

# 基質拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBLs) 産生グラム陰性菌菌血症に対する抗菌薬療法の治療期間とアウトカムに関する検討：単施設後方視的調査

中蔵伊知郎<sup>1,2)</sup>・今西嘉生里<sup>1,2)</sup>・廣田 和之<sup>2,3)</sup>・坪倉美由紀<sup>2)</sup>

上平 朝子<sup>2,3)</sup>・宮部 貴識<sup>1)</sup>・佐光 留美<sup>1)</sup>・山内 一恭<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 国立病院機構大阪医療センター薬剤部\*

<sup>2)</sup> 同 感染制御部

<sup>3)</sup> 同 感染症内科

受付日：2019年10月11日 受理日：2020年4月20日

基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生グラム陰性菌 (ESBLs 産生 GNB) による菌血症に対する、抗菌薬の治療期間と治療アウトカムの関連は不明であり、十分に確立されていない。本検討の目的は、これらの関連性について明らかにすることである。主要評価項目は、抗菌薬の治療期間と治療アウトカム (30日以内死亡と菌血症の再発) の関連性とした。単施設後方視的観察研究での検討を行い、ESBLs 産生 GNB 菌血症の 87 症例を評価した。これらの症例では、有効な抗菌薬による治療後 30 日以内の死亡は 2 例 (2%)、菌血症の再発症例は 5 例 (6%) であった。有効な抗菌薬による治療期間が 10 日以下は、有効な抗菌薬による治療後 30 日以内死亡との関連性を認めなかった ( $P=0.35$ )。一方、有効な抗菌薬による治療期間が 10 日以下は、菌血症の再発との関連性を認めた ( $P=0.049$ )。結論として、ESBLs 産生 GNB 菌血症の患者において、10 日以下の抗菌薬治療期間が菌血症の再発と関連していることが示唆された。

**Key words:** extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, Gram-negative bacteria, bacteremia, mortality, recurrent

## はじめに

近年、グラム陰性菌 (GNB) のうち、基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBLs) 産生 GNB の検出が増加している。このうち、実臨床における血液検体からの分離率は 10% 前後と報告されている<sup>1)</sup>。一般に薬剤耐性菌による菌血症は薬剤耐性菌でない病原体による菌血症と比較し、予後が悪いとされている (WHO, Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. [https://www.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf?ua=1](https://www.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1) 2019年8月15日アクセス)。このうち、ESBLs 産生 GNB による菌血症は、ESBLs 非産生 GNB に

よる菌血症と比較し、死亡率が高いことが報告されている<sup>2)</sup>。GNB が起因の菌血症のうち、カテーテル関連菌血症に対する有効な抗菌薬による推奨治療期間は 7~14 日間とされている<sup>3)</sup>。しかし、GNB による菌血症のうち、カテーテル関連菌血症以外に対する抗菌薬による推奨治療期間を明確に設定されているものは知る限り存在しない。また、近年、GNB を対象とした抗菌薬加療について、短期間治療と長期間治療の比較に関する報告がされており<sup>4-6)</sup>、抗菌薬による治療期間の設定に関して賛否が分かれている。一方、ESBLs 産生 GNB による菌血症に対する有効な抗菌薬による治療期間と治療アウトカムの関連性についての検討は限られているのが現状であ

\*大阪府大阪市中央区法円坂 2-1-14

る。そこで今回、ESBLs 産生 GNB による菌血症に対する有効な抗菌薬の治療期間と治療アウトカムとの関連性について評価を行った。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

本検討は、単施設で実施した後ろ向き観察研究である。対象は、2012年4月1日から2018年8月31日までの期間に独立行政法人国立病院機構大阪医療センター（694床、3次救急病院、以下当院）にて、血液培養よりESBLs産生GNBを検出し、ESBLs産生GNBによる菌血症と診断された入院症例とした。

### 2. 調査項目

対象の症例について、診療録より、性別、年齢、体重、身長、基礎疾患、既往歴、検出菌および検出菌の薬剤感受性結果、臨床検査値（血清クレアチニン、アラニンアミノ基転移酵素、アルカリフォスファターゼ、血中尿素窒素、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、アルブミン値、血中酸素分圧）、使用薬剤、血圧、心拍数、呼吸回数、感染症の感染源、医療関連感染か否かについて、投与した抗菌薬の種類および投与期間に関して調査した。

体重、臨床検査値、血圧、心拍数、呼吸回数については、血液培養採取当日のデータを確認した。

血液培養検査は、院内微生物検査室にて、BD バクテック™ FX システム（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、東京）を用いて行い、検出菌の同定および薬剤感受性試験は、BD フェニックス™（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、東京）を用いて行った。薬剤感受性試験の判定は、Clinical and Laboratory Standards Institute 公表の M100-S 24 に従い、感受性有無に関して判定を行った。ESBLs 産生有無については、院内微生物検査室にて、double disk synergy test にて判定を行った。

算出項目として、quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (qSOFA) スコア<sup>7)</sup>、Pitt Bacteremia Score (PBS)<sup>8)</sup>、Charlson Comorbidity Index (CCI)<sup>9)</sup>を算出した。

医療関連感染症の定義は、『医療・介護関連肺炎診療ガイドライン』<sup>10)</sup>を参考に、入院前に長期療養型病床群もしくは介護施設に入所していた症例、90日以内に医療機関から退院した症例、介護を必要とする症例、通院にて継続的に血管内治療を受けてい

る症例とした。

投与した抗菌薬について、薬剤感受性試験結果の判定にて、感性の抗菌薬を使用した場合は有効な抗菌薬の投与と定義し、それらの抗菌薬を使用している日数を有効な抗菌薬による治療期間としてカウントした。

有効な抗菌薬による治療期間は過去の報告を参考に、10日以下と11日以上との2群に分け<sup>4,5)</sup>評価した。

複数菌による菌血症の定義は、血液培養検体よりESBLs産生GNBが2菌種の場合、もしくは、ESBLs産生GNB以外の菌種を同定した場合とした。ただし、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌属、*Propionibacterium acnes*、*Micrococcus* 属、viridans group streptococci、*Corynebacterium* 属もしくは *Bacillus* 属が血液培養検体のうち1セットのみ検出した場合は、過去の報告<sup>11)</sup>を参考に汚染菌と判断し、複数菌による菌血症の症例として組み込まなかった。

治療アウトカムとして、30日以内死亡および菌血症の再発について確認を行った。30日以内死亡の定義は、有効な抗菌薬による治療終了後、30日以内に死亡した症例と定義した。菌血症の再発は、有効な抗菌薬による治療終了後、30日以内に同一菌種による菌血症が再燃した場合と定義した。

### 3. 評価項目

本検討の主要評価項目は、有効な抗菌薬による治療をしている症例のうち、有効な抗菌薬による治療期間が10日以下の症例と治療アウトカムの関連性とした。副次評価項目は、有効な抗菌薬による治療期間以外の治療アウトカムに関連する要因を検討した。

### 4. 統計解析

統計解析は、JMP® 9.0.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、カテゴリー変数については Fisher's exact test にて、連続変数については Mann-Whitney U test にて行った。これらの検定における有意水準は5%とした。

### 5. 倫理的配慮

本検討は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院の倫理委員会に準じる、受託研究審査委員会にて承認を得たうえで実施した（承認番号：18154）。

## II. 結果

本検討の対象は87例であり、患者背景は Table

Table 1. Characteristics of the patients

Characteristic	All patients (N = 87)
Sex (male:female)	32:55
Age*	75 (68-84)
Body weight (kg)*	50 (44-61)
Death within 30 days of treatment completion (number, %)	2 (2%)
Recurrent bacteremia (number, %)	5 (6%)
Number of patients with tumors (number, %)	43 (49%)
Number of patients with diabetes mellitus (number, %)	9 (10%)
Number of patients with heart failure (number, %)	4 (5%)
Number of days to administrations of the appropriate antibiotic(s) (day)*	1 (0-2)
Duration of administration of the appropriate antibiotic(s) (day)*	14 (12-15)
Number of patients who received the appropriate antibiotic(s) of $\leq 10$ days (number, %)	17 (20%)
qSOFA score*	1 (0-2)
PBS*	2 (1-3)
CCI*	2 (2-4)
Administration of total parenteral nutrition (number, %)	13 (15%)
Appropriate antimicrobial drug (number, %)	
Carbapenem	34 (39%)
Non-carbapenems	53 (61%)
Cefmetazole	44
Others <sup>†</sup>	9
Combined antibiotic therapy (number, %)	13 (15%)
Healthcare-associated infection (number, %)	51 (59%)
Site of infection (number, %)	
Urinary tract	54 (62%)
Biliary tract	15 (17%)
Unknown	9 (10%)
Respiratory	4 (5%)
Intraabdominal	3 (3%)
Intravascular catheter-related	2 (2%)
Polymicrobial bacteremia (number, %)	3 (3%)
ESBLs-producing pathogen (number, %)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (2%)
<i>Escherichia coli</i>	76 (87%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (9%)

\* Median (IQR).

qSOFA: quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment, PBS: Pitt Bacteremia Score, CCI: Charlson Comorbidity Index, ESBLs: extended-spectrum  $\beta$ -lactamases<sup>†</sup> Including Tazobactam/Piperacillin, Sulbactam/Cefoperazone, Levofloxacin

1に示した。感染源は尿路が54例(62%)、病原体は大腸菌が76例(87%)と最も多く、有効な抗菌薬による治療期間が10日以下の症例は17例(20%)であった。このうち、30日以内死亡の症例は2例(2%)、菌血症の再発を認めた症例は5例(6%)であった。30日以内死亡の有無および菌血症再発の

有無でそれぞれ2群間比較を行い、Table 2および3に示した。有効な抗菌薬による治療期間が10日以下の症例は、30日以内死亡との関連性は認められなかったが(P=0.35)、菌血症再発との関連性を認めた(P=0.049)。その他の項目では、胆道系感染が感染源であることが30日以内死亡との関連性を

Table 2. Comparison of the patient characteristics between those who died within 30 days of treatment completion and those who survived

Characteristic	Death within 30 days of treatment completion (+) (N = 2)	Death within 30 days of treatment completion (-) (N = 85)	P-value
Sex (male:female)	1:1	54:31	1.00 <sup>a)</sup>
Age*	89 (88-89)	75 (67.5-82.5)	0.06 <sup>b)</sup>
Body weight (kg) *	43.0 (36.5-49.5)	50.7 (44.2-60.8)	0.28 <sup>b)</sup>
Number of patients with tumors	1	42	1.00 <sup>a)</sup>
Number of patients with diabetes mellitus	0	9	1.00 <sup>a)</sup>
Number of patients with heart failure	0	4	1.00 <sup>a)</sup>
Number of days to administration of the appropriate antibiotic(s) (day) *	2.5 (1-4)	1 (0-2)	0.26 <sup>b)</sup>
Number of patients who received the appropriate antibiotic(s) of ≤ 10 days	1	16	0.35 <sup>a)</sup>
qSOFA score*	1 (1-1)	1 (0-2)	0.61 <sup>b)</sup>
PBS*	2 (1-2)	2 (0.5-3)	0.81 <sup>b)</sup>
CCI*	2 (2-2)	2 (2-4)	0.45 <sup>b)</sup>
Administration of total parenteral nutrition	0	13	1.00 <sup>a)</sup>
Appropriate antimicrobial drug			
Carbapenem	0	34	0.52 <sup>a)</sup>
Non-carbapenems	2	51	
Cefmetazole	2	42	
Others †	0	9	
Combined antibiotic therapy	0	13	1.00 <sup>a)</sup>
Healthcare-associated infection	1	50	1.00 <sup>a)</sup>
Site of infection			
Urinary tract	0	54	0.14 <sup>a)</sup>
Biliary tract	2	13	0.028 <sup>a)</sup>
Unknown	0	9	1.00 <sup>a)</sup>
Respiratory	0	4	1.00 <sup>a)</sup>
Intraabdominal	0	3	1.00 <sup>a)</sup>
Intravascular catheter-related	0	2	1.00 <sup>a)</sup>
Polymicrobial bacteremia	0	3	1.00 <sup>a)</sup>
ESBLs-producing pathogen			
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	2	N.A
<i>Escherichia coli</i>	1	75	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	7	

\* Median (IQR).

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U test

qSOFA: quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment, PBS: Pitt Bacteremia Score, CCI: Charlson Comorbidity Index, N.A: not available, ESBLs: extended-spectrum β-lactamases

† Including Tazobactam/Piperacillin, Sulbactam/Cefoperazone, Levofloxacin

認めた (P=0.028)。また, CCI (P=0.012) および感染源不明 (P=0.007) が菌血症再発との関連性を認めた。

### III. 考察

本検討では, ESBLs 産生 GNB による菌血症の症

例において, 有効な抗菌薬による治療期間が10日以下の症例と30日以内死亡との関連性は認めなかったが, 菌血症再発との関連性を認めた。以上より, ESBLs 産生 GNB による菌血症に対する有効な抗菌薬による治療期間が10日以下の症例では,

Table 3. Comparison of the patient characteristics between those who did and did not develop recurrent bacteremia

Characteristic	Recurrent bacteremia (+) (N = 5)	Recurrent bacteremia (-) (N = 82)	P-value
Sex (male:female)	5:0	50:32	0.15 <sup>a)</sup>
Age*	74 (47-80)	76 (69-84)	0.24 <sup>b)</sup>
Body weight (kg) *	54.6 (42.4-61.8)	50.0 (43.8-60.7)	0.72 <sup>b)</sup>
Number of patients with tumors	4	39	0.20 <sup>a)</sup>
Number of patients with diabetes mellitus	0	9	0.57 <sup>a)</sup>
Number of patients with heart failure	0	4	0.79 <sup>a)</sup>
Number of days to administration of the appropriate antibiotic(s) (day) *	2 (1-3)	1 (0-2)	0.41 <sup>b)</sup>
Number of patients who received the appropriate antibiotic(s) of ≤ 10 days	3	14	0.049 <sup>a)</sup>
qSOFA score*	1 (1-3)	1 (0-2)	0.26 <sup>b)</sup>
PBS*	3 (1-6)	2 (1-3)	0.46 <sup>b)</sup>
CCI*	6 (4-6)	2 (2-4)	0.012 <sup>b)</sup>
Administration of total parenteral nutrition	0	13	1.00 <sup>a)</sup>
Appropriate antimicrobial drug			
Carbapenem	3	31	0.30 <sup>a)</sup>
Non-carbapenems	2	51	
Cefmetazole	1	43	
Others <sup>†</sup>	1	8	
Combined antibiotic therapy	0	13	1.00 <sup>a)</sup>
Healthcare-associated infection	5	46	0.074 <sup>a)</sup>
Site of infection			
Urinary tract	1	53	0.07 <sup>a)</sup>
Biliary tract	1	14	1.00 <sup>a)</sup>
Unknown	3	6	0.007 <sup>a)</sup>
Respiratory	0	4	1.00 <sup>a)</sup>
Intraabdominal	0	3	1.00 <sup>a)</sup>
Intravascular catheter-related	0	2	1.00 <sup>a)</sup>
Polymicrobial bacteremia	0	3	1.00 <sup>a)</sup>
ESBLs-producing pathogen			
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	2	N.A
<i>Escherichia coli</i>	3	73	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	7	

\* Median (IQR).

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U test

qSOFA: quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment, PBS: Pitt Bacteremia Score, CCI: Charlson Comorbidity Index, N.A: not available, ESBLs: extended-spectrum  $\beta$ -lactamases<sup>†</sup> Including Tazobactam/Piperacillin, Sulbactam/Cefoperazone, Levofloxacin

ESBLs 産生 GNB による菌血症の再発と関連する可能性が考えられた。

細菌による菌血症のうち、メチシリン耐性株を含む黄色ブドウ球菌が原因菌である非複雑性菌血症の場合では、種々の条件はあるが、一般的には血液培養陰性化を確認してから 14 日間以上の有効な抗菌薬加療が推奨されている<sup>12)</sup>。一方、GNB による菌

血症のうち、カテーテル関連菌血症の場合は、血液培養の陰性化確認は必須ではなく、有効な抗菌薬による治療を開始してから 7~14 日間の抗菌薬加療を行うことが一般的であるが<sup>3)</sup>、ESBLs 産生 GNB による菌血症に対する治療期間を明記したガイドライン等は調査した限り見当たらない。さらに、ESBLs 産生 GNB による菌血症は、ESBLs 非産生 GNB に

よる菌血症と比較し、その死亡率は高いことが報告されている<sup>2)</sup>。

過去に報告されている ESBLs 産生 GNB による菌血症の死亡に関連する独立因子として、患者背景、菌血症時の重症度、初期治療の適切さ、カルバペネム系抗菌薬以外の抗菌薬による治療、抗菌薬の最小発育阻止濃度、原因菌種が要因として報告されている<sup>13-17)</sup>。本検討では、患者背景として、基礎疾患、菌血症発症時における重症度の指標として用いた qSOFA スコアおよび PBS、有効な抗菌薬投与までの期間および有効な抗菌薬の種類は 30 日以内死亡有無および菌血症再発有無による差はなく、これらの因子による治療アウトカムへの影響はなかったものとする。

GNB による菌血症の治療期間については、さまざまな報告がされている。近年報告されているものとして、腸内細菌科細菌および緑膿菌を含む GNB による非複雑性菌血症を対象とした報告では、有効な抗菌薬の治療期間が 7~10 日と 10 日を超えた群の 2 群間で比較を行っているが、短期間の治療群では治療失敗が多く、2 週間程度の治療期間が望ましいことが報告されている<sup>5)</sup>。一方、腸内細菌科細菌による菌血症を対象としたメタ解析による報告では、抗菌薬の治療期間が 10 日以下と 10 日を超えた期間の治療では死亡率 (30 日および 90 日) および菌血症の再発について差がないことが報告されている<sup>4)</sup>。しかし、これらの報告では、ESBLs 産生菌を含む耐性菌検出症例の組み込みについては言及されていない<sup>4,5)</sup>。さらに、腸内細菌科細菌、緑膿菌、アシネトバクターを含む GNB による非複雑性菌血症を対象とした、抗菌薬の治療期間が 7 日と 14 日の症例群を比較した検討では、17% の ESBLs 産生菌を含んでいるが、両群で 90 日死亡率、再入院、入院期間延長、菌血症再発のようなアウトカムに差はなかったことが報告されている<sup>6)</sup>。以上より、GNB による菌血症の治療期間は賛否が分かれており、結論が出ていない。

本検討では、過去の報告<sup>4,5)</sup>を参考に、有効な抗菌薬による治療期間を 10 日以下と 11 日以上症例に分け、有効な抗菌薬による治療期間 10 日以下が治療アウトカムと関連するかに関して検討を行い、30 日以内死亡との関連性は認めなかったが、菌血症再発との関連性を認めた。また、有効な抗菌薬による

治療期間以外の因子では、治療アウトカムと関連性のある因子として、胆道系感染が 30 日以内死亡との関連性を認め、CCI および感染源不明が菌血症再発との関連性を認めた。

過去に、菌血症の再発に CCI が関連することが報告されている<sup>18,19)</sup>。さらに、死亡や菌血症の再発に感染源が関連することが報告されており、呼吸器<sup>13)</sup>、消化管<sup>18)</sup>、肝胆道系<sup>18)</sup>、静脈留置カテーテル<sup>18)</sup>、感染性心内膜炎<sup>18)</sup>、感染源不明<sup>18)</sup>、尿路<sup>19)</sup>が因子になることが報告されている。本報告でも CCI や感染源不明が菌血症再発との関連性を認め、胆道系感染が 30 日以内死亡との関連性を認めた。このため、有効な抗菌薬の治療期間だけではなく、患者の基礎疾患や感染源を考慮することも菌血症の再発や予後改善のために重要であると考えられる。以上より、ESBLs 産生 GNB による菌血症症例においては、患者背景を考慮しながら、投与期間の設定を行い、患者の治療アウトカム改善に努める必要があると考えられる。

本検討では、いくつかの limitation を含んでいる。第一に、本検討は単施設で実施した後ろ向き観察研究であり、いずれの検討においてもイベントが発生した症例の数が限られている。このため、多変量解析等の検討を十分に行うことができず、また、感染源および原因菌に関して統一することができていない。第二に、本検討では重症度の評価に関して、本来であれば、Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score や Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score で定量的に評価する必要があると考えられるが、後ろ向き観察研究のため欠損データが多く、算出することができていない。

結論として、ESBLs 産生 GNB による菌血症の患者において、有効な抗菌薬による治療期間が 10 日以下の場合、菌血症の再発と関連していることが示唆された。

本報告は、第 67 回日本化学療法学会総会にて発表し、座長より投稿の推薦を受けたものである。

#### 謝 辞

本報告の作成にあたり、ご助言をいただきました、京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 富成 伸次郎先生に深謝いたします。

利益相反自己申告：報告すべきものなし。

## 文献

- 1) 野村秀和, 鎌倉明美, 棚村一彦, 伊藤愛美, 赤津義文, 大塚喜人: 中規模施設4病院の尿, 血液由来からのESBL産生菌検出状況。医学検査2014; 63: 146-53
- 2) Melzer M, Petersen I: Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. J Infect 2007; 55: 254-9
- 3) Mermel L A, Allon M, Bouza E, Craven D E, Flynn P, O'Grady N P, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49: 1-45
- 4) Tansarli G S, Andreatos N, Pliakos E E, Mylonakis E: A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Treatment Duration for Bacteremia Due to *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e02495-18
- 5) Nelson A N, Justo J A, Bookstaver P B, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan M N: Optimal duration of antimicrobial therapy for uncomplicated Gram-negative bloodstream infections. Infection 2017; 45: 613-20
- 6) Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al: Seven versus 14 Days of Antibiotic Therapy for uncomplicated Gram-negative Bacteremia: a Noninferiority Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis 2019; 69: 1091-8
- 7) Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 801-10
- 8) Paterson D L, Ko W C, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas J M, Goossens H, et al: International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in nosocomial Infections. Ann Intern Med 2004; 140: 26-32
- 9) Quan H, Li B, Couris C M, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al: Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am J Epidemiol 2011; 173: 676-82
- 10) 日本呼吸器学会 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 編: 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2011
- 11) Bekeris L G, Tworek J A, Walsh M K, Valenstein P N: Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 1222-5
- 12) Holland T L, Arnold C, Fowler V G Jr: Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. JAMA 2014; 312: 1330-41
- 13) Lim C L, Spelman D: Mortality impact of empirical antimicrobial therapy in ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae bacteremia in an Australian tertiary hospital. Infect Dis Health 2019; 24: 124-33
- 14) Mitsuboshi S, Tsuruma N, Watanabe K, Takahashi S, Nakashita M, Ito A, et al: Does Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment Suggest the Use of Initial Empirical Carbapenem Therapy in Bacteremia Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Bacteria? A Multicenter Case-Control Study. Jpn J Infect Dis 2019; 72: 124-6
- 15) Scheuerman O, Schechner V, Carmeli Y, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, et al: Comparison of Predictors and Mortality Between Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing *Escherichia coli* and ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol 2018; 39: 660-7
- 16) Sfeir M M, Askin G, Christos P: Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2018; 52: 554-70
- 17) Namikawa H, Yamada K, Yamairi K, Shibata W, Fujimoto H, Takizawa E, et al: Mortality caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bacteremia; a case control study: alert to Enterobacteriaceae strains with high minimum inhibitory concentrations of piperacillin/tazobactam. Diagn Microbiol Infect Dis 2019; 94: 287-92
- 18) Jensen U S, Knudsen J D, Ostergaard C, Gradel K O, Frimodt-Møller N, Schönheyder H C: Recurrent bacteraemia: A 10-year regional population-based study of clinical and microbiological risk factors. J Infect 2010; 60: 191-9
- 19) Jensen U S, Knudsen J D, Wehberg S, Gregson D B, Laupland K B: Risk factors for recurrence and death after bacteraemia: a population-based study. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1148-54

## Antimicrobial treatment duration and outcomes in patients with bacteremia caused by extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacteria: A single-center retrospective study

Ichiro Nakakura<sup>1,2)</sup>, Kaori Imanishi<sup>1,2)</sup>, Kazuyuki Hirota<sup>2,3)</sup>, Miyuki Tsubokura<sup>2)</sup>,  
Tomoko Uehira<sup>2,3)</sup>, Takashi Miyabe<sup>1)</sup>, Rumi Sako<sup>1)</sup> and Kazutaka Yamauchi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, National Hospital Organization Osaka National Hospital, 2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka, Japan

<sup>2)</sup> Department of Infection Control and Prevention, National Hospital Organization Osaka National Hospital

<sup>3)</sup> Department of Infectious Diseases, National Hospital Organization Osaka National Hospital

In patients with bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacteria (ESBLs-GNB), the relationship between the treatment duration with antimicrobial drugs and the treatment outcomes has not yet been clarified. The present single-center retrospective study, conducted in 87 patients who had received treatment for ESBLs-GNB bacteremia, was aimed at clarifying this relationship. The primary endpoint was the relationship between the duration of antimicrobial drug treatment and the treatment outcomes (death within 30 days and incidence of recurrent bacteremia). Of the 87 patients, 2 (2%) died within 30 days of completion of treatment with the appropriate antibiotic(s), and 5 (6%) developed recurrent bacteremia. While no association was observed between the treatment duration with the appropriate antibiotic(s) of  $\leq 10$  days and the risk of death within 30 days of completion of treatment ( $P=0.35$ ), the treatment duration with the appropriate antibiotic(s) of  $\leq 10$  days was found to be significantly associated with the risk of recurrent bacteremia ( $P=0.049$ ). In conclusion, our findings revealed that in patients with ESBLs-GNB bacteremia, a treatment duration of  $\leq 10$  days, even with the appropriate antibiotic(s), was associated with an elevated risk of recurrent bacteremia.