⁾（血液培養採取時）、血液培養陽性に起因する感染症治療目的の ICU 入室の有無を調査した。

検出菌の情報として、検出菌名、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ（extended-spectrum β-lactamase: ESBL）産生の有無、TTP、血液培養の採取場所（一般外来・

救急外来・入院）を調査した。

治療経過として、血液培養採取前の抗菌薬投与の有無、治療薬、検出菌に対する初回投与抗菌薬の薬剤感受性、治療経過の判定を調査した。

感染症の有無は、治療の経過上、抗菌薬投与を必要とした場合を感染症有りと判断した。感染症名は検出菌種、検出セット数、治療経過をもとに、担当医が登録した病名をもとに判断した。治療経過は感受性のある抗菌薬の投与や処置等の治療内容から評価した。TTP は検体が細菌検査室の培養器に設置されてから培養陽性の判定が出るまでの時間とした。検体が複数本で陽性となっている事例は、最初の 1 本目が陽性化した時間を TTP とした。持続菌血症の事例は初回の培養結果のみを集計した。

3. 統計学的解析

(1) TTP と予後の関連性の検討

血液培養採取後 14 日の生死を判別する最適カットオフ値を求めた。これは、血液培養採取後 14 日以内の死亡と TTP との関連性を受信者動作特性（receiver operating characteristic curve: ROC）曲線を描いて検討した。

このカットオフ値により切り分けた 2 群間で調査項目内容について比較した。調査項目がカテゴリ変数の場合は、例数と全体の占める割合を表記し、フィッシャー正確確率検定を用いた。そして、オッズ比と 95% 信頼区間（confidence interval: CI）を表記した。調査項目が連続変数の場合は中央値と四分位範囲（interquartile range: IQR）を表記し、マンホイットニー U 検定を用いた。カテゴリ変数の調査項目において、共変量調整

Table 1 Basic characteristics of 245 cases with *Enterobacteriaceae* bloodstream infection.

| | No. | % |
|---|-----|---------|
| Age | | |
| Age (years) (Median IQR) | 77 | (71-83) |
| Gender | | |
| Male | 141 | 57.6 |
| Female | 104 | 42.4 |
| Sources of bacteremia | | |
| Urinary tract infection | 123 | 50.2 |
| Biliary tract infection | 66 | 26.9 |
| Prostate infection | 10 | 4.1 |
| Febrile neutropenia | 10 | 4.1 |
| Intra-abdominal infection | 9 | 3.7 |
| Hepatic abscess | 3 | 1.2 |
| Skin and soft tissue infection | 2 | 0.8 |
| Respiratory infection | 2 | 0.8 |
| Complex infection | 2 | 0.8 |
| Catheter related blood stream infection | 1 | 0.4 |
| Unknown | 17 | 6.9 |
| Severity of illness | | |
| Pitt bacteremia score (Median IQR) | 1 | (0-2) |
| Outcome | | |
| ICU entry | 8 | 3.3 |
| 14-day mortality | 12 | 4.9 |
| Microorganism | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 147 | 60.0 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 67 | 27.3 |
| <i>Proteus spp.</i> | 11 | 4.5 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 9 | 3.7 |
| <i>Citrobacter spp.</i> | 7 | 2.9 |
| <i>Serratia spp.</i> | 4 | 1.6 |
| Site of acquisition | | |
| General outpatient | 24 | 9.8 |
| Emergency outpatient | 157 | 64.1 |
| Inpatient | 64 | 26.1 |
| Drug resistance | | |
| ESBL producing | 42 | 17.1 |
| Time to positivity | | |
| TTP (hour) (Median IQR) | 12 | (11-15) |
| Treatment progress | | |
| Antibiotic pre-treatment | 15 | 6.1 |
| Unsusceptible first antibiotic administration | 37 | 15.0 |
| Clinically eligible treatment without any susceptible antibiotics | 16 | 6.5 |

TTP, Time to positivity; IQR, Interquartile range; ESBL, Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing.

のためにロジスティック回帰分析に投入し、TTPと予後の関連性を解析した。

(2) 予後因子の抽出

(1) で得られたカットオフ値で区切ったTTPをカテゴリー変数に加えて解析した。 Kaplan-Meier 曲線を描写し、一般化ウイルコクソン検定にて2群間比較を

行った。その後、共変量調整のためにコックス比例ハザード回帰モデルに投入し、独立予後不良因子を抽出した。

(3) 予後予測精度の解析

(2) で得られた独立予後不良因子の該当数を予後予測スコア (prognostic score : PS) とし、PS別に14日生存率を一般化ウイルコクソン検定にて比較し、多重性調

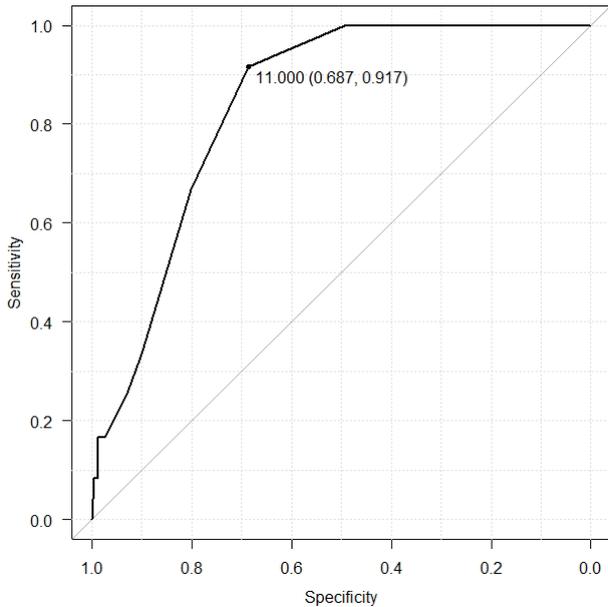


Fig. 2 Receiver operating characteristic (ROC) curve of time to positivity (TTP) for discriminating 14-day mortality (sensitivity, 0.917; specificity, 0.687; area under the curve, 0.841; 95% confidence interval, 0.765-0.915).

整にボンフェローニ法を用いた。このPSを用いた解析は西山ら⁸⁾の報告をもとに行った。

すべての解析において、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。共変量調整のために多変量解析に投入する因子は、過去の報告^{2,5)}と同様に単変量解析にて $p < 0.1$ であったものとした。

すべての統計解析にはEZR⁹⁾を使用した。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計解析ソフトウェアであり、自治医科大学さいたま医療センターのホームページで無償配布されている。

4. 倫理的配慮

本研究はJA愛知厚生連海南病院臨床研究等審査委員会の承認をうけて実施した(受付番号:20210127-01)。

結 果

1. 対 象

期間中に血液培養陽性となった事例は708例あり、そのうち188例を除外例とし、同一症例同一菌種の重複のない500例を調査対象とした。500例のうち、腸内細菌科細菌が検出された245例を解析対象とした(Fig. 1)。解析対象の特徴をTable 1にまとめた。

2. 解析結果

(1) TTPと予後の関連性の検討

14日以内の死亡とTTPの関連性をROC曲線で検討したところ、最適カットオフ値は11時間となり、感度は91.7%、特異度は68.7%、曲線下面積は0.841であった(Fig. 2)。

最適カットオフ値から $TTP \leq 11$ 時間、 $TTP > 11$ 時間の2群に分けて、調査項目について比較した。単変量解析にて、PBS 4点以上、ICU入室、14日以内の死亡、*E. coli* 検出、*Klebsiella spp.* 検出、一般外来での血液培養採取の6項目が $p < 0.1$ であったため、多変量解析に投入した。ロジスティック回帰分析の結果、TTPが11時間以下という状況は血液培養採取後14日以内の死亡に対して有意な独立予後因子であった($p = 0.004$, Table 2)。

(2) 予後因子の抽出

$TTP \leq 11$ 時間、 $TTP > 11$ 時間の2群の累積生存率はFig. 3に示すようになり、11時間以下の事例は有意に予後不良であった(86.9% vs 99.4%, $p < 0.001$)。

単変量解析にて、発熱性好中球減少症、カテーテル関連血流感染症、PBS 4点以上、ICU入室、*Enterobacter spp.* 検出、TTP 11時間以下の6項目が $p < 0.1$ であったため、多変量解析に投入した。コックス比例ハザード回帰分析を行った結果、TTP 11時間以下(ハザード比19.6; $p = 0.006$)とPBS 4点以上(ハザード比14.6; $p < 0.001$)の2項目が有意な独立予後不良因子であった(Table 3)。

(3) 予後予測精度の解析

独立予後不良因子2項目($TTP \leq 11$ 時間、 $PBS \geq 4$ 点)を用い、PSを算出した。2項目とも該当しない事例をPS 0、2項目のうち1つが該当する事例をPS 1、2項目とも該当する事例をPS 2とした。14日生存率はPS 0($n = 155$)で99.4%、PS 1($n = 81$)で93.8%、PS 2($n = 9$)で33.3%であった。PSが高いほど14日生存率は不良であった。生存曲線の多重解析の結果、それぞれの群間で有意な差が認められた(Fig. 4)。

考 察

腸内細菌科細菌血流感染症におけるTTPと予後の関連性を評価する目的で、TTPの解析を行い、血液培養採取後14日以内の死亡に関連のある独立予後因子を抽出した。その結果、TTP 11時間以下が独立予後不良因子であることが明確となった。また、PBS 4点以上も独立予後不良因子として抽出され、この2つの因子を組み合わせることにより、より精度を上げて早期に予後を予測できる可能性が示唆された。

TTPを調査した報告はこれまでに多数ある。複数の菌種のTTPを総合的に調査した報告¹⁰⁾では、*E. coli*が中央値9.3(IQR: 8-11.4)、*Klebsiella spp.*が中央値9.25(IQR: 7.5-11.4)、*Enterobacter spp.*が中央値9.8(IQR: 7.4-11.8)、*Citrobacter spp.*が中央値8.5(IQR: 5.3-9.9)と、腸内細菌科細菌全体で近い数値であった。一方、ブドウ糖非発酵菌である*P. aeruginosa*では、中央値15.25(IQR: 11.6-17.8)と、腸内細菌科細菌に比べTTPが長

Table 2 Clinical factors and outcomes associated with time to positivity (≤ 11 hrs or > 11 hrs) in *Enterobacteriaceae* bloodstream infection.

| | TTP > 11 hrs (n=161) | | TTP \leq 11 hrs (n=84) | | Univariate analysis | Multivariate analysis | |
|---|----------------------|---------|--------------------------|---------|---------------------|--------------------------------------|---------|
| | No. | (%) | No. | (%) | P value | Odds ratio (95% confidence interval) | P value |
| Age | | | | | | | |
| Age (years) (Median IQR) | 76 | (70-82) | 80 | (72-85) | 0.036 | | |
| Age ≥ 65 | 142 | 88.2 | 77 | 91.7 | 0.514 | - | - |
| Gender | | | | | | | |
| Male | 93 | 57.8 | 48 | 57.1 | 1.00 | - | - |
| Female | 68 | 42.2 | 36 | 42.9 | | | |
| Sources of bacteremia | | | | | | | |
| Urinary tract infection | 83 | 51.6 | 40 | 47.6 | 0.592 | - | - |
| Biliary tract infection | 40 | 24.8 | 26 | 31.0 | 0.363 | - | - |
| Prostate infection | 8 | 5.0 | 2 | 2.4 | 0.501 | - | - |
| Febrile neutropenia | 5 | 3.1 | 5 | 6.0 | 0.318 | - | - |
| Intra-abdominal infection | 7 | 4.3 | 2 | 2.4 | 0.722 | - | - |
| Hepatic abscess | 2 | 1.2 | 1 | 1.2 | 1.00 | - | - |
| Skin and soft tissue infection | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 | 1.00 | - | - |
| Respiratory infection | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 | 0.548 | - | - |
| Complex infection | 1 | 0.6 | 1 | 1.2 | 1.00 | - | - |
| Catheter related blood stream infection | 0 | 0.0 | 1 | 1.2 | 0.343 | - | - |
| Unknown | 11 | 6.8 | 6 | 7.1 | 1.00 | - | - |
| Severity of illness | | | | | | | |
| Pitt bacteremia score (Median IQR) | 1 | (0-2) | 1 | (0-2) | 0.014 | - | - |
| Pitt bacteremia score ≥ 4 | 6 | 3.7 | 9 | 10.7 | 0.046 | 0.947 (0.224-3.99) | 0.941 |
| Outcome | | | | | | | |
| ICU entry | 2 | 1.2 | 6 | 7.1 | 0.021 | 4.53 (0.676-30.3) | 0.120 |
| 14-day mortality | 1 | 0.6 | 11 | 13.1 | < 0.001 | 26.6 (2.82-251) | 0.004 |
| Microorganism | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 88 | 54.7 | 59 | 70.2 | 0.020 | 2.15 (0.835-5.52) | 0.113 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 51 | 31.7 | 16 | 19.0 | 0.036 | 0.953 (0.327-2.78) | 0.930 |
| <i>Proteus spp.</i> | 7 | 4.3 | 4 | 4.8 | 1.00 | - | - |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 6 | 3.7 | 3 | 3.6 | 1.00 | - | - |
| <i>Citrobacter spp.</i> | 5 | 3.1 | 2 | 2.4 | 1.00 | - | - |
| <i>Serratia spp.</i> | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 | 0.302 | - | - |
| Site of acquisition | | | | | | | |
| General outpatient | 20 | 12.4 | 4 | 4.8 | 0.070 | 0.323 (0.0955-1.09) | 0.069 |
| Emergency outpatient | 99 | 61.5 | 58 | 69.0 | 0.264 | - | - |
| Inpatient | 42 | 26.1 | 22 | 26.2 | 1.00 | - | - |
| Drug resistance | | | | | | | |
| ESBL producing | 27 | 16.8 | 15 | 17.9 | 0.859 | - | - |
| Treatment progress | | | | | | | |
| Antibiotic pre-treatment | 10 | 6.2 | 5 | 6.0 | 1.00 | - | - |
| Unsusceptible first antibiotic administration | 22 | 13.7 | 15 | 17.9 | 0.453 | - | - |
| Clinically eligible treatment without any susceptible antibiotics | 9 | 5.6 | 7 | 8.3 | 0.423 | - | - |

TTP, Time to positivity; IQR, Interquartile range; ESBL, Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing.

い傾向にあった。また、TTPと予後（入院中の死亡等）との関連性を検討した報告も複数ある。腸内細菌科細菌の中ではTTPが7~11時間以下の場合^{3,4,11,12)}、*P. aeruginosa*では13時間以下の場合⁵⁾に予後不良となるとされ

ており、カットオフ値にも違いがあった。このようにGNR全体ではTTPに一部偏りはあるが、腸内細菌科細菌全体としてのばらつきは少なく、菌名判明の前にTTPを統合して活用することは問題ないものと考えら

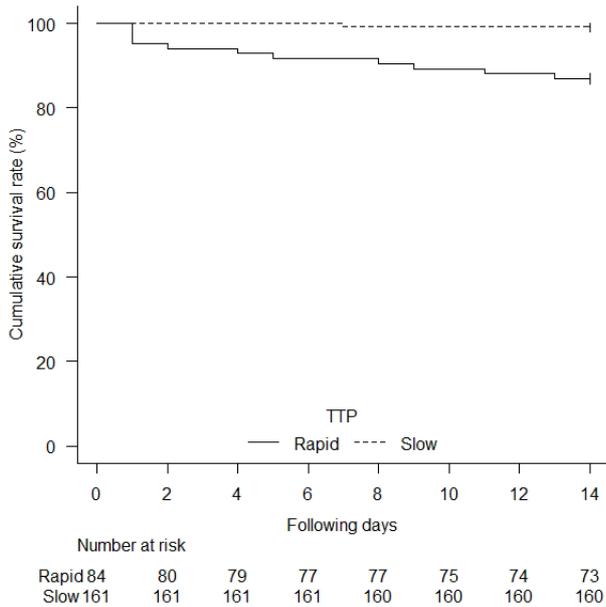


Fig. 3 Overall survival rate of patients with Rapid TTP [TTP ≤11 hrs] or Slow TTP [TTP >11 hrs] (Generalized Wilcoxon test, 86.9 % vs 99.4 %, $p < 0.001$).

TTP, Time to positivity.

れた。

一方、Table 2の単変量解析において、14日死亡以外でも差が認められた項目が複数ある。TTPが短い群でICU入室・PBS 4点以上の事例の比率が高い傾向にあった。これらの因子は死亡に直接関連するものと想定され、TTPとは間接的に関連しているためと考えられた。また、TTPの長い群で一般外来患者の比率が高い傾向にあった。一般外来患者には、比較的軽症な事例を多く含んでいるためと考えるが、事例数が十分ではないため、有意な結果が認められなかったと思われる。

本研究と同様に、菌種をまとめたGNR全体のTTPと予後の関連性を検討した報告¹³⁾では、11時間以下をカットオフ値としており、本研究の結果と矛盾しないものであった。この報告では*P. aeruginosa*など腸内細菌科細菌以外のGNRも含めていることから、TTPのばらつきが大きく、腸内細菌科細菌以外に対して正確なカットオフ値を示せていない可能性がある。実臨床において、ブドウ糖非発酵菌と腸内細菌科細菌はグラム染色で判別でき、血液培養陽性時の初期情報の段階で確認できる。そのため、本研究のように腸内細菌科細菌のみを解析対象としていることは、より実臨床に近く、精度の面でも本研究結果が有用と考える。

もう一つの独立予後不良因子として抽出されたPBSは、敗血症性ショックの予後予測に対して有用性が示されており⁶⁾、本研究の結果はこれまでの報告と矛盾しないものであった。他の報告では、複数のリスク因子(悪性腫瘍や肝硬変など)を組み合わせるスコアリングし、

死亡率との相関を示している¹⁴⁾。この報告と同様に、本研究でも独立した因子(TTPとPBS)を組み合わせ、予後予測の評価を行うことで、より高い精度とすることができたと考えられた。PBSは体温・血圧等の診断時に得られるバイタルサインから算出できることから、この結果は臨床診断時にTTPの情報を加えることの有用性を示していると考えられた。

一方、Table 3の単変量解析において、TTP 11時間以下、PBS 4点以上、以外に差が認められた項目が複数ある。死亡群で、発熱好中球減少症患者の比率が高い傾向にあったことは、発熱性好中球減少症の症例は一般感染症に比べて免疫が低下しているため、予後に影響が出ている可能性がある。ICU入室患者の比率も高い傾向にあったが、ICU入室前に死亡した事例もあり、ICU入室は患者状態とすべて一致していないため、有意な結果が認められなかったと思われる。また、死亡群で*Enterobacter spp.*検出の比率が高い傾向にあった。これまでの報告でも*Enterobacter spp.*の菌血症自体が、重症敗血症のリスク因子となり得ることが示されており¹⁵⁾、本研究でも同様の傾向となっているが、症例数が十分でなかったため、多変量解析にて有意な結果が認められなかったと思われる。本研究では、最終的に有意な差は認められなかったが、発熱性好中球減少症、ICU入室、*Enterobacter spp.*検出の項目は、予後不良の要因となり得ると考えられる。そのため、治療を総合的に判断する際の検討材料の一つにはなるとと思われる。

その他の研究でもTTPと予後に関する報告は多くされているが、比例ハザードモデルで評価している報告は少ない。疫学研究においてイベント(本研究は死亡)が発生するまでの生存時間と1つ以上の予測因子との関係の評価が必要な場合、広く使用されている方法はコックス比例ハザード回帰モデルであるため、本研究ではこの解析法を用いた^{16,17)}。それにより、今回の主要評価項目に対してより明確な結果が得られたと考えられた。

本研究の解析では、以下の制限がある。第1に、本研究は単施設の後方視的研究であり、ランダム化されていないため、測定不能な因子によるバイアスがあると考えられる。第2に、TTPに影響を及ぼす因子として、採取血液量、培養器に入れるまでの時間、採取部位がある。また、培養器に入れるまでの時間は予後の関連性も報告されている^{18,19)}。本研究ではこれらの要因を評価できていない。第3に、Table 2において、*E. coli*・*Klebsiella spp.*でTTPの分布に差がある可能性が示されているが、明確な解析はできていない。菌種間のTTPの差に関する報告もなく、疾患などの他の要因が考えられるが、十分に評価できていない。第4に、抗菌薬投与の有無など治療の評価をしているが、死亡率に影響を及ぼしていると想定される抗菌薬以外の治療の適否を評価できていな

Table 3 Univariate and multivariate analyses of 14-day survival of 245 patients in *Enterobacteriaceae* bloodstream infection.

| | Surviving (n=233) | | Fatal (n=12) | | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|---|-------------------|---------|--------------|---------|---------------------|---------|--|---------|
| | No. | (%) | No. | (%) | 14-day survival (%) | P value | Hazard ratio (95% confidence interval) | P value |
| Age | | | | | | | | |
| Age (years) (Median IQR) | 77 | (70-83) | 77 | (72-84) | | 0.626 | | |
| Age ≥65 | 208 | 89.3 | 11 | 91.7 | 95.0 | 0.817 | - | - |
| Gender | | | | | | | | |
| Male | 135 | 57.9 | 6 | 50.0 | 95.7 | 0.570 | - | - |
| Female | 98 | 42.1 | 6 | 50.0 | 93.3 | | | |
| Sources of bacteremia | | | | | | | | |
| Urinary tract infection | 118 | 50.6 | 5 | 41.7 | 95.9 | 0.528 | - | - |
| Biliary tract infection | 64 | 27.5 | 2 | 16.7 | 97.0 | 0.410 | - | - |
| Prostate infection | 10 | 4.3 | 0 | 0.0 | 100 | 0.469 | - | - |
| Febrile neutropenia | 8 | 3.4 | 2 | 16.7 | 80.0 | 0.016 | 3.60 (0.345-37.5) | 0.284 |
| Intra-abdominal infection | 9 | 3.9 | 0 | 0.0 | 100 | 0.493 | - | - |
| Hepatic abscess | 3 | 1.3 | 0 | 0.0 | 100 | 0.696 | - | - |
| Skin and soft tissue infection | 2 | 0.9 | 0 | 0.0 | 100 | 0.822 | - | - |
| Respiratory infection | 2 | 0.9 | 0 | 0.0 | 100 | 0.750 | - | - |
| Complex infection | 2 | 0.9 | 0 | 0.0 | - | 0.750 | - | - |
| Catheter related blood stream infection | 0 | 0.0 | 1 | 8.3 | - | <0.001 | 0.370 (0.0231-5.91) | 0.482 |
| Unknown | 15 | 6.4 | 2 | 16.7 | 88.2 | 0.148 | - | - |
| Severity of illness | | | | | | | | |
| Pitt bacteremia score (Median IQR) | 1 | (0-2) | 4 | (3-5) | | <0.001 | | |
| Pitt bacteremia score ≥4 | 9 | 3.9 | 6 | 50.0 | 60 | <0.001 | 14.6 (4.07-52.0) | <0.001 |
| Outcome | | | | | | | | |
| ICU entry | 5 | 2.1 | 3 | 25.0 | 62.5 | <0.001 | 5.75 (1.00-33.0) | 0.050 |
| Microorganism | | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 141 | 60.5 | 6 | 50.0 | 95.9 | 0.474 | - | - |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 64 | 27.5 | 3 | 25.0 | 95.5 | 0.837 | - | - |
| <i>Proteus spp.</i> | 10 | 4.3 | 1 | 8.3 | 90.9 | 0.493 | - | - |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 7 | 3.0 | 2 | 16.7 | 77.8 | 0.011 | 2.09 (0.203-21.6) | 0.536 |
| <i>Citrobacter spp.</i> | 7 | 3.0 | 0 | 0.0 | - | 0.547 | - | - |
| <i>Serratia spp.</i> | 4 | 1.7 | 0 | 0.0 | 100 | 0.651 | - | - |
| Site of acquisition | | | | | | | | |
| General outpatient | 23 | 9.9 | 1 | 8.3 | 95.8 | 0.205 | - | - |
| Emergency outpatient | 151 | 64.8 | 6 | 50.0 | 96.2 | 0.293 | - | - |
| Inpatient | 59 | 25.3 | 5 | 41.7 | 92.2 | 0.205 | - | - |
| Drug resistance | | | | | | | | |
| ESBL producing | 41 | 17.6 | 1 | 8.3 | 97.6 | 0.423 | - | - |
| Time to positivity | | | | | | | | |
| TTP (hour) (Median IQR) | 12 | (11-15) | 10 | (9-11) | | <0.001 | | |
| TTP ≤11 hrs | 73 | 31.3 | 11 | 91.7 | 86.9 | <0.001 | 19.6 (2.31-167) | 0.006 |
| Treatment progress | | | | | | | | |
| Antibiotic pre-treatment | 13 | 5.6 | 2 | 16.7 | 86.7 | 0.112 | - | - |
| Unsusceptible first antibiotic administration | 35 | 15.0 | 2 | 16.7 | 94.6 | 0.847 | - | - |
| Clinically eligible treatment without any susceptible antibiotics | 14 | 6.0 | 2* | 16.7 | 87.5 | 0.121 | - | - |

IQR, Interquartile range; ESBL, Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing; TTP, Time to positivity.

*: The initial treatment was appropriate.

い、判明する前の段階から早期に活用できる因子を明確にでき、実臨床においてより有益な報告であると考えられる。血

以上のような制限はあるが、本研究では対象の菌種が

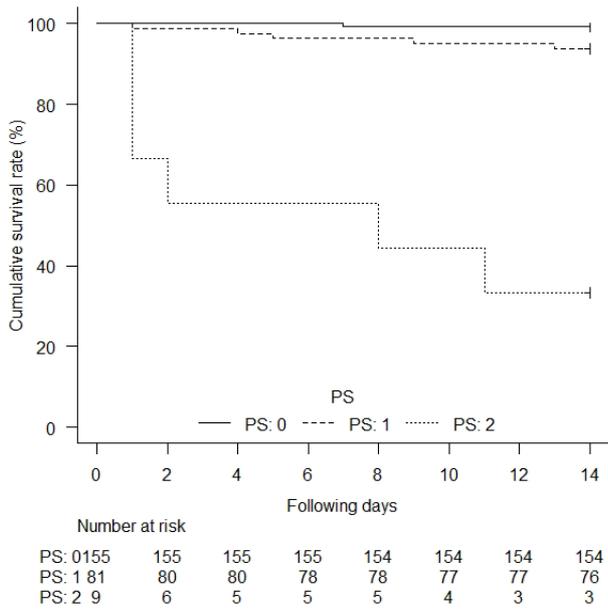


Fig. 4 Overall survival rate of 245 cases in the validation group according to the prognostic score (PS) (Generalized Wilcoxon test, $p < 0.001$).

(P value adjustment method: Bonferroni; PS: 0 vs PS: 1 $p = 0.031$, PS: 0 vs PS: 2 $p < 0.001$, PS: 1 vs PS: 2 $p < 0.001$)

流感染症の定義としては血液培養陽性例のほか臨床的敗血症を捉える考えもある。一方、本研究は共通の指標で症例を観察するため、血液培養陽性例のみを対象としており、その結果は一般化されやすいと考える。本研究で得られた結果により、より早期に適切に血流感染症治療を行うことができ、治療成績向上に貢献できるものと考えられる。そして、今後はこのPSの有用性が他施設で検証されることを期待する。

謝辞：本論文執筆にあたり、ご協力及びご助言いただきました、当院感染制御部及び抗菌薬適正使用支援チームの皆様へ感謝申し上げます。

また、検討内容・検討方法及び検討結果などに、細部までご議論・ご提案いただきました、当院副院長矢口豊久先生及び当院感染制御部魚住佑樹先生に感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, et al.: Earlier positivity of central-venous versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 105-9.
- 2) Kim J, Gregson DB, Ross T, Laupland KB: Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: Association with 30-day mortality. *J Infect* 2010; 61: 197-204.
- 3) Peralta G, Roiz MP, Sánchez MB, Garrido JC, Ceballos B,

- Rodriguez-Lera MJ, et al.: Time-to-positivity in patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 1077-82.
- 4) Bo SN, Jian BO, Ning YZ, Yu ZHAO, Lu XL, Yang JY, et al.: Relationship between time to positivity of blood culture with clinical characteristics and hospital mortality in patients with *Escherichia coli* bacteremia. *Chin Med J* 2011; 124: 330-4.
- 5) Tang PC, Lee CC, Li CW, Li MC, Ko WC, Lee NY: Time-to-positivity of blood culture: An independent prognostic factor of monomicrobial *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50: 486-93.
- 6) Feldman C, Alane S, Yu VL, Richards GA, Ortvist A, Rello J, et al.: Severity of illness scoring systems in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: implications for the intensive care unit care. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 850-7.
- 7) Peterson DL: International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-spectrum β -lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 26-32.
- 8) 西山秀樹, 湯浅典博, 美濃島慎, 小澤賀子, 高坂久美子, 黒野康正, 他: 発熱および高プロカルシトニン血症を伴う患者の短期予後予測因子. *環境感染誌* 2018; 33(1): 15-23.
- 9) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8.
- 10) Martinez JA, Pozo L, Almela M, Marco F, Soriano A, López F, et al.: Microbial and clinical determinants of time-to-positivity in patients with bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 709-16.
- 11) Chen Y, Huang X, Wu A, Lin X, Zhou P, Liu Y, et al.: Prognostic roles of time to positivity of blood cultures in patients with *Escherichia coli* bacteremia. *Epidemiol Infect* 2020; 148: e101.
- 12) Liao CH, Lai CC, Hsu MS, Huang YT, Chu FY, Hsu HS, et al.: Correlation between time to positivity of blood cultures with clinical presentation and outcomes in patients with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1119-25.
- 13) Palmer HR, Palavecino EL, Johnson JW, Ohl CA, Williamson JC: Clinical and microbiological implications of time-to-positivity of blood cultures in patients with Gram-negative bacilli bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 955-9.
- 14) Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM: Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 948-54.
- 15) Álvarez-Marín R, Navarro-Amuedo D, Gasch-Blasi O, Rodríguez-Martínez JM, Calvo-Montes J, Lara-Contreras R, et al.: A prospective, multicenter case control study of risk factors for acquisition and mortality in *Enterobacter* species bacteremia. *J Infect* 2020; 80: 174-81.
- 16) Willmann M, Kuebart I, Vogel W, Flesch I, Markert U, Marschal M, et al.: Time to positivity as prognostic tool in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *J Infect* 2013; 67: 416-23.
- 17) Martín-Gutiérrez G, Martín-Pérez C, Gutiérrez-Pizarra A, Lepe JA, Cisneros JM, Aznar J: Time to positivity of blood cultures in patients with bloodstream infections: A useful prognostic tool. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35: 638-44.
- 18) Saito T, Iinuma Y, Takakura S, Nagao M, Matsushima A, Shirano M, et al.: Delayed insertion of blood culture bottles into automated continuously monitoring blood culture sys-

tems increases the time from blood sample collection to the detection of microorganisms in bacteremic patients. *J Infect Chemother* 2009; 15: 49-53.

- 19) Beekmann SE, Diekema DJ, Chapin KC, Doern GV: Effects of rapid detection of bloodstream infections on length of hospitalization and hospital charges. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3119-25.

[連絡先 : 〒498-8502 愛知県弥富市前ヶ須町南本田 396 番地
愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院薬剤部 高橋弘
泰
E-mail: hiroyasu1028@gmail.com]

Analysis of Time to Blood Culture Positivity as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with Enterobacteriaceae Bloodstream Infection

Hiroyasu TAKAHASHI¹⁾, Yoshimasa TAKASHIMA¹⁾, Sakiko FUJIMOTO²⁾,
Kazumasa WATANABE^{2,3)} and Akihiko OKUMURA³⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, ²⁾Infection Control Unit, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, ³⁾Department of Gastroenterology, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives

Abstract

Time to positivity (TTP) of blood cultures is a predictor of clinical outcomes for bloodstream infection (BSI). This retrospective study aimed to investigate the relationship between the TTP and clinical outcomes in patients with *Enterobacteriaceae* BSI and to identify prognostic factors. We included 245 patients with *Enterobacteriaceae* BSI identified over a 1-year period in Kainan Hospital in Japan. TTP and other clinical parameters were determined and analyzed. The standard cut-off for TTP was 11 h for the assessment using receiver-operating characteristic curve analysis (sensitivity, 0.917; specificity, 0.687; area under the curve, 0.841). The cumulative survival after the blood sample collection day until day 14 was calculated using the Kaplan-Meier method. Furthermore, the TTP and other clinical parameters associated with the 14-day mortality of patients with *Enterobacteriaceae* BSI were examined using Cox proportional hazards regression analysis. Two factors, including TTP ≤11 h (hazard ratio, 19.6; $p=0.006$) and Pitt bacteremia score (PBS) ≥4 points (hazard ratio, 14.6; $p<0.001$), were significant independent prognostic factors for 14-day mortality in multivariate analysis of the patient cohort. Two variables, assigned 1 point each, were used to create a prognostic score (PS). The 14-day survival was significantly worse with an elevated PS: 99.4%, 93.8%, and 33.3% in PS of 0 ($n=155$), 1 ($n=81$), and 2 ($n=9$), respectively. The risk of mortality in patients with *Enterobacteriaceae* BSI may be estimated using a risk score derived from the acute illness severity, as estimated based on TTP and PBS.

Key words: time to positivity, Pitt bacteremia score, prognosis factor