

JSEPTIC

*Journal Club*

## Journal club

# 人工呼吸器管理を要する重症患者への 選択的消化管除菌(SDD)の有効性の検討

2023/3/14

東京都立墨東病院 集中治療科

高橋哲正

加茂徹郎



地方独立行政法人 東京都立病院機構

東京都立墨東病院

Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

# 本日の論文

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

## **Effect of Selective Decontamination of the Digestive Tract on Hospital Mortality in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation A Randomized Clinical Trial**

The SuDDICU Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group

JAMA. 2022 Nov 15;328(19):1911-1921.

# Introduction

# SDDとは

- **S**elective **D**econtamination of the **D**igest tract  
選択的消化管除菌
- 口腔内および消化管に抗菌薬と抗真菌薬を投与しVentilator Associated Pneumonia(VAP)やBacterial translocationの原因となるグラム陰性桿菌、真菌を選択的に除菌して予防することが目的

1960-70's

口腔内・腸内細菌叢の変化が  
感染の原因になる。  
予防的抗菌薬で感染を抑制する  
可能性

↓  
SDDの基礎の概念

N Engl J Med. 1969;281(21):1137-1140.  
J Hyg. 1971;69(3):405-411.



1984

オランダのStoutenbeekら  
によってICUの外傷患者に  
SDDが実施された

↓  
初の重症患者での報告

Intensive Care Med. 1984;10(4):185-192.



血液腫瘍患者  
を中心に以降  
数多くのRCT  
が実施

# SDDの基本的なレジメン

SDD

口腔内投与  
(=SOD)

ペースト塗布

抗菌薬 抗真菌薬

ex  
colistin, tobramycin  
nystatin, amphotericin b

+

消化管投与

胃管投与

抗菌薬 抗真菌薬

ex  
colistin, tobramycin  
nystatin, amphotericin b

+

経静脈投与

抗菌薬

ex  
第3世代セフェム

いずれも非吸収性のもの

SODをSDDと分けて  
行うこともある

# 過去の大規模なRCT

統計学的有意差あり

	NEJM 1992(仏)	AMJRCCM 2002(独)	Lancet 2003(蘭)	NEJM 2009(蘭)
施設数 患者数	15ICU 445人	2ICU 546人	2ICU 934人	13ICU 5939人
介入方法	oral + enteral	oral + enteral + iv	oral + enteral + iv	oral + iv or enteral + iv
Outcome primary outcome secondary outcome (SOD vs) SDD vs control	60日死亡率 34% vs 30%  肺炎発症率 11% vs 16%	新規感染症発症率 34% vs 57%  60日死亡率 20% vs 29%	ICU死亡率 15% vs 23%  新規耐性菌検出率 10% vs 8%	28日死亡率 26.6% vs 26.9% vs 27.5%  新規病原菌検出率 6.5% vs 4.3% vs 9.3%
Limitation	topical投与のみ。培養採取についての記載が少ない	レジメンに抗真菌薬が含まれていない	非盲検。 サンプルサイズ不足の可能性	oralとenteralを分けている(SODとSDD)。解析方法が変更されている

# Meta-Analysis 1-①

Original article

## Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: individual patient data meta-analysis<sup>☆</sup>

N.L. Plantinga<sup>1,2,\*</sup>, A.M.G.A. de Smet<sup>4</sup>, E.A.N. Oostdijk<sup>2,3</sup>, E. de Jonge<sup>5</sup>, C. Camus<sup>7</sup>, W.A. Krueger<sup>8</sup>, D. Bergmans<sup>6</sup>, J.B. Reitsma<sup>1</sup>, M.J.M. Bonten<sup>1,2</sup>

- 2000~2016年のSOD、SDDに関する6RCTsをメタ解析
- いずれも耐性菌発生率が低い欧州の国(蘭×4、仏、独)

Study	Bergmans 2001 [16]	Krueger 2002 [3]	De Jonge 2003 [2]	Camus 2005 [17]	De Smet 2009 [1]	Oostdijk 2017 [4] <sup>a</sup>
DOI	10.1164/ajrccm.164.3.2005003	10.1164/rccm.2105141	10.1016/S0140-6736(03)14409-1	10.1097/01.CCM.0000152224.01949.01	10.1056/NEJMoa0800394	10.1001/jama.2017.1282
Country	The Netherlands	Germany	The Netherlands	France	The Netherlands	The Netherlands
Design	RCT, double blind	RCT, double blind (randomization stratified by APACHE II)	RCT, nonblinded (individual randomization to unit)	RCT, double blind (4 × 4 factorial design)	CRT with crossover	CRT with crossover
Control group	Placebo	Placebo	Standard care	Placebo/placebo; placebo/mupirocin nasal ointment	Standard care	NA
SOD antibiotics	GEN, CST, VAN	NA	NA	NA	TOB, CST, Amph B	TOB, CST, Amph B
SDD antibiotics	NA	GEN, CST; CIP iv	TOB, CST, Amph B; CTX iv	CST, TOB/placebo; CST, TOB/mupirocin nasal ointment (no iv component)	TOB, CST, Amph B; CTX iv	TOB, CST, Amph B; CTX or CRO iv
No. of ICU admissions (complete cases)	226 (226)	527 (527)	934 (926)	515 (515)	5923 (5914)	9773 (9768)
No. of hospital admissions (complete cases)	226 (226)	527 (527)	933 (925)	515 (0)	5650 (5643)	9206 (9201)

Clin Microbiol Infect. 2018 May;24(5):505-513.

# Meta-Analysis 1-②

Mortality	Crude mortality		
	SDD	SOD	Control
<b>Hospital mortality<sup>a</sup></b>			
Main (n 16 540)	2199/7458, 29.5%	1994/6326, 31.5%	894/2756, 32.4%
<b>ICU mortality</b>			
Main (n 17 898)	1683/8086, 20.8%	1537/6701, 22.9%	753/3111, 24.2%

## Hospital mortality

### SDD vs. control

pooled OR (fixed) 0.82 (0.72 - 0.93)



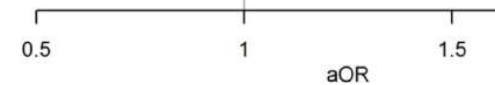
### SOD vs. control

pooled OR (fixed) 0.84 (0.73 - 0.97)



### SDD vs. SOD

pooled OR (fixed) 0.90 (0.82 - 0.97)



- SDD vs SOD vs Control で解析を実施
- 群間で手術後の患者割合に差があった(41.4% vs 39.3% vs 50.3%)
- SDD、SODそれぞれ共にICU・院内死亡率の改善を認めた
- SDDの方がSODより死亡率の改善を認めた



# Meta-Analysis 2-①

## Pneumonia Prevention to Decrease Mortality in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-analysis

Antoine Roquilly,<sup>1</sup> Emmanuel Marret,<sup>3</sup> Edward Abraham,<sup>4</sup> and Karim Asehnoune<sup>1,2</sup>

- ICUにおける肺炎発症を抑える予防法についてのメタ解析
- SDD、SOD、体位交換、理学療法など様々な介入方法を比較
- Primary outcomeはICU死亡率
- Secondary outcomeは院内肺炎発症率と人工呼吸器管理期間、ICU滞在期間の3つ

# Meta-Analysis 2-②

Primary outcome

**ICU死亡率**

	RR(95%CI)		P値
<b>SOD</b>	0.99 (.92–1.08)		.89
<b>SDD</b>	<b>0.84 (.76–0.92)</b>		<b>.001</b>

Secondary outcome

**院内肺炎発症率**

<b>SOD</b>	0.56 (.46–.69)		<b>.001</b>
<b>SDD</b>	0.58 (.46–.73)		<b>&lt;.001</b>

0.5 0.75 1.0 2.0

Intervention better      Control better

- ICU死亡率は有意に減少、リスク比(RR)は他の介入と比べて最も小さい
- 院内肺炎発症率と人工呼吸器管理期間について有意に減少

# SDDの現状

幾つかのRCTやメタ解析の結果からSDDは一見すると死亡率や肺炎発生率の低下に効果がありそうだが…



実際の臨床現場でSDDが行われることは非常に少ない

例として…

英：250ICUのうちSDDを実施しているのは13施設のみ(5.2%)

とくに経静脈投与を行っているのは3施設のみ(1.2%)

Br J Anaesth. 2014 Oct;113(4):610-7.

日：SDD実施率は3%

日本集中治療医学会 2013年 第1回 Sepsis registry

# SDDが広まらない理由

## 一般化の難しさ

一定しないレジメン、煩雑さ

Br J Anaesth. 2014 Oct;113(4):610-7.

## 耐性菌出現の懸念

SOD、SDD介入期間が長くなるにつれてアミノグリコシド系抗菌薬の耐性菌が増加すると報告

JAMA. 2014 Oct 8;312(14):1429-1437.



## ガイドラインでの無記載

前々版ではJ-SSCGは行わないことを推奨、SSCGでは実施を考慮しても良い記載があった

J-SSCG2020、SSCG2021共に推奨に関する記載なし

SSCGでは多剤耐性菌の原因として考慮すべき因子として記載

これらの不確実性についての検証するために今回のRCTが行われた

# Introductionまとめ

- SDDは重症患者に対して非吸収性の抗菌薬・抗真菌薬を消化管に投与し感染症を予防する手法である
- RCTやメタ解析では死亡率や肺炎発症率の低下が報告されている
- しかし一般化の難しさ、耐性菌の出現リスクがある
- そのためガイドラインで記載がなく広まらない

# Research Question

人工呼吸器管理の患者に対してSDDは耐性菌を増やさずに死亡率の低下に寄与するか？

# 本日の論文

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

## Effect of Selective Decontamination of the Digestive Tract on Hospital Mortality in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation A Randomized Clinical Trial

P	ICUでの人工呼吸器管理中の患者
I	SDD
C	通常治療 (口腔内クロルヘキシジンは使用可)
O	90日院内死亡率

JAMA. 2022 Nov 15;328(19):1911-1921.

# Methods

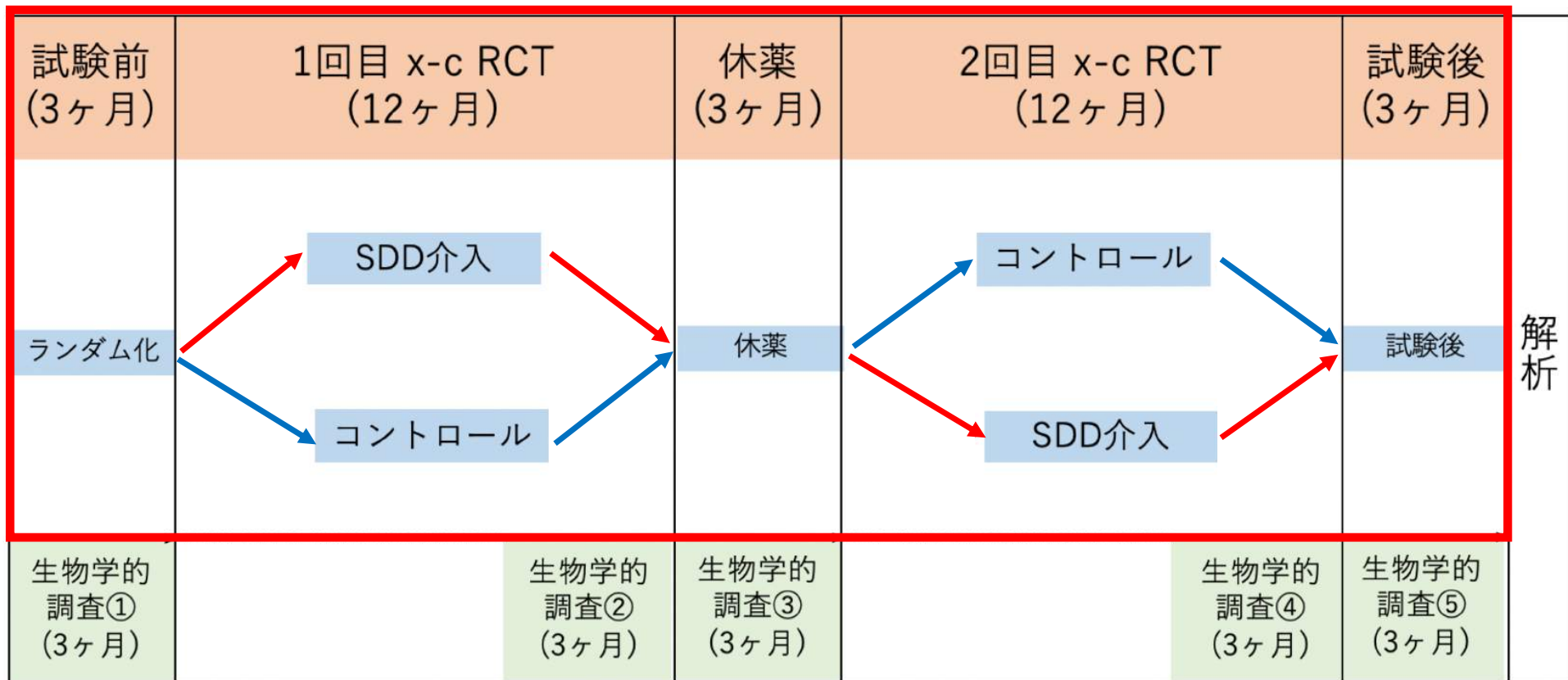


# Design①

- 研究デザイン：  
クラスタークロスオーバーランダム化比較試験(x-c RCT)※  
+  
生物学的調査(Ecological surveillance)
- 研究期間：2017年5月～2021年11月
- 参加施設：オーストラリア17病院の19ICU

※本研究は非盲検化となっている

# Trial design diagram (x-c RCT)



コンピューターによる施設ごとのランダム割り付けがされ、3ヶ月の Wash out期間においてそれぞれ12ヶ月クロスオーバーされた

# Inclusion/exclusion criteria(x-c RCT)

## Inclusion criteria

- ICU入室時に気管挿管されている
- ICU入院中に人工呼吸器管理された
- 48時間以上人工呼吸器管理されると予想される

※48時間の人工呼吸器管理はされないと当初予想されたが結果48時間以上経過した患者は組み入れを再考した

## Exclusion criteria

- 相互作用の恐れがある別試験に登録中
- 薬剤にアレルギーがある
- 妊娠(疑いも含む)
- 12時間以上の予後が見込めない
- 16歳未満

再入室患者についてInclusionに該当する場合には組み入れ、Exclusionに該当する場合には除外された

# Intervention ①(x-c RCT)

Day 4

IV antibiotics

- cefotaxime 1g 6 hourly
- ceftriaxone 1g or ciprofloxacin 400mg daily

介入はInclusionから6時間以内に開始  
ICU入室後は速やかに薬剤の投与を開始  
最大で90日で介入終了

~Day 90

介入終了まで6時間ごとに投与  
(既に製剤化された物を使用)



KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN  
**SDD ORAL PASTE 500mg**

- colistin 10mg
- tobramycin 10mg
- nystatin 1.25x10<sup>5</sup>IU

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN  
**SDD GASTRIC POWDER FOR SUSPENSION (200mL)**

- colistin 100mg
- tobramycin 80mg
- nystatin 2x10<sup>6</sup>IU

## Intervention ② (x-c RCT)

### 介入終了基準

1. 抜管
2. 胃管抜去
3. 気管切開後24時間サポートなしで自発呼吸がある
4. ICU退室
5. SDDによる重篤な副反応がある
6. 新規にSDDの禁忌を認めた

以上を満たさなくても最大90日間で介入は終了

# Outcome (x-c RCT)

Primary Outcome

90日院内死亡率



Secondary Outcome

Clinical

- ICU死亡数
- 非人工呼吸器日数
- 非ICU日数
- 非入院日数

Microbiological

- 耐性菌陽性率
- 血培陽性率
- *C. difficile* 陽性率
- 一日抗菌薬投与量

Adverse events

治療による有害事象の有無

# Sample size(x-c RCT)

- 介入により絶対リスク減少(ARR)3.5-5.0%を達成でき豪と人口動態が似ていて研究デザインにも応用できる過去の別研究を参考に以下の推定を算出  
N Engl J Med.2009;360(13):1283-1297.
- $\alpha=0.05$ 、検出力 80%で必要な症例は 1 介入期間あたり 150 人の患者を登録できる ICU20 施設、合計 6000 人  
(この場合、クラスター間の相関係数 0.01、介入期間の相関係数 0.005 と推定)

# Statistical analysis①(x-c RCT)

## Primary outcome

- 階層的ロジスティック回帰分析
- 死亡オッズ比と95% CIはKenward-Roger correctionで修正
- 事前指定された感度分析ではKenward-Roger correctionではなく線形回帰分析で修正した
- 以下5項目についてサブグループ解析を実施
  - 年齢
  - 性別
  - 手術の有無
  - 外傷の有無
  - 重症度(APACHE II / III)

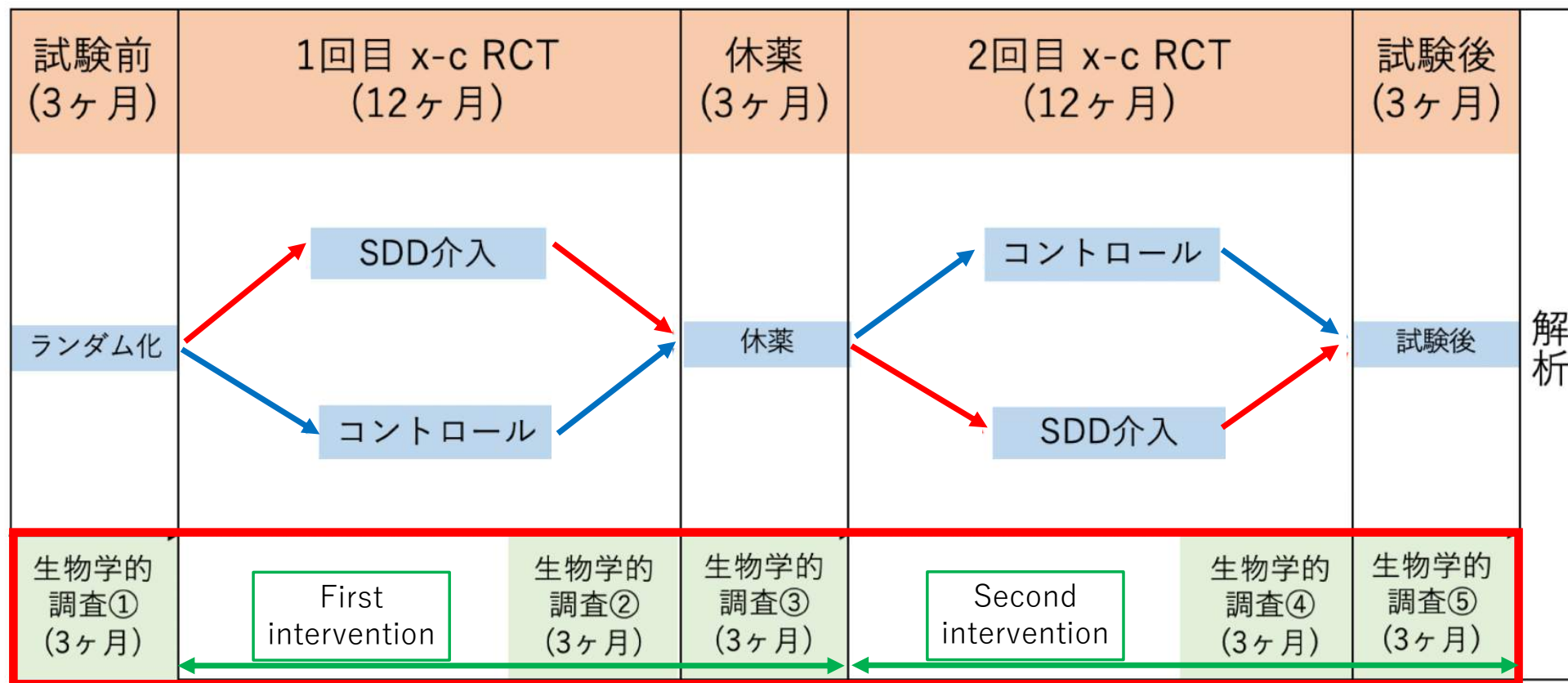


# Statistical analysis②(x-c RCT)

## Secondary outcome

- 各項目の日数については介入開始から90日まで追跡
- 抗菌薬投与量はWHOが実施した抗菌薬使用調査に基づき算出  
World Health Organization. Defined daily dose(DDD).  
Accessed September 7, 2016.
- 介入の効果はhazard比で評価し95% CIはCoxモデルを使用
- いずれの項目も両側検定でp値0.05以下を有意差ありとした
- 統計解析ソフトはSAS ver8.3 (SAS institute)を使用

# Trial design diagram (Ecological surveillance)



参加施設の病原微生物の発生状況を把握するために実施した各調査期間において毎月病原微生物の発生状況を調べた

# Ecological surveillance

- 特定の地域における治療の暴露による細菌叢への影響の調査
- 参加施設の病原微生物の発生状況を把握するために実施した
- 5回の各調査期間において毎月病原微生物の発生状況を調べた
- 調査方法は各種培養によって行われた

# Inclusion/exclusion criteria (Ecological surveillance)

## Inclusion criteria

- 各試験期間における所定の時点における全ICU入院患者  
(挿管・非挿管を問わず)

## Exclusion criteria

- x-c RCTにおいて介入群に組み込まれた患者

# Outcome(Ecological surveillance)

Primary Outcome

90日院内死亡率



Secondary Outcome

Clinical

- ICU死亡数
- 非人工呼吸器日数
- 非ICU日数
- 非入院日数

Microbiological

- 耐性菌陽性率
- 血培陽性率
- *C. difficile* 陽性率
- 一日抗菌薬投与量

=

**Ecological  
Surveillance  
のOutcome**

Adverse events

治療による有害事象の有無

# Sample size(Ecological surveillance)

- 検出力80%で2%の非劣性マージンを棄却するためには各介入期間で100-150人の患者を登録する40-50施設が必要

Lancet Infect Dis. 2013 Apr;13(4):328-41.

- 耐性菌検出率を10%としたときクラスター間相関係数は0.01で介入期間相関係数は0.005と推定
- 上記から豪のICU20施設で解析を実施すれば非劣性マージンを3%棄却する検出力は90%になると算出

# Statistical analysis (Ecological surveillance)

- 各群・期間において線形回帰分析を実施
- いずれの項目も両側検定でp値0.05以下を有意差ありとした
- 非劣性マージンは片側検定でp値0.025以下を有意差ありとし2%を棄却した
- 統計解析ソフトはSAS ver8.3 (SAS institute)を使用

# Results



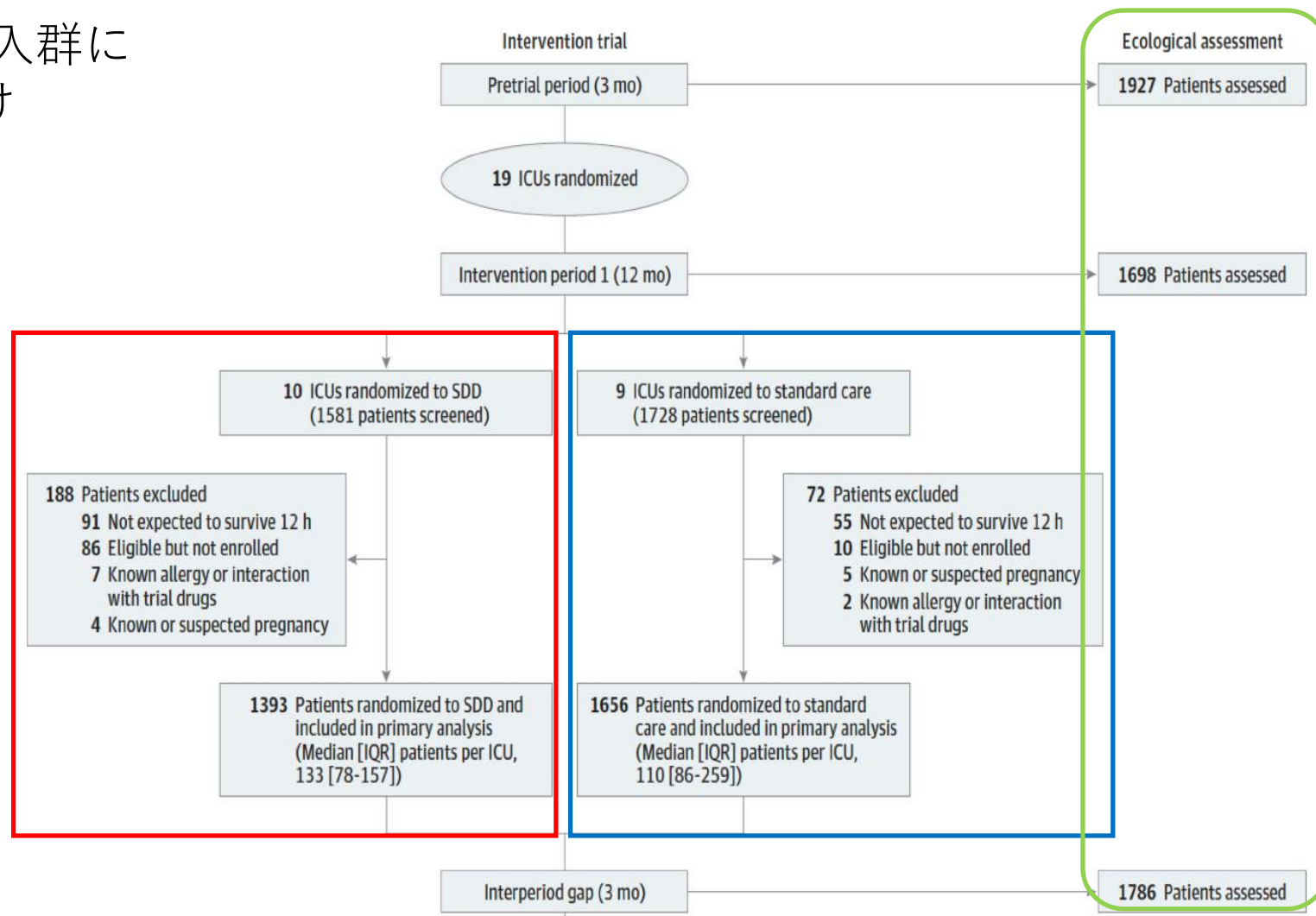
# Participant Flow (~休薬期間)

- 19ICUのうち10ICUが介入群に  
9ICUが対照群に割り付け

介入群(10ICU、1581人)のうち  
188人除外され1393人が対象  
91人は12時間以内に死亡  
86人は適格だが未介入で終了  
7人はアレルギー/薬物相互作用  
4人は妊娠(疑い)

対照群(9ICU、1728人)のうち  
72人除外され1656人が対象  
55人は12時間以内に死亡  
10人は適格だが未介入で終了  
5人はアレルギー/薬物相互作用  
2人は妊娠(疑い)

生物学的調査は以下の人数が対象  
試験前：1927人  
1st x-c RCT：1698人  
休薬期間：1786人



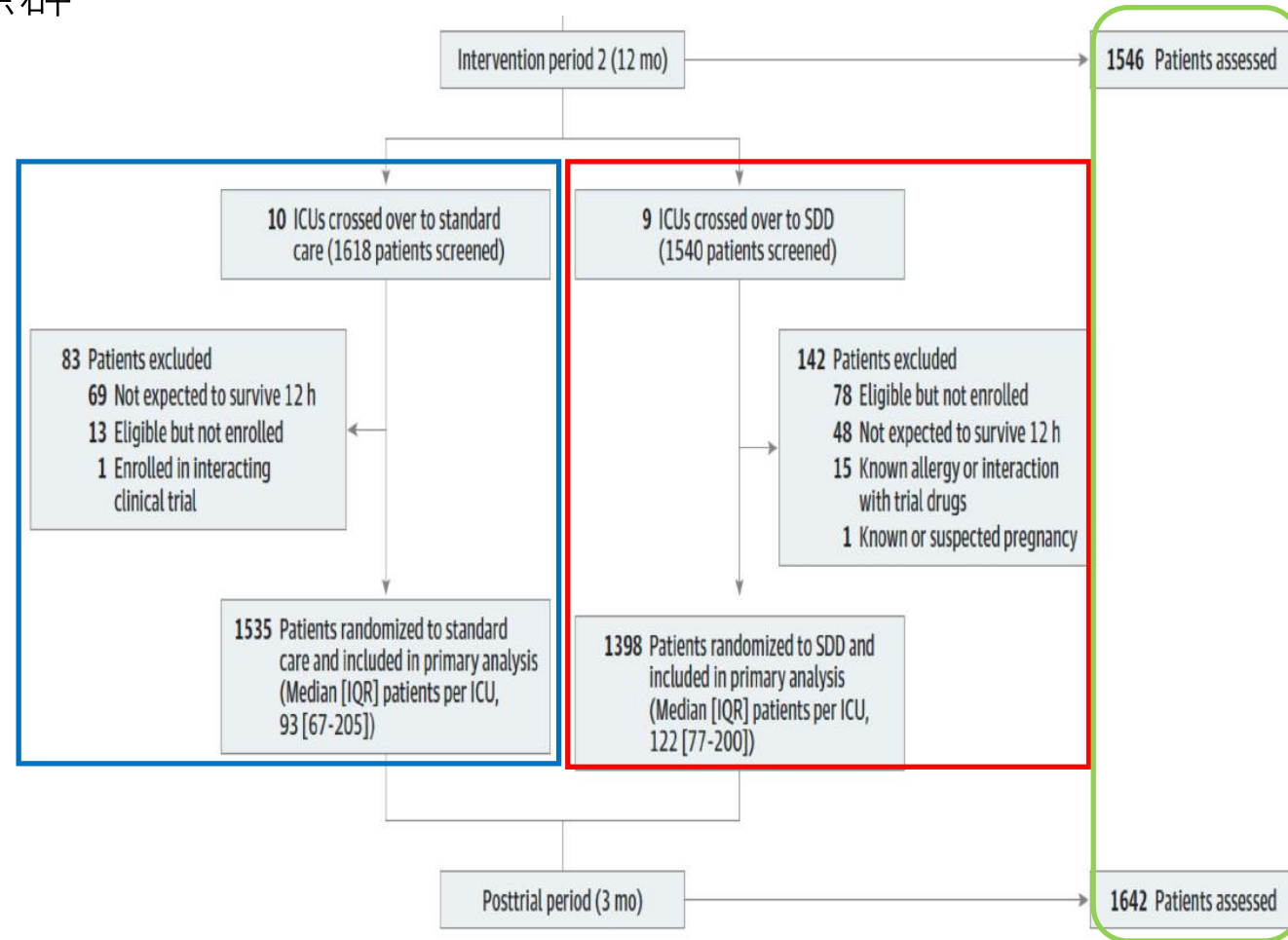
# Participant Flow (~試験後)

- クロスオーバーされ10ICUが対照群に9ICUが介入群に割り付け

対照群(10ICU、1618人)のうち  
83人除外され1535人が対象  
69人は12時間以内に死亡  
13人は適格だが未介入で終了  
1人はアレルギー/薬物相互作用

介入群(9ICU、1540人)のうち  
142人除外され1398人が対象  
48人は12時間以内に死亡  
78人は適格だが未介入で終了  
15人はアレルギー/薬物相互作用  
1人は妊娠(疑い)

生物学的調査は以下の人数が対象  
2st x-c RCT : 1698人  
試験後 : 1786人



# Characteristics①

Characteristics	Selective decontamination of the digestive tract (n = 2791)	Standard care (n = 3191)
Age, mean (SD), y	58.2 (17.1)	58.5 (17.0)
Sex, No. (%)		
Female	1012 (36.3)	1190 (37.3)
Male	1779 (63.7)	2001 (62.7)
ICU admission source, No. (%)		
Emergency department	1119 (40.1)	1170 (36.7)
Admitted following emergency surgery	566 (20.3)	695 (21.8)
Hospital floor (wards)	517 (18.5)	575 (18.0)
Transfer from another hospital	236 (8.5)	314 (9.8)
Transfer from another ICU	189 (6.8)	209 (6.5)
Admitted following elective surgery	164 (5.9)	228 (7.1)
Time from ICU admission to enrollment, median (IQR), h	16.1 (3.5-39.7)	3.7 (0.0-20.5)
APACHE diagnostic category: nonoperative, No. (%) <sup>a</sup>	2061 (73.8)	2268 (71.1)
Admission diagnosis of trauma, No. (%)	378 (13.5)	425 (13.3)

- 平均年齢は58歳
- 60%以上が男性
- ICU入室までの場所は救急外来が最多
- ICU入室から組み込まれるまでの時間  
介入群：16.1時間  
対照群：3.7時間
- 70%以上が非手術患者
- 外傷患者は約13 %

# Characteristics②

Characteristics	Selective decontamination of the digestive tract (n = 2791)	Standard care (n = 3191)
Severity of illness score, median (IQR) <sup>b</sup>		
APACHE II	20.0 (15.0-26.0) [n = 1479]	20.0 (15.0-25.0) [n = 2028]
APACHE III	68.0 (49.0-89.0) [n = 1312]	73.0 (53.0-95.0) [n = 1163]
Comorbidities, No. (%)		
Diabetes	610 (21.9)	743 (23.3)
Systemic steroids	330 (11.8)	405 (12.7)
Immunosuppression	231 (8.3)	279 (8.7)
Prior treatments, No. (%)		
Receiving intravenous antibiotics at enrollment	2098 (75.2)	2176 (68.2)
Receiving intravenous antibiotics for >48 h prior to enrollment	689 (32.5)	600 (27.6)
Use of oral chlorhexidine	778 (27.9)	526 (16.5)

- APACHE II は両群で20
- 併存症について
  - ステロイド 介入群：11.8 %  
対照群：12.7 %
  - 免疫抑制剤 介入群：8.3%  
対照群：8.7%
- ICU入室までの治療について
  - 入室時の経静脈抗菌薬投与 介入群：75.2 %  
対照群：68.2 %
  - 入室まで48時間以上経静脈抗菌薬投与 介入群：32.5%  
対照群：27.6%
  - 口腔内クロルヘキシジン投与 介入群：27.9 %  
対照群：16.5%

# Outcome (x-c RCT) ①

## Primary Outcome

Outcomes and adverse events	Selective decontamination of the digestive tract (n = 2791)	Standard care (n = 3191)	Difference, % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	P value
Primary outcome: in-hospital death within 90 d, No. (%) <sup>a,b</sup>					
Primary analysis <sup>c</sup>	753 (27.0)	928 (29.1)	MD, -1.7 (-4.38 to 1.3)	0.91 (0.82-1.02)	.12

### 90日院内死亡率

介入群 VS 標準治療群  
27.0 % (753例) VS 29.1 % (928例)

平均偏差 -1.7 (95%CI -4.38~1.3)、オッズ比0.91 (95%CI 0.82-1.02)、p値0.12

→統計学的有意差なし

# Outcome (x-c RCT) ①

## Subgroup Analysis

年齢(60歳)  
性別  
手術  
外傷  
重症度  
(APACHE II / III)



いずれも統計学的有意差なし

Subgroup	No./total No. (%)		Difference, % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	P value for noninferiority
	SDD	Standard care			
Age, y					
≥61	493/1422 (34.7)	613/1660 (36.9)	-2.0 (-5.4 to 1.4)	0.92 (0.79 to 1.06)	.92
<61	260/1369 (19.0)	315/1531 (20.6)	-1.3 (-4.2 to 1.6)	0.93 (0.77 to 1.11)	
Sex					
Female	279/1012 (27.6)	343/1190 (28.8)	-0.7 (-4.9 to 3.6)	0.95 (0.79 to 1.15)	.59
Male	474/1779 (26.6)	585/2001 (29.2)	-2.4 (-5.9 to 1.1)	0.89 (0.77 to 1.03)	
Admission type					
Operative	163/730 (22.3)	229/923 (24.8)	-1.9 (-6.4 to 2.7)	0.89 (0.71 to 1.12)	.90
Nonoperative	590/2061 (28.6)	699/2268 (30.8)	-1.9 (-5.2 to 1.5)	0.91 (0.80 to 1.04)	
Trauma					
Yes	49/378 (13.0)	78/425 (18.4)	-4.2 (-9.8 to 1.3)	0.69 (0.47 to 1.02)	.15
No	704/2413 (29.2)	850/2766 (30.7)	-1.3 (-4.5 to 1.9)	0.93 (0.83 to 1.05)	
APACHE II/III score					
Less than median	556/1425 (39.0)	700/1698 (41.2)	-1.9 (-5.3 to 1.6)	0.92 (0.80 to 1.06)	.85
At or above median	197/1366 (14.4)	228/1493 (15.3)	-0.5 (-3.1 to 2.1)	0.94 (0.77 to 1.16)	

# Outcome (x-c RCT) ②

## Clinical Secondary Outcome

Outcomes and adverse events	Selective decontamination of the digestive tract (n = 2791)	Standard care (n = 3191)	Difference, % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	P value
Clinical secondary outcomes <sup>b,e</sup>					
Death in the ICU, No. (%)	591 (21.2)	727 (22.8)	MD, -1.4 (-3.5 to 0.7)	0.92 (0.79-1.08)	
Days alive and free of mechanical ventilation					
Mean (SD)	61.9 (36.1)	59.7 (37.1)	MD, 2.09 (-0.35 to 4.53)		
Median (IQR)	83 (18-87)	83 (7-87)			
Days alive and free of ICU admission					
Mean (SD)	58.4 (35.7)	56.4 (36.4)	MD, 1.75 (-0.62 to 4.12)		
Median (IQR)	79 (6-85)	78 (2-85)			
Days alive and free of hospital admission <sup>f</sup>					
Mean (SD)	45.3 (33.4)	44.0 (34.4)	MD, 1.34 (-0.89 to 3.58)		
Median (IQR)	59 (0-76)	57 (0-76)			

ICU死亡率、非人工呼吸器日数、非ICU日数、非入院日数いずれも  
統計学的有意差なし

# Outcome(x-c RCT)④

## Microbiological Secondary Outcome

Outcomes and adverse events	Selective decontamination of the digestive tract (n = 2791)	Standard care (n = 3191)	Difference, % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	P value
Microbiological secondary outcomes <sup>b</sup>					
Any antibiotic-resistant organism found, No. (%)	583 (20.9)	1036 (32.5)	AD, -11.0 (-14.7 to -7.3)		
Any blood organism found, No. (%)	156 (5.6)	259 (8.1)	AD, -1.95 (-3.47 to -0.43)		
Positive for <i>Clostridioides difficile</i> , No. (%)	14 (0.5)	29 (0.9)	AD, -0.24 (-0.59 to 0.10)		
Defined daily dose of antibiotics over 28 d, mean (95% CI) <sup>a</sup>	0.81 (0.75-0.88)	0.85 (0.78-0.91)	MD, -0.035 (-0.13 to 0.06)		

- 耐性菌検出率：23.1%vs34.6%，絶対差-11.0%，95%CI -14.7% to -7.3%

耐性菌検出率  
血培陽性率

SDD群で有意に減少

抗菌薬使用量  
C. difficile陽性率

有意差なし



# Outcome(x-c RCT)③

## 培養採取率

All data N (%)	Selective Decontamination of the Digestive Tract (N=2791)	Standard Care (N=3191)
Blood cultures collected <sup>a</sup>	1664 (59.6)	2163 (67.8)
Non-blood antibiotic-resistant organisms cultured <sup>c</sup>	552 (19.8)	949 (29.7)

血培採取率

介入群：59.6 %

対照群：67.8 %

血培以外で耐性菌検出率

介入群：19.8 %

対照群：29.7 %

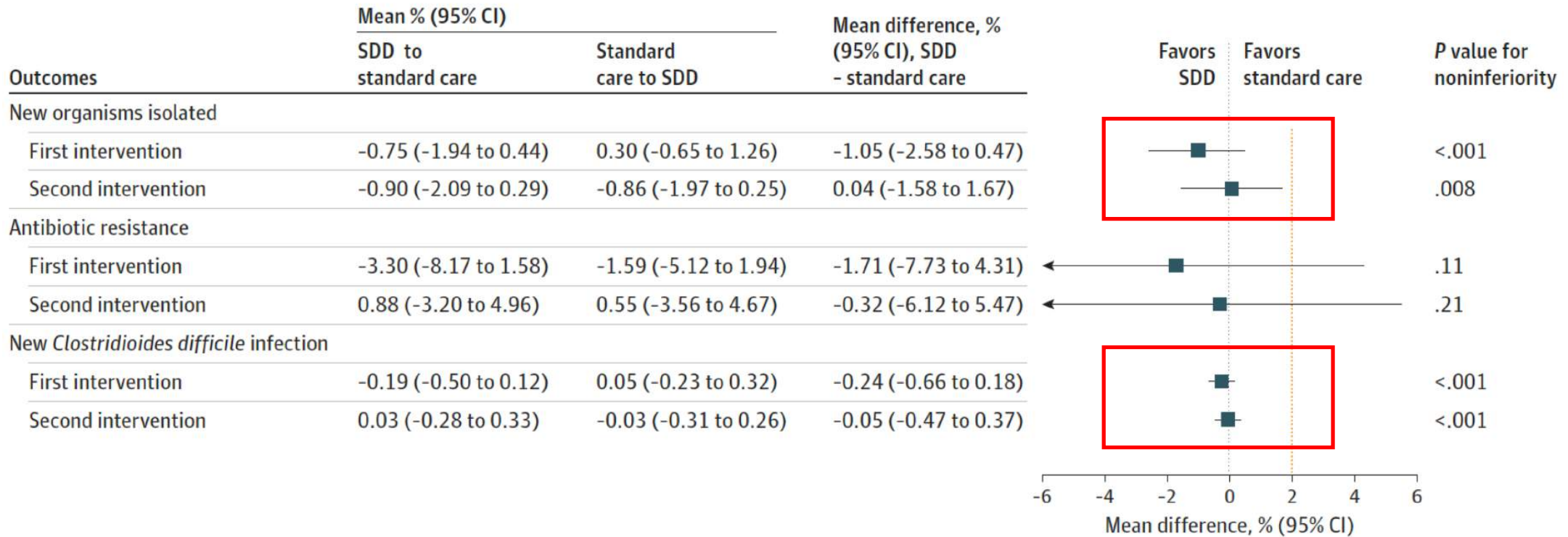
# Outcome (Adverse events)

Outcomes and adverse events	Selective decontamination of the digestive tract (n = 2791)	Standard care (n = 3191)
Adverse events		
Adverse medication reactions	0	0
Serious adverse medication reactions	0	0
Suspected unexpected serious adverse reactions	0	0
Serious adverse events		
Any event	29 (1.0)	29 (0.9)
Blocked gastric tube	7 (0.3)	0
Other <sup>h</sup>	7 (0.3)	0

SDD群では15/29例、  
対照群では29/29例全  
例がCD腸炎だった

両群で有害事象の発生に大きな差はなし

# Outcome(Ecological surveillance)



新規血液培養陽性率、CD感染の割合において  
SDD実施施設は標準治療施設と比べて**非劣性だった**

# Result まとめ

## x-c RCT

- Primary outcome  
90日院内死亡率：減少せず(有意差なし)
- Clinical Secondary outcome  
ICU死亡率、非人工呼吸器管理日数、非ICU日数、非入院日数：有意差なし
- Microbiological secondary outcome  
耐性菌出現率、血液培養陽性率は有意に減少  
CD陽性率、抗菌薬使用量は有意差なし

## Ecological surveillance

CD陽性率、耐性菌検出率で非劣性を達成

# Discussion

## Strengths①

- 多施設であり多くの患者数を対象にしている
- 死亡率という患者中心のOutcomeを評価できた
- 初めて商品用に大量生産されたSDD製剤を使用した
- 事前に設定したプロトコルや統計解析を遵守できた

## Strengths②

- Follow upの喪失がなかった
- 対照群の90日院内死亡率が29%であるのは患者の重症度が高いことを反映している
- Ecological surveillanceと抗菌薬の内容は実臨床に即している
- x-c RCTとEcological surveillanceを同時に行っている  
→特にSDDの施行によってICUの生態系にどう影響しているかについて評価できた

# Limitations①

- 盲検化されていない

→Primary outcomeは死亡率で客観的指標なことやクラスタークロスオーバーであるためアウトカムへの影響は少ない

- Control群に割り付けられた人数が多い

→Inclusion criteriaを満たさないのではないかという懸念から介入群に割り付けられなかった可能性

- 長期介入患者ではSDD投与率が低下

→遵守率は90%以上で良好だが味や胃管抜去によるアクセスの問題から長期介入例ではSDD施行率が減少



## Limitations②

- 耐性菌や新規血液培養陽性率の減少はこの試験においてSDDによる効果を示したのではない(施設バイアス)
- 全体的に耐性菌検出率は低く観察期間も短いためSDDの非劣性を示すにはパワー不足である
  - 病院レベルでの微生物学的アウトカムの変化や長期のSDDによる微生物学的環境の評価はできない

## Furthermore

- 耐性菌が少ない国でのSDDの施行で耐性菌を増やさない結果は先行研究と一致

Lancet. 2003;362(9389):1011-1016.  
Clin Microbiol Infect. 2018;24(5):505-513.

- 耐性菌検出が中～高程度の国(イタリア、スペインなど)でのSDD施行は多剤耐性グラム陰性桿菌の血液培養検出率を増加させない報告がある

JAMA. 2018;320(20):2087-2098

- 高度の耐性菌検出率国(地域)でのさらなる研究が必要

# Conclusion

人工呼吸器管理が必要な重症患者に対してSDDの施行は院内死亡率を統計学的有意差をもって改善したがその信頼区間は臨床的に効果があると評価できる

# 内的妥当性

選択バイアス	48時間以上の人工呼吸器管理を想起してInclusionを決めており対照群の患者数が多く可能性あり
割り付けの隠蔽化	されていない
研究者と治療者のマスキング	されていない
アウトカム評価者のマスキング	記載ないが外部のデータ解析者により施行
不完全なアウトカムデータ ITT解析？脱落者は多い？	なし。ITT解析あり
報告バイアス	選択的に抑えられている特定の情報はなし
その他バイアス	施設バイアスの可能性

# 外的妥当性

- 耐性菌の少ないオーストラリアのみでの研究
- 若年患者が多い(58歳 vs 日本は71歳※)
- 救急外来からの入室経路が多い (vs 日本は手術室※)
- 国内に製品化されたSDD製剤はない
- クロルヘキシジンによる口腔ケアを受けている

※日本のデータは日本集中治療医学会 JIPAD 2021レポートより

# 最新のMeta-Analysis①

JAMA | **Original Investigation**

## **Association Between Selective Decontamination of the Digestive Tract and In-Hospital Mortality in Intensive Care Unit Patients Receiving Mechanical Ventilation** **A Systematic Review and Meta-analysis**

- 1987~2022年の32RCTsをメタ解析
- 本論文も解析に含まれていて、著者も共通している
- Primary outcomeは院内死亡率  
抗菌薬の経静脈投与の有無でサブグループ解析を実施
- Secondary outcomeは次の8つ  
最長時点での死亡率、VAP発生率、ICUにおける新規の菌血症発症率、CD感染率  
耐性菌検出率、Methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA)検出率、  
Vancomycin-resistant Enterococcus(VRE)検出率

# 最新のMeta-Analysis②

## Results

### Primary Outcome

#### Hospital mortality

	Risk ratio (95% CI)
Bayesian	
Vague priors	0.91 (0.82-0.99)
Semi-informative priors	0.92 (0.85-0.99)
Frequentist	
Sidik-Jonkman	0.88 (0.80-0.97)
DerSimonian-Laird	0.92 (0.86-0.98)

#### Subgroup analysis

	Effect size (95% CrI)
SDD with no IV agent	0.01 (-0.09 to 0.10)
SDD with IV agent	-0.17 (-0.30 to -0.06)

### Secondary Outcome

	Effect size (95% CrI)
Mortality at longest time point	-0.07 (-0.15 to 0.00)
Incidence of ventilator-associated pneumonia	-0.82 (-1.02 to -0.62)
Incidence of ICU-acquired bacteremia	-0.39 (-0.56 to -0.21)
<i>Clostridioides difficile</i> infection	-0.65 (-1.90 to 0.59)
Positive culture of any antimicrobial-resistant organism	-0.45 (-0.80 to -0.09)
Positive methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> culture	0.06 (-0.65 to 0.75)
Positive vancomycin-resistant enterococcus culture	-0.48 (-1.71 to 0.72)

院内死亡率は有意に減少した

抗菌薬の経静脈投与のサブグループ解析では投与ありで有意に減少した  
VAP発生率、ICUでの新規の菌血症発症率、耐性菌検出率が有意に減少した

# 私見

- 6時間ごとのSDDの実施を行うのは負担が大きい
- 血液腫瘍患者や免疫抑制患者についてSDDの有効性の検討がなかった
- 耐性菌が中程度以上に蔓延している国での更なる研究が待たれる
- ほとんどが欧米豪での報告である
  - 日本での研究も意義があるかもしれない

**→ 臨床的な効果の可能性が示唆されたが現時点で日本でSDDを実施するのはデータ不足で難しいかもしれない**