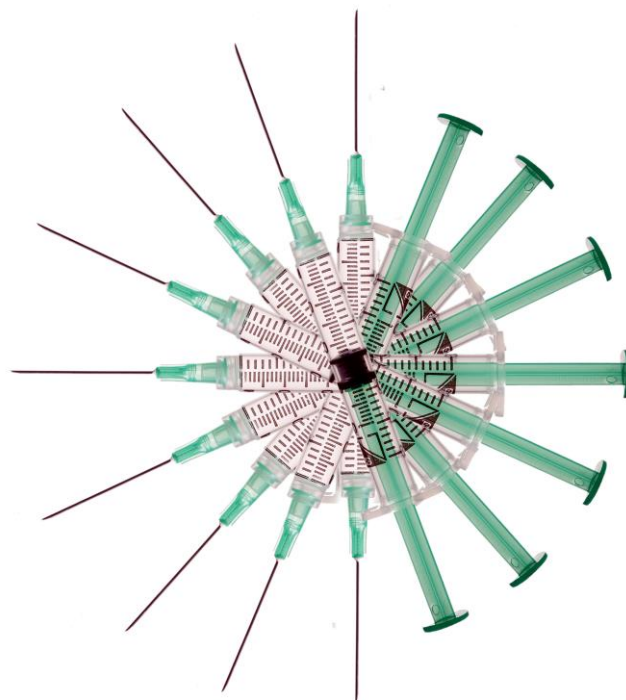


Deloitte.

デロイト トーマツ



研究・実用化動向の調査・分析 結果

疾患別分析結果 敗血症

有限責任監査法人トーマツ

平成30年度日本医療研究開発機構委託調査

5. 調査・分析結果

5-5. 敗血症

0. summary

敗血症とは感染を伴う全身の炎症性疾患であり、死に至ることも少なくない

Summary

疾患名

敗血症

【疾患の背景・概要】

項目		内容
基本的な情報	患者数	<ul style="list-style-type: none">特定の原因微生物によらない感染をとまなう全身性の炎症性疾患であり、致死的な経過をたどる症例も少なくない長期療養施設等で発症した感染症例においては、薬剤耐性菌の割合が多い感染源のコントロール、原因微生物の特定等による速やかな対処により、臓器障害を防ぐことが重要となる
	感染力	
	地理的特性	
	予防・治療	
配分額		<ul style="list-style-type: none">敗血症の研究課題へは2015-2017年に20億円近くが配分されており、日本における疾患別の配分額は7番目に多い(その大半がKAKENである)
対策の経緯		<ul style="list-style-type: none">国内では、より臨床現場の診断・治療を向上するため、診断基準の更新等が随時行われている
研究動向		<ul style="list-style-type: none">米国の論文数が多い上増加しており、2011年頃より中国の論文数も急増している日本も論文数は世界で4位と多いが、平均CiteScoreは高くない

【現在の敗血症における気づき】

- 米国の論文数が多い上増加しており、2011年頃より中国の論文数も急増している
- WHOが敗血症を世界の優先課題とすることを提言したこともあり、対策や方針の策定の報告が増加している
- 分子生物学を研究する基礎的分野の研究も多数報告されている一方、臨床誌への投稿割合も高い
- 質量分析による敗血症診断や耐性菌管理方法についての研究が近年多数報告されている

敗血症はWHOが世界の優先課題として提言したことなどを理由に、特に耐性菌の出現管理や診断など臨床課題の研究が増加している

1. 基本的な情報 (1/2)

敗血症は致死率の高い炎症性疾患であり、早期の適切な治療が重要である

基本データ・プロフィール

患者数(年間)	<ul style="list-style-type: none">毎年世界全体で、3,000万人が敗血症を発症しているとする報告がある¹
死亡者数(年間)	<ul style="list-style-type: none">毎年世界全体で、600万人が敗血症に関連して死亡しているとする報告がある¹
致死率・感染力	<ul style="list-style-type: none">世界の病院のICUを対象とした研究報告では、死亡率は、敗血症で25~30%、敗血症性ショックでは、40~50%との報告がある²
感染経路	<ul style="list-style-type: none">日本救急医学会のレジストリー調査にて、呼吸器、腹腔内、尿路、皮膚軟部組織の順に感染源が多いと報告された³原因微生物としては、日本集中治療学会の Sepsis Registry調査においてMRSA、E.coli、Klebsiella pneumoniae、MSSA、Pseudomonas aeruginosa、Enterobacter属、S. pneumoniae等が報告されている³
地理的・人種の特徴	<ul style="list-style-type: none">世界全体では、低所得又は中所得国において、より頻度が高いとされている¹

予防方法	<ul style="list-style-type: none">国内では、各種原因微生物に対する感染の予防が実施されている
診断方法	<ul style="list-style-type: none">国内では、感染症もしくは感染症の疑いがあり、かつSOFA スコア合計2点以上の急上昇により、診断する(Sepsis-3の診断基準)⁴国内では、その他、複数の診断基準が提唱されている⁴
治療方法	<ul style="list-style-type: none">国内では、感染源のコントロールのほか、Empiric therapyの実施にあたっては市中発症、院内発症、重症度、患者の年齢、感染源等の特徴をもとにした薬剤、投与量等の選択が推奨されている^{3,4}

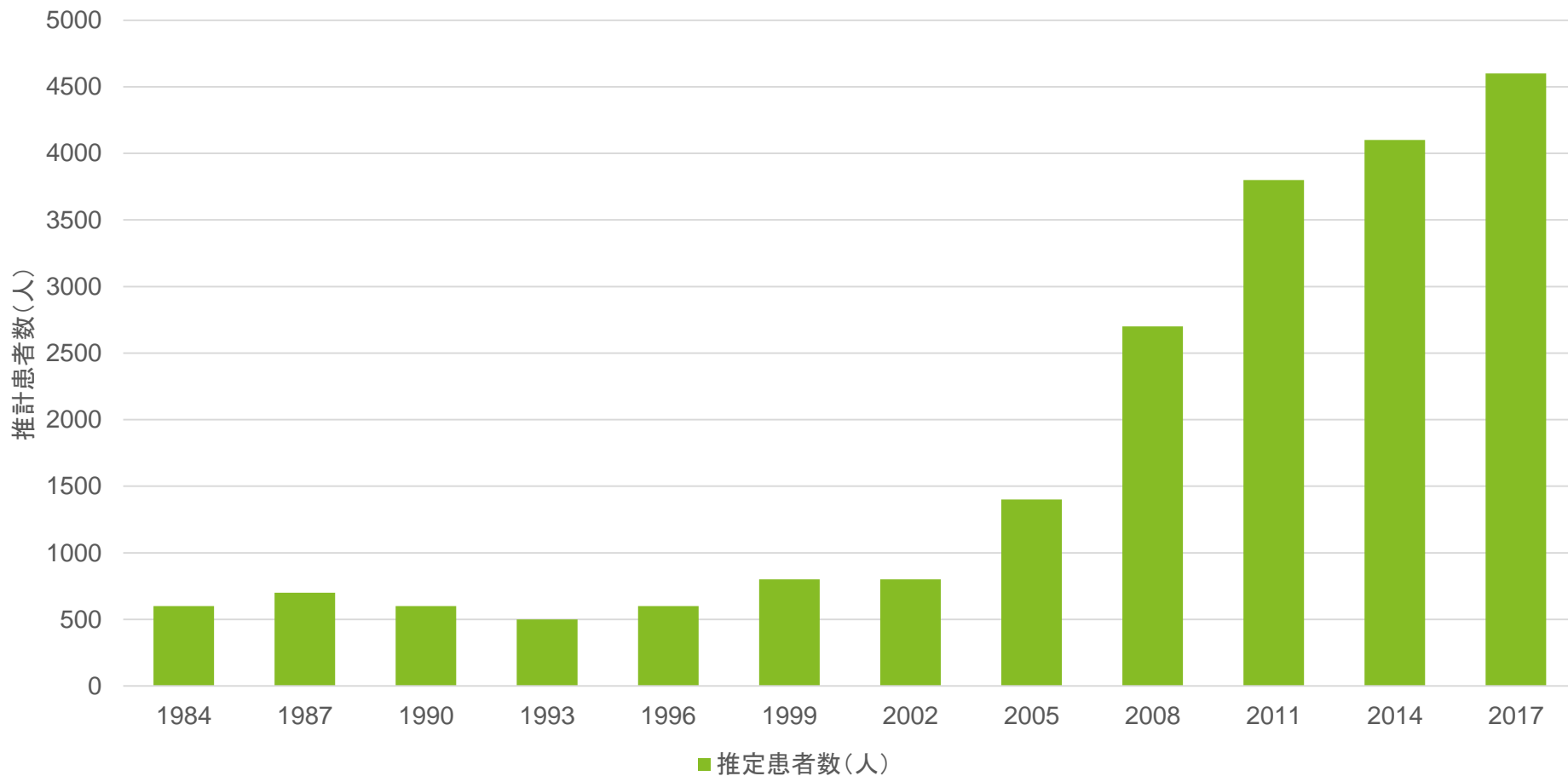
出典

1. WHO "Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis: https://www.who.int/service_delivery/safety/areas/sepsis/en/#fn2
2. Lancet Respir Med "Assessment of the world burden of critical illness": <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=lancet+respirmed+2014+380-386>
3. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2017—敗血症予備カテーテル関連血流感染症—: http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/jaidjsc-kansenshochiryu_haiketsusyo.pdf
4. 日本集中治療医学会雑誌「日本版敗血症診療ガイドライン 2016」 <https://www.jsicm.org/pdf/jsicm24Suppl2-2.pdf>

1. 基本的な情報 (2/2)

敗血症は推定の患者数が増え続けている

【参考】推計患者数



出典:平成26年患者調査(傷病分類編)、平成29年患者調査(報告書非掲載表)4表 推計患者数,性・年齢階級×傷病小分類別
人口動態統計 上巻 死亡 第5. 18票 月別に見た死因简单分類別死亡率(人口10万対)

2. 配分額

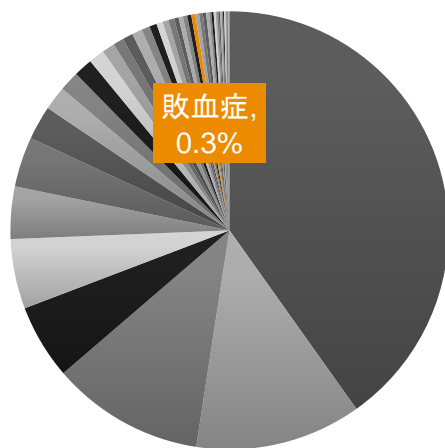
敗血症の研究課題へは2015-2017年に約19億円配分されている

配分額

【過去3年間の配分の状況】

	3機関計	AMED	厚労科研	KAKEN
配分額 (円)	1,954,513,000	55,213,000	92,990,000	1,806,310,000
採択課題 (件)	376	1	4	371

【AMEDの配分額に占める割合】

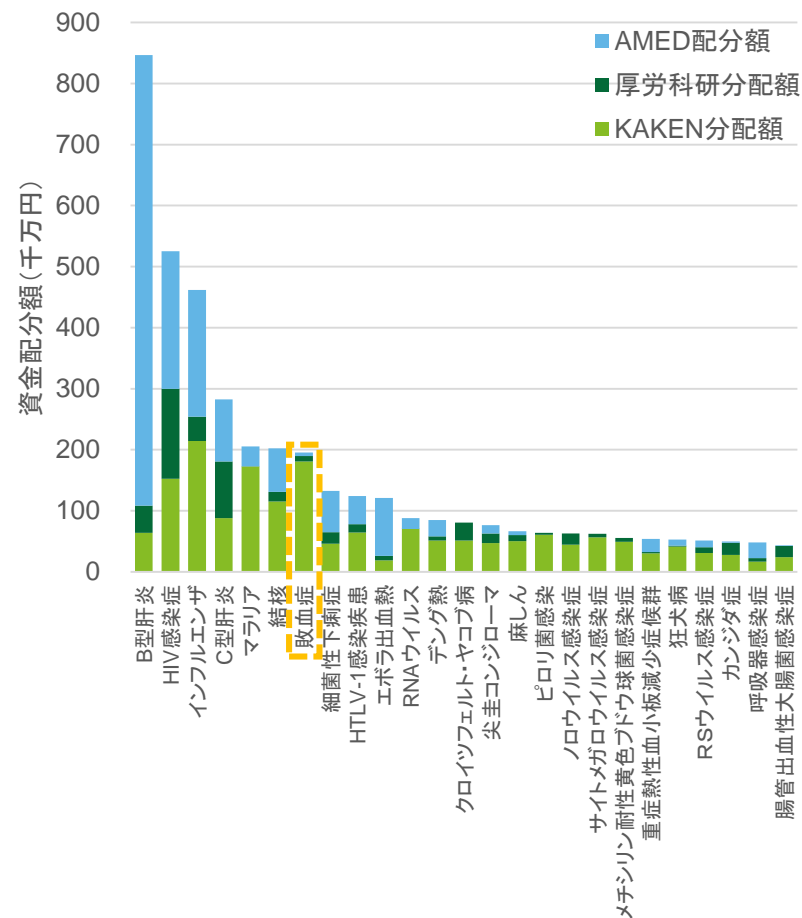


【分析・集計の手順】

- 2015~2017年の感染症分野の課題を抽出(AMED配分額データについては、感染症の課題を多く取り扱っていると考えられる事業*の課題を抽出、KAKEN、厚労科研は疾患名・病原体名*が入っている課題を抽出)
- 疾患名・病原体名*で課題名・研究内容等を検索し、採択課題(配分額)を疾患名で分類

*の詳細は別紙参照

主な疾患の資金配分額



3. 対策の経緯

敗血症診断基準は海外で先行して検討したものを日本で踏襲している

これまでの経緯

歴史	<ul style="list-style-type: none">■ 1914年：“微生物が局所から血液に侵入し、病気の原因となっている状態”がsepticemia(敗血症)定義された^{1, 2, 3}<ul style="list-style-type: none">✓ 現在では菌血症と呼ばれている■ 1992年：米国集中治療医学会と米国胸部医学会が“感染に伴ってSIRS診断基準を満たした状態”とSepsis(敗血症)と定義した■ 2001年：米国や欧州の専門家も交えて新たな診断基準が作成され、今度は敗血症を「感染による全身症状を伴った症候」とし、さらに24項目からなる詳細な診断基準(sepsis-2)が作成された■ 2016年：米国集中治療医学会において今度は臓器障害に焦点を当てて、敗血症を「感染に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」、診断基準を「感染が疑われ、SOFA総スコアが2点以上急上昇したものと」し、敗血症性ショックも再定義された<ul style="list-style-type: none">✓ 日本版敗血症ガイドライン 2016もこれを踏襲している³	既存の取り組み	<ul style="list-style-type: none">■ Global Sepsis Alliance(GSL, 世界敗血症連盟)により2020年までの達成目標が示されている⁵<ul style="list-style-type: none">✓ 感染症の予防対策により敗血症の発症率を20%低下させる✓ 敗血症の早期発見と治療体制の確立により救命率を10%改善させる✓ 世界中で、適切なりハビリテーションを受けられるようにする✓ 一般市民と医療従事者の敗血症に対する理解と認知度を高める✓ 敗血症を予防・治療することにより社会的に与える影響を評価する
サーベイランス疫学	<ul style="list-style-type: none">■ 一般に市中感染の成人敗血症の原因微生物では、大腸菌・肺炎球菌・黄色ブドウ球菌の順に頻度が高い⁴■ 同じ市中感染でも長期療養型施設入所中患者の敗血症では原因微生物が異なる⁴<ul style="list-style-type: none">✓ 大腸菌、プロテウスなどの腸内細菌科グラム陰性桿菌のみならず、緑膿菌も原因となる✓ 黄色ブドウ球菌のうち1/3をMRSAが占める	社会への影響 (経済損失)	<ul style="list-style-type: none">■ アメリカで、2010年1月から2016年9月に治療された約250万人の敗血症の症例を分析している⁶<ul style="list-style-type: none">✓ 敗血症の死亡率は6%、治療費は約16,000\$✓ 重症敗血症の死亡率は15%、治療費は25,000\$✓ 敗血症性ショックの死亡率は34%、治療費は38,000\$

出典

1. 日本版敗血症診療ガイドライン2016: <https://www.jsicm.org/pdf/jsicm24Suppl2-2.pdf>
2. 新しい敗血症の定義: http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday_pdf/kansenshotoday-160810.pdf
3. 敗血症.com: <http://敗血症.com/医療関係者の皆様へ【2】.html>
4. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2017－敗血症予備カテゴリー関連血流感染症－: http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/jaidjsc-kansenshochiryu_haiketsusyo.pdf
5. 敗血症に関する2020年までの5つの達成目標: <http://敗血症.com/gsa.html>
6. Epidemiology and Costs of Sepsis in the U.S.: <https://www.jwatch.org/na48114/2019/01/02/epidemiology-and-costs-sepsis-us>

4. 研究動向(1/17)

敗血症関連の論文数はアメリカが多く投稿しており、日本の投稿数は4位であった

敗血症 2002-2018年の合計論文数 Top20

rank	国名	2002-2018年 合計論文数
1	United States	27,037
2	China	6,705
3	Germany	5,424
4	Japan	4,596
5	France	4,333
6	Italy	3,744
7	Spain	3,095
8	Canada	2,936
9	Australia	2,787
10	Brazil	2,772

rank	国名	2002-2018年 合計論文数
11	Taiwan	2,601
12	Netherlands	2,426
13	Turkey	2,120
14	Israel	1,496
15	United Kingdom	1,300
16	Belgium	1,299
17	Switzerland	1,183
18	Sweden	1,163
19	Denmark	1,063
20	Greece	1,051

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、論文数を年毎に集計
3. 2.の結果をもとに、2002-2018年に発表された論文の合計数を算出し、論文数の合計が上位20か国を抽出

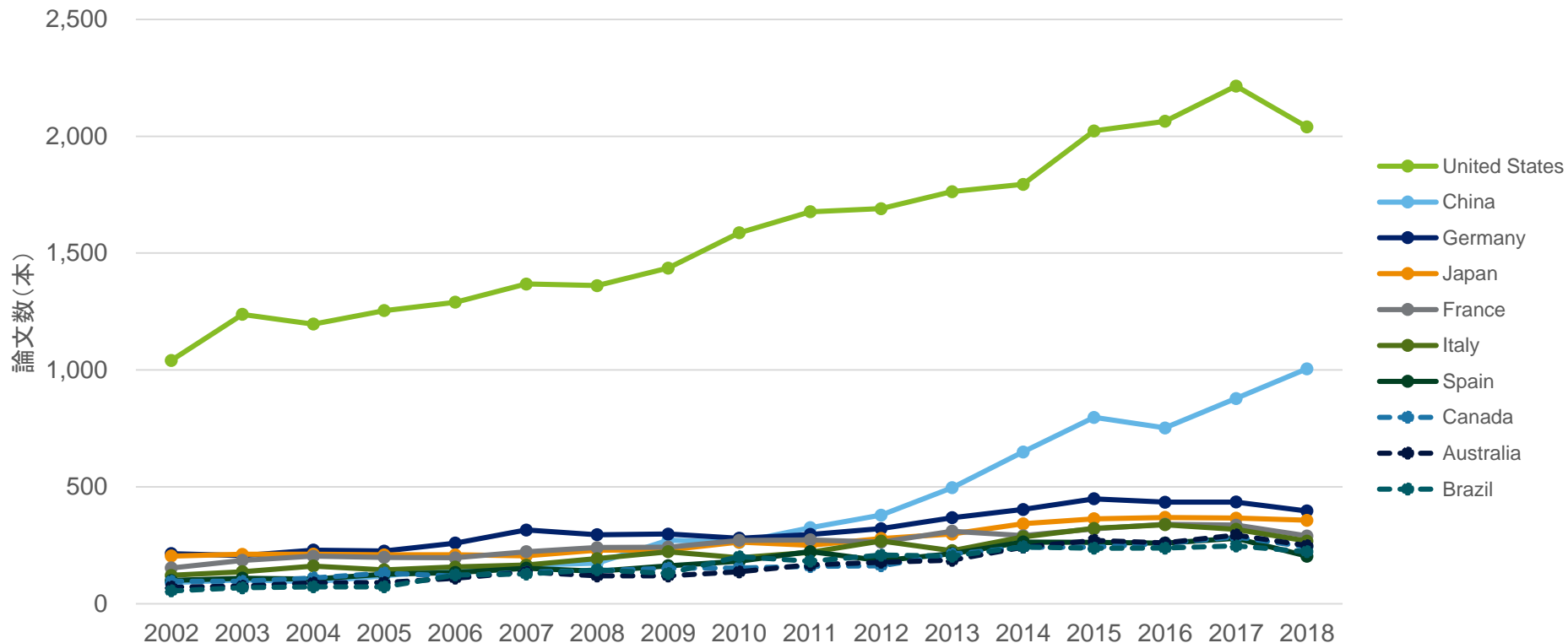
*詳細は別紙参照

4. 研究動向 (2/17)

アメリカ・中国の投稿数は大きく投稿論文が増加している一方、日本の投稿論文数は微増である

論文数の推移

敗血症に関する論文数の推移



世界の論文数	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
	4,039	4,418	4,660	4,841	5,331	5,551	5,728	6,129	6,575	7,218	7,618	8,194	8,675	8,970	8,984	9,167	8,609

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別の論文数を年毎に集計

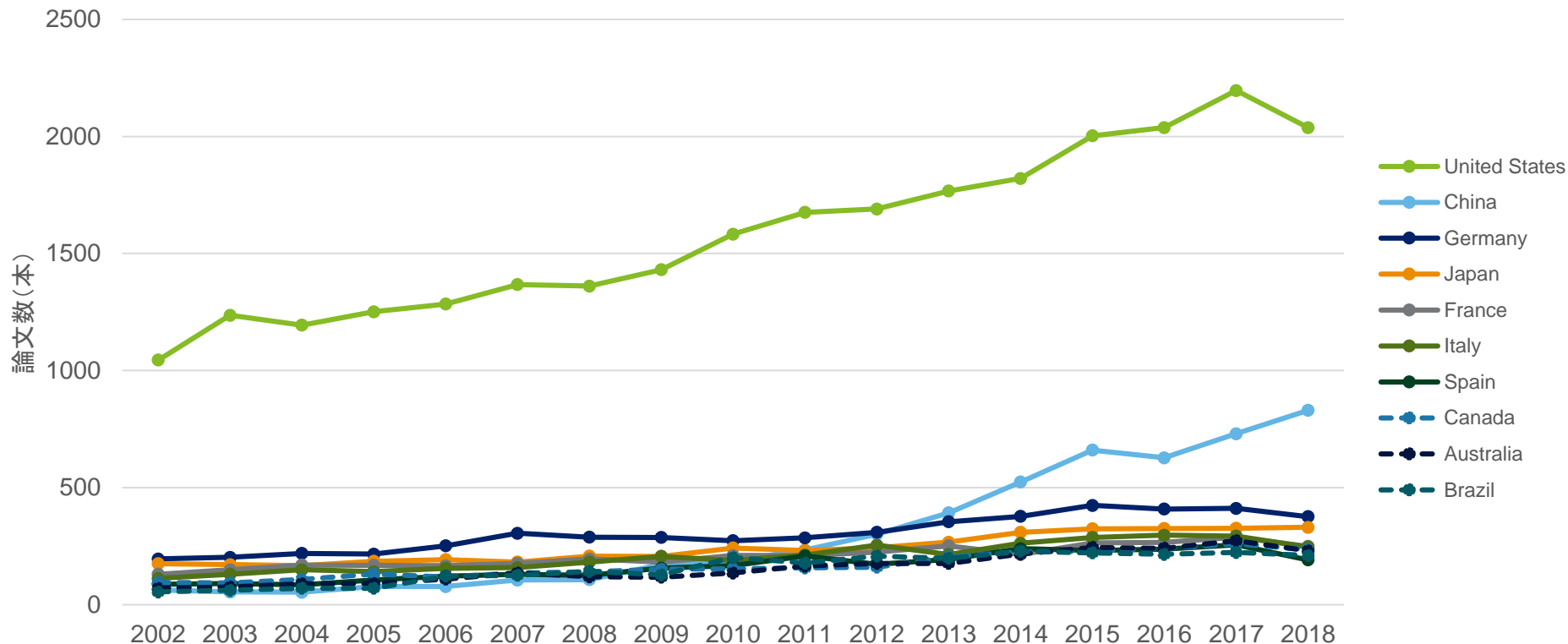
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (3/17)

英語の論文数は全体数より10%程度減少しており、各国が一定数英語以外の論文を発表している

論文数の推移(英語論文のみ)

敗血症に関する論文数の推移(英語論文のみ)



世界の論文数	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
	3,358	3,636	3,843	3,995	4,319	4,620	4,713	5,104	5,600	6,143	6,556	6,991	7,451	7,735	7,787	8,077	7,750

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別の論文数を年毎に集計

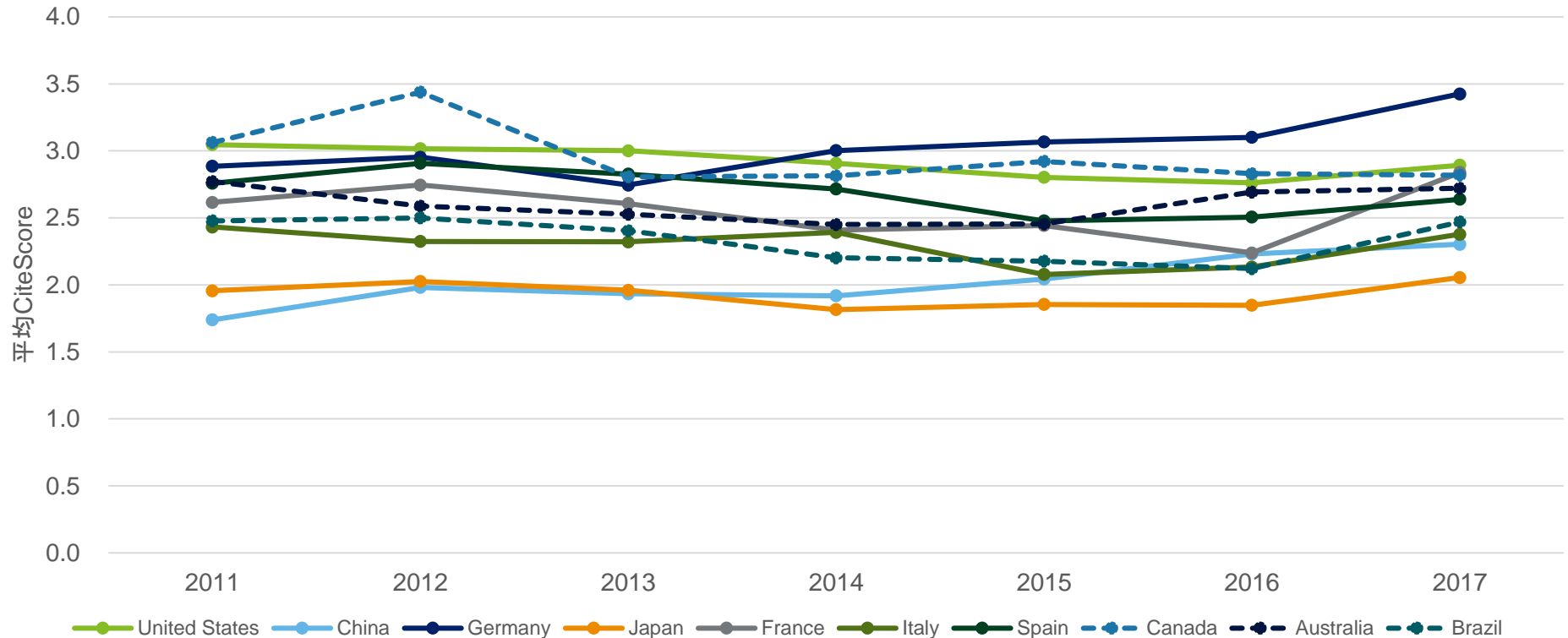
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (4/17)

ドイツのCiteScoreが近年上昇傾向にあるのに対し、日本のCiteScoreは投稿数の上位10か国で比較すると低い傾向にある

CiteScoreの推移

敗血症に関する論文のCiteScoreの推移



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類した各論文のCiteScoreを年毎に合計
3. 2.で集計された各国のCiteScoreの合計値を各国の論文数で除算し、各国の年毎のCiteScoreの平均値を算出

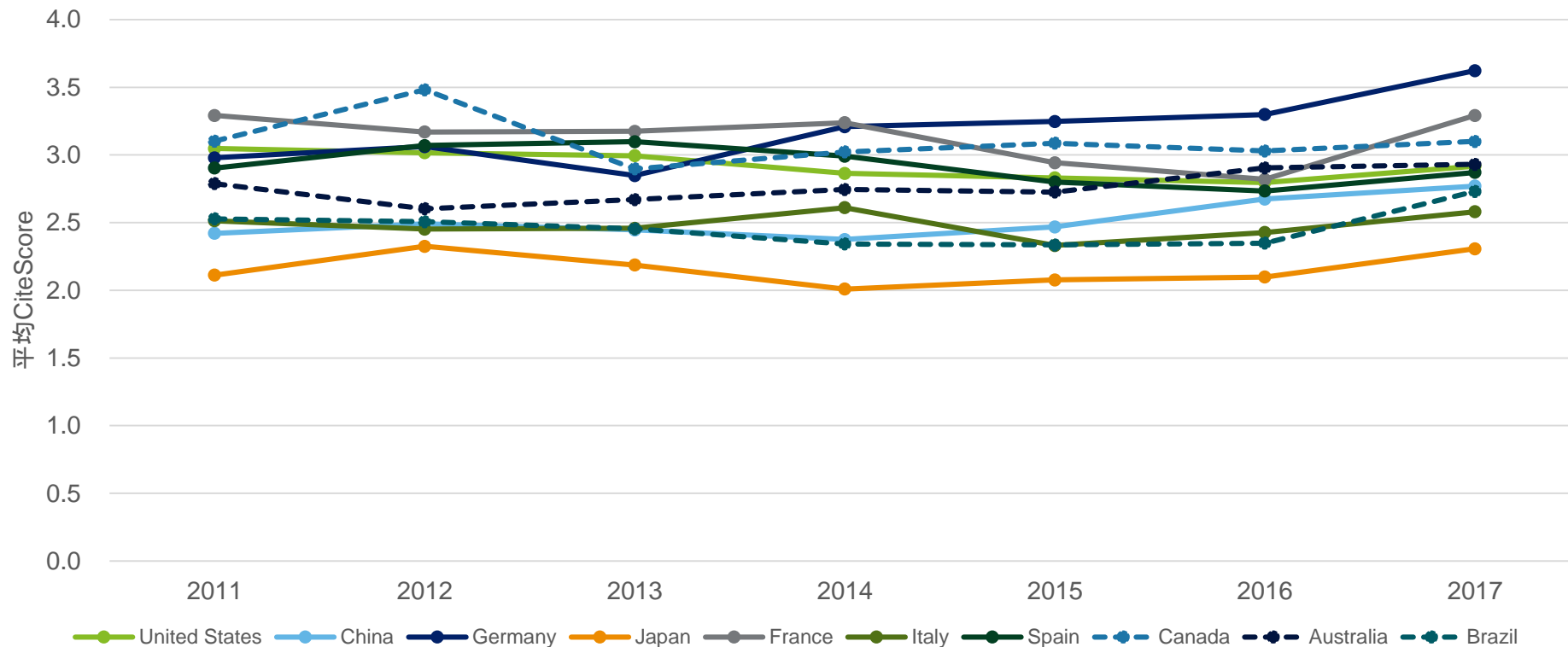
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (5/17)

英語論文に限定すると特に日本・中国の平均CiteScoreが上昇する

CiteScoreの推移(英語論文のみ)

敗血症に関する論文のCiteScoreの推移(英語論文のみ)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類した各論文のCiteScoreを年毎に合計
3. 2.で集計された各国のCiteScoreの合計値を各国の論文数で除算し、各国の年毎のCiteScoreの平均値を算出

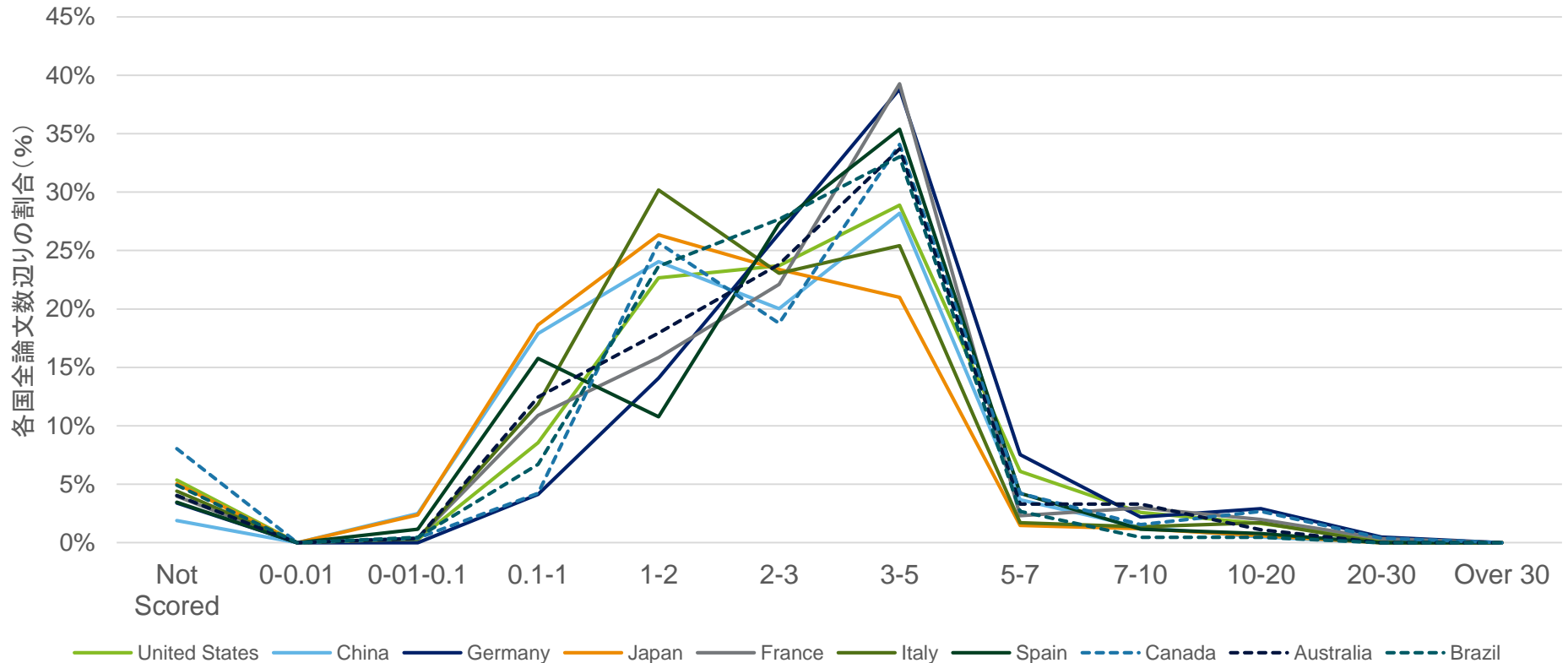
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (6/17)

日本はCiteScoreが5-7・7-10・10-20のレンジの高スコアの学術誌に1報ずつ投稿があるものの、0.1-3レンジの学術誌に多く投稿されている

CiteScoreの分布

敗血症に関する論文のCiteScoreの分布(2017年)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、CiteScoreのレンジ毎に論文数を集計

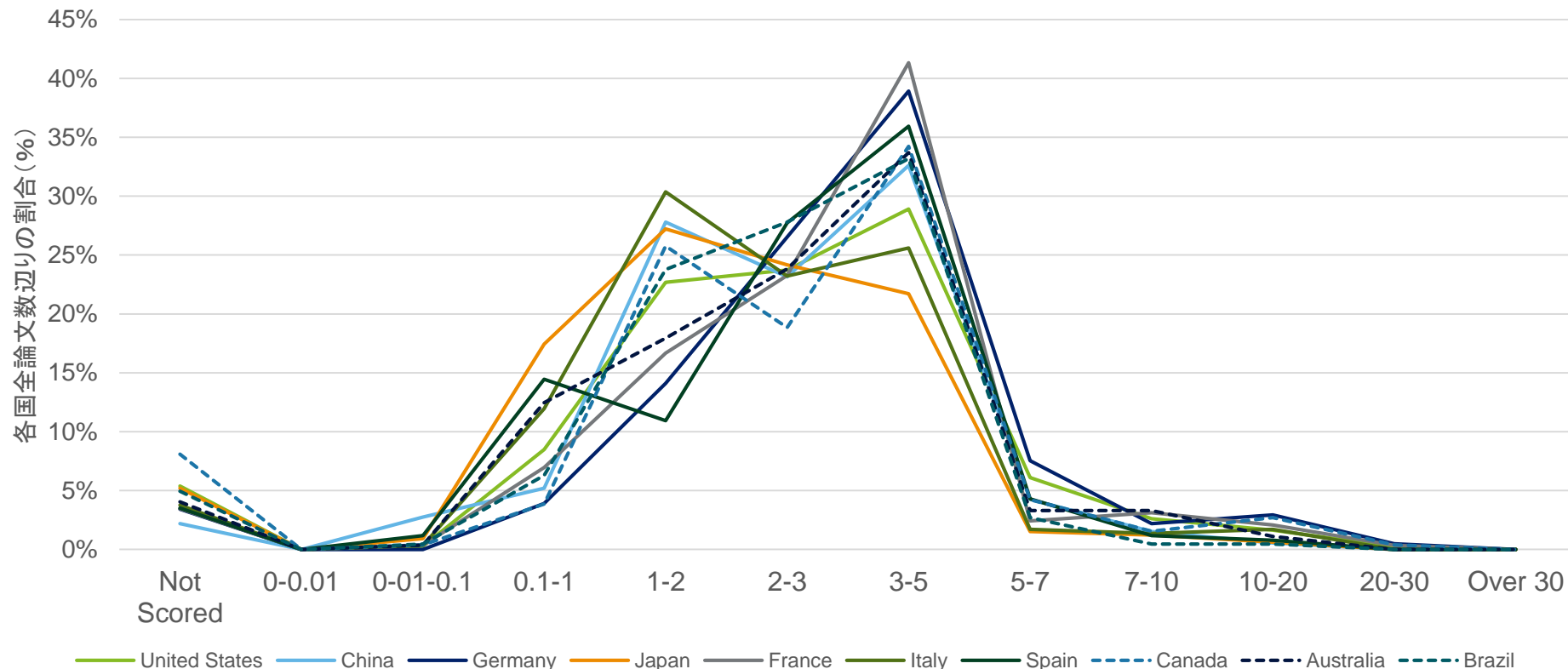
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (7/17)

英語論文に限定すると特に日本・中国で1以下のCiteScore誌が減少することで、高CiteScore誌が増加している

CiteScoreの分布(英語論文のみ)

敗血症に関する論文のCiteScoreの分布(英語論文のみ、2017年)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、CiteScoreのレンジ毎に論文数を集計

* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (8/17)

敗血症の研究は分子生物学が多い一方、医療現場での対策に関する論文も高CiteScore学術誌に掲載されている

分野・トピック例1 (2017年でCiteScore>10の学術誌に掲載論文(一部))

分野	論文名	掲載誌	国名
分子生物学	Melatonin administration to wild-type mice and nontreated NLRP3 mutant mice share similar inhibition of the inflammatory response during sepsis.	journal of pineal research	Spain
	IL-33 contributes to sepsis-induced long-term immunosuppression by expanding the regulatory T cell population.	nature communications	Brazil
	A Novel Protective Role for FXR against Inflammasome Activation and Endotoxemia.	cell metabolism	Italy
	Farnesoid X Receptor Regulation of the NLRP3 Inflammasome Underlies Cholestasis-Associated Sepsis.	cell metabolism	China
	The ubiquitin ligase ZNRF1 promotes caveolin-1 ubiquitination and degradation to modulate inflammation.	nature communications	Taiwan
	Specific and Complex Reprogramming of Cellular Metabolism in Myeloid Cells during Innate Immune Responses.	cell metabolism	The Netherlands
	Understanding Immunosuppression after Sepsis.	immunity	USA
	Inositol polyphosphate multikinase promotes Toll-like receptor-induced inflammation by stabilizing TRAF6.	science advances	Korea
	Reconstruction of LPS Transfer Cascade Reveals Structural Determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for Efficient LPS Recognition and Transfer.	immunity	Korea
診断	A point-of-care microfluidic biochip for quantification of CD64 expression from whole blood for sepsis stratification.	nature communications	USA
	Human genetic and metabolite variation reveals that methylthioadenosine is a prognostic biomarker and an inflammatory regulator in sepsis.	science advances	USA
予防	Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis.	cell	Portugal/ Germany
	A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India.	nature	USA

4. 研究動向 (9/17)

敗血症の研究は分子生物学が多い一方、医療現場での対策に関する論文も高CiteScore学術誌に掲載されている

分野・トピック例2 (2017年でCiteScore>10の学術誌に掲載論文(一部))

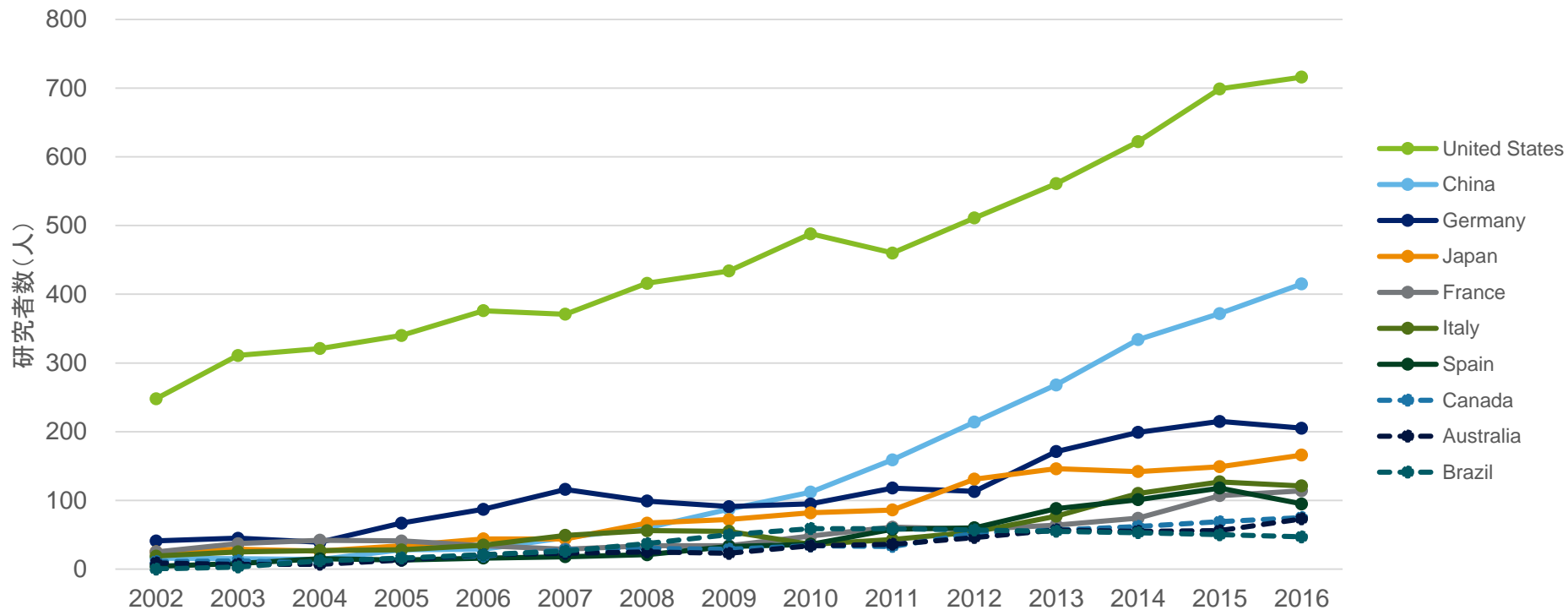
分野	論文名	掲載誌	国名
創薬	The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets.	nature reviews immunology	The Netherlands
敗血症政策・方針	Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis.	new england journal of medicine	USA
	State Sepsis Mandates - A New Era for Regulation of Hospital Quality.	new england journal of medicine	USA
	Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution.	new england journal of medicine	Germany/ UK/Canada /Brazil/ Australia
	Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis.	new england journal of medicine	USA

4. 研究動向 (10/17)

アメリカ・中国・ドイツの敗血症に係る研究者が増加しており、日本も同様に敗血症に係る研究者が増加している

研究者数の推移

敗血症の研究者数の推移



世界の研究者数	699	858	904	1,058	1,221	1,313	1,461	1,649	1,968	2,244	2,665	2,998	3,138	3,349	3,423
---------	-----	-----	-----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 3年の内に3回以上論文の著者リストに含まれる著者名を研究者と定義し、1.で抽出された論文の全ての著者を当該論文のFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、研究者数を年毎に集計

* の詳細は別紙参照

4. 研究動向 (11/17)

最新の研究トレンドを調査するため、敗血症関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【1/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
1	tnfa	5	267	49.430
2	kb	40	909	22.649
3	stewardship	12	235	20.148
4	autophagy	12	169	13.943
5	mir	14	166	12.279
6	maldi	26	280	10.560
7	desorption	26	273	10.446
8	inflammasome	20	187	9.456
9	ionization	30	264	8.828
10	microbiota	30	255	8.379
11	flight	39	274	6.961
12	tof	41	260	6.309
13	qpcr	34	181	5.323
14	pubmed	52	259	5.012
15	aki	114	560	4.903
16	platform	39	189	4.807
17	biomarker	136	616	4.525

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
18	knockdown	37	159	4.318
19	biomarkers	203	873	4.304
20	auc	50	212	4.272
21	histone	45	187	4.186
22	meta	79	307	3.894
23	conclusions	118	459	3.892
24	laser	96	367	3.818
25	impacts	44	164	3.700
26	china	68	247	3.604
27	echinocandins	46	165	3.581
28	ms	102	364	3.570
29	electronic	57	197	3.467
30	colistin	52	170	3.290
31	pd	75	241	3.221
32	spectrometry	148	463	3.129
33	databases	81	250	3.098
34	multivariable	73	223	3.077

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
- 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (12/17)

最新の研究トレンドを調査するため、敗血症関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【2/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
35	inpatient	67	204	3.051
36	roc	50	153	3.040
37	carbapenem	101	303	2.984
38	akt	75	225	2.980
39	cognitive	75	224	2.972
40	searched	70	206	2.927
41	matrix	192	557	2.903
42	highlighting	51	145	2.842
43	comorbidities	144	403	2.806
44	assisted	142	398	2.803
45	curve	175	489	2.796
46	programs	98	274	2.788
47	los	58	161	2.764
48	algorithm	68	184	2.699
49	profiling	76	203	2.680
50	erk	63	170	2.674
51	opportunities	67	179	2.663

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
52	dysregulated	97	258	2.644
53	zoonotic	85	223	2.634
54	promoting	128	336	2.619
55	cohorts	69	180	2.616
56	p65	72	187	2.609
57	obesity	109	282	2.593
58	downregulated	79	205	2.587
59	articles	87	224	2.561
60	gold	116	294	2.544
61	summarize	117	295	2.535
62	prediction	137	344	2.516
63	mechanistic	90	225	2.505
64	sod	66	164	2.504
65	registry	60	147	2.474
66	stratification	75	181	2.414
67	participants	82	195	2.379
68	vulnerable	87	205	2.353

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
- 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (13/17)

最新の研究トレンドを調査するため、敗血症関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【3/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
69	meanwhile	58	137	2.352
70	combining	89	210	2.342
71	promoted	105	246	2.336
72	validated	154	360	2.332
73	database	211	488	2.308
74	enriched	67	153	2.303
75	mdr	70	161	2.292
76	expressions	95	217	2.283
77	analytical	74	168	2.275
78	ros	137	309	2.251
79	aimed	587	1321	2.250
80	promote	209	470	2.242
81	pct	163	360	2.212
82	aims	217	477	2.200
83	science	67	148	2.194
84	upregulated	177	389	2.193
85	propensity	67	147	2.188

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
86	receiver	126	275	2.186
87	guidance	74	162	2.182
88	modeling	76	166	2.176
89	implementation	204	443	2.173
90	additionally	362	783	2.164
91	composition	123	266	2.163
92	healthcare	329	712	2.161
93	viability	103	222	2.161
94	outcomes	1301	2793	2.146
95	hazard	146	312	2.140
96	stream	133	283	2.133
97	commensal	111	235	2.108
98	procalcitonin	261	548	2.105
99	multiplex	94	197	2.089
100	environments	82	171	2.085

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
- 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (14/17)

最新の研究トレンドを調査するため、敗血症関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【1/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
1	conclusions	88	371	4.1960
2	mir	38	128	3.3266
3	inpatient	47	156	3.2991
4	dysregulated	64	193	3.0105
5	stewardship	61	174	2.8757
6	receiver	74	201	2.7295
7	roc	42	111	2.6558
8	auc	62	151	2.4442
9	searched	62	144	2.3121
10	propensity	45	103	2.2916
11	histone	57	129	2.2528
12	ast	51	114	2.2466
13	programs	87	187	2.1477
14	knockdown	51	109	2.1434
15	meanwhile	44	93	2.1399
16	hazard	102	210	2.0527
17	validate	50	100	2.0240

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
18	qpcr	60	121	2.0187
19	background	166	335	2.0170
20	phenotypes	90	180	2.0057
21	sofa	69	138	1.9885
22	platform	63	125	1.9882
23	participants	65	130	1.9854
24	uti	46	91	1.9814
25	aging	56	110	1.9709
26	relies	50	98	1.9697
27	demographics	51	100	1.9666
28	resource	75	144	1.9208
29	enables	45	86	1.9175
30	registered	54	103	1.9157
31	met	93	174	1.8770
32	enhancing	87	160	1.8532
33	ed	63	117	1.8495
34	registry	52	96	1.8484

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (15/17)

最新の研究トレンドを調査するため、敗血症関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【2/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
35	adjusting	54	99	1.8463
36	optimization	57	104	1.8355
37	curve	174	314	1.8014
38	inflammasome	67	120	1.7840
39	predicting	98	175	1.7815
40	articles	80	143	1.7814
41	operating	130	229	1.7613
42	autophagy	61	107	1.7611
43	biomarkers	316	556	1.7599
44	expressions	79	138	1.7456
45	electronic	72	125	1.7367
46	promotes	117	204	1.7350
47	ameliorated	73	126	1.7308
48	systematically	57	99	1.7284
49	prediction	126	217	1.7227
50	coding	70	120	1.7144
51	limitations	117	200	1.7048

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
52	mdr	60	101	1.6939
53	highlight	203	343	1.6934
54	damaged	58	98	1.6917
55	meta	115	193	1.6821
56	aims	178	299	1.6797
57	explore	158	264	1.6725
58	global	232	385	1.6626
59	pubmed	97	162	1.6609
60	technologies	63	105	1.6609
61	cohorts	68	112	1.6578
62	sod	62	102	1.6533
63	validation	73	120	1.6510
64	aimed	499	822	1.6480
65	databases	95	155	1.6428
66	focusing	93	152	1.6384
67	methodology	58	95	1.6274
68	ros	118	191	1.6265

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (16/17)

最新の研究トレンドを調査するため、敗血症関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【3/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
69	heterogeneity	92	149	1.6263
70	ci	454	736	1.6222
71	promoting	128	208	1.6222
72	differentially	82	132	1.6108
73	biomarker	236	380	1.6106
74	comparisons	65	104	1.6064
75	analytical	65	104	1.6013
76	phosphatase	66	105	1.5971
77	mitochondrial	206	328	1.5959
78	china	95	152	1.5941
79	integrity	139	221	1.5938
80	overview	137	219	1.5904
81	summarize	114	181	1.5870
82	highlighted	87	137	1.5822
83	negatively	108	170	1.5761
84	opportunities	70	110	1.5720
85	targeted	241	378	1.5672

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
86	adjusted	207	322	1.5544
87	objective	413	642	1.5536
88	morbidities	70	108	1.5485
89	sequencing	311	480	1.5468
90	sequential	125	193	1.5401
91	decision	143	220	1.5392
92	fatty	111	171	1.5327
93	cohort	491	752	1.5321
94	categories	61	93	1.5320
95	diagnose	105	161	1.5260
96	impacts	65	99	1.5217
97	training	67	101	1.5117
98	aki	223	337	1.5108
99	robust	132	199	1.5090
100	improving	216	325	1.5074

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

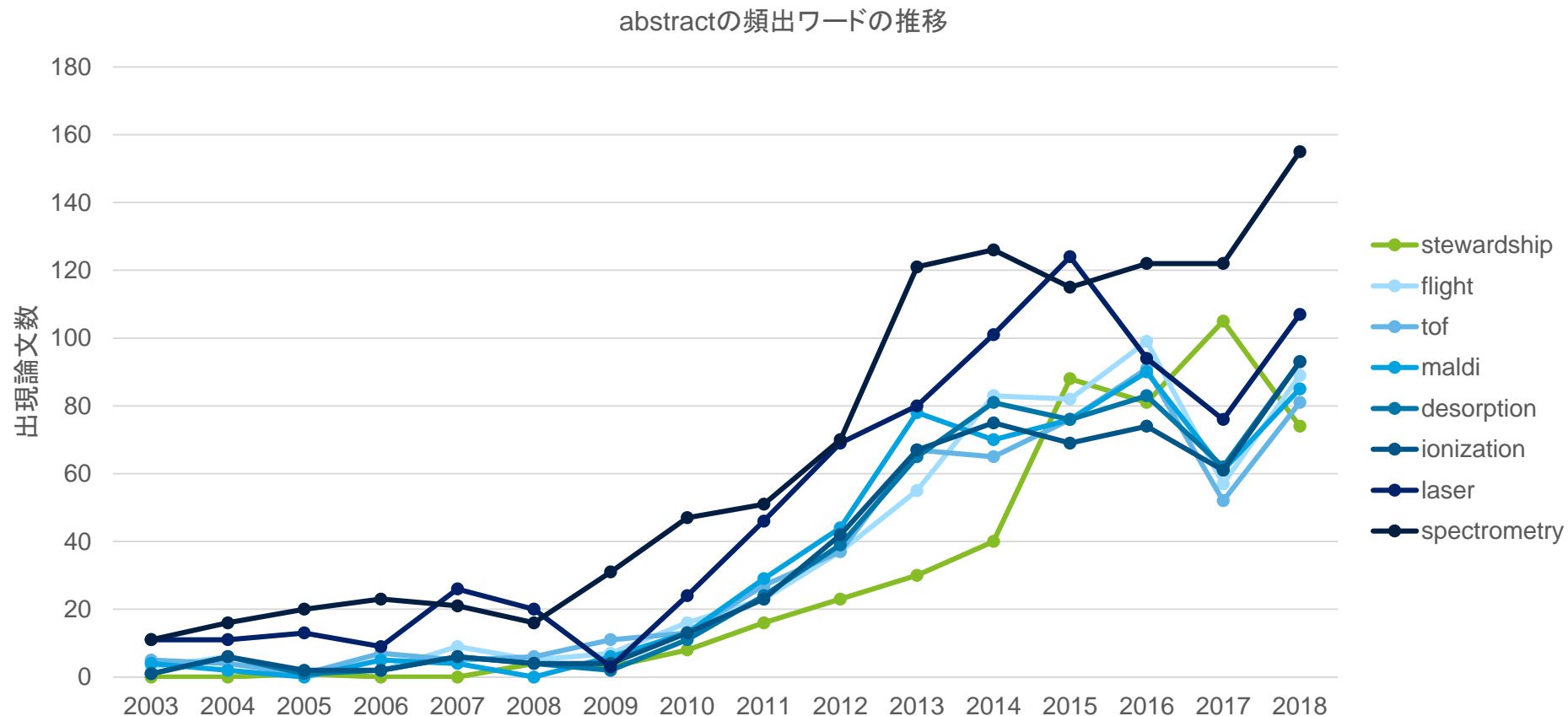
* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (17/17)

下記キーワードに注目し、次項の仮説を設定した

abstractの頻出ワードの推移



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く)し、各単語がタイトルに含まれる論文数を年毎に集計

* の詳細は別紙参照

5. 仮説検証

敗血症の研究動向について、これまでのデータを参考に仮説を立て検証した

1. 基本的な情報～4. 研究動向を踏まえた考察

	研究の背景・動向	仮説	検証方法	検証結果
仮説 1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 「stewardship」がabstractに増加している ✓ 敗血症予防のため菌の管理方法が注目されていると推測される 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 敗血症対策として、耐性菌の出現管理が研究されている 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ sepsis + stewardshipの論文検索調査 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 耐性菌の出現管理による敗血症予防の提言や管理状況の現状報告をする論文が近年多く発表されている
仮説 2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 「flight」「tof」「maldi」「desorption」「ionization」「laser」「spectrometry」などがabstractに増加している ✓ 原因菌を質量分析で特定可能と推測される 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 敗血症の病原体特定のため質量分析の有用性を検証する研究が増加している 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ sepsis + tofの論文検索調査 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 敗血症の診断にMALDI-TOFによる菌種検出・識別法の研究が近年特に多く発表されている
仮説 3	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 敗血症の頻出キーワードは近年、臨床関連の論文と関わりが強いものが多い 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 敗血症は近年では他感染症と比べ臨床論文の割合が高くなっている 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 2018年にPubMedの「Core Clinical Journals」に登録されている119誌に投稿された論文の割合を国別に集計し、他疾患と比較した 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 敗血症の論文の7%が主要臨床誌に掲載されており、当事業にて取り扱っている他疾患・分野と比べ高水準である

5. 仮説検証_仮説1の検証

耐性菌の出現管理による敗血症予防の提言や管理状況の現状報告をする論文が近年多く発表されている

sepsis + stewardshipのPubMed検索結果から近年の論文例

分野	論文名	年度
国・地域別現状報告	Establishing nationally representative central line-associated bloodstream infection surveillance data for paediatric patients in Greece.	2019
	Epidemiology of infections and antimicrobial use in Greek Neonatal Units.	2019
	Antibiotic Overuse in Premature Low Birth Weight Infants in a Developing Country.	2019
	Neonatal sepsis in South Asia: huge burden and spiralling antimicrobial resistance.	2019
	Similarities and differences in antimicrobial prescribing between major city hospitals and regional and remote hospitals in Australia.	2019
	Antibiotic stewardship program in Intensive Care Unit: First report from Iran.	2018
	Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.	2018
社会政策・方針	Communicating antimicrobial resistance and stewardship in the national press: Lessons from sepsis awareness campaigns.	2019
耐性菌管理方法提言	Antibiotic stewardship in sepsis management: toward a balanced use of antibiotics for the severely ill patient.	2019
	Implementation of the Smart Use of Antibiotics Program to Reduce Unnecessary Antibiotic Use in a Neonatal ICU: A Prospective Interrupted Time-Series Study in a Developing Country.	2019
	Influence of GeneXpert MRSA/SA test implementation on clinical outcomes of Staphylococcus aureus bacteremia - a before-after retrospective study.	2019
	Using local clinical and microbiological data to develop an institution specific carbapenem-sparing strategy in sepsis: a nested case-control study.	2019
	Antibiotic use practice and predictors of hospital outcome among patients with systemic bacterial infection: Identifying targets for antibiotic and health care resource stewardship.	2019
	Impact of a hospital-wide sepsis pathway on improved quality of care and clinical outcomes in surgical patients at a comprehensive cancer centre.	2019
	Strategies to improve antibiotic use in the neonatal ICU.	2019
疾患別対策	Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards.	2019
	Prevention and Treatment of Multidrug-Resistant Organisms in End-Stage Renal Disease.	2019
	Epidemiology and Appropriateness of Antibiotic Prescribing in Severe Pneumonia After Lung Resection.	2019

5. 仮説検証_仮説2の検証

敗血症の診断にMALDI-TOFによる菌種検出・識別法の研究が近年特に多く発表されている

sepsis + tofのPubMed検索結果から近年の論文例

分野	論文名	年度
診断	MALDI-TOF MS for rapid diagnosis of Anaerobiospirillum succiniciproducens, an unusual causative agent of bacteraemia in humans. Two case reports and literature review.	2019
	Evaluation of an in-house MALDI-TOF MS rapid diagnostic method for direct identification of micro-organisms from blood cultures.	2019
	Unequivocal identification of an underestimated opportunistic yeast species, Cyberlindnera fabianii, and its close relatives using a dual-function PCR and literature review of published cases.	2019
	A New Method Aimed to Quickly Identify Pathogen and Drug Susceptibility Test Based on Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry Combined with Flow Cytometry.	2019
	Rapid identification of Candida sp. by MALDI-TOF mass spectrometry subsequent to short-term incubation on a solid medium.	2019
	Combination of Coral UTI Screen TM system, gram-stain and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for diagnosis of urinary tract infections directly from urine samples.	2019
	Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for the Identification of Group B Streptococcus.	2019
	Rapid susceptibility testing of multi-drug resistant Escherichia coli and Klebsiella by glucose metabolism monitoring.	2019
	Evaluation of QuickFISH and maldi Sepsityper for identification of bacteria in bloodstream infection.	2019
	Cheap and rapid in-house method for direct identification of positive blood cultures by MALDI-TOF MS technology.	2019
	Rapid identification of Brucella sepsis/osteomyelitis in a 6-year old febrile patient with matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry directly from positive blood culture: a case report.	2019
	Direct bacterial identification from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry: A systematic review and meta-analysis.	2018
	Recent advances in the microbiological diagnosis of bloodstream infections.	2018
	The impact of blood culture identification by MALDI-TOF MS on the antimicrobial management of pediatric patients.	2018
	新病原体報告	Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel compared to direct MALDI-TOF MS identification for rapid identification of pathogens.
Bloodstream infection caused by Bacteroides denticanum, a close relative of Bacteroides pyogenes, misidentified by MALDI TOF- mass spectrometry.		2018
敗血症患者の発現解析	Lactococcus lactis cholangitis and bacteremia identified by MALDI-TOF mass spectrometry: A case report and review of the literature on Lactococcus lactis infection.	2019
	MALDI-TOF MS monitoring of PBMC activation status in sepsis.	2018
	Impact of matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometric evaluation on the clinical outcomes of patients with bacteremia and fungemia in clinical settings lacking an antimicrobial stewardship program: a pre-post quasi experimental study.	2018