

N Engl J Med 2019; 381:1831-1842

Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest

François B, Cariou A, Clere-Jehl, et al.

PMID: 31693806

心停止後患者への早期人工呼吸器関連肺炎予防



聖隷三方原病院 救急科

ヒトコトで言えば

- ✓除細動の適応がある院外心停止の患者に対して32～34℃の体温管理療法を行う場合、ROSC後の2日間に抗菌薬（アモキシシリン + クラバン酸）の投与を行うと、早期（最初の1週間）の人工呼吸器関連肺炎を発症する確率が低くなる。

略語

- VAP: Ventilator Associated Pneumonia 人工呼吸器関連肺炎
- TTM: Targeted Temperature Management 体温管理療法
- OHCA: out of hospital cardiac arrest 院外心停止
- IHCA: in-hospital cardiac arrest 院内心停止
- AMPC/CVA: Amoxicillin /Clavulanate アモキシシリン/クラブラン酸
- GNB: gram negative bacilli グラム陰性桿菌
- GPC: gram positive cocci グラム陽性球菌
- ROSC: Return of Spontaneous Circulation 自己心拍再開

PICO or PECO

P	初期波形が電氣的除細動の適応になるOHCAの患者 ROSC後、32-34度を目標にTTMで管理された 人工呼吸管理を受けた 18歳以上
I	AMPC 1g+ CVA 200mg 静注 x 3回/day 2日間
C	生理食塩水 x3回/day 2日間
O	Primary outcome early-VAP (入院7日以内)の発症率 Secondary outcome late-VAP (入院7日以後)の発症率 他の院内感染発症率 28日死亡率と28日までの人工呼吸器離脱期間 7日時点での多剤耐性菌の獲得率 ICU滞在期間と、滞在中の抗生剤の使用率

Introduction / Background

院外心停止で入院した患者の生存率は20%未満で、神経学的予後も不良。

Lancet 2018;391:970-9

議論はあるが、TTMは生存率や神経学的予後に有益に働くとされ、特に初期波形がショック適応のあるOHCAに対して推奨されている。

Circulation 2010;122:Suppl 3:S768-S786

TTMは感染症合併を増加させ、VAPの単独リスク因子とされている。

Critical Care Med 2014;42:231-42

Introduction / Background

OHCAに対して、短期的かつ早期に予防的抗生剤投与を行うことで、感染症の合併率を減らすという先行研究が存在する。

<仮説>

経験的な抗菌薬予防投与を短期間行うことで、有害事象なしにVAPを予防し、ICU / 一般病棟を含めた在院期間を短縮する。

Methods

- ✓ランダム化 プラセボ・コントロール試験
- ✓フランスにある16施設のICUで実施
- ✓期間：2014年8月-2017年9月
- ✓二重盲検化：あり

Methods

<Inclusion Criteria>

- 初期波形が電氣的除細動の適応があるOHCAで、ICUに入院し、人工呼吸器管理と32～34℃を目標としたTTMが施行された18歳以上の患者

<Exclusion Criteria>

- ショック不適應なOHCAまたはIHCA
- 既に肺炎がある or 挿管時に明らかな誤嚥が認められた場合
- 入院時の胸部レントゲンで浸潤影が認められる
- 妊婦
- 胸部画像では正確な解釈ができない肺疾患の既往がある
- 多剤耐性菌が定着している患者
- 体外生命維持装置を使用している患者
- 抗生剤使用中、もしくは入院前1週間に抗生剤の使用歴がある
- Bラクタム系抗菌薬にアレルギーがある or AMPC/CVA が禁忌
- 1週間以内に治療の限界になると見込まれる患者
- 他の研究に 30日以内に参加している患者

Methods

Intervention

- AMPC 1g+ CVA 200mg 静注 x 3回/day 2日間

Comparison

- プラセボ群 生理食塩水 x3回/day 2日間

□ROSCから6時間以内にランダム化され、投与が開始された。

□TTMは32℃~34℃を目標に24時間~36時間施行された。

□鎮静・神経筋遮断・TTMの方法は医師の裁量で行われた。

□ルーチンでのVAP予防 (Head up、Sedation Vacation etc)は両群で行った。

Methods

Primary Outcome

- 入院から7日以内のearly-VAPの発症率

Secondary Outcome

- 入院から7日以降のlate-VAPの発症率
- 他の院内感染発症率（菌血症、尿路感染症など）
- 28日死亡率
- 7日目時点での腸管内への多剤耐性菌の獲得率
- ICU滞在中の抗生剤の使用率
- ICU滞在期間
- 28日目までの人工呼吸器離脱期間
- コスト

Results

✓Figure1 : 患者解析

AMPC/CVA 99名, プラセボ 95名

✓Table 1 : 患者背景 両群に目立った差は無い

✓Figure2:early-VAP発生率 →**抗生剤使用群で低い**

AMPC/CVA群 19% vs プラセボ群で34%

(HR 0.53; 95% CI, 0.31 to 0.92; P = 0.03)

total VAP発生率 →**抗生剤使用群で低い**

(HR, 0.55; 95% CI, 0.33 to 0.91)

✓Table2:感染合併症発生率→**early-VAP以外の感染症では有意差なし**

Results

✓Table3: Early VAPの細菌学的特徴

60%がpolymicrobial GNBが起因菌として最多

Secondary outcome

- ✓ICU滞在中の抗生剤使用率（日数） →抗生剤使用群で低い。
抗菌薬群 23% [IQR 0 to 64] vs プラセボ群 50% [0 to 70]
median difference, 0 days; 95% CI, -15 to 0)
- ✓人工呼吸器離脱期間 →有意差なし。
21 [IQR 0 to 26] and 19 [0 to 25]
median difference, 0 days; 95% CI, 0 to 0)
- ✓28日死亡率 →有意差なし。VAPや敗血症による死亡はなかった。
41% vs 37%
difference 4%; 95% CI, -10 to 18

Discussion

Strength

- 多施設共同の二重盲検無作為化プラセボ対照試験であること
- VAPの診断は第三者によって行われ、診断基準も統一しバイアスを最小限に抑えたこと

Limitation

- IHCAやショック非対応OHCAは除外されていること
- 誤嚥患者が除外されていること
- 多剤耐性菌のフォローが1週間のみであること
- 今回の目標体温以外でのTTMで同じ結果が出るかどうかは不明であること

Conclusion

- ✓ 初期波形がショック対応のOHCAに対してTTMが行われている患者に、AMPC/CVAを2日間を予防的に投与することは、early VAPを減らすが、28日死亡率や人工呼吸器離脱期間に関してプラセボ群と有意差は認めない。

抄読会での感想

- ✓死亡率や神経学的予後などの重要アウトカムには影響しないようだが、Early-VAPを、デメリットなしで予防できるのは一考の価値あり。
- ✓日本にはAMPC/CVAの注射薬がないから、使うなら アンピシリン+スルバクタム (ABPC/SBT)か。この場合のコストは1万円くらい。
- ✓過去の報告では低体温療法を行うと、高率にVAP含む感染症を合併する。経験的にも、ほとんどの症例で感染を起こしている。