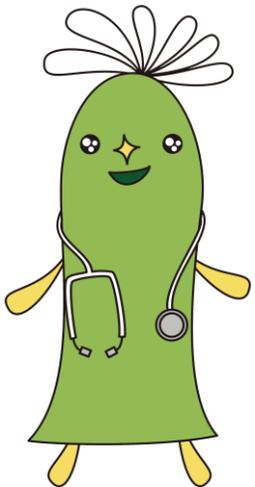


2016/8/30 Journal Club

# 抗菌薬中止判断における プロカルシトニンガイドの有用性



練馬光が丘病院 総合診療科  
本田優希

# そもそもプロカルシトニン (PCT) とは

- アミノ酸116個からなる分子量約130kDaのペプチドで、カルシトニンの前駆体として甲状腺C細胞で合成される。

J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1512-25

- 細菌感染症ではTNF $\alpha$ 等の炎症性サイトカインの増加により、肺・肝臓・腎臓・筋肉といった全身の臓器で産生される。

ウイルス感染症ではIFN- $\gamma$ が増加するため産生が抑制される。

Endocrinology 2003;144:55788-84

- 細菌感染症に特異的なものではなく、熱傷、外傷、外科手術、膵炎、CRRTといった非感染症においても上昇する。

Crit Care Med 2008;36:941-52

# PCT検査の実際

- 実施料: 310点(参考比較 CRP 100点)
- 病名: 敗血症の疑い
- 測定回数制限は明記されていないが、査定の限度は月2回程度か
- 練馬光が丘病院での実施

**定性:** 院内検査 0.5ng/mlがカットオフ 所要時間30分程度

( $<0.5$ ,  $\geq 0.5$ ,  $\geq 2$ ,  $\geq 10$ ng/mLの4段階に半定量できるキットも世の中にある)

**定量:** 外注検査 所要時間3日程度 ※東京ベイでは院内で可能  
(院内検査できる施設であれば、測定時間は2.5時間程度)

PCT(ng/ml)	
<0.05	健常成人
<0.5	sepsisは否定的だが局所感染の可能性あり ※sepsisの発症6時間以内ではこのレベルにとどまることも
0.5-2.0	sepsisの可能性あり ※外傷, 術後, 熱傷, 真菌感染などでもあり得る
2.0-10	sepsisの可能性が高い severe sepsisのハイリスク
>10	severe sepsisあるいはseptic shockの可能性が高い またはそれに移行するリスクが高い

ブラームス社 LUMItest PCTの臨床性能試験  
 ※社内研究以外に根拠となる文献は見つからなかった

# 既知のPCTの有用性

①細菌感染症の診断

②敗血症の診断

③予後予測，治療効果判定

# ①細菌感染症の診断

- ウイルス感染，真菌感染のみでPCTが高値となる可能性は非常に低い.

Crit Care Med 2000;28:1828-32

- PCTによって感度92%で細菌感染症とウイルス感染症の鑑別が可能であった.

Clin Infect Dis 2004;39:206-217

- 細菌感染症の鑑別診断において，CRPよりも優れている.

Crit Care Med 2006;34:1996-2003

## ②敗血症の診断

- 敗血症と非感染性SIRSの鑑別において、感度77%、特異度79%  
Lancet Infect Dis 2013; 13: 426-35
- ICU患者における敗血症の診断に関して感度71%、特異度71%、陽性尤度比3.03、陰性尤度比0.43  
Lancet Infect Dis 2007;7:210-7
- ICU患者はPCTが上昇しうる非感染性疾患を基礎に持っている可能性が高く、敗血症の診断における特異度が低くなる可能性がある  
Crit Care Med 2008;36:941-52

⇒敗血症の診断において、全身状態や他のパラメーターと併用して利用すれば有用

### ③ 予後予測, 治療効果判定

- PCTの $\geq 1.0\text{ng/ml/日}$ の上昇および最大値 $\geq 5.0\text{ng/ml}$ は, ICU入室後90日死亡率の予後予測因子である.

CRP, WBCは予後予測因子として有意ではなかった.

Crit Care Med 2006;34:2596-2602

- PCTが72時間以内に50%以上低下した患者は死亡率が低かった.

Critical Care 2010,14;R205

# PCTガイド下抗菌薬治療

## <背景>

抗菌薬長期投与による問題を回避したい

- 耐性菌の増加
- 合併症：CDI, 腎障害など
- コスト

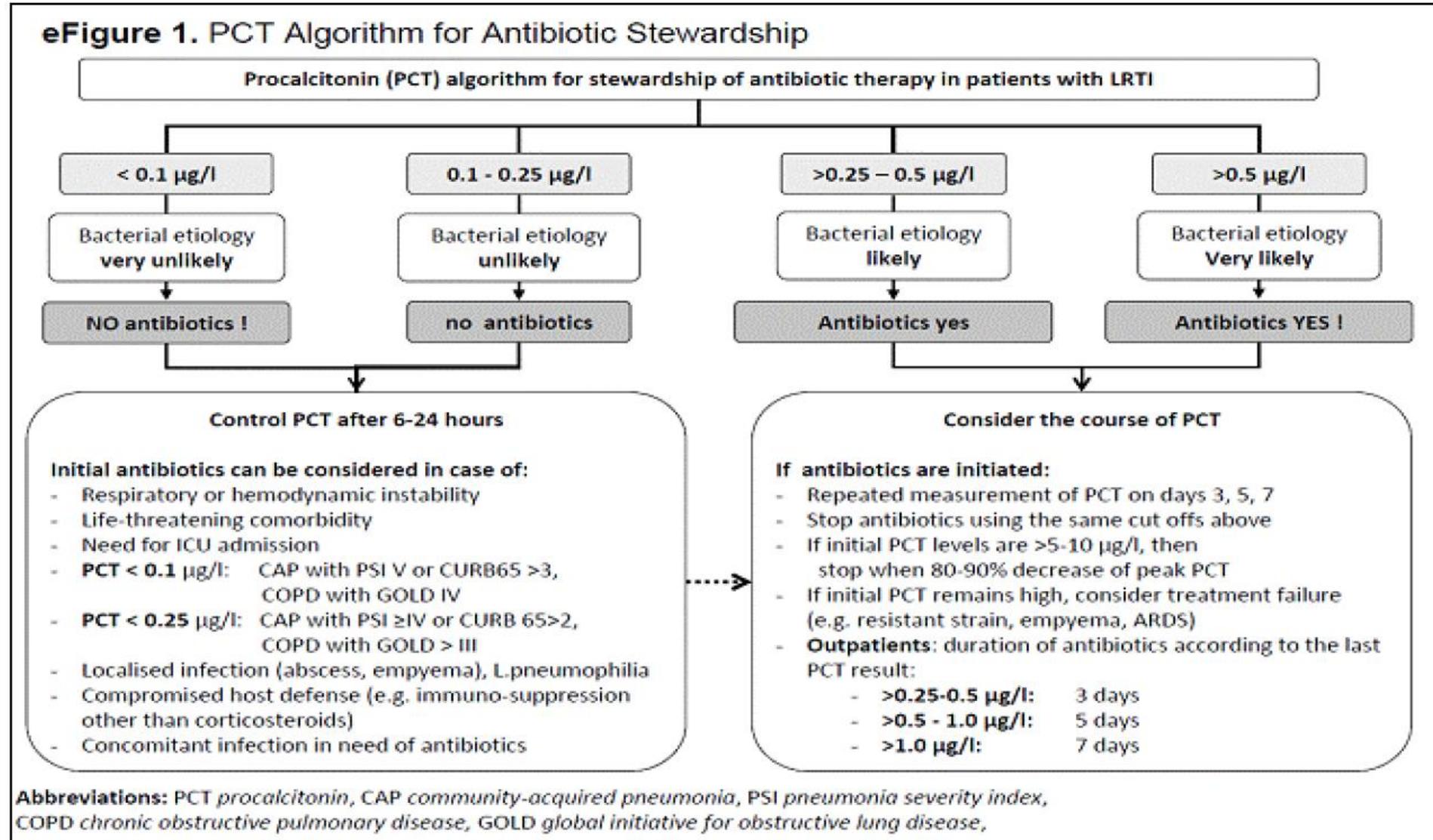
しかし, 重症患者において抗菌薬投与期間を短くすることはためられる.

Clin Infect Dis 2008; 46: 491–96.

- 感染症の改善を支持するマーカーがあれば、抗菌薬早期中止の判断が楽になる.
- 従来、WBCやCRPがそのマーカーとして使われてきた.
- PCTは重症細菌感染症のフォローアップマーカーとしてCRPよりも感度特異度が優れており、抗菌薬中止の判断に有用ではないかと考えられるようになった.

→「PCTガイド下抗菌薬治療」の研究が行われている.

# プロトコル例 JAMA 2009; 302:1059-1066



# PCTガイド下抗菌薬治療の有用性

- 市中呼吸器感染症において、PCTガイド群で**抗菌薬投与期間が短縮**できた。死亡、ICU入室、合併症、感染再発からなる**複合有害事象発生に関して非劣性**であった。

JAMA 2009;302:1059-66

- 7つの研究のメタアナリシスで、PCTガイド群で**初回抗菌薬投与期間が2.14日短縮し、抗菌薬総曝露期間が4.19日短縮し、28日死亡率に有意差はなかった。**

Crit Care Med 2010;38:2229-41

- ICUにおける5つの研究のSRで、PCTガイド群で抗菌薬投与期間は2.14日短縮でき、コストも削減でき、28日死亡率に有意差はなかった。

Crit Care Med 2011;39:1792-99

⇒PCTガイド下抗菌薬治療は、死亡率などのoutcomeを悪化させることなく抗菌薬投与期間を短縮できる可能性

一方, PCTを連日測定すると, 抗菌薬使用が増え, 治療期間も延びる可能性を示したRCTもある.

- PCTの低下が不良な場合, 感染源のさらなる検索と抗菌薬のスペクトラムを拡げるマネジメントを行うと, 標準治療群と比較して, 28日死亡率は同等だが, 在院日数が約1日延び, 抗菌薬使用期間が約2日延び, 人工呼吸器装着期間が4.8%増加し, 3剤以上の抗菌薬使用割合が7.8%増加する.

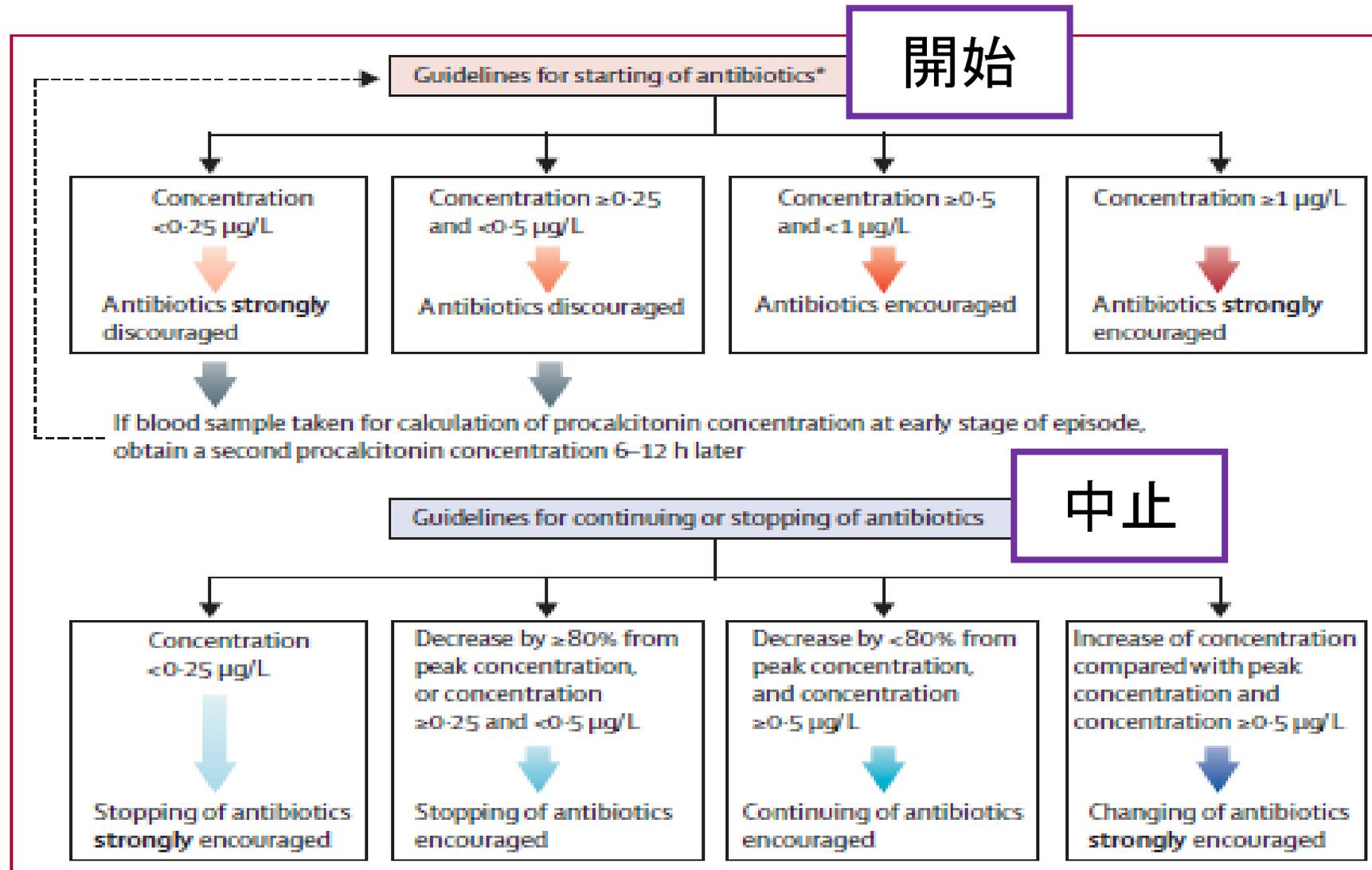
Critical Care Medicine 2011;39(9):2048–58.

# PRORATA試験

Lancet 2010;375:463-74

- ICUでのPCTガイド下抗菌薬治療に関する最も大規模な研究
- フランスの8つのICUで細菌感染症が疑われた630人を対象としたRCT
- PCT群と対照群に割付

# PCT群は抗菌薬開始および中止の判断にPCT値を使用



※抗菌薬開始や中止の最終決定は主治医の裁量に任された

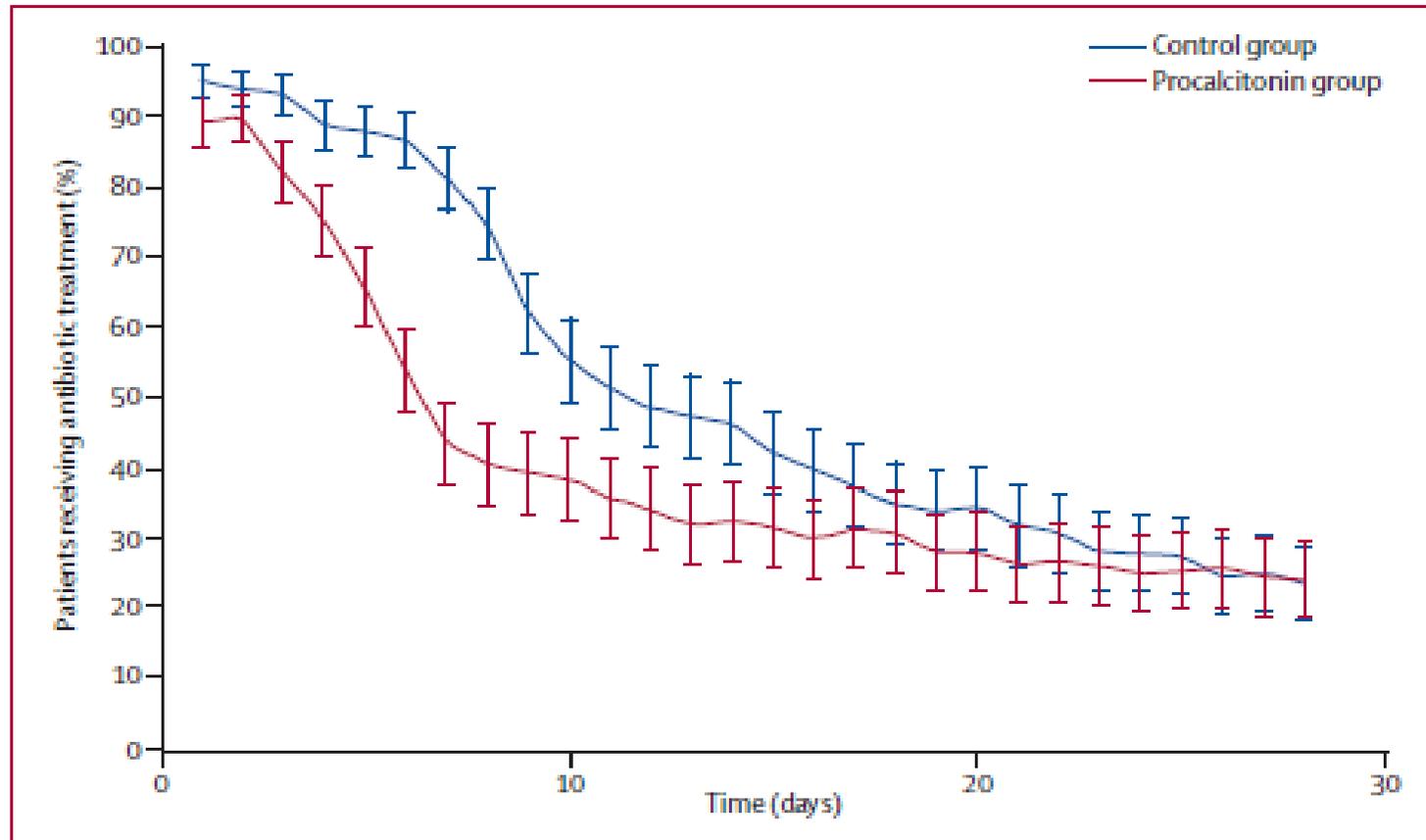


Figure 4: Patients receiving antibiotics for days 1-28

Significantly fewer patients assigned to the procalcitonin group received antibiotics than did those assigned to the control group ( $p < 0.0001$ , generalised linear model test for repeated measures).

抗菌薬投与患者の割合の差は、

**day1 5.6%, day5 22.2%, day7 37.6%, day15 10.5%, day20 6.2% ( $p < 0.0001$ )**

死亡率に有意差なし

	Procalcitonin group (n=307)	Control group (n=314)		
<b>Primary endpoints</b>				
28-day mortality*	65 (21.2%)	64 (20.4%)	0.8% (-4.6 to 6.2)	NA
60-day mortality*	92 (30.0%)	82 (26.1%)	3.8% (-2.1 to 9.7)	NA
Number of days without antibiotics	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	2.7 (1.4 to 4.1)	<0.0001
<b>Secondary endpoints (days 1-28)</b>				
Relapse			1.4% (-2.3 to 5.1)	0.45
Superinfection			3.6% (-3.8 to 11.0)	0.29
Number of days without mechanical ventilation			-0.7 (-2.4 to 1.1)	0.47
<b>SOFA score</b>				
Day 1	7.5 (4.4)	7.2 (4.4)	0.3 (-0.4 to 1.0)	0.39
Day 7	4.1 (4.2)	4.0 (4.2)	0.1 (-0.6 to 0.8)	0.73
Day 14	2.8 (3.5)	2.8 (3.6)	0 (-0.6 to 0.7)	0.87
Day 21	2.1 (3.3)	1.9 (3.1)	0.2 (-0.4 to 0.8)	0.52
Day 28	1.5 (3.0)	0.9 (2.4)	0.6 (0.0 to 1.1)	0.0370
Length of stay in ICU from inclusion (days)	15.9 (16.1)	14.4 (14.1)	1.5 (-0.9 to 3.9)	0.23
Length of stay in hospital from inclusion (days)	26.1 (19.3)	26.4 (18.3)	-0.3 (-3.2 to 2.7)	0.87
Multidrug-resistant bacteria†	55 (17.9%)	52 (16.6%)	1.3% (-4.6 to 7.2)	0.67
Days of antibiotic exposure per 1000 inpatient days	653	812	-159 (-185 to -131)	<0.0001
<b>Duration of first episode of antibiotic treatment (number [%]; days [SD])</b>				
Overall population	307 (100%); 6.1 (6.0)	314 (100%); 9.9 (7.1)	-3.8 (-4.8 to -2.7)	<0.0001
Community-acquired pneumonia			5.0 (-6.6 to -3.4)	<0.0001
Ventilator-associated pneumonia			2.1 (-4.0 to -0.3)	0.0210
Intra-abdominal infection			2.7 (-7.7 to 2.4)	0.29
Urinary tract infection			7.1 (-11.9 to -2.2)	0.0053
Infection with positive blood culture			3.0 (-6.0 to 0.1)	0.06

抗菌薬非投与期間が  
11.6日→14.3日と増加

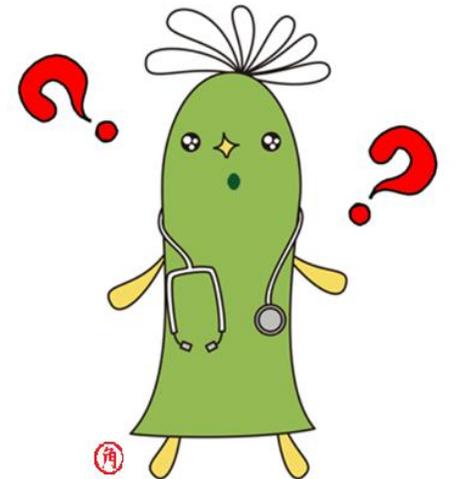
初回抗菌薬治療期間が  
9.9日→6.1日と短縮

Data are number (%), difference (95% CI), or mean (SD), unless otherwise indicated. NA=not applicable. SOFA=sequential organ-failure assessment. ICU=intensive care unit. \*Difference (90% CI).

Table 2: Main outcome variables

# PRORATA試験でわかったこと、残った課題

- PCT群で**抗菌薬投与期間が有意に短縮**
- 死亡率や感染再発，重症化，ICU滞在日数，入院期間などに有意差はなく安全性が示されたが，**60日死亡率が有意ではないもののPCT群で高め**となったため，やや不安を残す結果となった。
- **除外基準が多く**，適応感染症に限られるので一般化してよいか疑問が残った。



# 今回の論文

## Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial

*Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loef, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange*

Lancet Infect Dis 2016; 16: 819

**目的: ICUにおけるPCTガイド下抗菌薬治療の  
有用性と安全性の検証**

# 論文のPICO

PICO	多施設 RCT ITT Open-label
P	ICUに入室し感染症の診断もしくは疑いで 抗菌薬投与が開始された成人患者
I	PCTガイドによる抗菌薬中止
C	標準的な抗菌薬中止 (施設ごと, 医師ごとの裁量)
O	抗菌薬投与期間 Daily Defined Doses(標準的投与量で換算した投与日数)

# 研究デザイン

- オランダの15病院で行われた, 前向き, 多施設, 無作為比較対照試験で, **open-label**(患者と治療者は盲検化されていない)
- ランダム割付に際して層別化が行われている
  - 施設ごと
  - 感染症発症がICU入室前か入室中か
  - 感染の重症度ごと(sepsis, severe sepsis, septic shock)
- コンピューターによる中央割付方式(=隠蔽化)

# patient population

- inclusion

18歳以上, ICU入室

感染症の診断あるいは疑いで24時間以内に初回抗菌薬投与を受けている

- exclusion

予防的な抗菌薬, SDD(選択的消化管除菌)目的の抗菌薬

IEのような長期治療となる疾患, ICU滞在が24時間以内の見込み

重度の免疫抑制, ウイルス・寄生虫・結核による感染, 瀕死状態

※ステロイド投与患者は除外されていない

# 介入

## PCT群

- 1日1回PCTを測定 ICU退室か抗菌薬終了後3日まで
- 抗菌薬中止基準：  
PCT濃度がピーク値から80%以上低下 or  $\leq 0.5 \mu\text{g/L}$ に低下
- 基準を満たすと抗菌薬中止を助言されるが、必ずしも中止する必要はなく主治医の判断で決定する。

※PRORATAと同じ中止基準

## 対照群（標準的な抗菌薬中止）

- 施設や国のガイドラインに従うなど、主治医の裁量で抗菌薬を中止
- PCTの測定は行われていない

# アウトカム

primary outcome

- Daily Defined Doses

(DDD: 標準的投与量で換算した抗菌薬投与日数)

- 抗菌薬投与期間

primary safety outcome

- 28日後と1年後の死亡率

secondary outcome

- 感染再発の割合
- 入院期間とICU滞在期間
- 抗菌薬のコスト

secondary safety outcome

- 抗菌薬再開
- 炎症の再燃 (CRP上昇)

# 統計分析

- ITT解析

- サンプルサイズは十分

抗菌薬中止前のICU退室も見込んで631名が必要→達成

28日死亡率でPCT群が非劣性となるために1326名が必要→達成

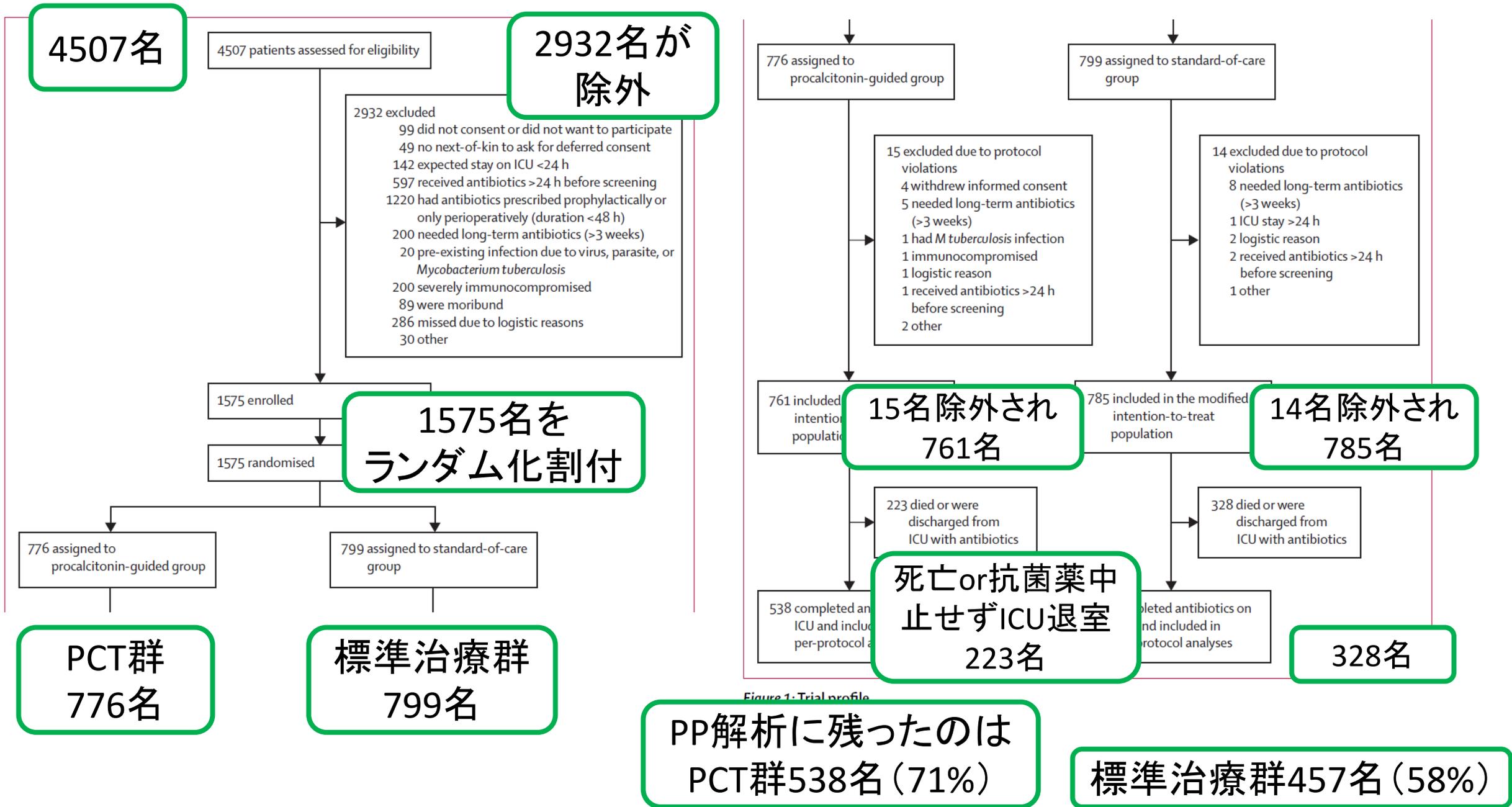
- 検定

持続的なoutcomeに対してはt test or Mann-Whitney U test

数値のoutcomeに対しては $\chi^2$ 乗test

Kaplan-Meier曲線にはlod-rank test

- SPSS version 20を用いて解析



# Characteristics: 同等

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Presumed infection site		
Age (years)	65 (54-75)	65 (57-75)	Respiratory tract infection	491 (65%)	503 (64%)
Men	464 (61%)	470 (60%)	Ear, nose, and throat infection	29 (4%)	30 (4%)
Severity of illness			Urinary tract infection	13 (2%)	23 (3%)
APACHE IV score <sup>27</sup>	72.0 (52.0-92.0)	71.0 (55.0-95.0)	Other	8 (1%)	11 (1%)
Sepsis or severe sepsis	625 (82%)	634 (81%)	Unknown	108 (14%)	129 (16%)
Septic shock	136 (18%)	151 (19%)	Urinary tract infection	27 (4%)	24 (3%)
SOFA score*	6.0 (3.0-9.0)	6.0 (4.0-9.0)	Other	7 (1%)	4 (1%)
Respiratory	3 (2-3)	3 (2-3)	Unknown	54 (7%)	54 (7%)
Cardiovascular	3 (0-4)	3 (0-4)	NA	NA	NA
Renal	0 (0-1)	0 (0-1)	Leucocytes (10 <sup>9</sup> cells per L)	14.7 (10.5-21.5)	14.9 (10.4-21.0)
Hepatic	0 (0-0)	0 (0-0)	Temperature (°C)	38.0 (37.4-38.8)	38.0 (37.4-38.7)
Neurological	0 (0-2)	0 (0-1)	Treatment in first 24 h		
Coagulation	0 (0-0)	0 (0-1)	Community-acquired	617 (81%)	628 (80%)
Acquisition of infection			Hospital-acquired	72 (9%)	86 (11%)
Community acquired	392 (52%)	400 (51%)	ICU-acquired	729 (96%)	751 (96%)
Hospital acquired	189 (25%)	186 (24%)		399 (52%)	421 (54%)
ICU acquired	180 (24%)	199 (25%)		412 (54%)	420 (54%)

65歳  
男性60%

APACHE IV 70点  
Septic shock 20%  
SOFA 6点(主に呼吸3+循環3)

市中感染が50%  
院内感染が25%  
ICU内感染が25%

...differences were noted between the two groups. APACHE IV=Acute and Chronic Health Evaluation IV score.<sup>27</sup> SOFA=Sequential Organ Failure Assessment score. ICU=intensive care unit. ENT=an infectious focus in ear-nose-throat area. NA=not applicable. \*SOFA contains six subscores (respiratory, cardiovascular, renal, hepatic [liver], neurological, and coagulation), each subscore can be attributed 0-4 points depending on the extent of organ dysfunction; the original SOFA score was used, including the mean arterial pressure of <70 mm Hg to obtain 1 point for cardiovascular failure.

Table 1: Baseline characteristics of the modified intention-to-treat population

# Characteristics: 同等

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)
Age (years)	65 (54-75)	65 (57-75)
Men	464 (61%)	
Severity of illness		
APACHE IV score <sup>27</sup>	72.0 (52.0-92.0)	
Sepsis or severe sepsis	625 (82%)	
Septic shock	136 (18%)	151 (19%)
SOFA score*	6.0 (3.0-9.0)	6.0 (4.0-9.0)
Respiratory	3 (2-3)	3 (2-3)
Cardiovascular	3 (0-4)	3 (0-4)
Renal	0 (0-1)	0 (0-1)
Hepatic	0 (0-0)	0 (0-0)
Neurological	0 (0-2)	0 (0-1)
Coagulation	0 (0-0)	0 (0-1)
Acquisition of infection		
Community acquired		
Hospital acquired		
ICU acquired		

肺炎が65%  
腹腔内が15%

人工呼吸器80%  
RRT10%  
強心薬or昇圧薬95%  
SDD50%  
ステロイド55%

Presumed infection site		
Pulmonary	491 (65%)	503 (64%)
CNS	29 (4%)	30 (4%)
Skin and soft tissue	13 (2%)	23 (3%)
Catheter-related infection	8 (1%)	11 (1%)
Intra-abdominal infection	108 (14%)	129 (16%)
Urinary tract infection	27 (4%)	24 (3%)
ENT	7 (1%)	7 (1%)
Bloodstream infection	4 (1%)	4 (1%)
Unknown focus	74 (10%)	54 (7%)
Infection and inflammation		
Procalcitonin (µg/L)	1.9 (0.40-14.1)	NA
C-reactive protein (mg/L)	202.0 (99.0-306.3)	204.0 (105.5-307.5)
Leucocytes (10 <sup>9</sup> cells per L)	14.7 (10.6-21.3)	14.9 (10.4-21.0)
Temperature (°C)	38.0 (37.4-38.8)	38.0 (37.4-38.7)
Treatment in first 24 h		
Mechanical ventilation	617 (81%)	628 (80%)
Renal replacement in first 24 h	72 (9%)	86 (11%)
Inotropic or vasopressor support	729 (96%)	751 (96%)
Selective decontamination of the digestive tract	399 (52%)	421 (54%)
Corticosteroids	412 (54%)	420 (54%)

Data are median (IQR) or n (%). No substantial differences were noted between the two groups. APACHE IV=Acute and Chronic Health Evaluation IV score.<sup>27</sup> SOFA=Sequential Organ Failure Assessment score. ICU=intensive care unit. ENT=an infectious focus in ear-nose-throat area. NA=not applicable. \*SOFA contains six subscores (respiratory, cardiovascular, renal, hepatic [liver], neurological, and coagulation), each subscore can be attributed 0-4 points depending on the extent of organ dysfunction; the original SOFA score was used, including the mean arterial pressure of <70 mm Hg to obtain 1 point for cardiovascular failure.

Table 1: Baseline characteristics of the modified intention-to-treat population

# PCT群での抗菌薬中止の実際

- ICU入室中に557人が抗菌薬中断基準を満たした.
- 中止基準を満たしてから24時間以内の中止:44%(243人)  
48時間以内の中止:53%(297人)  
中止されなかった:3%(17人)
- 中止基準を満たしたうち, ピーク値の80%以下:42%  
 $\leq 0.5\mu\text{g/L}$ :52%  
両方:6%
- 中止しなかった理由としては, 抗菌薬中止に対する非特異的な不安が多かった.

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Between-group absolute difference in means (95% CI)	p value
<b>Antibiotic consumption (days)</b>				
Daily defined doses in first 28 days	7.5 (4.0 to 12.8)	9.3 (5.0 to 16.5)	2.69 (1.26 to 4.12)	<0.0001
Duration of treatment	5.0 (3.0 to 9.0)	7.0 (4.0 to 11.0)	1.22 (0.65 to 1.78)	<0.0001
Antibiotic-free days in first 28 days	7.0 (0.0 to 14.5)	5.0 (0 to 13.0)	1.31 (0.52 to 2.09)	0.0016
<b>Mortality (%)</b>				
28-day mortality			5.4% (1.2 to 9.5)	0.0122
1-year mortality			5.1% (1.2 to 10.9)	0.0158
<b>Adverse events</b>				
Reinfection			2.1% (-4.1 to -0.1)	0.0492
Repeated course of antibiotics			1.0% (-5.1 to 3.2)	0.67
Time (days) between stop and reinstatement of antibiotics	4.0 (2.0 to 8.0)	4.0 (2.0 to 8.0)	-0.22 (-1.31 to 0.88)	0.96
<b>Costs</b>				
Total cumulative costs of antibiotics	€150 082	€181 263	NA	NA
Median cumulative costs antibiotics per patient	€107 (51 to 229)	€129 (66 to 273)	€33.6 (2.5 to 64.8)	0.0006
<b>Length of stay (days)</b>				
On the intensive care unit	8.5 (5.0 to 17.0)	9.0 (4.0 to 17.0)	-0.21 (-0.92 to 1.60)	0.56
In hospital	22.0 (13.0 to 39.3)	22.0 (12.0 to 40.0)	0.39 (-2.69 to 3.46)	0.77

DDD: 7.5 vs 9.3  
 期間: 5日 vs 7日  
 PCT群で有意に減少

Data are median (IQR), n (%), or mean (95% CI). Between-group absolute differences were calculated using the mean values, percentage differences, and 95% CIs. NA=not applicable.

Table 2: Primary and secondary outcome measures

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Between-group absolute difference in means (95% CI)	p value
<b>Antibiotic consumption (days)</b>				
Daily defined doses in first 28 days	7.5 (4.0 to 12.8)	9.3 (5.0 to 16.5)	2.69 (1.26 to 4.12)	<0.0001
Duration of treatment	5.0 (3.0 to 9.0)	7.0 (4.0 to 11.0)	1.22 (0.65 to 1.78)	<0.0001
Antibiotic-free days in first 28 days	7.0 (0.0 to 14.5)	5.0 (0 to 13.0)	1.31 (0.52 to 2.09)	0.0016
<b>Mortality (%)</b>				
28-day mortality	149 (19.6%)	196 (25.0%)	5.4% (1.2 to 9.5)	0.0122
1-year mortality	265 (34.8%)	321 (40.9%)	6.1% (1.2 to 10.9)	0.0158
<b>Adverse events</b>				
Reinfection				
Repeated course of antibiotics				
Time (days) between stop and reinstitution of antibiotics				
<b>Costs</b>				
Total cumulative costs of antibiotics				
Median cumulative costs antibiotics per patient				
<b>Length of stay (days)</b>				
On the intensive care unit				
In hospital				

28日死亡率: 19.6% vs 25.0%  
 1年死亡率: 34.8% vs 40.9%  
 PCT群で有意に低い  
 per-protocol解析でも有意に低い  
 28日死亡率: 20% vs 27% (p=0.0154)  
 1年死亡率: 36% vs. 43% (p=0.0188)

Table 2: Primary and secondary outcome measures

Data are median (IQR), n (%), or mean (95% CI). Between-g NA=not applicable.

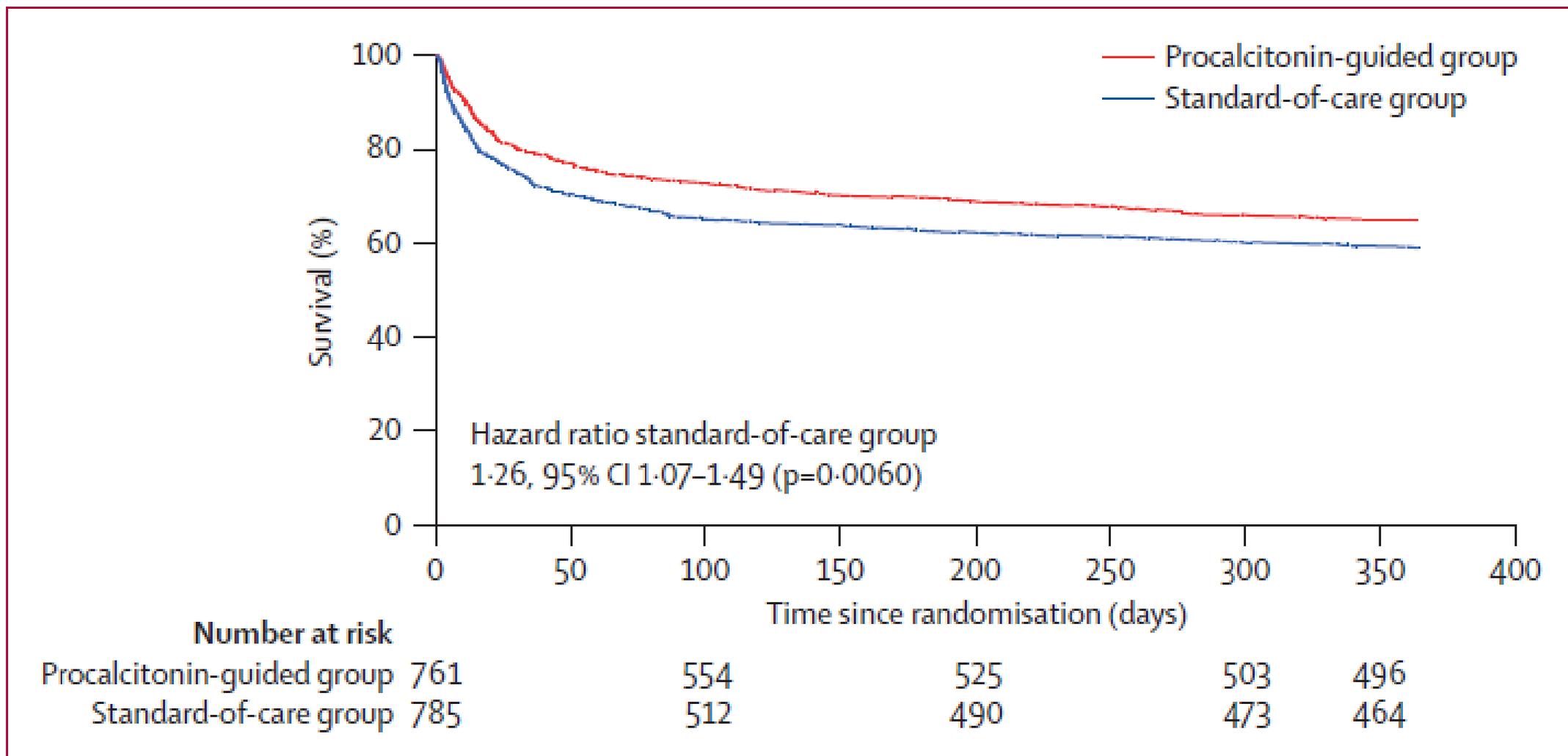


Figure 2: Kaplan-Meier plot for probability of survival from random assignment to day 365, in the modified intention-to-treat population

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Between-group absolute difference in means (95% CI)	p value
<b>再感染（同じ臓器に同じ起炎菌が顕微鏡的に証明）は PCT群で有意に多い 5.0% vs 2.9%</b>				
<b>抗菌薬投与再開率は同等 23.0% vs 22.0%</b>				
<b>入院期間やICU滞在日数は同等</b>				
Antibiotic consumption				
Daily defined doses				
Duration of treatment				
Antibiotic-free days				
Mortality (%)				
28-day mortality				
1-year mortality				
Adverse events				
Reinfection	38 (5.0)	23 (2.9)	-2.1% (-4.1 to -0.1)	0.0492
Repeated course of antibiotics	175 (23.0)	173 (22.0)	-1.0% (-5.1 to 3.2)	0.67
Time (days) between stop and reinstatement of antibiotics	4.0 (2.0 to 8.0)	4.0 (2.0 to 8.0)	-0.22 (-1.31 to 0.88)	0.96
Costs				
Total cumulative costs of antibiotics	€150 082	€181 263	NA	NA
Median cumulative costs antibiotics per patient	€107 (51 to 229)	€129 (66 to 273)	€33.6 (2.5 to 64.8)	0.0006
Length of stay (days)				
On the intensive care unit	8.5 (5.0 to 17.0)	9.0 (4.0 to 17.0)	-0.21 (-0.92 to 1.60)	0.56
In hospital	22.0 (13.0 to 39.3)	22.0 (12.0 to 40.0)	0.39 (-2.69 to 3.46)	0.77

Data are median (IQR), n (%), or mean (95% CI). Between-group absolute differences were calculated using the mean values, percentage differences, and 95% CIs. NA=not applicable.

Table 2: Primary and secondary outcome measures

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Between-group absolute difference in means (95% CI)	p value
<b>Antibiotic consumption (days)</b>				
Daily defined doses in first 28 days	7.5 (4.0 to 12.8)	9.3 (5.0 to 16.5)	2.69 (1.26 to 4.12)	<0.0001
Duration of treatment	5.0 (3.0 to 9.0)	7.0 (4.0 to 11.0)	1.22 (0.65 to 1.78)	<0.0001
Antibiotic-free days in first 28 days	7.0 (0.0 to 14.5)	5.0 (0 to 13.0)	1.31 (0.52 to 2.09)	0.0016
<b>Mortality (%)</b>				
28-day mortality	149 (19.6%)	196 (25.0%)	5.4% (1.2 to 9.5)	0.0122
1-year mortality	265 (34.8%)	321 (40.9%)	6.1% (1.2 to 10.9)	0.0158
<b>Adverse events</b>				
Reinfection	38 (5.0)	23 (2.9)	-2.1% (-4.1 to -0.1)	0.0492
Repeated course of antibiotics	175 (23.0)	173 (22.0)	-1.0% (-5.1 to 3.2)	0.67
Time (days) between stop and reinstatement of antibiotics	4.0 (2.0 to 8.0)	4.0 (2.0 to 8.0)	-0.22 (-1.31 to 0.88)	0.96
<b>Costs</b>				
Total cumulative costs of antibiotics	€150 082	€181 263	NA	NA
Median cumulative costs antibiotics per patient	€107 (51 to 229)	€129 (66 to 273)	€33.6 (2.5 to 64.8)	0.0006
<b>Length of stay (days)</b>				
On the intensive care unit				
In hospital				

**抗菌薬のコストは患者1人あたり€34減**

Data are median (IQR), n (%), or mean (95% CI). Between-group absolute differences were calculated using the mean values, percentage differences, and 95% CIs. NA=not applicable.

Table 2: Primary and secondary outcome measures

# discussion

抗菌薬消費量は、フランスやギリシア、イギリス、アメリカではオランダの1.2-3.3倍。 Emerg Infect Dis 2008; 14: 1722-30.

- もともと重症患者に対する抗菌薬使用が少ないオランダにおいて、PCTガイド下抗菌薬中止により投与期間が7日から5日に減少し、消費量が9.3DDDから7.5DDDに減った(19%減)。
- 抗菌薬再投与の増加やCRP上昇はない。
- 死亡率上昇もなく、むしろ死亡率は減った。  
(28日死亡率25.0%→19.6%, 1年死亡率40.9%→34.8%)
- 抗菌薬にかかるコストは患者1人あたり€34減った。  
患者1人あたり平均7回のPCT測定を行っており、PCT測定1回のコストが€4以下であれば抗菌薬の費用と差し引いても有益

# discussion

## 死亡率の低下について

- PCTモニターが早期の正しい診断と治療につながった可能性
  - PCTが低値であれば重症細菌感染は疑わしくなく, 早期に診断を見直すきっかけになる
  - PCT高値が持続した場合, 抗菌薬選択の見直しにつながる
- 不要な抗菌薬投与による有害事象(耐性菌の発生, CDI, 腎毒性など)が減ったことが長期生存に寄与した可能性

肺感染症では抗菌薬使用の減少が死亡率減少と関連している可能性が示されている.

Clin Infect Dis 2012; 55: 651–62.

# Limitation

- PCT群の30%が抗菌薬中止基準を満たす前にICUから退室病棟でも継続していればさらに抗菌薬が減量できたかもしれない。
- PCT群の半数以上で主治医が抗菌薬中止の推奨に従っていない  
unstableな患者では中止基準に従うことがためらわれており, unstableな患者でのPCTガイド下での中止が死亡率を上げるかどうかは検証できなかった。
- 免疫抑制患者や長期抗菌薬を要する感染の患者は除外
- 主治医が盲検化されておらず介入への影響を受けた可能性

# limitation 追加

- PCTガイドのアルゴリズムは呼吸器感染症患者でよく研究されているが、外科系患者などを含めたその他の感染ではあまり研究がなく、本研究も肺炎が65%を占めている。
- **2016年のIDSA/ATS VAP,HAPガイドライン**では、PCTガイドと臨床基準を組み合わせた抗菌薬中止判断を推奨しているが、**VAPに対する標準治療期間を新たに7日間と推奨**しており、それでもなおPCTガイドで治療期間の短縮が可能かはわからない。  
Clinical Infectious Diseases 2016; 63: 1 -51
- PCT定量が院内検査できない施設では、抗菌薬中止の迅速な対応に使用できない。

# 臓器，起炎菌ごとの標準的な推奨治療期間 Clinical Infectious Diseases 2011;52(10):1232–1240

Type of Infectious Diseases	Recommended duration of antimicrobial treatment
CAP	≥ 5 days
HAP, VAP, and HCAP	
Bacteria other than NFGNB	7 days
NFGNB	14 days
Bacterial Meningitis	
<i>Neisseria meningitides</i>	7 days
<i>Haemophilus influenza</i>	7 days
<i>Streptococcus pneumonia</i>	10–14 days
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21 days
Gram-negative bacilli	21 days
<i>Listeria monocytogenes</i>	21 days
CRBSI	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.	5–7 days
<i>Staphylococcus aureus</i>	4–6 weeks <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	4–6 weeks <sup>a</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	7–14 days
Gram-negative bacilli	7–14 days
Candida spp.	14 days after the first negative BC
Native valve endocarditis	
Viridans Group and <i>S. bovis</i> (MIC: >.12, ≤0.5μg/mL)	4 weeks
Viridans Group and <i>S. bovis</i> (MIC: ≤.12μg/mL)	14 days
MSSA (uncomplicated right-sided)	14 days
MRSA	6 weeks
Prosthetic valve endocarditis	
Viridans Group and <i>S. bovis</i> (MIC: ≤.12μg/mL)	6 weeks
MSSA and MRSA	≥6 weeks
Complicated intra-abdominal infection	4–7 days
Pyelonephritis	14 days

# 今回のまとめ

- PCTガイドによる抗菌薬投与は，ICUも含めて呼吸器感染症患者を中心に，安全に抗菌薬使用期間を短縮し，抗菌薬投与量を削減できる。
- それは抗菌薬投与による有害事象の減少につながるかもしれない。
- 非呼吸器感染症やIEなどの長期抗菌薬投与を要する感染症での有用性についてはさらなる検証が必要である。
- PCTによる中止基準は絶対的なものではなく，総合的判断の1つの材料として有用である。

