

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

# Effects of Decontamination of the Oropharynx and Intestinal Tract on Antibiotic Resistance in ICUs A Randomized Clinical Trial

Evelien A. N. Oostdijk, MD, PhD; Jozef Kesecioglu, MD, PhD; Marcus J. Schultz, MD, PhD; Caroline E. Visser, MD, PhD; Evert de Jonge, MD, PhD; Einar H. R. van Essen, MD; Alexandra T. Bernardis, MD, PhD; Ilse Purmer, MD; Roland Brimicombe, MD, PhD; Dennis Bergmans, MD, PhD; Frank van Tiel, MD, PhD; Frank H. Bosch, MD, PhD; Ellen Mascini, MD, PhD; Arjanne van Griethuysen, MD, PhD; Alexander Bindels, MD, PhD; Arjan Jansz, MD; Fred (A.) L. van Steveninck, MD, PhD; Wil C. van der Zwet, MD, PhD; Jan Willem Fijen, MD, PhD; Steven Thijsen, MD, PhD; Remko de Jong, MD; Joke Oudbier, MD; Adrienne Raben, MD; Eric van der Vorm, MD, PhD; Mirelle Koeman, MD, PhD; Philip Rothbarth, MD, PhD; Annemieke Rijkeboer, MD; Paul Gruteke, MD; Helga Hart-Sweet, MD; Paul Peerbooms, MD, PhD; Lex J. Winsser, MD<sup>†</sup>; Anne-Marie W. van Elsacker-Niele, MD, PhD; Kees Demmendaal, MD; Afke Brandenburg, MD, PhD; Anne Marie G.A. de Smet, MD, PhD; Marc J. M. Bonten, MD, PhD

## SDD/SODと耐性菌

2014.12.16

慈恵ICU 勉強会

吉岡 鉦平

# SDDとは？

## *Selective Digestive Decontamination*

- ・非吸収性抗菌薬を消化管内に投与し，病院感染の主な原因である好気性グラム陰性桿菌\*や真菌\*\*の増殖を選択的に抑制し，VAPや，BTによる血流感染などの院内感染症の発症を予防する方法。

\* 緑膿菌，エンテロバクター  
\*\* カンジダ

感染のType	ターゲット	対応するSDDの4要素
一次性内因性 (早期)	元々患者が保菌していた菌 (多くは市中感染起炎菌)	・経静脈的抗菌薬投与
二次性内因性 (後期)	ICU入室後に患者が保菌した菌 (多くは院内感染起炎菌)	・ <b>口腔</b> ・消化管内抗菌薬投与 ・監視培養による除菌評価
外因性	無菌部位に直接混入した菌	・手指衛生

### 選択的口腔咽頭除菌:SOD

*Selective Oropharyngeal Decontamination*

2013.6.25 ICU勉強会・一部改

- ・最初の報告は1984年のVan Saeneら。
- ・SDDの適応により院内感染症発生率が81%から18%へ劇的に低下したと報告。  
*Intensive Care Med. 1984; 10: 185-192.*

以後、60以上のRCT、15以上のメタ解析が行われた

- ・2003年de JongeらのRCTでは、SDD群でICUおよび院内死亡率が有意に低下した。(OR 0.80 (95%CI 0.69-0.94)  
*Lancet. 2003; 362: 1011-6*
- ・2009年Cochrane共同計画のSDDによる肺炎予防および生命予後改善効果を評価するメタ解析では、SDDの予防的投与群は対照群に比較して肺炎発生率 (OR 0.28 (95%CI 0.20-0.38), 死亡率 (OR 0.75 (95%CI 0.65-0.87))が有意に低下した。  
*Cochrane Database Syst Rev. 2009 CD000022*

重症感染症を予防し、生命予後を改善する可能性を示す  
しかし、SDDについて懐疑的な意見も存在する。

# SDDをめぐる諸問題

## ①汎用性

## ②耐性菌の出現

# 汎用性の問題

感染のType	ターゲット	具体的な起因菌
一次性内因性 (早期)	元々患者が保菌していた菌 (多くは市中感染起炎菌)	・グラム陽性球菌群 ・腸内細菌科グラム陰性桿菌群
二次性内因性 (後期)	ICU入室後に患者が保菌した菌 (多くは院内感染起炎菌)	・グラム陰性桿菌群
外因性	無菌部位に直接混入した菌	

SDDの治療対象に含まれていない薬剤耐性菌群による  
感染症に対しては当然無効である。

具体的には、

- ・メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)
- ・バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)
- ・基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌群(ESBL)

これらの感染症に慢性的に暴露されている地域と  
そうではない地域ではその差異を勘案する必要がある。

# Cochrane Syst Rev 2009.をよく見ると...

報告者	年	国	n	Weight	OR	95%CI	耐性菌
<b>De Jonge</b>	<b>2003</b>	<b>オランダ</b>	<b>934</b>	<b>25.0</b>	<b>0.71</b>	<b>0.53-0.94</b>	<b>2%</b>
Aerdt	1991	オランダ	88	1.5	0.67	0.19-2.29	
Kerver	1988	オランダ	96	2.5	0.85	0.36-2.04	
Stoutenbeek	2007	オランダ	401	7.9	0.94	0.58-1.51	
Ulrich	1989	オランダ	112	4.4	0.48	0.23-1.03	
<b>Krueger</b>	<b>2002</b>	<b>ドイツ</b>	<b>527</b>	<b>13.7</b>	<b>0.61</b>	<b>0.41-0.91</b>	<b>4.9%</b>
Abele-Hom	1997	ドイツ	88	1.2	1.17	0.37-3.74	
Rocha	1992	スペイン	151	5.6	0.53	0.28-1.02	19.3%
Sanchez-Garcia	1992	スペイン	271	8.7	0.74	0.45-1.19	
Verwest	1997	ベルギー	440	7.1	1.22	0.76-1.96	25.6%
Winter	1992	イギリス	183	5.7	0.74	0.41-1.34	27.5%
Cockerill	1992	アメリカ	150	3.1	0.63	0.27-1.48	34.2%

- ・死亡リスクが検討された17研究のうち、リスク軽減が有意だったのは2研究のみ。
- ・いずれも、耐性菌分離率の低い環境(オランダ, ドイツ)からの報告。
- ・メタ解析はこの2研究の影響を受けている可能性が高い。

# 耐性菌の出現

- ・SDDを導入すると、ICUでのGPCの定着率が上昇し、かつ、MRSAの割合が激増する(18%→81%).

*J Hosp Infect.* 1998; 39: 195-206. オーストリア

- ・SDDを導入したらESBLがアウトブレイクした.

*J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 853-6. オランダ

- ・耐性GNRの分離率がSDD非施行患者も含めたICUユニット全体で考えた場合増加する.

*Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 452-7. オランダ

- 
- ・2013年Danemanらのメタ解析では、SDDおよびSODによってMRSA、VREの分離率が増加することはなかったと報告.

*Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 328-341

# これまでのまとめ

## 【臨床的アウトカム】

- ・28日死亡リスクが有意に減る.
  - ・血流感染症リスクが有意に減る.
  - ・抗生剤の全身投与量が減る傾向にある.
- 

## 【批判的な意見】

- ・汎用性の問題.
- ・耐性菌の出現, 分離率が増加する可能性がある.
- ・長期的な予後, 副作用に関しては不明である.



Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

# Effects of Decontamination of the Oropharynx and Intestinal Tract on Antibiotic Resistance in ICUs

## A Randomized Clinical Trial

Evelien A. N. Oostdijk, MD, PhD; Jozef Kesecioglu, MD, PhD; Marcus J. Schultz, MD, PhD; Caroline E. Visser, MD, PhD; Evert de Jonge, MD, PhD; Einar H. R. van Essen, MD; Alexandra T. Bernardis, MD, PhD; Ilse Purmer, MD; Roland Brimicombe, MD, PhD; Dennis Bergmans, MD, PhD; Frank van Tiel, MD, PhD; Frank H. Bosch, MD, PhD; Ellen Mascini, MD, PhD; Arjanne van Griethuysen, MD, PhD; Alexander Bindels, MD, PhD; Arjan Jansz, MD; Fred (A.) L. van Steveninck, MD, PhD; Wil C. van der Zwet, MD, PhD; Jan Willem Fijen, MD, PhD; Steven Thijsen, MD, PhD; Remko de Jong, MD; Joke Oudbier, MD; Adrienne Raben, MD; Eric van der Vorm, MD, PhD; Mirelle Koeman, MD, PhD; Philip Rothbarth, MD, PhD; Annemieke Rijkeboer, MD; Paul Gruteke, MD; Helga Hart-Sweet, MD; Paul Peerbooms, MD, PhD; Lex J. Winsser, MD<sup>†</sup>; Anne-Marie W. van Elsacker-Niele, MD, PhD; Kees Demmendaal, MD; Afke Brandenburg, MD, PhD; Anne Marie G.A. de Smet, MD, PhD; Marc J. M. Bonten, MD, PhD

# 研究の目的

SDD/SODにおける

抗生剤耐性化と

患者アウトカムの比較

# 方法

## 【患者選択】

- ・ICUに48時間以上滞在すると予想された患者

## 【研究デザイン】

- ・多施設共同研究 (16 ICUs in Netherlands)
- ・クラスターランダム化クロスオーバー比較試験



## 【期間】

- ・2009年8月1日～2013年2月1日

各試験期間 12ヵ月  
wash in/out 1ヵ月

# 方法:プロトコール

介入対象部位	薬物	投与量 (下記を1日4回)
1, 口腔内投与(SOD*)	ポリミキシムE(コリスチン) トブラマイシン アンホテリシンB	2%ペースト, 0.5g 2%ペースト, 0.5g 2%ペースト, 0.5g
2, 消化管内投与	ポリミキシムE トブラマイシン アンホテリシンB	100mg 80mg 500mg
3, 全身投与(静注)	セフォタキシム (もしくはシプロフロキサシン)	1g4回/日(11施設) 2g/日(5施設)

\*SOD=Selective Oropharyngeal Decontamination

グループ	1, 口腔内投与	2, 消化管内投与	3, 全身投与(静注)
SDD(1+2+3)	ICU退出まで	ICU退出まで	最初の4日間
SOD(1のみ)	ICU退出まで	(ー)	(ー)

# 方法

- 感染が疑われた患者は、標準的な臨床プラクティスに従って治療された。
- 嫌気性細菌叢維持（コロニゼーションレジスタンス）の目的で、嫌気性菌に対する抗菌作用のある抗菌薬はSDDの実施期間中は禁止された。  
(アモキシシリン、ペニシリン、アモキシシリン-クラブリン酸、カルバペネムなど)
- ICU滞在中、気管内採痰、咽頭擦過検体の監視培養、直腸擦過検体採取を行った。

# 方法

## 【主要評価項目】

- ・抗生剤耐性グラム陰性菌の有病率  
直腸および呼吸器サンプルからの耐性菌の有病率

## 【二次評価項目】

- ・28日間での死亡率
- ・ICUにおける菌血症発生率
- ・ICU滞在および入院期間

# 方法

## 【ICUにおける菌血症】

- ・ICU入室後48時間以上経過し、菌血症が疑われた際に採取した血液培養で特定の種で陽性が出た場合と定義.

## 【サブグループ解析】

- ・外科患者と非外科患者で二次評価項目を比較.  
外科患者:ICUに入室前1週間以内に手術を受けた患者

# 方法

## 【統計解析】

### 主要評価項目

random - effects Poisson regression analysis

### 二次評価項目

- ・28日死亡率: random - effects logistic regression model
- ・その他: Cox regression modeling

## 【統計的有意】

- ・ $p < 0.05$

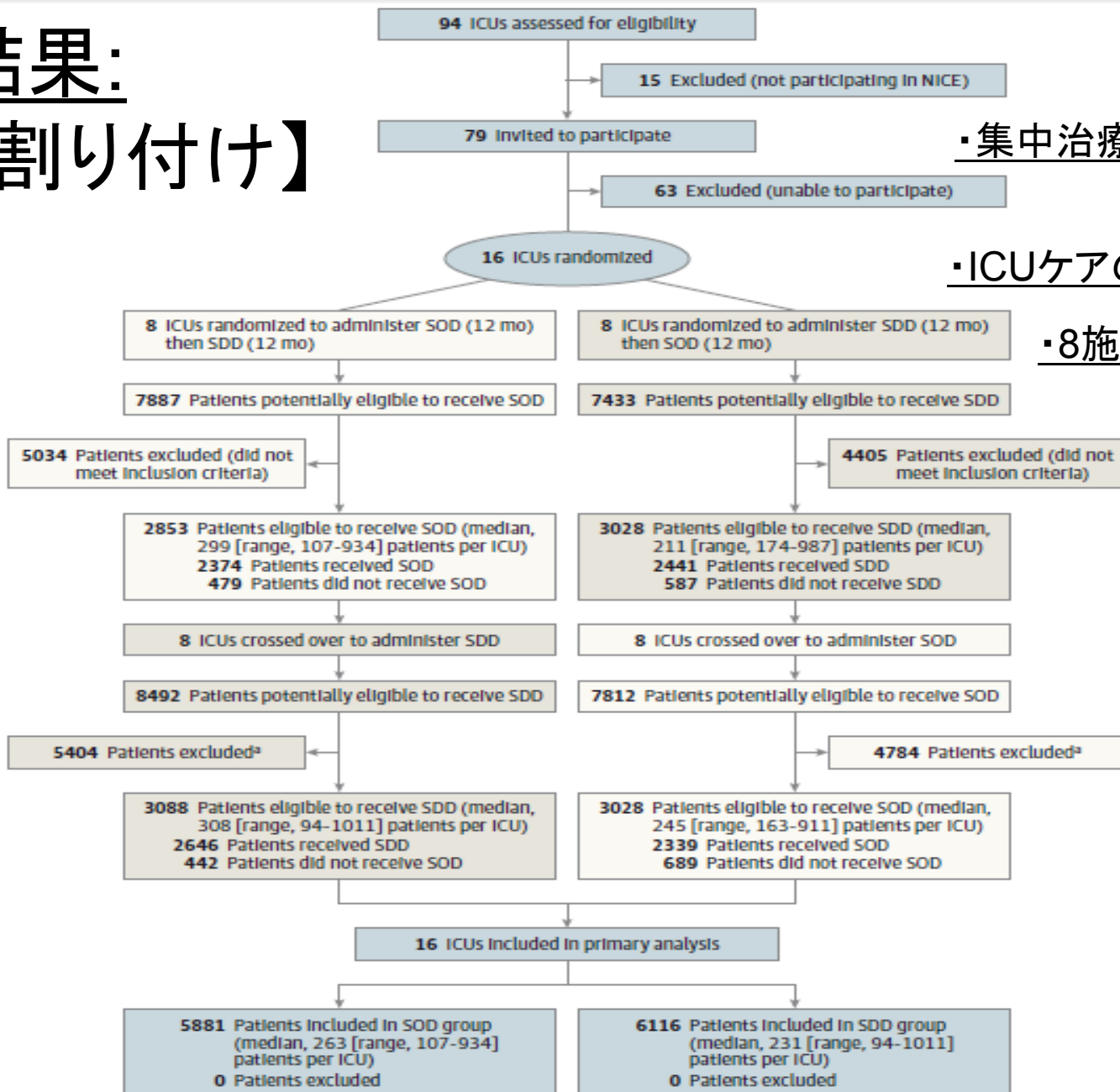
## 【データ解析】

- ・SPSS version 19.0(SPSS Inc) and R version 2.14.2  
(R Project for Statistical Computing)



# *Results*

# 結果: 【割り付け】



・94施設がリストアップ

・集中治療評価に参加の79施設

・ICUケアの水準を満たす16施設

・8施設ずつにグループ分け

・ICUごとの患者数の幅  
201名から1945名

ICU indicates intensive care unit; NICE, National Intensive Care Evaluation; SDD, selective decontamination of the digestive tract; SOD, selective oropharyngeal decontamination.

\* Reasons for exclusion not known at this stage.

Characteristic	Regimen	
	SOD (n = 5881)	SDD (n = 6116)
Age at time of ICU admission, y		
Mean (95% CI)	63.2 (62.8-63.6)	63.0 (62.6-63.4)
Median (IQR)	66 (54-75)	65 (18-98)
Male sex, No. (%)	3513 (59.8)	3649 (59.7)
APACHE IV score		
Mean (95% CI)	79.0 (78.1-79.8)	77.4 (76.5-78.2)
Median (IQR)	75 (55-99)	73 (54-96)
Mechanical ventilation, No. (%)		
Any	4670 (79.4)	4835 (79.1)
Ventilation at least 48 h	3061 (52)	3109 (50.8)
Surgery in week before ICU admission, No. (%)	2213 (37.6)	2333 (38.2)
Specialty, No. (%)		
Surgery	1777 (30.3)	1840 (30.1)
Cardiothoracic surgery	723 (12.3)	749 (12.3)
Neurosurgery	303 (5.2)	379 (6.2)
Neurology	390 (6.6)	403 (6.6)
Internal medicine	1304 (22.2)	1269 (20.8)
Cardiology	700 (11.9)	791 (12.9)
Pulmonology	551 (9.4)	510 (8.3)
Other	120 (2.0)	168 (2.8)
Previous or preexistent condition, No. (%)		
Chronic coronary insufficiency	689 (11.7)	737 (12.1)
COPD	996 (16.9)	1003 (16.4)
Diabetes mellitus	1057 (18.0)	1136 (18.6)
Long-term dialysis	124 (2.1)	139 (2.3)
Chronic renal insufficiency	535 (9.1)	559 (9.1)
Metastasized cancer	350 (6.0)	280 (4.6)
Liver cirrhosis	132 (2.2)	155 (2.5)
Immunodepression or AIDS	551 (9.4)	685 (11.2)
Place from which patient was admitted to ICU, No. (%)		
Home	66 (1.1)	27 (0.4)
Emergency department	1801 (30.6)	1872 (30.6)
Other		
Dutch ICU	320 (5.4)	356 (5.8)
Non-Dutch ICU	14 (0.2)	10 (0.2)
Nursing home	11 (0.2)	5 (0.1)
Ward		
Same hospital	3467 (59.0)	3610 (59.1)
Other hospital	108 (1.8)	110 (1.8)
Other	91 (1.5)	120 (2.0)

結果:

**【患者背景】**

- 性別
- 年齢
- 人工呼吸器の使用
- 疾患
- APACHE IVスコア

すべて有意差なし

# 結果：主要評価項目

## 【直腸擦過検体】

- ・3776のサンプルで384の定点有病率調査が行われた。
- ・薬剤耐性菌の有病率は、SODよりもSDDで有意に低かった。  
(抗菌薬高度耐性菌, ESBL産生菌, アミノグリコシド, シプロフロキサシン, カルバペネム耐性菌)
- ・コリスチン耐性グラム陰性菌とVREの有病率は1%より低かった。  
(統計学的有意差なし)
- ・SODおよびSDD期間中, 徐々に耐性菌有病率が増加した。
- ・SODに比してSDDで耐性菌増加率が高い傾向にあり,  
特にアミノグリコシド耐性菌の増加率が有意に高かった。

# 結果：主要評估項目

Table 2. Prevalence of Colonization With Resistant Bacteria During SOD and SDD

	SOD			SDD			P Value for Difference	
	Patients Colonized, No. (%) [95% CI]	Trend in Time <sup>a</sup>		Patients Colonized, No. (%) [95% CI]	Trend in Time <sup>a</sup>		Proportion Colonized	Slope
		% (95% CI)	P Value		% (95% CI)	P Value		
<b>Rectal Samples</b>								
Total patients cultured	n=1871 (mean per month, 156 [IQR, 150-164])			n=1928 (mean per month, 161 [IQR, 153-168])				
HRMO	237 (12.7) [11.2-14.2] <sup>b</sup>	1.03 (1.00-1.07)	.09	140 (7.3) [6.1-8.4]	1.05 (1.00-1.10)	.05	.008	.60
ESBL	144 (7.7) [6.5-8.9] <sup>b</sup>	1.03 (0.98-1.08)	.20	85 (4.4) [3.5-5.3]	1.06 (0.99-1.12)	.09	.02	.54
Aminoglycosides <sup>c</sup>	220 (11.8) [10.3-13.2] <sup>b</sup>	1.04 (1.00-1.08) <sup>b</sup>	.05	109 (5.6) [4.6-6.7]	1.07 (1.01-1.13)	.02	<.001	.40
Ciprofloxacin	193 (10.3) [8.9-11.7] <sup>b</sup>	1.01 (0.97-1.06)	.52	108 (5.6) [4.6-6.6]	1.03 (0.97-1.09)	.32	.009	.72
Carbapenems <sup>d</sup>	52 (2.8) [2.0-3.5] <sup>b</sup>			30(1.6) [1.0-2.1]			.04	
Colistin <sup>e</sup>	13 (0.7) [0.3-1.1]			23 (1.1) [0.7-1.]			.11	
VRE	4 (0.2) [0-0.4]			11 (0.6) [0.2-0.9]				

# 結果：主要評価項目

## 【呼吸器系サンプル】

- ・呼吸器系のコロニーでは、3651人が定点有病率調査に含まれた
- ・一か月の平均患者数はSOD群で156名、SDD群で153名であった
- ・薬剤耐性微生物の有病率は、直腸擦過検体と比較して呼吸器系サンプルで顕著に低下した
- ・SODとSDDの間で有病率に統計的有意差はなかった
- ・耐性菌増加傾向に有意差はなかった

# 結果：主要評估項目

Table 2. Prevalence of Colonization With Resistant Bacteria During SOD and SDD

	SOD			SDD			P Value for Difference	
	Patients Colonized, No.(%) [95% CI]	Trend in Time <sup>a</sup>		Patients Colonized, No. (%) [95% CI]	Trend in Time <sup>a</sup>		Proportion Colonized	Slope
		% (95% CI)	P Value		% (95% CI)	P Value		
<b>Respiratory Samples</b>								
Total patients cultured	n=1874 (mean per month, 156 [IQR, 148-155])			n=1840 (mean per month, 153 [IQR, 144-159])				
HRMO	61 (3.3) [2.5-4.1]	0.98 (0.91-1.06)	.64	47 (2.6) [1.8-3.3]	0.99 (0.91-1.08)	.85	.45	.89
ESBL	24 (1.3) [0.8-1.8]	0.92 (0.81-1.03)	.14	24 (1.3) [0.8-1.8]	1.01 (0.90-1.14)	.88	.31	.25
Aminoglycosides <sup>c</sup>	72 (3.8) [3.0-4.7]	1.02 (0.95-1.09)	.60	50 (2.7) [2.0-3.5]	1.01 (0.93-1.10)	.81	.44	.89
Ciprofloxacin	50 (2.7) [1.9-3.4]	0.97 (0.89-1.05)	.44	46 (2.5) [1.8-3.2]	0.98 (0.90-1.07)	.71	.66	.78
Carbapenems <sup>d</sup>	26 (1.4) [0.9-1.9]			15 (0.8) [0.4-1.2]			.01	
Colistin <sup>e</sup>	5 (0.3) [0.0-0.5]			12 (0.6) [0.3-1.0]			.96	

# 結果：二次評価項目

Table 3. Mortality End Points and Length of Stay (Days)

	Regimen		OR or HR (95% CI)	P Value	Adjusted Odds (95% CI)	P Value
	SOD	SDD				
<b>Mortality, No. (%)<sup>a</sup></b>						
No.	5881	6116				
ICU	1165 (19.8)	1138 (18.6)	0.92 (0.84-1.01)	.10	0.96 (0.86-1.05)	.43
Hospital	1625 (27.6)	1629 (26.6)	0.95 (0.88-1.03)	.22	0.99 (0.90-1.08)	.83
Day 28	1494 (25.4)	1472 (24.1)	0.93 (0.86-1.01)	.09	0.96 (0.88-1.06)	.42
<b>Time to Discharge for Survivors at Day 28,<sup>b</sup> Median (IQR), d</b>						
No.	4387	4644				
From ICU	6 (4-11)	6 (4-11)	0.96 (0.92-1.01)	.10		
From Hospital	19 (11-35)	19 (11-35)	0.96 (0.91-1.01)	.10		

Abbreviations: HR, hazard ratio; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; OR, odds ratio; SDD, selective decontamination of the digestive tract; SOD, selective oropharyngeal decontamination.

<sup>b</sup>Mixed-model regression analysis was used. Adjusted odds were corrected for age, APACHE IV score, surgery or nonsurgery, mechanical ventilation more than 48 hours (yes/no), and center.

<sup>a</sup> For the survival analysis, patients were censored at day 28. Patients who died before day 28 had infinitive durations to overcome informative censoring.

- ・28日死亡率
- ・ICUおよび入院期間
- ・ICUおよび院内発生のみハザードレート

全て有意差なし



# 結果：二次評価項目

## 【ICUにおける菌血症発生率】

- ・菌血症発生率はSODに比してSDDで低下する傾向にあり、*Enterobacteriaceae*において有意差があった。(OR 0.42 (95%CI 0.29-0.60))
- ・耐性菌では、アミノグリコシド耐性菌の菌血症がSODに比してSDDで有意に低下した。(OR 0.54 (95%CI 0.31-0.97))
- ・コリスチン耐性グラム陰性菌, VRE, MRSAの菌血症の割合は、SDDおよびSODにおいて0.2%を下回った。
- ・菌血症の発生までの時間に有意差はなかった。

**Table 5. Incidence of ICU-Acquired Bacteremia for Patients With a Length of ICU Stay More Than 2 Days**

	Regimen		OR, SDD vs SOD (95% CI)	P Value
	SOD (n = 5442)	SDD (n = 5549)		
ICU length of stay				
>2 d, No.	5442	5549		
>2 d with ≥1 blood culture, No. (%)	2662 (49)	2741 (49)		
Total No. of patient-days	54 433	56 058		
Cultures per patient-day, mean (95% CI), d <sup>a</sup>	0.13 (0.12-0.13)	0.12 (0.12-0.12)		
Any positive blood culture, No. (%)	319 (5.9)	253 (4.6)	0.77 (0.65-0.91)	.002
Enterobacteriaceae, No. (%)	97 (1.8)	41 (0.7)	0.42 (0.29-0.60)	<.001
<i>Escherichia coli</i>	39 (0.7)	13 (0.2)	0.33 (0.18-0.62)	<.001
<i>Klebsiella</i> spp	22 (0.4)	12 (0.2)	0.54 (0.27-1.10)	.09
<i>Enterobacter</i> spp	10 (0.2)	7 (0.1)	0.70 (0.27-1.83)	.47
Other Enterobacteriaceae	29 (0.5)	9 (0.2)	0.31 (0.15-0.65)	.001
GNF-GNR, No. (%)	27 (0.5)	25 (0.5)	0.92(0.54-1.60)	.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 (0.4)	23 (0.4)	1.15 (0.63-2.10)	.65
<i>Acinetobacter</i> spp	3 (0.1)	1 (0)	0.33 (0.04-3.20)	.38
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (0.1)	2 (0.0)	0.50 (0.09-2.73)	.45
<i>Enterococcus</i> spp, No. (%)	154 (2.8)	151 (2.7)	0.98 (0.78-1.23)	.85
<i>Staphylococcus aureus</i> , No. (%)	28 (0.5)	17 (0.3)	0.61 (0.33-1.11)	.01
<i>Candida</i> spp and other yeasts, No. (%)	48 (0.9)	33 (0.6)	0.69 (0.44-1.07)	.09
Resistant GNB, No. (%) <sup>b</sup>				
HRMO	31 (0.6)	23 (0.4)	0.74 (0.43-1.27)	.27
ESBL	8 (0.1)	5 (0.1)	0.62 (0.20-1.91)	.40
Aminoglycosides <sup>c</sup>	33 (0.6)	18 (0.3)	0.54 (0.31-0.97)	.04
Colistin <sup>d</sup>	0	4 (0.1)	NA	.13
VRE, No. (%)	3 (0.1)	0	NA	.13
MRSA, No. (%)	1 (0)	1 (0)	1.00 (0.06-15.97)	>.99
Time to bacteremia	Median (range) [IQR]			
<i>Enterococcus</i> spp	10 (3-41) [9]	10 (3-52) [10]		.52
GNB <sup>a</sup>	10 (3-114) [13]	11 (3-68) [17]		.64

# 結果：サブグループ解析

Table 4. Subgroup Analysis of Mortality Among Surgical and Nonsurgical Patients<sup>a</sup>

	Regimen, No. (%)		OR (95% CI)	
	SOD	SDD	Unadjusted	Adjusted
<b>Nonsurgical</b>				
No.	3668	3779		
ICU	827 (22.5)	816 (21.6)	0.95 (0.85-1.06)	0.97 (0.86-1.10)
Hospital	1117 (30.5)	1130 (29.9)	0.97 (0.88-1.08)	1.01 (0.90-1.12)
Day 28	1057 (28.8)	1058 (28.0)	0.96 (0.87-1.06)	0.99 (0.88-1.11)
<b>Surgical</b>				
No.	2213	2333		
ICU	338 (15.3)	321 (13.8)	0.88 (0.75-1.04)	0.96 (0.80-1.16)
Hospital	508 (23.0)	498 (21.3)	0.91 (0.79-1.05)	0.98 (0.84-1.15)
Day 28	437 (19.7)	413 (17.7)	0.87 (0.75-1.02)	0.92 (0.78-1.09)

- ・28日死亡率
- ・ICUおよび入院死亡率

全て有意差なし

# *Discussion*

- SDD/SODは、薬剤耐性菌の有病率の低下と関連があった。
- SODに比しSDDにおいて有意に菌血症の発生率が減少した。  
(とくにアミノグリコシド耐性グラム陰性桿菌において)
- その他のアウトカム(生存率やIUC滞在および在院日数)に有意差はなかった。
- SDDおよびSOD実施期間中、徐々に耐性菌有病率の増加を認めた。  
(特にSODに比してSDDでアミノグリコシド耐性菌の増加率が有意に高かった)

## ◇長期投与の影響について

- ・SDDの長期的な影響を調査した大規模な研究はこれまでに発表されていない。
- ・いくつかの報告において長期間のSDD/SODによる耐性菌の増加は認められていない

*Intensive Care Med.* 2006 32:1569-76.

*J Antimicrob Chemother.* 2014 Mar;69:797-804

## ◇汎用性について

- ・オランダのICUにおいてMRSA, VRE, カルバペネム耐性グラム陰性菌の有病率は低い。
- ・薬剤耐性菌の有病率の高い地域においては, SDDとSODの有効性と安全性は不明である
- ・MRSA, VRE, 多剤耐性グラム陰性菌の有病率がオランダよりも高い水準の地域で臨床研究を行う必要がある。

## ◇コリスチン耐性菌への懸念

- ・本研究では、コリスチン耐性菌の有病率は直腸擦過検体において1.1%、呼吸器サンプルで0.6%を下回った。
  - ・コリスチン耐性グラム陰性菌による菌血症はわずかに4例のみであった。
- 

- ・カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の割合が世界各地で増加している今日において、コリスチンの重要性は増している。
- ・アミノグリコシド耐性菌の増加は、コリスチン耐性獲得の可能性に繋がる。
- ・オランダのICUにおけるSDD/SODを使用した研究で、コリスチン耐性菌の増加が報告されている。

*Intensive Care Med. 2013;39:653-660.*

- ・コリスチンの日常的ルーチン投与を施行するには、SDDおよびSOD双方でアミノグリコシドとコリスチンの耐性菌の出現を注意深くモニタリングする必要がある。

# *Limitations*



◇コントロールグループがない.

オランダでは, すでにSDDが標準的な治療として確立されているため.

◇全身投与の抗菌薬使用を定量化していない.

5施設はセフトリアキソンをセフォタキシムで代用している.

◇クラスターランダム化試験は組み入れバイアスの影響を受け易い.

*Conclusion*

- SDD/SODの適応は耐性菌の有病率の低下と関連がある.
- 死亡率, 入院期間に有意差なし.
- SDD/SODはアミノグリコシド耐性グラム陰性菌有病率の緩徐な増加を招く.
- SODに比してSDDでは菌血症は減るが, 耐性菌増加のスピードは速い.

# *Editorial*

## ◇耐性菌増加の懸念

- ・耐性菌の増加は、抗生剤選択の複雑化を招き、さらなる抗生剤投与の遅れに繋がる。
- ・最も大きな懸念はコリスチン耐性菌の増加であり、世界各地でSDDによるコリスチン耐性菌の増加が報告されてきている。
- ・潜在的に全ての抗生物質に耐性を持つこととなるため、コリスチン耐性を得たカルバペネム耐性腸球菌 の出現は特に脅威である。

## ◇リミテーションへの言及

- ・オランダでの研究であること、コントロール群の欠如に加えて、最も重要なリミテーションは、抗生剤の経口投与を増進したことである。

## ◇将来的な展望

- ・抗菌薬使用と耐性化の問題に対する将来的なアプローチとして、非抗生物質的あるいは非薬理的な方法が最も合理的な方法のようである。
- ・具体的には分子レベルの手法や顕微鏡技術の進歩によって、菌の同定、耐性菌の発見の迅速化を図ることで、漫然としたエンピリックな抗生剤治療を避け、不必要な抗生剤暴露を最小限に留めることである。
- ・腸内細菌叢の維持が耐性菌増加を防ぎ院内感染を減らすとの報告もあり、プロバイオティクス、新型ワクチン、モノクローナル抗体、宿主免疫調整療法といった、宿主の微生物叢に与える影響が低い感染症の治療・予防戦略の研究も並行していく必要がある。

# 私見

- ・オランダでのSDDのエビデンスは確立しているが、他の医療状況において十分な有効性評価や副作用に関する知見が得られていない現時点では、当院をはじめ他の医療機関で現行をそのまま臨床現場に用いることは困難と言わざるを得ない。
- ・SODとSDDを比較した時、どちらが導入し易いかという問いに関しては、
  - ・生存率改善はほぼ同等
  - ・費用
  - ・簡便さ
  - ・耐性菌増加のスピード
  - ・腸管細菌叢への影響などの観点から、SODの方に軍配が上がるのではないかと思う