

非A群劇症型連鎖球菌感染症に クリンダマイシンの 併用療法は有効か？

亀田総合病院 総合内科

作成:林 潤

監修:伴 浩和

訂正年月日: 2022年2月9日

症例 54歳男性

【主訴】 発熱, ふらつき

【現病歴】

来院3日前にサーフィン中に右下肢に切り傷を負っていた。来院当日になり39℃の発熱とふらつきの為、救急搬送された。来院時バイタルは血圧 86/53 mmHg, 心拍数 114/min とショック状態であった。身体所見では、右大腿～下腿にかけて紅斑を認めていた。敗血症性ショックとしてノルアドレナリンが開始となった。壊死性軟部組織感染症が疑われ、各種培養採取の後、ピペラシリン/タゾバクタム＋バンコマイシン＋クリンダマイシン が開始され、ICU入室となった。

【既往歴】 なし

【内服歴】 なし

症例 54歳男性

【入院後経過】

ICU入室後：形成外科にコンサルトし試験切開したが、筋膜まで炎症は波及しておらず、壊死性筋膜炎らしい所見は認めなかった。蜂窩織炎による敗血症性ショックとして加療を継続する方針となった。

入院2日目：血液培養からは連鎖球菌様のグラム陽性球菌が発育し、ペニシリンG＋克林ダマイシンに初期治療の変更をした。

入院3日目：血液培養で発育したグラム陽性球菌がG群溶血性連鎖球菌と同定された。

Clinical Question

劇症型G群溶血性連鎖球菌感染症の患者において、
β-ラクタム系抗菌薬にクリンダマイシンを併用する
メリットはあるのだろうか？

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化(PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化(PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP1 疑問の定式化(PICO)

症例のPICO

P: G群(非A群)連鎖球菌感染症の患者において

I: クリンダマイシン併用療法は

C: クリンダマイシンを使用しない場合と比較して

O: 死亡率を低下させるか

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化(PICO)

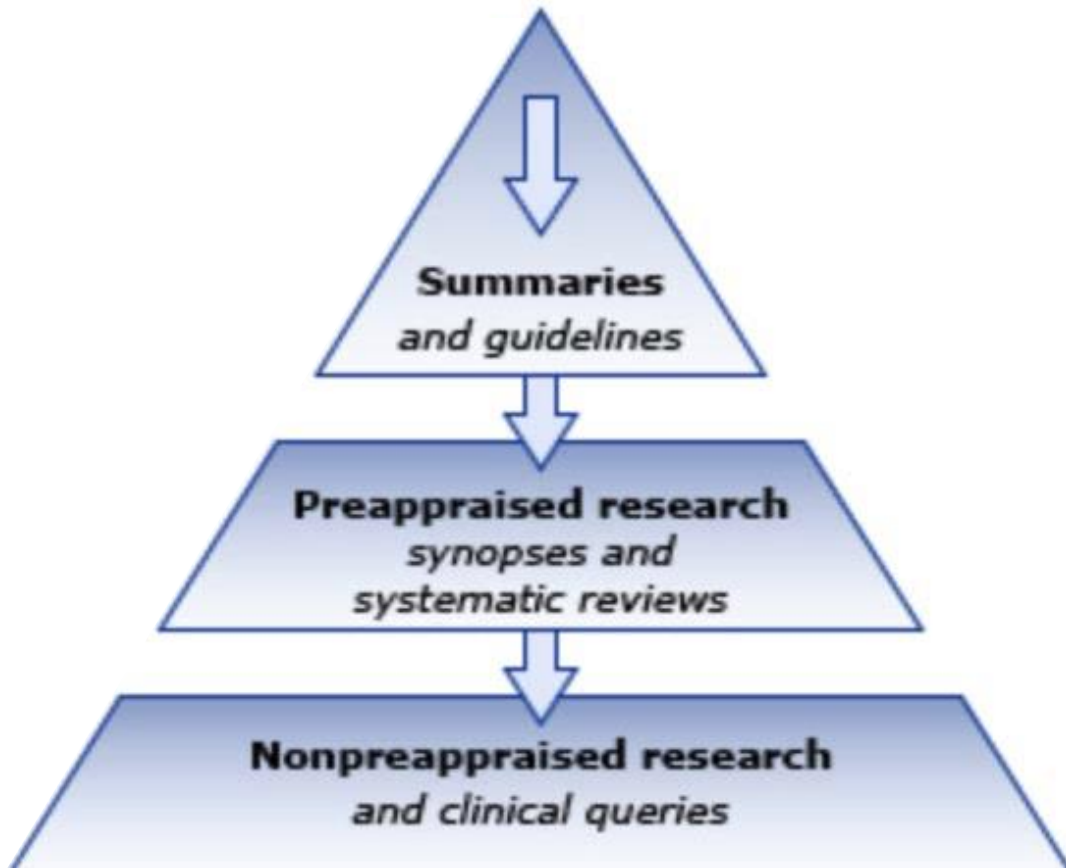
STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

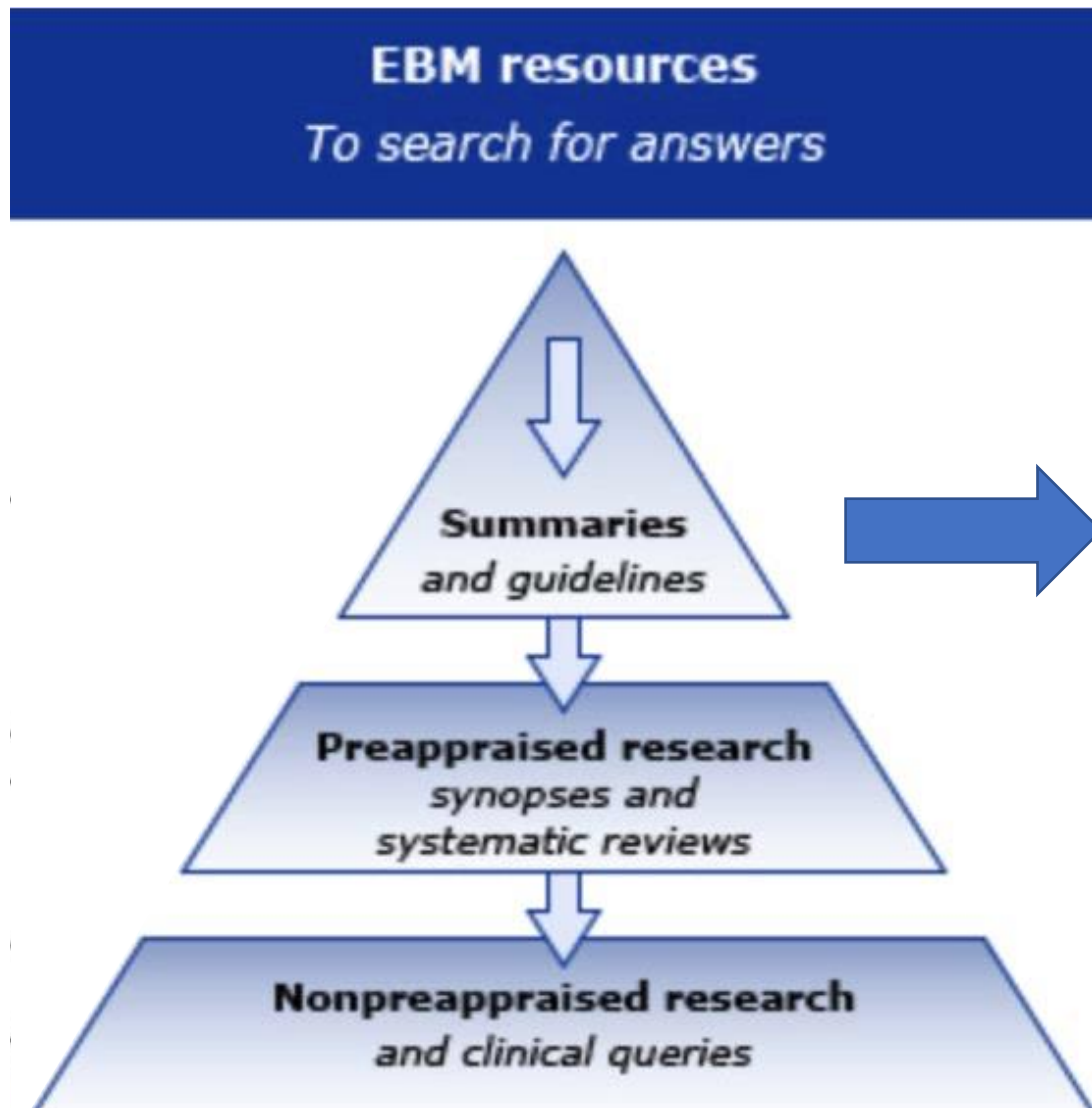
STEP5 STEP1-4の見直し

EBM resources
To search for answers



EBM resources のピラミッドに
沿って検索していく

[Arthur T Evans, MD, MPH](#)[Gregory Mints, MD, FACP](#). Evidence-based medicine: Hierarchy of evidence. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on January 16, 2022.)



まずはサマリーやガイドラインを検索する

[Arthur T Evans, MD, MPH](#)[Gregory Mints, MD, FACP](#). Evidence-based medicine: Hierarchy of evidence. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on January 16, 2022.)

Up To Date では

[< 戻る](#)**Group C and group G streptococcal infection**

clindamycin

検索

✓

🔗

AA

Topic Outline

<

SUMMARY

INTRODUCTION

MICROBIOLOGY

EPIDEMIOLOGY

CLINICAL MANIFESTATIONS

Bacteremia

Endocarditis

Arthritis

Skin and soft tissue infections

Pharyngitis

DIAGNOSTIC EVALUATION

TREATMENT

SUMMARY

- Treatment of GCS or GGS cellulitis consists of [penicillin G](#) 2 million units intravenously (IV) every 4 to 6 hours (for children: 50,000 units/kg/dose, not to exceed adult dose).
- Treatment of bacteremia, severe invasive soft tissue infection, or septic arthritis due to GCS or GGS consists of [penicillin G](#) 4 million units IV every 4 hours (for children: 50 mg/kg/dose IV every 6 hours, not to exceed adult dose).

Third-generation cephalosporins are also highly active and are suitable alternative agents. Options include [cefotaxime](#) 2 g IV every 6 hours (for children: 50 mg/kg/dose IV every 6 hours, not to exceed adult dose) or [ceftriaxone](#) 2 g IV every 24 hours (for children: 50 mg/kg/dose IV every 24 hours, not to exceed adult dose).

The duration of treatment should be tailored to clinical response and generally should be continued until at least three days after resolution of fever and other clinical signs. General guidelines are 7 to 10 days for cellulitis, 14 days for bacteremia, 14 to 28 days for severe invasive soft tissue infection, 28 to 42 days for osteomyelitis or septic arthritis, and 28 to 42 days for endocarditis.

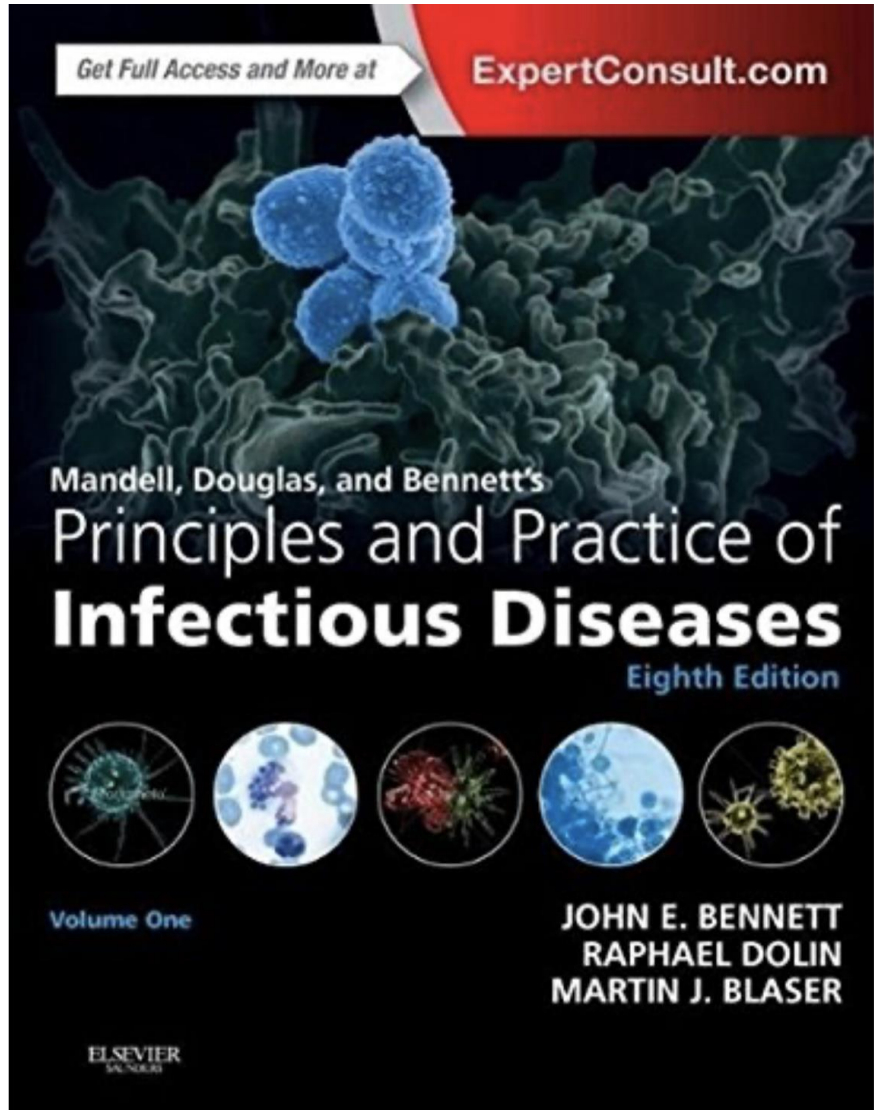
Issues related to treatment of specific infections are discussed further separately. (See "[Antimicrobial therapy of left-sided native valve endocarditis](#)" and "[Necrotizing soft tissue infections](#)".)

For patients with a history of severe hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics, [vancomycin](#) may be used. [Linezolid](#) and [daptomycin](#) are active in vitro, but clinical experience in treating GCS and GGS infections with either agent is limited. The prevalence of resistance to macrolides is highly variable but has been as high as 15 to 25 percent in some areas and is sometimes associated with inducible [clindamycin](#) resistance [61-63]. High-level resistance to fluoroquinolones has been described in a small percentage of clinical isolates [60,64].

Michael R Wessels, MD. Group C and group G streptococcal infection. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on January 16, 2022.)

C群/G群溶血性連鎖球菌の場合についての記載はなし

Mandell では



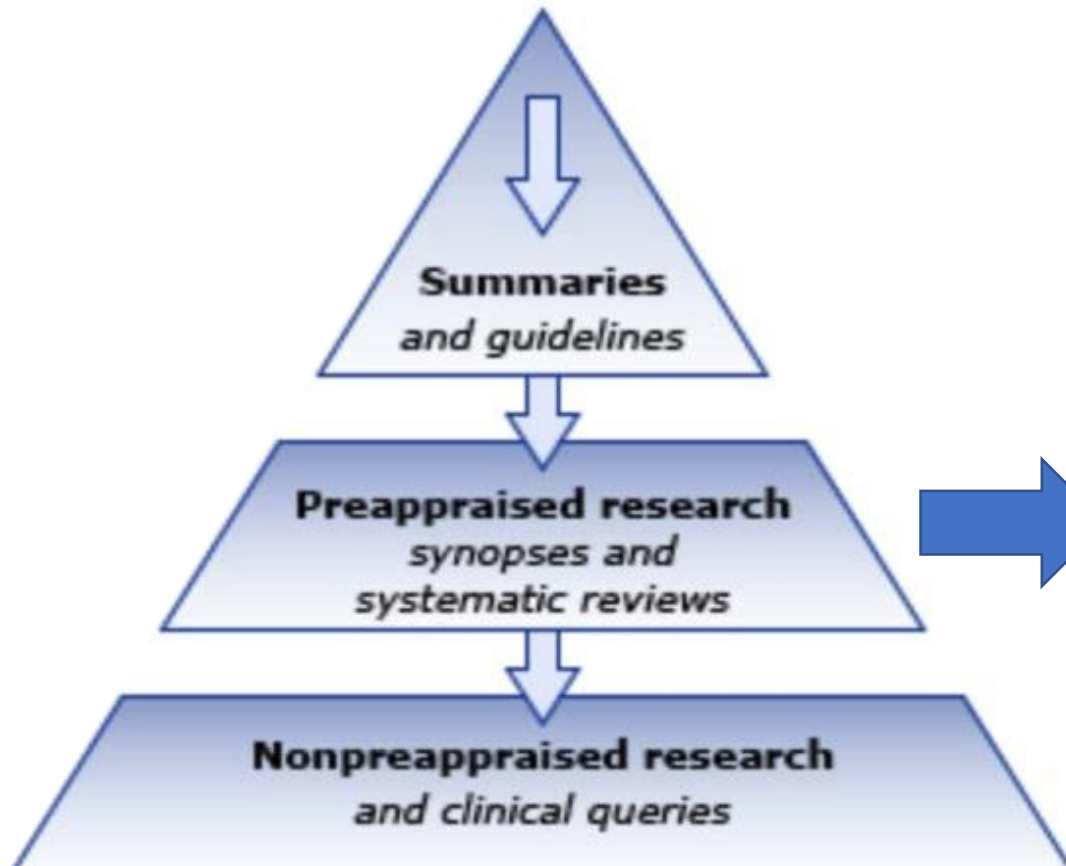
202

Viridans Streptococci, Nutritionally Variant Streptococci, and Groups C and G Streptococci

Cheston B. Cunha

Group G Streptococci の項に
補助的クリンダマイシンの記載はなし

EBM resources
To search for answers



次にシステマティックレビューを検索

その次に一次文献を検索

Evidence Alerts で検索

EvidenceAlerts Results 0 PubMed Results 6 ▾

※最終検索日時: 2022/1/16

Your current search:

- Terms: non-group A clindamycin
- Order By: Most Recent

Returned 0 EvidenceAlerts and 6 PubMed results

“Non-group A, clindamycin”や
“Group G, clindamycin”などで検索するもヒットせず

Save this search Revise this search Start a new search

Display: [List] [Grid] [Download]

There are no EvidenceAlerts results to display

NB: Below this bar you must do your own critical appraisal (and can use [these criteria](#) if you wish).

Evidence Alerts とは? : McMaster大学の研究者が、質の高い論文のみを厳選し、星の数でランク付けしているサイト。無料で登録できる。

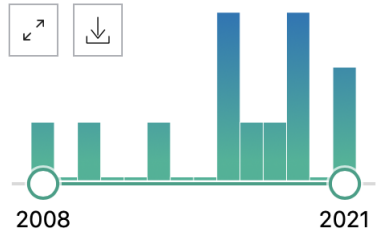
Pub Med では

MY NCBI FILTERS 

13 results

Page 1 of 2

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- ☐ Abstract
- ☐ Free full text
- ☐ Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

- ☐ Associated data

ARTICLE TYPE

- ☐ Books and Documents
- ☐ Clinical Trial
- ☐ Meta-Analysis
- ☐ Randomized Controlled Trial
- ☐ Review
- ☒ Systematic Review

Filters applied: Systematic Review. [Clear all](#)

- ☐ 1 **Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in *Clindamycin*-treated Patients With *Streptococcal* Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis.**
Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S.
Clin Infect Dis. 2018 Oct 15;67(9):1434-1436. doi: 10.1093/cid/ciy401.
PMID: 29788397 [Free PMC article.](#)
We evaluated the effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) on mortality in **clindamycin**-treated **streptococcal** toxic shock syndrome using a meta-analysis. ...
- ☐ 2 **Different antibiotic treatments for group A *streptococcal* pharyngitis.**
van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, Thorning S, Christiaens T.
Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 11;9(9):CD004406. doi: 10.1002/14651858.CD004406.pub4.
PMID: 27614728 [Free PMC article.](#) [Updated.](#) [Review.](#)
OBJECTIVES: To assess the evidence on the comparative efficacy of different antibiotics in: (a) alleviating symptoms (pain, fever); (b) shortening the duration of the illness; (c) preventing relapse; and (d) preventing complications (suppurative complications, acute rheumatic fever ...
- ☐ 3 **Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications.**
Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA.
Am J Ther. 2017 May;24(3):e361-e369. doi: 10.1097/MJT.0000000000000551.
PMID: 28430673 [Review.](#)
BACKGROUND: **Streptococcus pneumoniae** is a major cause of pneumonia, meningitis, sepsis, bacteremia, and otitis media. ...Approximately 22% of *S. pneumoniae* isolates are resistant to **clindamycin**. Similar to macrolide resistance, **clindamycin** involves a target s ...

検索語:
Group G, clindamycin

ARTICLE TYPE:
Systematic Review ☒



適切な研究は見つけれず
同様に, RCT, Meta-analysis,
Review, Clinical trialでも
見つけれず

※最終検索日時: 2022/1/16

Pub Med では

PubMed.gov

non-group A clindamycin

Advanced Create alert Create RSS Search User Guide

Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR

1989 2021

TEXT AVAILABILITY

☐ Abstract

☐ Free full text

☐ Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

☐ Associated data

ARTICLE TYPE

☐ Books and Documents

☐ Clinical Trial

6 results

Page 1 of 1

☐ 1 Effectiveness of adjunctive **clindamycin** in beta-lactam antibiotic-treated patients with invasive beta-haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study.

Cite Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, Dekker JP, Danner RL, Kadri SS. Lancet Infect Dis. 2021 May;21(5):697-710. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30523-5. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333013 Review.

Share However, there is little evidence of a benefit in the use of **clindamycin** in humans, and its role, if any, in treating patients with invasive **non-group** A/B beta-haemolytic streptococcal (iNABS) infections is unclear. ...Patients were excluded if they had polym ...

☐ 2 In-hospital mortality among patients with invasive **non-group** A beta-hemolytic Streptococcus treated with **clindamycin** combination therapy: a nationwide cohort study.

Cite Hamada S, Nakajima M, Kaszynski RH, Kumazawa R, Matui H, Fushimi K, Goto H, Yamaguchi Y, Yasunaga H. Acute Med Surg. 2021 Feb 19;8(1):e634. doi: 10.1002/ams2.634. eCollection 2021 Jan-Dec. PMID: 33659065 Free PMC article.

Share We aimed to investigate whether **clindamycin** added to standard of care therapy would be effective in patients with invasive **non-group** A beta-hemolytic Streptococcus infections. METHODS: This was a nationwide retrospective cohort study using the Japanese Diagno ...

検索語を変えてみる

検索語:

Non-group A, clindamycin

ARTICLE TYPE: ☒なし



今回の目的に合致しそうな論文が2つ見つかった

※最終検索日時: 2022/1/16

➤ [Acute Med Surg](#). 2021 Feb 19;8(1):e634. doi: 10.1002/ams2.634. eCollection Jan-Dec 2021.

In-hospital mortality among patients with invasive non-group A β -hemolytic *Streptococcus* treated with clindamycin combination therapy: a nationwide cohort study

Shoichiro Hamada ^{1 2}, Mikio Nakajima ^{1 2 3}, Richard H Kaszynski ¹, Ryosuke Kumazawa ³, Hiroki Matui ³, Kiyohide Fushimi ⁴, Hideaki Goto ¹, Yoshihiro Yamaguchi ², Hideo Yasunaga ³

Affiliations + expand

PMID: 33659065 PMCID: [PMC7893999](#) DOI: [10.1002/ams2.634](#)

Free PMC article

日本の研究であり, 外的妥当性は高そうだが...

Table 1 患者背景

Table 1. Characteristics of patients with invasive non-group A β -hemolytic *Streptococcus*, treated with or without clindamycin combination therapy, before and after propensity score matching

Variable	Before propensity score matching			After propensity score matching		
	Control group (n = 3,458)	Clindamycin group (n = 296)	ASD (%)	Control group (n = 1,156)	Clindamycin group (n = 289)	ASD (%)
Drugs used within 2 days of admission						
Vasopressor	331 (9.6)	75 (25.3)	42.4	285 (24.7)	71 (24.6)	0.2
Intravenous immunoglobulin	142 (4.1)	42 (14.2)	35.5	179 (15.5)	38 (13.1)	6.7
Penicillin G	86 (2.5)	39 (13.2)	40.5	138 (11.9)	33 (11.4)	1.6
Penicillin and β -lactamase inhibitor	876 (25.3)	93 (31.4)	13.5	359 (31.1)	90 (31.1)	0.2
First-generation cephalosporins	393 (11.4)	59 (19.9)	23.7	206 (17.8)	57 (19.7)	4.9
Second-generation cephalosporins	225 (6.5)	12 (4.1)	11.0	50 (4.3)	12 (4.2)	0.9
Third-generation cephalosporins	912 (26.4)	76 (25.7)	1.6	279 (24.1)	75 (26.0)	4.2
Fourth-generation cephalosporins	98 (2.8)	5 (1.7)	7.7	25 (2.2)	5 (1.7)	3.1
Carbapenem	623 (18.0)	85 (28.7)	25.5	334 (28.9)	83 (28.7)	0.4
Glycopeptide	297 (8.6)	39 (13.2)	14.8	127 (11.0)	38 (13.1)	6.6
Linezolid	15 (0.4)	0 (0.0)	9.3	30 (2.6)	0 (0.0)	23.1

プロペンシティスコアマッチを行うと、数は減るはずだが、逆に増えしまっている

我々の勘違いで
“with replacement”
であったため問題なかった

~~データ解析に不備がありそう。内的妥当性に問題あり。~~

➡ ~~今回はこの研究は不採用とした。~~

今回この研究は不採用としたが、
内的妥当性に大きな問題はない

Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study



Ahmed Babiker, Xiaobai Li, Yi Ling Lai, Jeffrey R Strich, Sarah Warner, Sadia Sarzynski, John P Dekker, Robert L Danner, Sameer S Kadri

劇症型 β 溶血性連鎖球菌感染症における補助的クリンダマイシン追加効果についての後ろ向き多施設コホート研究

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化(PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

背景

A群溶血性連鎖球菌感染症について何がわかっているか？

- A群溶血性連鎖球菌による劇症型感染症は、適切なソースコントロールや抗菌薬治療を行なっても依然として死亡率が高い。
- 補助的な追加治療として免疫グロブリン投与とクリンダマイシン投与の2種類の選択肢がある。
- 免疫グロブリンは弱いエビデンスしか示されておらず、コストや中和効果において製剤間でのばらつき、利用のしやすさなどの問題から使用しにくい。

背景

A群溶血性連鎖球菌感染症におけるクリンダマイシン併用について
何がわかっているか？

- これまでクリンダマイシン併用に関する in vitro, 動物モデル, in vivo の観察研究しかなかった.
- In vivo の観察研究では, サンプルサイズが小さく, 交絡因子が排除されていないなど研究の質が低いものであった.

先行研究(A群溶血性連鎖球菌)

	結果	limitation
<i>Mulla ZD, et al. South Med J 2003.</i>	壊死性筋膜炎において有意差あり	交絡因子の調整がされていない
<i>Linner A, et al . Clin Infect Dis 2014.</i>	Toxic Shock 症候群において有意差あり	交絡因子の調整がされていない
<i>Couture-Cossette A, et al. PLoS One 2018.</i>	iGAS感染症で入院後0-24時間で有意差あり	交絡因子の調整がされていない
<i>Mehta S, et al . Chest 2006.</i>	有意差なし	多変量解析を用いていない
<i>Kaul R, et al . Am J Med 1997.</i>	有意差あり	多変量解析を用いていない
<i>Kaul R, et al . Clin Infect Dis 1999.</i>	2次解析で有意差あり	免疫グロブリンの効果を検証した研究での解析の結果
<i>Carapetis JR, et al . Clin Infect Dis 2014.</i>	有意差なし	症例数が少なく, βエラーの可能性あり

先行研究では, limitationが大きいものばかりであった。

背景

非A群溶血性連鎖球菌感染症における**クリンダマイシン併用**について
何がわかっているか？

- 小規模($n=23$)の観察研究がひとつあるのみ
- unadjustedで, クリンダマイシン併用群と非併用群で死亡率の有意差はなかった.

Couture-Cossette A, et al. PLoS One 2018.

 **$n=23$ というサンプル数の少なさ**
unadjustedであり, 交絡因子が排除されていない

先行研究

A群・非A/B群ともに、**交絡因子の調整・サンプル数**が十分ではなく、クリンダマイシン併用の有効性/有害性を判断できるものではなかった



交絡因子を調整した**サンプル数**の多い研究が必要

Research Question

- 劇症型A群溶血性連鎖球菌感染症において, β -ラクタム系抗菌薬に補助的クリンダマイシンを追加することにより院内死亡率を改善するか？
- 劇症型非A群溶血性連鎖球菌感染症において, β -ラクタム系抗菌薬に補助的クリンダマイシンを追加することにより院内死亡率を改善するか？

Study design

- 多施設, 後ろ向き, コホート研究
- 実施場所: アメリカ合衆国
- 期間: 2000年から2015年

論文のPICO

P: ※ 劇症型溶血性連鎖球菌感染症(A群/非A群)の患者

I: β-ラクタム系抗菌薬＋クリンダマイシン

C: β-ラクタム系抗菌薬

O: 院内死亡率

※ 劇症型溶血性連鎖球菌感染症の定義

臨床的特徴

肺炎

皮膚軟部組織感染症に続発する菌血症(蜂窩織炎、丹毒、外科的・非外科外傷)

深部軟部組織感染症(筋炎、壊死性筋膜炎)

髄膜炎

腹膜炎

骨髓炎

化膿性関節炎

分娩後敗血症(産褥熱)

新生児敗血症

非局在性菌血症

検査診断基準

通常は無菌部位から菌の分離(血液、脳脊髄液、関節液、胸水、心嚢液)

Patient

- Inclusion criteria

- 入院患者
- 年齢制限なし
- いずれかの培養(直腸, 鼻腔のスワブを除く)で β 溶血性連鎖球菌が陽性
- 培養採取して3日以内に β ラクタム系抗菌薬を1回以上投与

- Exclusion criteria

- 多菌種発育
- クリンダマイシン 耐性
- リネゾリド投与
- missing data

※ 予備調査の段階でB群溶血性連鎖球菌はデータ数が少なかった為, 除外されている

Intervention/ Comparison

- Intervention
 - β -ラクタム系抗菌薬 + クリンダマイシン
- Comparison
 - β -ラクタム系抗菌薬

Outcome

- Primary outcome
 - Propensity-matched cohortにおける入院死亡率のadjusted Odds Ratio
- Secondary outcome
 - 生存患者の在院日数

Funding

- National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Allergy and Infectious Disease.
- 研究デザイン, データ収集, データ分析, データ解析, レポート作成には関与していない.

研究方法

どのようなデータベースか？

→ Center Health Facts Dataset

(233のアメリカの病院の電子カルテに基づくデータからなるデータベース)

Proven 劇症型 β 溶血性連鎖球菌感染症

- ICD-9でToxic Shock症候群, 壊死性筋膜炎と定義された患者で, 無菌検体, 深部検体から β 溶血性連鎖球菌検出

Probable 劇症型 β 溶血性連鎖球菌感染症

- ICD-9で下気道, 皮膚軟部組織, 筋骨格系, 深部感染と定義された患者で, 非無菌検体からの β 溶血性連鎖球菌検出

統計解析

- プロペンシティスコアマッチング → 多変量解析(logistic回帰分析)

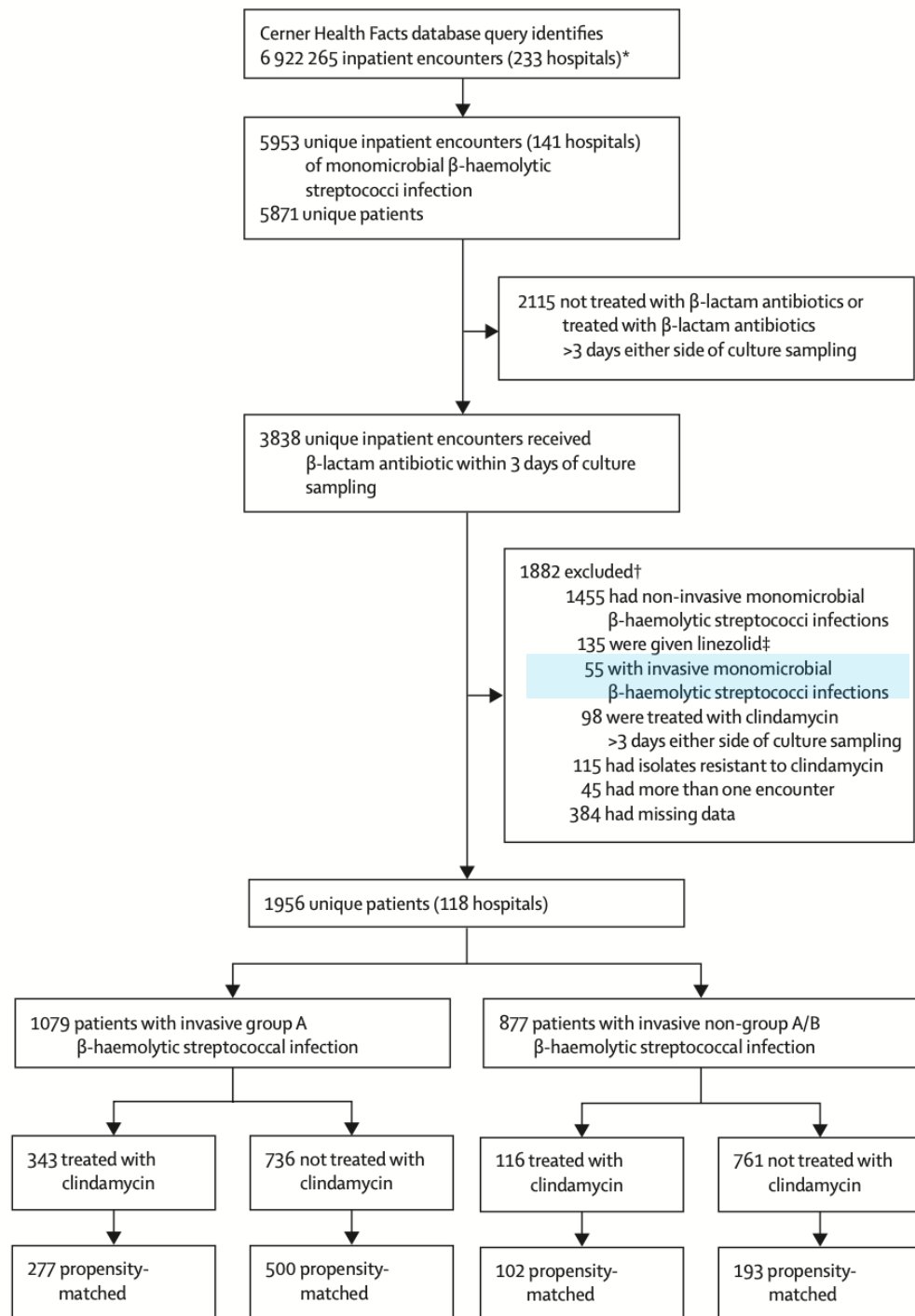
➡ プロペンシティスコアで交絡の調整はできるが、それでも揃っていない交絡があるかもしれない。より慎重を期して多変量解析も併用した。

- 下記の9つのサブグループ解析

1. Proven のみ
2. Probableのみ
3. 皮膚軟部組織, 筋骨格系の感染症
4. ICU滞在
5. 最初の培養採取から1日以内の血管収縮薬投与
6. 壊死性筋膜炎
7. 血管収縮薬を要するショックと壊死性筋膜炎がない
8. 早期クリンダマイシン 投与(培養採取の前後1日以内)
9. クリンダマイシン 併用1日以上, 2日以上, 3日以上

- A群・非A/B群は別々に解析された

Figure1 : ドロップアウト



1882 excluded†
1455 had non-invasive monomicrobial β -haemolytic streptococci infections
135 were given linezolid‡
55 with invasive monomicrobial β -haemolytic streptococci infections
98 were treated with clindamycin >3 days either side of culture sampling
115 had isolates resistant to clindamycin
45 had more than one encounter
384 had missing data

本来は組み入れられる群だが誤って脱落となったと思われる → 意図が入り込みうる

その他の脱落は適切

患者背景(Unmatched cohort)

	Unmatched cohort					
	Invasive group A β -haemolytic streptococcal infection (n=1079)			Invasive non-group A/B β -haemolytic streptococcal infection (n=877)		
	No clindamycin treatment (n=736)	Clindamycin treatment (n=343)	p value	No clindamycin treatment (n=761)	Clindamycin treatment (n=116)	p value
Patient-related						
Age, years	51 (34-67)	46 (27-62)	0.0008	60 (46-74)	54 (42-68)	0.023
Sex						
Male	423 (57.5%)	200 (58.3%)	0.85	518 (68.1%)	65 (56.0%)	0.014
Female	313 (42.5%)	143 (42.7%)	0.85	243 (32.9%)	51 (44.0%)	0.014
White	553 (75.1%)	233 (67.9%)	0.016	590 (77.5)	86 (74.1%)	0.50
Elixhauser Comorbidity Index*	2.0 (0.0-3.0)	2.0 (0.0-3.0)	0.18	3.0 (1.0-4.0)	2.5 (1.0-4.0)	0.40
Immunocompromised†	58 (7.9%)	27 (7.9%)	1.00	60 (7.9%)	12 (10.3%)	0.47
Obese (body-mass index >30 kg/m ²)‡	60 (8.2%)	32 (9.3%)	0.60	117 (15.4%)	27 (23.3%)	0.045
Baseline Sequential Organ Failure Assessment score§	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.0090	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.42

※

Invasive group A β -haemolytic streptococcal infection → 以下 **iGAS**感染症

Invasive non-group A/B-haemolytic streptococcal infection → 以下 **iNABS**感染症

クリンダマイシン投与群が若い

クリンダマイシン投与群で女性が多い
両群共, 白人が多い

クリンダマイシン投与群で肥満が多い

患者背景(Unmatched cohort)

Infection-related						
Proven invasive β -haemolytic streptococcal disease	398 (54.1%)	191 (55.7%)	0.67	430 (56.5%)	66 (56.9%)	1.00
Community-onset	707 (96.1%)	329 (95.9%)	1.00	704 (92.5%)	108 (93.1%)	0.97
Site	..	..	0.0020	..	..	0.27
Musculoskeletal, skin, or soft tissue	275 (37.4%)	141(41.1%)	..	225 (29.6%)	36 (31.0%)	..
Respiratory	82 (11.1%)	15 (4.4%)	..	130 (17.1%)	17 (14.7%)	..
Other deep-seated site¶	22 (3.0%)	11 (3.2%)	..	28 (3.7%)	5 (4.3%)	..
Primary bacteraemia	102 (13.9%)	36 (10.5%)	..	102 (13.4%)	8 (6.9%)	..
Secondary bacteraemia	255 (34.6%)	140 (40.8%)	..	276 (36.3%)	50 (43.1%)	..
Necrotising fasciitis	12 (1.6%)	41 (12.0%)	<0.0001	2 (0.3%)	5 (4.3%)	0.0006
Year	..	..	0.83	..	..	0.019
2000–04	77 (10.5%)	32 (9.3%)	..	64 (8.4%)	7 (6.0%)	..
2005–09	256 (34.8%)	123 (35.9%)	..	283 (37.2%)	59 (50.9%)	..
2010–15	403 (54.8%)	188 (54.8%)	..	414 (54.4%)	50 (43.1%)	..

両コホートにおいて
クリンダマイシン群で壊死性筋膜炎が多い

患者背景(Unmatched cohort)

Unmatched cohort						
	Invasive group A β -haemolytic streptococcal infection (n=1079)			Invasive non-group A/B β -haemolytic streptococcal infection (n=877)		
	No clindamycin treatment (n=736)	Clindamycin treatment (n=343)	p value	No clindamycin treatment (n=761)	Clindamycin treatment (n=116)	p value
(Continued from previous page)						
Treatment-related						
Intensive care unit stay	128 (17.4%)	95(27.7%)	0.0001	123 (16.2%)	26 (22.4%)	0.12
Intravenous immunoglobulin	7 (1%)	27 (8%)	<0.0001	1 (<1%)	2 (2%)	0.06
Vasopressor use	90 (12.2%)	83 (24.2%)	<0.0001	72 (9.5%)	11 (9.5%)	1.00
Debridement within 3 days of infection	137 (18.6%)	99 (29)	0.0002	103 (13.5%)	28 (24.1%)	0.0044
β -lactam antibiotic treatment**						
Penicillin	51 (6.9%)	83 (24.2%)	<0.0001	39 (5.1%)	9 (7.8%)	0.35
Ampicillin-sulbactam	111 (15.1%)	56 (16.3%)	0.66	86 (11.3%)	20 (17.2%)	0.23
Ampicillin	133 (18.1%)	69 (20.1%)	0.47	98 (12.9%)	30 (25.9%)	0.0004
Cefazolin	168 (22.8%)	66 (19.2%)	0.21	159 (20.9%)	21 (18.1%)	0.57
Piperacillin-tazobactam	221 (30.0%)	98 (28.6%)	0.67	257 (33.8%)	39 (33.6%)	1.00
Ceftriaxone	276 (37.5%)	140 (40.8%)	0.33	296 (39)	52 (44.8%)	0.27

**ICU入室はA群のクリンダマイシン投与例で多い
免疫グロブリン投与はA群のクリンダマイシン投与例で多い**

血管収縮薬の使用はA群のクリンダマイシン投与例で多い

早期デブリードマンは両コホート共、クリンダマイシン投与例で多い

**ペニシリン投与の割合は少ない
セフトリアキソン, ピペラシリン/タゾバクタムが3-4割ずつ**

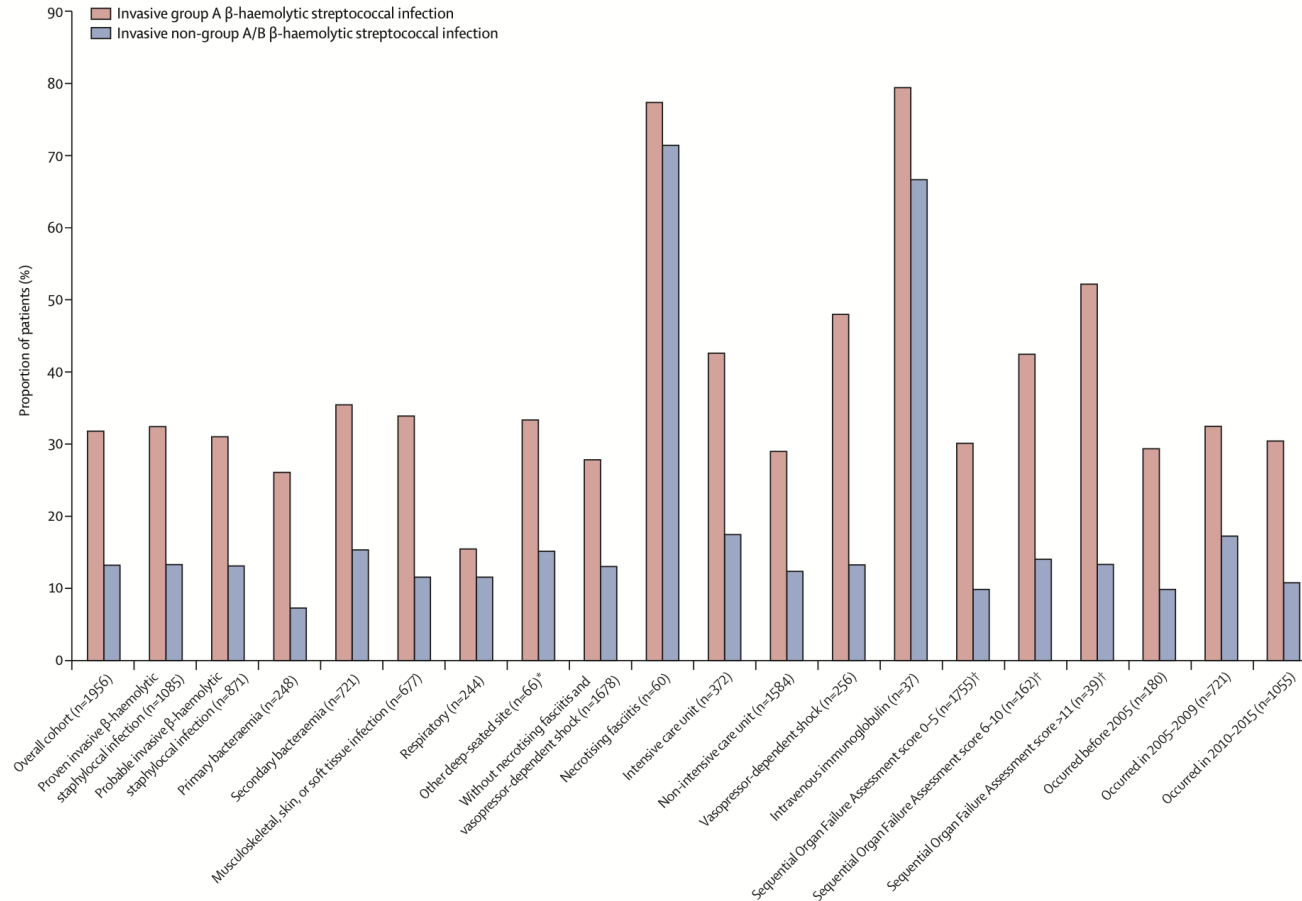
患者背景(Unmatched cohort)

Center-related						
Academic	486 (66.0%)	229 (66.8%)	0.87	508 (66.8%)	78 (67.2%)	1.00
Urban	612 (83.2%)	277 (80.8%)	0.38	613 (80.6%)	109 (94.0%)	0.0007
Geographic region	..	..	<0.001	..	..	0.80
Midwest	176 (23.9%)	49 (14.3%)	..	180 (23.7%)	32 (27.6%)	..
Northeast	244 (33.2%)	107 (31.2%)	..	262 (34.4%)	39 (31.2%)	..
South	212 (28.8%)	111 (32.4%)	..	200 (26.3%)	27 (23.3%)	..
West	104 (14.1%)	76 (22.2%)	..	119 (15.6%)	18 (15.5%)	..
Bed capacity	..	..	0.71	..	..	0.13
<200	178 (24.2%)	78 (22.7%)	..	169 (22.2%)	27 (23.3%)	..
200-500	414 (56.2%)	191 (55.7%)	..	433 (56.9%)	74 (63.8%)	..
>500	144 (19.6%)	74 (21.6%)	..	159 (20.9%)	15 (12.9%)	..

小規模の病院が2割強

いくつかの項目で患者背景に偏りがある

Figure 2



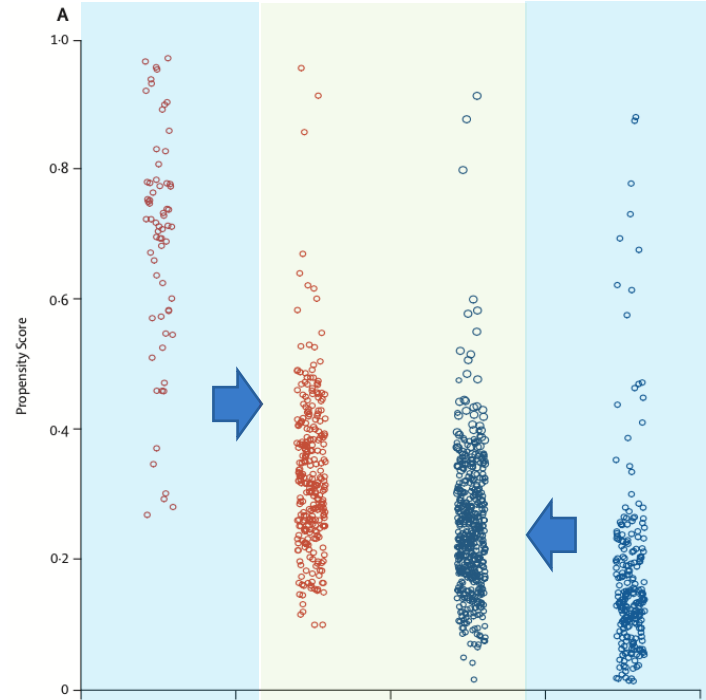
どのような患者にクリンダマイシンを投与したか？



壊死性筋膜炎や免疫グロブリンを投与した患者ではiGAS感染症, iNABS感染症ともにクリンダマイシンを投与されている傾向がある

そのほかの患者群iGASでは3割程度でクリンダマイシンが投与されているが, iNABSでは1割程度

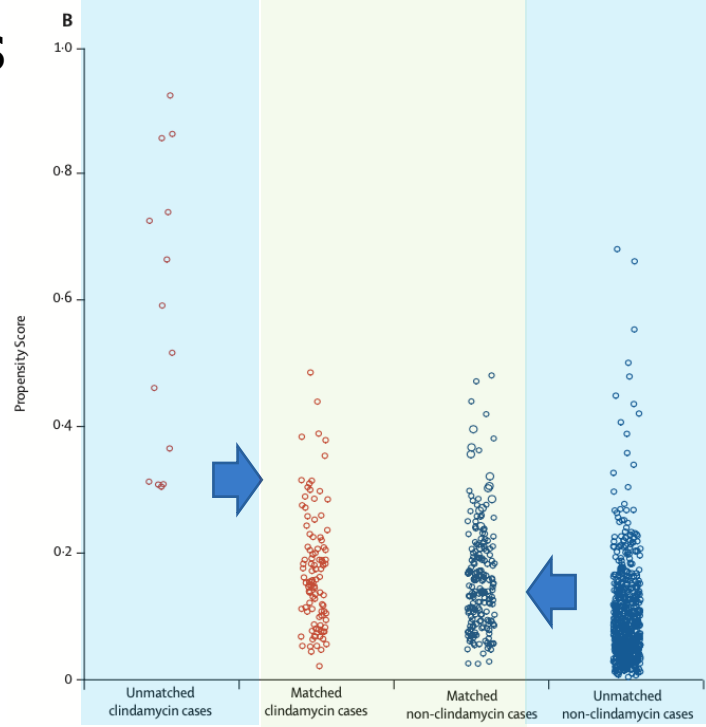
iGAS



プロペンシティスコアマッチング

Unmatched clindamycin ではプロペンシティスコア高値に寄っており, Unmatched non-clindamycin ではプロペンシティスコア低値に寄っている

iNABS



プロペンシティスコアマッチング(2:1)により, 概ね同じくらいのプロペンシティスコアとなっている

患者背景(Propensity-matched cohort)

	Unmatched cohort						Propensity-matched cohort					
	Invasive group A β -haemolytic streptococcal infection (n=1079)			Invasive non-group A/B β -haemolytic streptococcal infection (n=877)			Invasive group A β -haemolytic streptococcal infection (n=777)			Invasive non-group A/B β -haemolytic streptococcal infection (n=295)		
	No clindamycin treatment (n=736)	Clindamycin treatment (n=343)	p value	No clindamycin treatment (n=761)	Clindamycin treatment (n=116)	p value	No clindamycin treatment (n=500)	Clindamycin treatment (n=277)	p value	No clindamycin treatment (n=193)	Clindamycin treatment (n=102)	p value
Patient-related												
Age, years	51 (34-67)	46 (27-62)	0.0008	60 (46-74)	54 (42-68)	0.023	48 (30-63)	47 (26-64)	0.91	55 (41-67)	59 (43-69)	0.32
Sex												
Male	423 (57.5%)	200 (58.3%)	0.85	518 (68.1%)	65 (56.0%)	0.014	292 (58.4%)	160 (57.8%)	0.81	124 (64.2%)	60 (58.8%)	0.54
Female	313 (42.5%)	143 (42.7%)	0.85	243 (32.9%)	51 (44.0%)	0.014	208 (42.6%)	117 (42.2%)	0.81	69 (36.8%)	42 (41.2%)	0.54
White	553 (75.1%)	233 (67.9%)	0.016	590 (77.5)	86 (74.1%)	0.50	359 (71.8)	183 (66.1%)	0.31	150 (77.7%)	75 (73.5%)	0.37
Elixhauser Comorbidity Index*	2.0 (0.0-3.0)	2.0 (0.0-3.0)	0.18	3.0 (1.0-4.0)	2.5 (1.0-4.0)	0.40	2.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.50	2.0 (1.0-4.0)	3.0 (1.0-4.0)	0.55
Immunocompromised†	58 (7.9%)	27 (7.9%)	1.00	60 (7.9%)	12 (10.3%)	0.47	39 (7.8%)	22 (7.9%)	0.93	13 (6.7%)	7 (6.9%)	1.00
Obese (body-mass index >30 kg/m ²)‡	60 (8.2%)	32 (9.3%)	0.60	117 (15.4%)	27 (23.3%)	0.045	41 (8.2%)	24 (8.7%)	0.89	45 (23.3%)	25 (24.5%)	0.96
Baseline Sequential Organ Failure Assessment score§	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.0090	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.42	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.29	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.89

患者背景(Propensity-matched cohort)

Proven invasive β -haemolytic streptococcal disease	398 (54.1%)	191 (55.7%)	0.67	430 (56.5%)	66 (56.9%)	1.00	282 (56.4%)	153 (55.2%)	1.00	106 (54.9%)	57 (55.9%)	1.00
Community-onset	707 (96.1%)	329 (95.9%)	1.00	704 (92.5%)	108 (93.1%)	0.97	483 (96.6%)	267 (96.4%)	0.84	180 (93.3%)	96 (94.1%)	0.87
Site	..	..	0.0020	..	..	0.27	..	..	0.69	..	..	0.69
Musculoskeletal, skin, or soft tissue	275 (37.4%)	141(41.1%)	..	225 (29.6%)	36 (31.0%)	..	202 (40.4%)	115 (41.5%)	..	60 (31.1%)	32 (31.4%)	..
Respiratory	82 (11.1%)	15 (4.4%)	..	130 (17.1%)	17 (14.7%)	..	24 (4.8%)	12 (4.3%)	..	33 (17.1%)	15 (14.7%)	..
Other deep-seated site¶	22 (3.0%)	11 (3.2%)	..	28 (3.7%)	5 (4.3%)	..	17 (3.4%)	9 (3.2%)	..	9 (4.7%)	5 (4.9%)	..
Primary bacteraemia	102 (13.9%)	36 (10.5%)	..	102 (13.4%)	8 (6.9%)	..	68 (13.6%)	32 (11.6%)	..	20 (10.4%)	7 (6.9%)	..
Secondary bacteraemia	255 (34.6%)	140 (40.8%)	..	276 (36.3%)	50 (43.1%)	..	189 (37.8%)	109 (39.4%)	..	71 (36.8%)	43 (42.2%)	..
Necrotising fasciitis	12 (1.6%)	41 (12.0%)	<0.0001	2 (0.3%)	5 (4.3%)	0.0006	5 (1.0%)	5 (1.8%)	1.00	0	0	NA
Year	..	..	0.83	..	..	0.019	..	..	0.31	..	..	0.91
2000–04	77 (10.5%)	32 (9.3%)	..	64 (8.4%)	7 (6.0%)	..	48 (9.6%)	28 (10.1%)	..	10 (5.2%)	17 (6.9%)	..
2005–09	256 (34.8%)	123 (35.9%)	..	283 (37.2%)	59 (50.9%)	..	173 (34.6%)	104 (37.5%)	..	89 (46.1%)	48 (47.1%)	..
2010–15	403 (54.8%)	188 (54.8%)	..	414 (54.4%)	50 (43.1%)	..	279 (55.8%)	145 (52.3%)	..	94 (48.7%)	47 (46.1%)	..

患者背景(Propensity-matched cohort)



Intensive care unit stay	128 (17.4%)	95(27.7%)	0.0001	123 (16.2%)	26 (22.4%)	0.12	90 (18.0%)	55 (19.9%)	1.00	36 (18.7%)	19 (18.6%)	1.00
Intravenous immunoglobulin	7 (1%)	27 (8%)	<0.0001	1 (<1%)	2 (2%)	0.06	4 (1%)	4 (1%)	0.63	0	0	NA
Vasopressor use	90 (12.2%)	83 (24.2%)	<0.0001	72 (9.5%)	11 (9.5%)	1.00	57 (11.4%)	37 (13.4%)	1.00	14 (7.3%)	7 (6.9%)	1.00
Debridement within 3 days of infection	137 (18.6%)	99 (29)	0.0002	103 (13.5%)	28 (24.1%)	0.0044	106 (21.2%)	70 (25.3%)	0.33	38 (19.7%)	20 (19.6%)	1.00
β -lactam antibiotic treatment**												
Penicillin	51 (6.9%)	83 (24.2%)	<0.0001	39 (5.1%)	9 (7.8%)	0.35	38 (7.6%)	55 (19.9%)	<0.0001	9 (4.7%)	8 (7.8%)	0.39
Ampicillin-sulbactam	111 (15.1%)	56 (16.3%)	0.66	86 (11.3%)	20 (17.2%)	0.23	85 (17.0%)	44 (15.9%)	0.76	24 (12.4%)	18 (17.6%)	0.30
Ampicillin	133 (18.1%)	69 (20.1%)	0.47	98 (12.9%)	30 (25.9%)	0.0004	102 (20.4%)	56 (20.2%)	1.00	28 (14.5%)	26 (25.5%)	0.03
Cefazolin	168 (22.8%)	66 (19.2%)	0.21	159 (20.9%)	21 (18.1%)	0.57	123 (24.6%)	60 (21.7%)	0.40	43 (22.3%)	26 (25.5%)	0.56
Piperacillin-tazobactam	221 (30.0%)	98 (28.6%)	0.67	257 (33.8%)	39 (33.6%)	1.00	145 (29.0%)	69 (24.9%)	0.26	68 (35.2%)	32 (31.4%)	0.59
Ceftriaxone	276 (37.5%)	140 (40.8%)	0.33	296 (39)	52 (44.8%)	0.27	179 (35.8%)	110 (39.7%)	0.32	67 (34.7%)	46 (45.1%)	0.11

患者背景(Propensity-matched cohort)

Academic	486 (66.0%)	229 (66.8%)	0.87	508 (66.8%)	78 (67.2%)	1.00	335 (67.0%)	182 (65.7%)	0.76	132 (68.4%)	68 (67%)	0.69
Urban	612 (83.2%)	277 (80.8%)	0.38	613 (80.6%)	109 (94.0%)	0.0007	420 (84.0%)	230 (83.0%)	0.84	181 (93.8%)	95 (93.1%)	0.72
Geographic region	..	..	<0.001	..	..	0.80	..	..	0.99	..	..	0.59
Midwest	176 (23.9%)	49 (14.3%)	..	180 (23.7%)	32 (27.6%)	..	81 (16.2%)	42 (15.2%)	..	44 (22.8%)	28 (27.5%)	..
Northeast	244 (33.2%)	107 (31.2%)	..	262 (34.4%)	39 (31.2%)	..	173 (34.6%)	88 (31.8%)	..	68 (35.2%)	33 (32.4%)	..
South	212 (28.8%)	111 (32.4%)	..	200 (26.3%)	27 (23.3%)	..	153 (30.6%)	90 (32.5%)	..	50 (25.9%)	25 (25)	..
West	104 (14.1%)	76 (22.2%)	..	119 (15.6%)	18 (15.5%)	..	93 (18.6%)	57 (20.6%)	..	31 (16.1%)	16 (15.7%)	..
Bed capacity	..	..	0.71	..	..	0.13	..	..	1.00	..	..	0.89
<200	178 (24.2%)	78 (22.7%)	..	169 (22.2%)	27 (23.3%)	..	114 (22.8%)	64 (23.1%)	..	44 (22.8%)	23 (22.5%)	..
200-500	414 (56.2%)	191 (55.7%)	..	433 (56.9%)	74 (63.8%)	..	281 (56.2%)	156 (56.3%)	..	124 (64.2%)	65 (63.7%)	..
>500	144 (19.6%)	74 (21.6%)	..	159 (20.9%)	15 (12.9%)	..	105 (21.0%)	57 (20.6%)	..	25 (13.0%)	14 (13.7%)	..

プロペンシティマッチを行うことで、
患者背景の偏りは概ねなくなっている

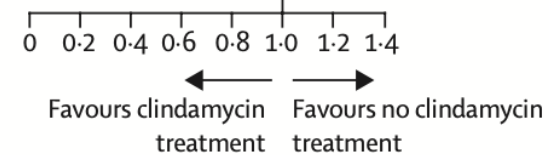
Table2: 主要評価項目/Subgroup解析

iGAS	Clindamycin treatment		No clindamycin treatment		p value		OR (95% CI)
	Patients	Mortality (%)	Patients	Mortality (%)			
Primary analysis							
Unmatched, unadjusted	343	28 (8.2%)	736	74 (10.1%)	0.32		0.80 (0.50-1.24)
Unmatched, adjusted*					0.0031		0.44 (0.25-0.75)
Propensity-matched (1:2), unadjusted	277	18 (6.5%)	500	55 (11.0%)	0.042		0.56 (0.32-0.96)
Propensity-matched (1:2), adjusted*					0.011		0.44 (0.23-0.81)
Subgroup analysis†							
Early clindamycin treatment	97	6 (6.2%)	500	55 (11.0%)	0.16		0.53 (0.22-1.28)
Proven invasive β-haemolytic streptococcal infection	153	18 (11.8%)	282	51 (18.1%)	0.087		0.60 (0.33-1.06)
Probable invasive β-haemolytic streptococcal infection	124	0	218	4 (1.8%)	1.00		NA‡
Intensive care unit patients	55	13 (23.6%)	90	32 (35.6%)	0.13		0.56 (0.26-1.18)
Vasopressor-dependent shock	37	12 (32.4%)	57	28 (49.1%)	0.11		0.48 (0.21-1.16)
Without vasopressor-dependent shock or necrotising fasciitis	239	6 (2.6%)	442	27 (6.1%)	0.043		0.40 (0.15-0.91)
Clindamycin treatment for >1 days	226	12 (5.3%)	500	55 (11.0%)	0.016		0.45 (0.23-0.87)
Clindamycin treatment for >2 days	183	10 (5.5%)	500	55 (11.0%)	0.032		0.47 (0.23-0.94)
Clindamycin treatment for >3 days	122	9 (6.9%)	500	55 (11.0%)	0.17		0.58 (0.29-1.24)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4

← Favours clindamycin treatment Favours no clindamycin treatment →

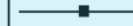
プロペンシティマッチ adjusted では有意差を持って
クリンダマイシン有利

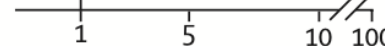


OR

- プロペンシティマッチ adjusted では**有意差を持ってクリンダマイシン有利**
- Subgroup 解析でも軒並み**点推定はクリンダマイシンに有利な傾向**
- 血管収縮薬を要するショック では**有意差なし**だが, むしろ**ショックなしor壊死性筋膜炎なし** では**有意差あり**という結果
- クリンダマイシン3日以上投与では有意差なしだが, **1-2日以上では有意差あり**

Table2: 主要評価項目/Subgroup解析

iNABS	Clindamycin treatment		No clindamycin treatment		p value		OR (95% CI)
	Patients	Mortality (%)	Patients	Mortality (%)			
Primary analysis							
Unmatched, unadjusted	116	12 (10%)	761	37 (5%)	0.019		2.26 (1.10-4.35)
Unmatched, adjusted*					0.0090		2.73 (1.24-5.67)
Propensity-matched (1:2), unadjusted	102	10 (10%)	193	9 (5%)	0.094		2.22 (0.87-5.78)
Propensity-matched (1:2), adjusted*					0.067		2.60 (0.94-7.52)
Subgroup analysis†							
Early clindamycin treatment	39	6 (15%)	193	9 (5%)	0.019		3.72 (1.23-11.14)
Proven invasive β-haemolytic streptococcal infection	57	5 (9%)	106	6 (6%)	0.45		1.60 (0.44-5.56)
Probable invasive β-haemolytic streptococcal infection	45	5 (11%)	87	3 (4%)	0.097		3.50 (0.82-17.75)
Intensive care unit patients	19	5 (26%)	36	4 (11%)	0.16		2.86 (0.66-13.14)
Vasopressor-dependent shock	7	5 (71%)	14	3 (21%)	0.037		9.17 (1.29-93.76)
Without vasopressor-dependent shock or necrotising fasciitis	95	5 (5%)	177	6 (3%)	0.45		1.60 (0.15-5.46)
Clindamycin treatment for >1 days	85	9 (1%)	193	9 (5%)	0.072		2.42 (0.93-6.33)
Clindamycin treatment for >2 days	69	6 (9%)	193	9 (5%)	0.22		1.95 (0.67-5.69)
Clindamycin treatment for >3 days	47	2 (4%)	193	9 (5%)	0.90		0.91 (0.19-4.35)



1 5 10 100

← Favours clindamycin treatment Favours no clindamycin treatment →

OR

プロペンシティマッチ adjusted では有意差なしだが

と推定は **クリンダマイシン** にも有利な傾向

- プロペンシティマッチ adjusted では有意差なしだが点推定はクリンダマイシンなしに有利な傾向
- Subgroup 解析でも軒並み点推定はクリンダマイシンなしに有利な傾向
- 培養採取前後1日以内の早期クリンダマイシン投与と血管収縮薬を要するショック では有意差を持ってクリンダマイシンなし有利

ディスカッション

- クリンダマイシンの併用は, iGASで血管収縮薬を要するショック, 壊死性筋膜炎がなくても生存率の改善効果があるかもしれない.
- 一方で, iNABSでは血管収縮薬を要するショックでは生存率を悪化させる可能性がある.
- iNABSとiGASのクリンダマイシン耐性の差(16.2 vs 11.4%)が影響している可能性がある. しかし, クリンダマイシンの感受性はルーチンでは施行していない.
- iNABSでのβラクタム薬とクリンダマイシンのアンタゴニズムがある可能性がある.
→ アンタゴニズムに関しては, さらなる研究が必要
- 治療初期で菌種が不明の段階では, iGASの方がiNABSより頻度・死亡率が高い為, 早期にクリンダマイシンの併用開始することは妥当と思われる.
- iNABSで適応がない(壊死性筋膜炎, Toxic Shock症候群らしくない)場合にはクリンダマイシンの投与は避けるべきである.

限界(Limitation)

- プロペンシティスコアマッチングで交絡を最小限にしているが、それでも測定されていない既知及び未知の交絡が残っている可能性がある。
- クリンダマイシン 耐性のデータが完全ではない。
- プロペンシティマッチcohortに壊死性筋膜炎の症例が少ない。
- B群溶血性連鎖球菌はサンプル数が少なかった為除外されている。
- クリンダマイシン による副作用や*Clostridioides Difficile* 関連腸炎の発生についてはデータ収集できていない → 将来の研究で評価が必要

筆者の意見

- 重症例だけでなく、非重症患者においても生存率改善効果があるかもしれない、従来よりも幅広い患者でクリンダマイシンを併用しても良いのかもしれない
- iNABS感染症が確定した患者においては、明らかに適応がない(壊死性筋膜炎やToxic Shock 症候群を疑うものがない)場合にはクリンダマイシン併用は避けるべきである

筆者の結論

- iGAS感染症において、 β ラクタム薬にクリンダマイシンを併用することは、クリンダマイシンを併用しない場合と比較して、死亡率を改善させた。
- iNABS感染症においては、クリンダマイシン併用による生存率改善の効果は示されなかった。

展望

- iNABS感染症におけるクリンダマイシン使用の有害性やそのメカニズムを解明するため, さらなるトランスレーショナルリサーチの必要性がある.

論文についての批判的吟味

研究デザインについて

- Uncommon な疾患で, RCTは難しい. これまでの後ろ向き研究では内的妥当性が低く, サンプル数も少なかった.
- 本研究は, 交絡因子を調整したサンプル数の多いコホート研究であり, 研究デザインとしては適切である.
- B群溶血性連鎖球菌はサンプル数が少ないため除外されているが, 除外理由としては妥当ではなく, 含めるべきだった.

内的妥当性

3つの大きなbias

1. 選択バイアス
2. 情報バイアス
3. 交絡因子

について検討する

選択バイアス

- Inclusion criteria
 - 入院患者
 - 年齢制限なし
 - いずれかの培養(直腸, 鼻腔のスワブを除く)で β 溶血性連鎖球菌が陽性
 - 培養採取して3日以内に β ラクタム系抗菌薬を1回以上投与
- Exclusion criteria
 - 多菌種発育
 - クリンダマイシン 耐性
 - リネゾリド投与
 - missing data



**Inclusion criteria/ Exclusion criteria には
意図は入り込む要素はない**

選択バイアス

1882 excluded†
1455 had non-invasive monomicrobial
β-haemolytic streptococci infections
135 were given linezolid‡
55 with invasive monomicrobial
β-haemolytic streptococci infections
98 were treated with clindamycin
>3 days either side of culture sampling
115 had isolates resistant to clindamycin
45 had more than one encounter
384 had missing data

- 55人のmonomicrobial β溶血性連鎖球菌感染症が除外されている



**除外理由がはっきりしない
意図が入り込む可能性がある**

- B群溶血性連鎖球菌感染症は除外されているが、サンプル数が少ないという理由のみで除外されており妥当な理由ではない。Figure 1にも除外のタイミングが記載されていない。

※ プロペンシティスコアマッチングも狭義の選択バイアスには含まれないと思われるが、プロペンシティスコアマッチングではプロペンシティスコアが極端にスコアが高い/低い患者は除外されることになり、プロペンシティマッチコホートには含まれていない。

情報バイアス

- Exposure, Comparison, Outcomeは主観は入り込む余地はない
- 主要評価項目は死亡というハードアウトカムで, ICD-9を利用し電子カルテからデータ収集したので, 情報を採取する際に誤分類 (misclassification)は起こりにくい

交絡因子

- Toxic Shock 症候群は交絡因子となり得るが, tableに含まれていない
 - プロペンシティスコアマッチングで測定された交絡因子を調整している
 - プロペンシティスコアマッチングでも調整できていない交絡がある可能性を考慮してより, 多変量解析も併用されている
- ➡ tableのプロペンシティマッチcohortを見ると, 調整の結果, 背景の大きな差はあまりないことがわかる

測定されなかった交絡因子や未知の交絡因子が存在する可能性は残るものの, 可能な限り最小限に出来ていると思われる.

結果の解釈

- iGAS感染症 $NNT = 1/ARR = 1/(0.11 - 0.065) = 22.22 \dots$

**NNT 22 = 22人治療したら1人の死亡を回避できる
→ 効果としては大きい**

- iNABS感染症では統計学的有意差なし

外的妥当性

- B群溶血性連鎖球菌は除外されており, 適応できない.
- プロペンシティマッチcohortに壊死性筋膜炎が少なく, 壊死性筋膜炎の場合には適応しにくい.
- クリンダマイシンの副作用としては, *Clostridioides difficile* 関連腸炎が気になるが, 日本の方が強毒株が少ないので, 使用しやすい.
- アメリカ合衆国の研究である為, クリンダマイシンの耐性率は異なるかもしれない.
- 当院では溶血性連鎖球菌に対してはペニシリンGを使用することが多い. 本研究ではペニシリンの割合が少ないが影響は少ないと思われる.
- 年齢は若めのため, 高齢者では外的妥当性が低くなる.
- 感染症であるため, 人種差の影響はあまりないと思われる.

コホート研究としては比較的内的妥当性が高く, 良い研究だが, 未知の交絡等の問題が残る為, 今後の前向きなRCTが待たれる

私の結論

- 観察研究ではあるが、内的妥当性は比較的高く、研究結果は参考にしても良さそう
- iGAS感染症ではクリンダマイシン併用による入院死亡率改善の可能性があり、特にショックや壊死性筋膜炎がないサブグループでも有効性が示唆され、使用を検討しても良いかもしれない
- iNABS感染症では、統計学的優位差はぎりぎり出なかったものの、クリンダマイシン併用による入院死亡率増悪の可能性があり、起因菌が明らかな非A/B溶血性連鎖球菌と判明した場合には使用を避けた方が良いかもしれない
- 未測定または未知の交絡因子の可能性は残されているため、最終的な結論はRCTが待たれる

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化(PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

症例への適応

血液培養からG群溶血性連鎖球菌が発育しており, inclusion criteriaに該当する. exclusion criteriaに該当する項目もない.



血管収縮薬を要するショック状態でもあり, 死亡率を上昇させる可能性があると考え, クリンダマイシンの併用を中止とした.
その後, 状態は安定し, 静注抗菌薬治療を完遂して退院となった.

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化(PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP1 PICOを用いて疑問を形式化した

STEP2 EBM resourcesのピラミッドに沿って適切に情報収集した

STEP3 形式通りに批判的吟味を行った

STEP4 外的妥当性があり, クリンダマイシンが有害となる
可能性を考え併用中止とした

まとめ

- iGASに対してはクリンダマイシンを併用することで死亡率の改善効果がある可能性が示唆された。非重症の場合にも使用による死亡率改善効果がある可能性がある。
- 一方で, iNABSに対しては有意差はないものの死亡率を上昇させる可能性がある。
- コホート研究としては比較的内的妥当性が高く, 良い研究だが, 未知の交絡等の問題が残る為, 今後の前向きなRCTが待たれる。