

血液培養陽性患者に対する AST からの助言内容の推移に Charlson comorbidity index が及ぼす影響

詫間 隆博^{1,2)}

¹⁾ 昭和医科大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

²⁾ 昭和医科大学横浜市北部病院内科系診療センター感染症内科*

受付日：2025 年 8 月 5 日 受理日：2025 年 9 月 22 日

初回血液培養陽性患者 6,201 例を対象に、血液培養陽性者回診における患者背景、血液培養分離菌、原因感染巣、診療科、助言数の推移を調査した。先行研究では標準最小二乗法を用いた多変量解析によりこれらの評価を日化療会誌 2025; 73: 309-21 で報告したが、本研究では Charlson comorbidity index (CCI) の推移を追加し、その影響について評価した。

CCI は経年的に低下傾向 ($P < 0.0001$) を示し、特に年齢の上昇に伴い低下する傾向を認めた ($P = 0.0002$)。性別と年齢の交互作用では、男性で年齢上昇傾向、女性で年齢低下傾向と、相反する傾向が認められた ($P = 0.0161$)。診療科では複数の科で影響の変化と CCI との交互作用が認められたが、その他の因子においては大きな変動は認められなかった。助言内容の推移もほとんど変化を認めなかったが、血中濃度測定の助言 ($P = 0.0260$) は、先行論文では認められなかった統計学的に有意な減少を示した。

CCI を追加検討することで、診療科と CCI の関係、助言内容の推移の明確化がなされたため、今後は CCI も加えて検討することが望ましいと考える。

Key words: antimicrobial stewardship, bacteremia, Charlson comorbidity index, appropriate use, acceptance rate

Charlson comorbidity index (CCI) は元々は予後予測のために作成された指標であり¹⁾、悪性腫瘍や糖尿病、脳血管障害などの複数の併存疾患に重み付けをして数値化し、その合計を指標として定義づけたものである。しかし、開発されたのが 1987 年と古く、その後の診断・治療の進歩によって、予後予測の指標としては現在ではあまり役に立たなくなっていると考えられる²⁾。それでも、併存疾患の包括的評価の指標としては優れていることが示されており³⁾、併存疾患を代表する指標と考えられる。また、数多くの併存疾患が一つの数値として表されるため、統計学的には自由度をほとんど増加させないことから、統計処理を行いやすい有用な指標である。そのため、予後評価以外の研究においても、しばし

ば使用される^{4,5)}。われわれの先行論文⁶⁾では、年度ごとの血液培養陽性者に対する抗菌薬適正使用支援 (AST) 活動としての助言を集計し、その推移を年齢、性別、診療科、原因感染巣、分離菌などの患者背景で調整して多変量解析を行ったが、併存疾患については CCI を集計していたものの、欠測値が多く、評価から外していた。今回欠測値を可能な限り再集計し、患者背景に CCI を追加して多変量解析を行った。

方法は先行論文で述べたとおり、2015 年 4 月から 2024 年 3 月の期間に、昭和医科大学病院 (2025 年 4 月より昭和大学病院から名称変更; 815 床) および昭和医科大学病院附属東病院 (同; 199 床) (以下、両病院を合わせて「当院」と称する) において

*神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央 35-1

初回血液培養が陽性となった入院患者を対象とした。診療録から患者背景を年度ごとに集計し、CCI を追加で集計した。欠測値は年齢 3 例（入院中本人が特定できなかった例）と CCI が 10 例であった。助言項目以外のその他のすべての項目に欠測値はなかった。欠測値はリストワイズ法により解析から除外し、解析対象の最終的なサンプルサイズは 6,189 例であった。最小二乗法で多変量解析し、交互作用も加味して多変量解析モデルを作成した（Table 1）。そのモデルに各助言の推移を組み入れて評価した（Table 2）。それぞれについて、CCI を含まない先行論文と、CCI を含む本研究とを比較した。統計ソフトは JMP student edition 18 (JMP Statistical Discovery LLC) を用いた。なお、本研究は昭和医科大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認（承認番号 2023-139-B）を得て行った。また、あらかじめ CCI の集計についても計画しており、そのことも含めて承認を受けていた。

結果としては、CCI の中央値（四分位範囲）は、2015 年度から 2021 年度までは 3（2～5）とあまり変化なく、2022 年度は 3（1～5）、2023 年度は 2（1～4）とやや低下傾向を示した。統計学的にも Table 1 に示すように CCI は経年的に低下傾向（ $P<0.0001$ ）を示し、特に年齢が上昇すると低下する傾向を認めた（ $P=0.0002$ ）。性別と年齢の交互作用として、男性では年齢上昇傾向・女性では年齢低下傾向と相反する傾向が認められた（ $P=0.0161$ ）。診療科では膠原病内科、消化器内科、循環器内科では有意差が消失する一方、腫瘍内科、呼吸器外科、脳神経外科、眼科では有意差が新たに認められた。また年齢と診療科の交互作用では、膠原病内科、脳神経内科、救命救急科では有意差が消失する一方、腫瘍内科、小児科、産婦人科では有意差が新たに認められた。CCI と診療科の交互作用では、眼科と小児外科ではさらなる低下傾向を認めたが、他の診療科の多くでは逆に、低下を打ち消す傾向が認められた。感染巣や分離菌の傾向は影響を認めなかった。

各助言内容の推移を Table 2 に示す。多変量解析で調整した助言数の推移では、先行研究と同様に、抗菌薬選択（ $P=0.0073$ ）、抗菌薬の用法用量（ $P<0.0001$ ）、診断（ $P<0.0001$ ）、ソースコントロール（ $P<0.0001$ ）、その他（ $P=0.0028$ ）で助言数の減少傾向を認めたが、微生物学的検査（ $P=0.4461$ ）では

変化を認めなかった。抗菌薬選択の細分類では、開始（ $P=0.0046$ ）、追加（ $P=0.0042$ ）は減少傾向、変更、中止では変化は認めなかった。抗菌薬の用法用量の細分類では、減量（ $P<0.0001$ ）では減少傾向を認めた。血中濃度測定（ $P=0.0260$ ）は、先行論文では統計学的に有意な減少傾向が認められなかったが、本研究では有意な減少が確認された。統合、増量または併用では変化は認めなかった。なお、血液培養陽性は比較的希であることから、ポアソン分布でも近似できると考えられたため、同じ解析をポアソン回帰分析でも行ってみたが、細分類を行う前は概ね同様の結果であったものの、細分類ではモデルが収束せず解析できなかった。

本研究では、CCI を多変量解析モデルに組み込むことで、血液培養陽性患者に対する AST 活動における助言内容の推移を、患者の併存疾患の側面から詳細に分析した。CCI が経年的に低下傾向を示し、特に高齢患者でこの傾向が顕著であったことは、対象期間における患者層の変化や、高齢患者における併存疾患管理の進歩を示唆している可能性がある。性別と年齢の交互作用において相反する傾向が認められた点は、性差による健康状態や医療アクセス、あるいは疾患の罹患率の違いが背景にある可能性があり、今後の研究課題としてさらに深掘りする必要があるだろう。

助言内容の推移については、先行研究と同様に多くの項目で助言数の減少傾向が確認された。これは、AST 活動が継続的な教育効果をもたらし、医療従事者の抗菌薬適正使用に関する知識と実践能力が向上していることの現れと解釈できる。特に、先行研究では有意差が認められなかった血中濃度測定の助言において、本研究で統計学的に有意な減少が示されたことは注目に値する。これは、AST における血中濃度測定の重要性^{7,8)}が AST の教育効果やガイドラインの浸透により認識され、臨床現場を成熟させ、重症で複雑な患者（高 CCI）に対しては、助言なしで血中濃度を測るようルーチン化できたと考えられる。実際に血中濃度測定の助言をした患者の CCI の最大値は 2015 年度が 3、2016～2018 年度が 4～6、2019～2020 年度が 3、2021～2023 年度が 2 と低下傾向を示していた。この間、患者全体の CCI も低下しており、先行研究の CCI 非調整モデルではこれらの相反するトレンド（血中濃度測定の助言

Table 1. Results of multivariate analysis

Characteristics	Single factor		Interaction with age		Interaction with CCI	
	Estimated value	P-value	Estimated value	P-value	Estimated value	P-value
Age	0.0011	0.9036				
Sex (female)	-0.0010	0.9776	-0.0041	0.0161		
Charlson comorbidity index (CCI)	-0.4383	<0.0001	-0.0042	0.0002		
Department						
Respirology and Allergology	0.2815	0.2262	-0.0104	0.3990	0.3729	0.0013
Rheumatology and Clinical Immunology	-0.3599	0.1863	-0.0185	0.1756	0.3077	0.0418
Nephrology	0.2431	0.3022	0.0044	0.7285	0.1558	0.2007
Gastroenterology	-0.2706	0.2243	0.0094	0.3911	0.3777	0.0007
Cardiology	-0.3402	0.1461	-0.0041	0.7379	0.2566	0.0317
Hematology	0.1180	0.6041	0.0033	0.7648	0.3033	0.0151
Oncology	0.7448	0.0452	0.0414	0.0123	0.3140	0.0179
Diabetes, Metabolism and Endocrinology	0.4697	0.1874	0.0061	0.7616	0.5471	0.0097
Neurology	0.2440	0.3642	-0.0203	0.1276	0.2889	0.0368
Emergency Medicine	-2.6905	<0.0001	0.0092	0.6420	0.3522	0.0284
Pediatrics	4.0651	0.0033	0.0590	0.0152	-0.0344	0.8694
Thoracic Surgery	1.5242	0.0202	0.0634	0.2186	0.4679	0.1942
Cardiovascular Surgery	0.2506	0.4700	-0.0168	0.4684	0.3247	0.0707
General and Gastroenterological Surgery	0.3212	0.1707	-0.0048	0.7125	0.3605	0.0024
Urology	0.2662	0.2657	0.0142	0.2563	0.4102	0.0004
Breast Surgery	0.1989	0.8164	0.0512	0.1783	0.3342	0.1965
Dermatology	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Plastic Surgery	0.1785	0.8074	0.0045	0.9226	0.4849	0.1056
Neurosurgery	0.6948	0.0440	0.0043	0.8117	0.0972	0.5829
Ophthalmology	-7.0901	0.0285	-0.2257	0.2353	-5.7591	0.0150
Otorhinolaryngology	0.6201	0.1102	0.0001	0.9979	0.4320	0.0102
Orthopedic Surgery	0.3153	0.2600	-0.0108	0.4134	0.4706	0.0003
Obstetrics and Gynecology	0.5775	0.1468	0.0370	0.0388	0.1960	0.1505
Emergency and Critical Care Medicine	0.0983	0.6822	-0.0149	0.2185	0.4070	0.0009
Pediatric Surgery	-0.3978	0.8835	0.0742	0.1247	-1.7828	0.0176
Source of infection						
Lung and thorax	0.3347	0.0581				
Otolaryngologic	-0.1282	0.7919				
Cardiovascular	0.1513	0.4998				
Central nervous system	-1.3150	0.0046				
Liver and biliary tract	0.3729	0.0136				
Intraperitoneal	NA	NA				
Digestive tract	-0.2833	0.1215				
Urogenital tract	0.2909	0.0178				
Bones and joints	0.2154	0.3813				
Skin, soft tissues and muscles	0.0477	0.7905				
Intravascular catheter	0.0590	0.6042				
Febrile neutropenia	-0.0585	0.7470				
Contamination	-0.0550	0.6398				
Unknown	0.5233	<0.0001				
Isolated microorganisms						
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	-0.2493	0.1667				
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	0.0557	0.6553				
Coagulase-negative staphylococci	0.0675	0.4706				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-1.0675	0.0005				
β -hemolytic streptococci	NA	NA				
Other streptococci	-0.2632	0.1529				
<i>Enterococcus</i> spp.	-0.0521	0.6963				
<i>Escherichia coli</i>	-0.0817	0.4428				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.1130	0.3725				
Other Enterobacterales	0.0408	0.7420				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.1994	0.2858				
Other non-fermenters	0.2701	0.2539				
<i>Bacillus</i> spp.	-0.2968	0.1023				
Coryneform bacteria	0.4562	0.0054				
Anaerobes	0.4174	0.0141				
<i>Candida</i> spp.	0.1717	0.3710				
Others	-0.0697	0.7641				

NA: Not applicable because of the reference factors; The medical department was dermatology, the source of infection was intraperitoneal, and the isolated microorganism was β -hemolytic streptococci.

Statistically significant P values are shown in red.

Table 2. Adjusted changes in intervention rates

Type of intervention	Changes in intervention rates (Adjusted)	
	Estimated value	P-value
Choice of antibiotics		
Start	-0.4445	0.0046
Stop	-0.0237	0.8787
Addition	-0.3418	0.0042
Change	-0.0466	0.5158
Subtotal	-0.1512	0.0073
Dosage and administration		
Simplification	-0.6629	0.2437
Decreased dosage	-1.3193	<0.0001
Increased dosage or combination	-0.0523	0.8180
Blood drug concentration measurement	-0.6087	0.0260
Subtotal	-0.5977	<0.0001
Diagnostic strategies	-0.9490	<0.0001
Source control	-0.8739	<0.0001
Microbiology advice	-0.0612	0.4461
Others	-0.5091	0.0028

Statistically significant P values are shown in red.

Intervention rates were assessed by adjusting for all factors in the model shown in Table 1 (of this paper).

の対象が、より併存疾患の少ない患者へとシフトしたことで助言が減少する傾向と、一方でその助言対象となる低 CCI 患者の割合が母集団全体で経年的に増加していたという傾向) が混在し、互いに影響を打ち消し合った結果、時間経過による明確なトレンドが検出できなかったと考えられる。

本研究の限界としては、後方視的検討であること、単一施設でのデータであること、ポアソン回帰分析が行えなかったこと、そして CCI 以外の併存疾患評価指標については検討していない点が挙げられる。しかし、CCI を組み込むことで、患者背景が AST 活動に与える影響をより包括的に評価できたことは、本研究の重要な貢献である。本研究の結果は、AST 活動の評価において患者の併存疾患情報を活用することの有用性を示しており、今後の AST 戦略の立案に資する知見を提供するものと考ええる。

本研究は、CCI をモデルに追加して検討することで、先行論文と比べ助言内容全体においては大きな変化がないことを示しつつも、血中濃度測定の助言が統計学的に有意に減少していることを新たに検出した。また、診療科と CCI との複雑な関係性が明らかになった。これらの結果は、先行論文を補完する重要な知見であると考えられ、本論文として報告

するものである。

謝 辞

本研究にご協力いただきましたすべての皆様に感謝いたします。特に先行論文を共著していただき、また本論文においても助言をいただきました、共同研究者の皆様に感謝申し上げます。温麟太郎先生、長友安弘先生、二木芳人先生、時松一成先生には同じ臨床感染症学部門で診療の助言と記録を手伝っていただきました。また昭和医科大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門の前田真之先生、山口梢先生、石野敬子先生には主に AST ラウンドでご助言をいただきました。昭和医科大学病院臨床検査室の宇賀神和久氏には血液培養陽性者の迅速抽出と検査法に関するご助言をいただきました。皆様のご支援に心より感謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Charlson M E, Pompei P, Ales K L, MacKenzie C R: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83
- 2) 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
- 3) Charlson M E, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C: Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom* 2022; 91: 8-35
- 4) Trubiano J A, Thursky K A, Stewardson A J, Urbancic K, Worth L J, Jackson C, et al: Impact of an Integrated Antibiotic Allergy Testing Program on Antimicrobial Stewardship: A Multicenter Evaluation. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 166-74
- 5) Peri A M, Calabretta D, Bozzi G, Migliorino G M, Bramati S, Gori A, et al: Retrospective analysis of bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales: the challenge of healthcare-associated infections. *IJID Reg* 2023; 6: 167-70
- 6) 詫間隆博, 前田真之, 温麟太郎, 山口 梢, 長友安弘, 宇賀神和久, 他: 昭和大学病院における最近 9 年間の血液培養分離菌と AST からの助言内容の推移をみた多変量解析. *日化療会誌* 2025; 73: 309-21
- 7) Barlam T F, Cosgrove S E, Abbo L M, MacDougall C, Schuetz A N, Septimus E J, et al: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases So-

ciety of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e51-77

- 8) Telles J P, Morales R Jr, Yamada C H, Marins T A, D'Amaro Juodinis V, Sztajn bok J, et al: Optimization of Antimicrobial Stewardship Pro-

grams Using Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Protocols: A Cost-Benefit Review. Ther Drug Monit 2023; 45: 200-8

Impact of the Charlson comorbidity index on trends in advice content from antimicrobial stewardship teams for patients with positive blood cultures

Takahiro Takuma^{1,2)}

¹⁾ Division of Clinical Infectious Diseases, Department of Medicine, School of Medicine, Showa Medical University

²⁾ Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Showa Medical University Northern Yokohama hospital, 35-1 Chigasaki Chuo, Tsuzuki-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

We investigated the data of 6,201 patients with initial positive blood cultures in relation to blood culture-positive patient audits. Trends in the patient demographics, isolated bacteria from blood cultures, causative infection sources, hospitalization departments, and recommendations were evaluated using multivariate analysis by the standard least squares method. These findings were reported in a previous study (the Japanese Journal of Chemotherapy 2025; 73: 309-21). This study was aimed at evaluating the impact of incorporating the trend of the Charlson comorbidity index (CCI) into this analysis.

The CCI showed a decreasing trend over time ($P < 0.0001$), and specifically exhibited a decrease with advancing age ($P = 0.0002$). Analysis of the interaction with sex and age revealed conflicting trends: an increasing trend with age in males and a decreasing trend with age in females ($P = 0.0161$). In clinical departments, changes in the impact of multiple departments were observed, and an interaction with CCI was also noted, but no significant changes were observed in other factors. There was minimal change in the content of advice given over time, but advice regarding blood drug concentration measurement ($P = 0.0260$) showed a statistically significant downward trend, which was not evident in the previous study.

By incorporating CCI into this analysis, the relationship between clinical departments and CCI, and the trends in advice content were clarified. Therefore, we recommend incorporating CCI into future analyses.