



Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: a retrospective cohort study

Doi, A.

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2021-09-15

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙第3404号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003404>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(論文博士関係)

学位論文の内容要旨

Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis
with successful biliary drainage: a retrospective cohort study

胆道ドレナージに成功した菌血症を伴う急性胆管炎の
抗菌薬治療期間短縮。後ろ向きコホート研究。

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

感染治療学

(指導教員：岩田 健太郎 教授)

土井 朝子

[はじめに]

急性胆管炎はよくある疾患であり、患者と急性期医療に大きな負担をかけている。急性胆管炎の治療では、菌血症の有無にかかわらず、適切な胆道ドレナージを伴う抗菌薬療法が標準的な治療法と考えられている。しかし、抗菌薬治療の最適な期間は不明のままである。急性胆管炎の治療には7～10日間の抗菌薬治療が一般的であり、多くの感染症専門医は、細菌血症が存在する場合には14日間など、より長い治療期間を推奨している。最近では、胆道ドレナージが成功していれば、より短期間の抗菌薬治療で急性胆管炎が治癒することが示唆されている。しかし、抗菌薬の最適な投与期間、特に菌血症を合併している場合の最適な投与期間を調査した研究はほとんどない。

そこで、胆道ドレナージが成功した急性細菌性胆管炎の抗菌薬治療の最適期間を決定するために、短期間の抗菌薬治療の有効性を評価するために、レトロスペクティブ比較研究を行った。

[方法]

設定および参加者

700床の急性三次医療機関である神戸市立医療センター総合病院において、2012年1月から2017年2月までの間、単施設・歴史的コホート研究を実施した。研究計画書は同病院の倫理委員会で承認された。内視鏡的逆行性胆管膵臓造影(ERCP)などの処置により胆道ドレナージが成功した急性胆管炎のために入院した患者、または入院中に急性細菌性胆管炎を発症した患者をすべて対象とした。急性細菌性胆管炎は、血液培養が陽性の患者の、治療医の臨床診断によるものと定義された。

患者

調査期間中に国際疾病分類第10改訂コード「胆管炎」を有し、かつ血液培養が陽性であった患者を同定した。その後、患者の特徴を評価するためにカルテを再検討した。欠落しているデータがある場合には、患者に電話で連絡してデータを確認した。16歳未満の患者は除外した。試験開始時に記録された変数には、年齢、性別、感染症発症時の患者の所在地(市中または院内)、新規発症または再発、感染前の医学的合併症、ステント留置または疾患による胆管の解剖学的異常、副腎皮質ステロイド、その他の免疫抑制剤、化学療法などの薬物使用、医療機器の使用などが含まれた。また、バイタルサイン、発熱などの症状の持続時間、臨床検査データ、画像検査結果、培養結果、感受性結果、治療に使用した特定の抗菌薬などを記録した。入院から胆道ドレナージまでの時間、または院内感染の場合は症状の発症からドレナージまでの時間を測定した。また、CLSIのブレイクポイントに基づき、適切な経験的治療が行われたかどうかを推定した。CLSIでブレイクポイントが判定されていない抗菌薬は解析対象外とした。また、胆管炎の重症度を評価するために、Tokyo Guidelineおよびquick Sepsis-related Organ Failure Assessment(qSOFA)スコアをカルテから算出した。

培養確認済みの急性細菌性胆管炎263例を確認した。患者の平均年齢は77歳（範囲31–102歳）であった。88例（32.7%）にSCTが投与され、残り177例（67.3%）にLCTが投与された。抗微生物療法の期間中央値は、SCTが6日（範囲2–7日）、LCTが12日（範囲8–46日）であった。全例に抗菌薬を静脈内投与していたが、一部の患者は後に経口抗菌薬に切り替えていた。SCT群はLCT群に比べて経口抗菌薬の投与が少なかった（それぞれ9/86（10.5%）、87/177（49.5%）、 $p < 0.001$ ）。SCT群では9人の患者が経口抗菌薬の投与期間中央値3日（範囲2–5日）、LCT群では87人の患者が経口抗菌薬の投与期間中央値7日（範囲1–35日）であった。ERCPはほとんどの患者で実施された（SCT群85/86例（98.8%）、LCT群171/177例（96.6%）、 $p = 0.43$ ）。両群の併存疾患はほぼ同程度であった。SCT群とLCT群では、グルココルチコイド、他の免疫抑制剤、継続中の化学療法など、患者の免疫系に影響を与えた可能性のある医学的治療は類似していた。qSOFAスコアの中央値は、SCTとLCTでそれぞれ0（範囲0–3）と1（範囲0–3）であった（ $p = 0.02$ ）。SCTとLCTのTokyo Guidelineグレード中央値は、それぞれ1（範囲1–3）と2（範囲1–3）であった（ $p = 0.02$ ）。白血球数およびCRPは、SCT群よりLCT群の方が高い傾向があった（それぞれ $p = 0.04$ 、 $p = 0.15$ ）。血液培養で検出された原因菌は、グラム陰性菌が最も多かった（SCT群では75/86（87.2%）、LCT群では157/177（88.7%）、 $p = 0.88$ ）。しかし、LCT群ではグラム陽性菌が多かった（47/177（26.6%）対11/86（12.8%）、 $p = 0.02$ ）。また、LCT群では複数菌検出した患者が多かった（12/86（14.0%）対44/177（24.9%）、 $p = 0.04$ ）。経験的抗菌薬治療はSCT群でより多くカバーされていた（75/78（96.2%）対136/157（86.6%）、 $p = 0.02$ ）。LCT群では、感染症専門家による相談が多かった（8/86（9.3%）対59/177（33.3%）、 $p = 0.001$ ）。

261例（99.2%）の患者で主要アウトカムを確認することができた。SCTとLCTの30日死亡率はそれぞれ4.7%（4/85）、5.7%（10/176）であった（OR 0.82、95%CI 0.18–2.95、 $p = 0.74$ ）。非常に短期間（4日以下、10.5%）に抗菌薬治療を受けた患者では2人の死亡があり、非常に長期間（21日以上、6.3%）に抗菌薬治療を受けた患者では1人の死亡があった。その他の副次アウトカムについても、単変量解析では両群間に統計的差は認められなかった。

主要アウトカムと複合アウトカムの変数（原因菌をカバーする経験的抗微生物薬、qSOFAスコア、ドレナージまでの時間、多菌感染、グラム陽性菌感染）を用いてロジスティック回帰分析を行ったところ、SCTのORはそれぞれ1.07（95%CI 0.25–4.52、 $p = 0.93$ ）、1.08（95%CI 0.48–2.45、 $p = 0.85$ ）であった。

グラム陽性菌の検出、多菌感染症の有無、感染症専門家コンサルトの有無、原因菌をカバーする経験的抗菌薬、qSOFAスコア、ドレナージまでの時間、肝腫瘍、白血球数からなるSCTの関連変数を用いて逆確率加重を用いたプロペンシティスコア分析を行った結果、30日死亡率、コンポジットアウトカムとともに有意差は認められなかった（それぞれ $p = 0.65$ 、 $p = 0.95$ ）。

[考察]

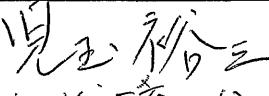
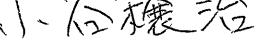
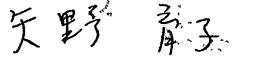
我々の結果は、期間中央値6日の抗菌薬SCTは、期間中央値12日のLCTと比較して、急性細菌性胆管炎の臨床転帰の悪化をもたらさないことを示唆している。主要アウトカム（30日死亡率）と複合アウトカムの

我々の知見に影響した可能性がある。しかし、これらの因子を調整して感度解析を行ってもやはり同様の結論が得られた。LCT群の患者には未知の異なる特徴があり、それが臨床医の治療期間を長くした可能性がある。このバイアスの可能性を克服するためには、さらなる前向き研究が必要である。我々はまた、LCT群には生存のための固有のバイアスがある可能性を認識している。しかし、この種の生存バイアスは、SCT群に死亡のためのより長いウインドウ・ピリオドを提供するので、SCTの不利な結果をもたらしやすいのである。

我々のコホートでは、細菌性胆管炎の過去の報告に比べて死亡率が低かった理由は不明であるが、併存疾患や手技の違い、あるいは胆道ドレナージが成功しなかった症例を除外した我々の選択基準によるものかもしれない。最近の研究では、細菌性胆管炎の死亡率に関連する因子、例えば初期の抗菌薬治療が不十分であったり、肝胆道悪性腫瘍による胆道閉塞などが示されているが、これは我々の所見と同様である。我々の研究は、リスク因子を有する胆管炎患者に対する抗菌薬治療の短期投与の有効性を示すことを目的としたものではなかった。これらの因子が存在する場合の抗菌薬治療の最適な期間を見つけるためには、さらなる研究が必要である。

[結語]

我々の研究は、適切な胆道ドレナージを伴う急性細菌性胆管炎は、従来の治療法よりも短い抗菌薬の投与期間で治療できることを示唆している。急性細菌性胆管炎の治療に最適な期間に関する我々の知見をより明確にするためには、さらなる前向きの無作為化試験が必要である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2172 号	氏名	土井 朝子
論文題目 Title of Dissertation	胆道ドレナージに成功した菌血症を伴う急性胆管炎の抗菌薬治療期間短縮。後ろ向きコホート研究。 Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: a retrospective cohort study		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 副査 Vice-examiner 副査 Vice-examiner	  	

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【背景と目的】

急性胆管炎では適切な胆道ドレナージを伴う抗菌薬療法が標準的な治療法と考えられている。しかし、抗菌薬治療の最適な期間は不明である。本研究では、胆道ドレナージが成功した急性細菌性胆管炎の抗菌薬治療の最適期間を決定するために、短期間の抗菌薬治療の有効性を評価するために、レトロスペクティブ比較研究を行った。

【方法】

1) 対象患者

神戸市立医療センター総合病院において、2012年1月から2017年2月までの間、単施設・歴史的コホート研究を実施した。内視鏡的逆行性胆管膵臓造影(ERCP)などの処置により胆道ドレナージが成功した急性胆管炎のために入院した患者、または入院中に急性細菌性胆管炎を発症した患者をすべて対象とした。調査期間中に国際疾病分類第10改訂コード「胆管炎」を有し、かつ血液培養が陽性であった患者を同定しカルテを再検討した。

3) アウトカム

急性細菌性胆管炎に対して、抗菌薬の総投与期間を7日以下と定義した短期抗菌薬治療(SCT)と、8日間以上抗微生物薬を投与した長期抗菌薬治療(LCT)を比較した。主要アウトカムは抗菌薬治療開始後30日までの死亡率とした。副次アウトカムとしては、再発、再燃、3ヶ月以内の新たな菌血症または肝膿瘍、およびその他の合併症を加えた。これらの転帰を有する患者の数が比較的少ないため、一次アウトカムまたは二次アウトカムのいずれかの発生として定義されたコンポジット・アウトカムが構築された。

4) 統計解析

カテゴリカル変数を分析するために、カイ二乗検定またはフィッシャー検定を適切な場合に使用した。連続変数についてはStudentのt検定またはWilcoxonの順位和検定を使用した。主要アウトカムと複合アウトカムについてロジスティック回帰モデルを構築しオッズ比(OR)を推定した。感度解析では、主要アウトカムと複合アウトカムの両方についてSCTの傾向スコアを作成し、逆確率重み付け法を用いてORを推定した。

【結果】

培養確認済みの急性細菌性胆管炎263例を確認した。患者の平均年齢は77歳(範囲31-102歳)であった。88例(32.7%)にSCTが投与され、残り177例(67.3%)にLCTが投与された。抗微生物療法の期間中央値は、SCTが6日(範囲2-7日)、LCTが12日(範囲8-46日)であった。ERCPはほとんどの患者で実施された(SCT群85/86例(98.8%)、LCT群171/177例(96.6%)、p=0.43)。両群の併存疾患はほぼ同程度であった。

血液培養で検出された原因菌は、グラム陰性菌が最も多かった(SCT群では75/86(87.2%)、LCT群では157/177(88.7%)、p=0.88)。しかし、LCT群ではグラム陽性菌が多く(47/177(26.6%)対11/86(12.8%)、p=0.02)。また、LCT群では複数菌検出し

た患者が多かった（12/86（14.0%）対 44/177（24.9%）、 $p=0.04$ ）。経験的抗菌薬治療は SCT 群でより多くカバーされていた（75/78（96.2%）対 136/157（86.6%）、 $p=0.02$ ）。LCT 群では、感染症専門家による相談が多かった（8/86（9.3%）対 59/177（33.3%）、 $p=0.001$ ）。261 例（99.2%）の患者で主要アウトカムを確認することができた。SCT と LCT の 30 日死亡率はそれぞれ 4.7%（4/85）、5.7%（10/176）であった（OR 0.82、95%CI 0.18-2.95、 $p=0.74$ ）。その他の副次アウトカムについても、単変量解析では両群間に統計的差は認められなかった。主要アウトカムと複合アウトカムの変数（原因菌をカバーする経験的抗微生物薬、qSOFA スコア、ドレナージまでの時間、多菌感染、グラム陽性菌感染）を用いてロジスティック回帰分析を行ったところ、SCT の OR はそれぞれ 1.07（95%CI 0.25-4.52、 $p=0.93$ ）、1.08（95%CI 0.48-2.45、 $p=0.85$ ）であった。逆確率加重を用いたプロペンシティスコア分析を行った結果、30 日死亡率、コンポジットアウトカムとともに有意差は認められなかった（それぞれ $p=0.65$ 、 $p=0.95$ ）。

【考察および結論】

本研究結果は、期間中央値 6 日の抗菌薬 SCT は、期間中央値 12 日の LCT と比較して、急性細菌性胆管炎の臨床転帰の悪化をもたらさないことを示唆している。ロジスティック回帰分析と逆確率重み付けを用いたプロペンシティスコア分析による感度分析でも同様の結果が得られた。急性胆管炎の治療期間に関するエビデンスは乏しい。観察研究では短い治療期間（3 日）で十分という見解もある。しかし、適切な統計解析を伴う研究は稀有である。Tokyo Guideline は菌血症のない胆管炎ではソースコントロール後 4~7 日の期間を推奨しており、菌血症がある場合最低 2 週間の期間を推奨している。実際、感染症専門医は細菌性胆管炎に対して比較的長期間の抗菌薬治療を推奨する傾向があり、これは LCT を受けている患者に感染症コンサルトが統計的に有意に多かったことを反映している。しかしこの推奨は臨床的エビデンスに基づいていなかった。本研究の limitation として、単一施設での後ろ向き研究であり、結果は異なるセッティングの患者には適用できない可能性がある。また、LCT 群の患者には未知の異なる特徴があり、それが臨床医の治療期間を長くした可能性がある。このバイアスの可能性を克服するためには、さらなる前向き研究が必要である。

以上より、適切な胆道ドレナージを伴う急性細菌性胆管炎は、従来の治療法よりも短い抗菌薬の投与期間で治療できる可能性が示唆された。

本研究は、急性胆管炎における適切な抗菌薬の投与期間についてレトロスペクティブに研究したものであるが、適切な胆道ドレナージが伴う場合には、短期抗菌薬投与群でも臨床転帰の悪化を認めず、従来よりも短期間の抗菌薬投与で良い可能性を示した価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。