

**研究プロトコール**

Version 11 2016年10月

**目次**

**研究の概要 4**

**序論 6**

**背景 6**

**研究の妥当性 6**

**研究の仮説 7**

**研究の目的 8**

**主目的 8**

**二次目的 8**

**研究の対象 8**

**参入基準 8**

**除外基準 9**

**研究のデザイン 9**

**データ集積 9**

**中央センター情報**  **9**

**個人情報 10**

**倫理 11**

**研究期間内の調査項目とエンドポイント 11**

**研究期間内の調査項目 11**

**一次エンドポイント 11**

**二次エンドポイント 12**

**事前決定されたサプグループ解析 12**

**定義 13**

**データ管理と統計** **14**

**データ管理 14**

**統計解析 14**

**組織 15**

**主研究者 15**

**運営委員会 15**

**国内でのコーディネーター 15**

**地域での研究者 16**

**データ管理 16**

**データの帰属 16**

**データコントロール 16**

**主研究者と運営員会のデータ使用 16**

**記録用紙の保管 17**

**論文化の規定 17**

**参考文献 18**

**研究の概要**

**研究タイトル**

 DetermInants of Antimicrobial use aNd de-escalAtion in critical care (DIANA study)

**研究デザイン**

 多施設国際前向き観察コホート研究

**研究の対象**

 感染症の確定診断または疑い診断で経験的抗菌薬治療を行うICU患者

 探索的な本研究の性質上必要となる患者数は設定不可能である。

経験的抗菌薬治療開始患者2000人を目標としている。De-escalation率を35％と予測した場合[1]、de-escalationされる患者は700人となるため多変量解析にも十分な患者数と考える。

**研究期間**

患者参入期間は各施設2週間である。

研究参入後28日間観察（追跡）する。

**主目的**

ICUにおける経験的抗菌薬治療の実態を調べる。

 de-escalation率、および予後（死亡率、ICU滞在期間、入院期間、感染症再燃、二次感染）との関連を調べる。

**二次目的**

 適切な経験的抗菌薬選択が行われているか。

 経験的、原因限定抗菌薬治療（directed antimicrobial therapy）それぞれの期間。

抗菌薬の種類、投与方法。

De-escalationが実際にどのように行われているか。

 De-escalationと関連した、国ごと、ICUごとの微生物学的特徴、感染症の種類、患者の特徴、医師の特徴。

De-escalation後の良好な予後と関連する因子。

広域抗菌薬の選択、総投与量に与えるde-escalationの影響。

 多剤耐性菌感染症、定着に与えるde-escalationの影響。

**序論**

**背景**

重症感染症患者に対し、抗菌薬スペクトラム、投与量を考慮し適切なタイミングで初回抗菌薬投与を開始することが治療の成功につながる。

抗菌薬のスペクトラムや投与タイミングの考慮は重要であるが、抗菌薬の使用方法はICUによって異なるのが現状であり、経験的抗菌薬の選択、投与量、投与方法、de-escalationの方法には様々なバリエーションがある[1,2,3]。

Surviving Sepsis Campaign guidelinesでもde-escalationは抗菌薬スチュワードシップにおいて重要な位置を占めると述べている[4,5]。

いくつかの後ろ向き研究ではde-escalationは安全であり、死亡率を改善させる可能性があると報告している[1,6-8]。しかしこの結果が患者選択のバイアスによるものか、実際に抗菌薬の種類を減らしたことやスペクトラムを狭めたことによる効果であるのかは不明である。

 こういった研究結果にも拘わらず、de-escalation率は低く、最近の研究では15-50％と報告されている[1,9-11]。

言うまでもなくde-escalation率は経験的抗菌薬の選択内容と関連しており、広域抗菌薬を選択した場合のde-escalation率は高くなる。しかし、ルーチンで行うde-escalationの効果を検証した最近の無作為比較試験ではde-escalationの非劣性を示すことができず、de-escalationはむしろ二次感染の増加による抗菌薬投与期間の延長につながった[12]。

De-escalationには様々な異なる要素が含まれている（表1）が、それぞれの要素についての評価は不十分である。

現在までに行われている研究の最大の問題点は、単施設研究であることである。施設、国による差がde-escalationの実際に影響を与えている可能性がある。

|  |
| --- |
| **表1: 研究で報告されているde-escalationの方法** |
| 1. 抗菌薬の数を減らす
 |
| 1. 抗菌薬のスペクトラムを狭める
 |
| 1. 抗菌薬の投与期間を短縮する
 |
| 1. 不必要な治療を中止する（原因微生物に対してin-vitroで効果のない治療を中止する）
 |
| 1. 上記の組み合わせ
 |

**研究の妥当性**

病院や国によってde-escalationの方法は異なり、その違いが患者の予後に影響を与えている可能性がある。しかし大規模な、国際的研究はまだ行われていない。

**研究の仮説**

世界のICUにおいてde-escalationの方法は大きく異なっている。患者背景によってもその選択肢異なり、適切なde-escalation方法が選択された場合は患者の予後は改善するはずである。de-escalationを行うことで広域抗菌薬の処方に変化が生じるとともにあらゆる抗菌薬の処方に影響を与えるとすれば、その過程を調べる必要がある。

**研究の目的**

**主目的**

 ICUにおける経験的抗菌薬治療の実態を調べる。

• de-escalation率、および予後（死亡率、ICU滞在期間、入院期間、感染症再燃、二次感染）との関連を調べる。

**二次目的**

• 重症患者に対し適切な経験的抗菌薬選択が行われているか。

• 経験的、原因限定抗菌薬治療（directed antimicrobial therapy）それぞれの期間。

・抗菌薬の投与量、投与方法

•De-escalationが実際にどのように行われているか。

• De-escalationと関連した、国ごと、ICUごとの微生物学的特徴、感染症の種類、患者の特徴、医師の特徴。

•De-escalation後の良好な予後と関連する因子。

•広域抗菌薬の選択、総投与量に与えるde-escalationの影響。

• 多剤耐性菌感染症、定着に与えるde-escalationの影響。

**研究の対象**

探索的な本研究の性質上必要となる患者数は設定不可能である。

経験的抗菌薬治療開始患者2000人を目標としている。De-escalation率を35％と予測した場合[1]、de-escalationされる患者は700人となるため多変量解析にも十分な患者数と考える。

**参入基準**

下記をすべて満たす患者を参入する。

 18歳以上。

 ICUに入室しておりさらに少なくとも48時間ICU管理が必要と予測される。

市中、医療関連、院内、ICU関連の**細菌**感染症が疑われる、あるいは確定診断されている。

 その感染症に対して、 ICU入室後、あるいはICU入室前24時間以内に経験的抗菌薬治療が開始されている。ICU入室前に投与されていた抗菌薬が無効と判断され、ICU入室時に別の経験的抗菌薬に変更されていた場合も本研究の対象として含める。

 抗菌薬開始時点で起炎菌および感受性が判明していない（グラム染色の結果は判明していてもよい）。

 （病院の倫理委員会によって必要と判断された場合）署名のあるインフォームドコンセント用紙が取得されている。

**除外基準.**

 別の感染症で本研究に参入済みである（本研究には、一人の患者が一度しか参加できない）。

**研究のデザイン**

前向き観察研究である。参入期間は2016年10月から2017年6月の間の2週間である。参加医療機関は施設やスタッフの事情に合わせて都合のよい2週間を選ぶことができる。除外基準、参入基準に該当する連続するすべての患者を参入させる。参入後、28日間患者を観察（追跡）する。

**データ集積**

**中央センター情報**

電子中央センターフォームに合わせて、各医療機関が詳細な情報を登録する。各センターあたり1回行う。

登録すべき情報は以下の4要素からなる。

1. **ICU関連データ**

以下の把握を目的とする。

 ICUの形態

 感染症専門医、臨床薬剤師の関与

 経験的抗菌薬選択、治療期間に影響を与える可能性のある因子

 選択的口腔咽頭除菌、選択的消化管除菌施行の有無

1. **微生物検査室の情報**

以下の把握を目的とする。

 微生物検査室の形態

検体処理、培養過程

微生物同定法

 感受性検査法

1. **De-escalationの定義**

参加施設でのde-escalationの定義を調査する。

1. **背景にある耐性菌状況**

参加施設の抗菌薬耐性菌分離状況に関するデータを収集する。（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性腸球菌属、基質拡張型βラクタマーゼ産生腸内細菌群、カルバペネマーゼ産生腸内細菌群）

**個人情報**

各患者の情報は電子症例報告フォームに集められる。経験的抗菌薬の投与開始日時をもって研究参入開始となる。各患者の情報収集は以下の4要素からなる。

1. **患者情報**

 基本情報（性別、年齢など）

 基礎疾患、併存疾患

 ICU入室時の患者の状態

 経験的抗菌薬治療開始時の患者の状態

 経験的抗菌薬開始3日目の患者の状態

1. **感染症に関する情報**

 臨床的情報

 微生物学的情報

1. **治療に関する情報**

 抗菌薬治療

 ソースコントロール

1. **28日後の予後に関する情報**

 支持療法

 ICU滞在期間

 死亡率

 抗菌薬非投与日数

 2日目以降の抗菌薬耐性菌分離状況

 感染症に関する予後

**倫理**

インフォームドコンセントを対象患者、あるいは可能であれば代理人から取得する必要がある。観察研究であるため、国や施設によってはインフォームドコンセントの省略が許される場合もある。

倫理委員会の認証も国によって異なる。各国にそれぞれコーディネーターを設置しているが、場合によっては各国のコーディネーターが倫理委員会の認証を得る上での責任を負う。各国のコーディネーターは施設の研究者の補助を行うこともありえる。PIと運営委員会が可能な限り各国のコーディネーターを補助する。

**研究期間内の調査項目とエンドポイント**

**研究期間内の調査項目**

通常の治療以外の追加介入や測定は行わない。

**一次エンドポイント**

経験的抗菌薬から de-escalationされた患者数（以下の両方）

―　治療担当医が考える「de-escalation」

―　一般的に定義されている「de-escalation」[13]

 de-escalationが行われた患者と、行われなかった患者との7日目の臨床的治癒率

**二次エンドポイント**

 経験的抗菌薬として選択された抗菌薬

 経験的抗菌薬選択に関連した因子

 ―臨床的因子

 ―治療関連因子

 ―微生物学的因子

 経験的抗菌薬治療が適切であった割合

原因限定抗菌薬治療として選択された抗菌薬

原因限定抗菌薬選択に関連した因子

―臨床的因子

―治療関連因子

―微生物学的因子

 抗菌薬使用の特徴

 ―1日の投与量、ローディング量

 ―投与方法

 de-escalationに関連する因子

―臨床的因子

―治療関連因子

―微生物学的因子

 de-escalationが行われた患者における最初の感染症に対する抗菌薬投与期間

 de-escalationが行われた患者のICU滞在期間、28日死亡率

 de-escalationが行われた患者の28日目までの抗菌薬非投与日数

 de-escalationが行われた患者での28日目までの耐性菌分離状況

 ―多剤耐性、高度耐性、汎耐性

 ―投与された経験的抗菌薬に対する耐性

 de-escalationが行われた患者の28日目までの感染症の再燃、二次感染、感染の持続

**事前決定されたサプグループ解析**

 経験的抗菌薬の種類による比較：広域抗菌薬を選択する施設と狭域抗菌薬を選択する施設

 de-escalation率による比較：高率な施設と低率な施設

 耐性化レベルによる比較：高度多剤耐性菌の多い施設と少ない施設

 市中・医療関連・院内感染の比較

 早期・晩期感染症の比較

 微生物学的に確定診断された感染症と微生物が特定できなかった感染症の比較

 呼吸器感染症のみの患者

 菌血症のみの患者

**定義**

 **経験的抗菌薬治療　Empirical antibiotic therapy**

起炎微生物が特定できておらず感受性も不明な段階で、感染症の疑いあるいは確定診断に基づき開始する抗菌薬治療（グラム染色の結果は判明していてもよい）。

**DAY 0:**

研究参入初日、つまり経験的抗菌薬開始日時。日の開始は0時とするのが望ましいが、施設の方針に合わせて例えば朝6時をもってその日の開始、と定めてもよい。

 **多剤耐性菌　Multidrug-resistant pathogen (MDR):**

　ĒCDCの規定に従い判定された抗菌薬に対する多剤耐性、高度耐性、汎耐性菌[14]。

 **ベースラインの多剤耐性菌（MDR）の定着　Baseline MDR colonization**

ICU入室時、および研究参入からさかのぼって1年前までの間にMDRの分離が確認されている。

 **Day2までのMDR分離　MDR emergence after ICU admission and before DAY 2**

ICU入室時には確認されていなかったMDRがday2(day0は研究参入日)までに新たに分離された状況。

 **Day2以降のMDR獲得　MDR emergence on DAY 2 of study inclusion or later**

Day2以降、28日間の観察期間中にMDRが新たに分離された状況。

 **有効なソースコントロール　Effective source control**

追加の外科的処置や経皮的ドレナージを行うことなく感染のソースがコントロールされている状態。

 **抗菌薬の延長投与　Extended antibiotic infusion**

2時間以上かけて抗菌薬を静注すること。

 **臨床効果**

1. 治癒（臨床的治癒）　Resolution (clinical cure)

最初の感染症に関連した症状がすべて消失すること。

1. 改善 Improvement

最初の感染症に関連した症状や所見が減る、あるいは重症度が改善する。

1. 治療失敗 Failure

最初の感染症に関連した症状や所見が悪化する、死亡する。

1. 判断不能 Indeterminate

感染症以外の理由による死亡など、様々な原因により治療効果判定が不能な状態。

 **感染症の再燃　Infection relapse**

最初の感染症に対する抗菌薬をすべて中止したのちに同じ起炎菌によって再度感染症が生じた状態（感受性は最初と異なる可能性はある）。

 **次の感染症り患　Subsequent infection**

最初の感染症に対する抗菌薬をすべて中止したのちに異なる起炎微生物によって感染症が生じた状態。

** 二次感染　Superinfection**

最初の感染症が治癒しない間に異なる起炎微生物による新たな感染症に皿に感染した状態。

 **適切な治療　Appropriate therapy**

起炎菌に対する抗菌活性がin-vitroで確認されている抗菌薬が使われている。

**データ管理と統計**

**データ管理**

データ記録のための症例報告フォームはウェブ上で記録可能である。

**統計解析.**

統計学的解析はPIが統計ソフトを用いて行う。必要に応じ統計専門家に協力を依頼する。

**組織**

**主研究者**

Jan J. De Waele, Ghent University Hospital, Belgium – Jan.DeWaele@UGent.be

Liesbet De Bus, Ghent University Hospital, Belgium – Liesbet.DeBus@UGent.be

**運営委員会**

• Pieter Depuydt (Ghent Belgium)

• George Dimopoulos (Athens, Greece)

• Jose Garnacho Montero (Sevilla, Spain)

• Marc Leone (Aix-Marseille, France)

• Jeff Lipman (Brisbane, Australia)

• Jose-Artur Paiva (Porto, Portugal)

• Jason Roberts, WG chair

• Jeroen Schouten (Nijmegen, The Netherlands)

• Alexis Tabah (Brisbane, Australia)

• Jean-Francois Timsit (Paris, France)

• Jean-Ralph Zahar (Angers, France)

**国内コーディネーター**

国内コーディネーター（NC, national coordinators）は運営委員会によって指名され、各国での本研究の主導者の役割を持つ。

NCの役割は以下の通りである。

 国内で本研究の周知を行い参加医療機関と各施設の研究担当者を決定する。

 国内で認証を受けるための手続きを行い、研究開始前に各医療機関の倫理委員会の認証を受けているかどうかを確認する。すべての医療機関における倫理委員会の認可証明書のコピーを取得し、確認の上PIに報告し、研究開始前にこのコピーをPIへ送る。

 研究プロトコール、症例報告フォームの翻訳を補助する。

 研究に必要なもの（プロトコール、症例報告フォーム、説明書など）が各施設に配布されているかを確認し、研究開始前に各施設の研究担当者が内容に習熟しているかを確認する。

参加医療機関との良好な連携を保ち、各施設の研究担当者が患者参入と追跡を滞りなく行えるよう補助する。データベースのクオリティコントロール期間（データのクリーニング期間）は各施設の研究担当者が質問に答えられるようNCが補助する。

**地域研究者担当者**

各参加医療機関ごと、あるいはICUごとに一人研究担当者を設定する。

研究担当者の役割は以下の通りである。

自施設での研究を円滑に進める。

 NC以外からの参加要請であれば、自施設の研究参加意思をNCに伝える。

 自施設の倫理委員会へ承認を依頼し、研究開始前に倫理員会を通過したことを確認しておく。倫理委員会承認の証明書のコピーをNCに送る。

 正確なデータが適切なタイミングで電子症例報告フォームに登録されていることを確認する。電子症例報告フォームに悪説できない場合は、紙での報告用紙をPIへ郵送するかファックスする（PIへ問い合わせること）。

 クオリティコントロール期間（データクリーニング期間）は質問に迅速に回答する。

 データの正確性、一貫性、質を担保し、倫理委員会の認証を確認し、症例報告フォームは研究期間中ロックをかけて安全に保存する。

 NCと良好な連携を保つ。

**データ管理**

**データの帰属**

各施設の研究担当者によって収集されたデータはまずそのICUに帰属する。施設の研究担当者は中央データベース経由でデータにアクセスすることができる。

**データコントロール**

外れ値や大量のデータ欠損について、そのほか必要時にPIが施設研究担当者へ尋ねる場合がある。

**主研究者と運営員会のデータ使用**

PIと運営委員会が特定の目的のためにデータを使用する権限を持つ。研究の解析状況や関連する研究活動についてはミーティングで研究者に知らせる。すべての研究者は解析終了後に質問を行う権利を持つ。運営委員会は予定通りの解析が行われたかどうか、ほかの現在進行中あるいは終了した研究との対立がないかを確認する。各施設の研究担当者の書面による承認なしに、第三者機関にデータがわたることはない。

**記録用紙の保管**

各医療機関の規定に従い施設の研究担当者が電子症例報告フォームを保管する。

**論文化の規定**

運営委員会のメンバーは論文作成委員会の一員であり最終論文に著者として名を連ねる。この研究の一次解析結果は、10人以上の患者を参入させた施設の各国の研究担当者を、著者として追加することが許される雑誌に優先的に投稿する。各国のコーディネーターと各施設の研究担当者のオーサーシップについては患者の参入状況、データ解析への参加、論文作成への貢献度によって決定する。1人以上の患者を参入させたがフルオーサーシップには該当しない参加者は協力者として扱う。

**参考文献.**

1. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts J, Lipman J, Tacey M, Timsit JF, Leone M, Zahar JR, De Waele J, on behalf of the Working Group for Antimicrobial Use in the ICU (2016) A systematic review of the definitions, determinants and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. Clin Infect Dis 62(8):1009-17. doi: 10.1093/cid/civ1199.

2. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K for the EPIC II Group of Investigators (2009) International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA 302(21):2323-9. doi: 10.1001/jama.2009.1754.

3. Roberts J, Paul S, Akova M, Bassetti M, De Waele J, Dimopoulos G, Kaukonen K, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, for the DALI Study (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? Clin Infect Dis. 58(8):1072-83. doi: 10.1093/cid/ciu027.

4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM (2007) Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 44:159-177.

5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R, The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup (2013) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 39:165-228.

6. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Marquez-Vacaro JA (2014) De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 40:32-40.

7. Knaak E, Cavalieri SJ, Elsasser GN, Preheim LC, Gonitzke A, Destache CJ (2013) Does antibiotic de-escalation for nosocomial pneumonia impact intensive care unit length of stay? Infect Dis Clin Pract 21(3):172-176.

8. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, Manolas K (2007) De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. Intensive Care Med 33:1533-1540.

9. De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, Blot SI, Decruyenaere J, Vogelaers D (2010) De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: fiction or reality? J Crit Care 25:641–646.

10. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL (2012) Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not deescalate more often? Crit Care Med 40:1404–1409.

11. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Bedos JP, Lepape A (2011) Strategies of initiation and streamlining of antibiotic therapy in 41 French intensive care units. Crit Care 15:R17.

12. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant J-Y, Albanèse J, Jaber S, Lepape A, Constantin J-M, Papazian L, Bruder N, Allaouchiche B, Bézulier K, Antonini F, Textoris J, Martin C for the AZUREA network investigators (2014) De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. Intensive Care Med 40:1399-1408.

13. Weiss E, Zahar JR, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, Lucet JC, Paugam-Burtz C, Brun-Buisson C, Timsit JF, De-escalation study Group (2015) Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of beta-lactams. Clin Microbiol Infect 21(7): 649.e1-649.e10.

14. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 18: 268-281.