

Surviving Sepsis Campaign



I M P R E S S

INTERNATIONAL **M**ULTICENTRE **P**REVALENCE **S**TUDY ON **S**EPSIS

**An International Single Day Point Prevalence Study For Severe
Sepsis And / Or Septic Shock.**

Project Protocol

目次

1. 組織と運営	3
1.1. 主研究者	3
1.2. 推進委員会	3
1.3. 各国、地域のコーディネーター	3
2. はじめに.....	4
2.1. The Surviving Sepsis Campaign (SCC)	4
2.2. 研究目的	6
2.3. 論理的根拠	6
3. 方法.....	6
3.1. 対象患者	6
3.2. 除外患者	7
3.3. 施設	7
3.4. 倫理/倫理委員会への申請.....	7
3.5. データ収集と照合作業.....	7
3.6. データ編成.....	8
3.7. 統計学的解析	8
3.8. サンプル数分析	8
3.9. 研究スケジュール	9
3.10. 組織.....	9
3.11. 国 (National) /施設 (Local) のコーディネーター	9
3.12. 施設コーディネーター	10
3.13. データ管理および所有権	10
3.14. 雑誌掲載計画	10
3.15. 成果.....	10
4. 参考文献.....	11

1. 組織と運営

1.1. 主研究者

Andrew Rhodes & Mitchell Levy

1.2. 推進委員会

Richard Beale

Jean Daniel Chiche

Daniel De Backer

Laura Evans

Chris Farmer

Ricardo Ferrer

Mitchell Levy

Andrew Rhodes

Carol Thompson

1.3. 各国、地域のコーディネーター

2. はじめに

2.1. The Surviving Sepsis Campaign (SCC)

Surviving Sepsis Campaign (SCC) は 10 年目となり *International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* は第 3 版となった。これを機に、世界で行われている治療成績が SCC に参加することで進歩したのか検討したい。多くの努力にも関わらず、敗血症はいまだに蔓延し、死亡率も高く、急性期を乗り切った後も長期にわたり患者への影響が続いている(1-2)。SCC に賛同している病院では、敗血症バンドルが院内死亡率を下げているが、SCC に参加している施設はいまだに少ない。我々は敗血症バンドルを適応できない環境下にある患者がいることも理解している。より多くの命を救うためには新たな一歩を踏み出さなければならない。

SCC の初期目標は重症敗血症および敗血症性ショック患者の致死率を 25% 軽減することであった。この目標達成のために含まれていたのは：

- 適切な治療のため、科学的根拠に基づいたガイドラインを作成する
- 診断の精度を高める
- 医療従事者への教育
- 適切な治療を普及させる
- 敗血症に対する認識を高める

キャンペーンは 3 つの段階で進んだ:

第 I 期: キャンペーン導入--2002 年に発表した目標に基づき、発生率や有病率に対する意識を高めるように努めた。医師は敗血症の兆候に敏感であるが、患者や患者家族の意識を高める必要性について検討した(3)。

第 II 期: ガイドライン掲載--2003 年 6 月に 11 の国際学会の代表者が集まり、科学的根拠に基づいた重症敗血症、敗血症性ショック患者管理のためのガイドラインを作成した。これを掲載するとともに(4)、SCC は敗血症に関する知識や適切な治療法を広める行動を始めた。26 の専門学会が 2008 年に掲載されたガイドラインを支援している(5)。第 3 版には 30 の組織が参加し、敗血症治療に関する新たな科学的根拠を反映させ、2013 年 2 月号の *Critical Care Medicine* と *Intensive Care Medicine* に掲載されている(6)。SCC のガイドラインは敗血症治療の

標準となり、国際的に各施設のプロトコルや普段から遵守すべきものとして取り入れられている。

第Ⅲ期: ガイドライン実行、データ収集、行動変化-- Institute for Healthcare Improvement と提携することで質の改善を行い、ガイドラインの鍵となる部分から **SCC Care Bundles** を作成した。それに続きウェブ上のデータ収集ツール普及、オンラインでの検討会、マニュアル作成、ニュースレター、教育のための会議を何度も開催し、世界中の地域病院、市中病院のネットワークで症例の登録と診療の改善ができるようになった。

重要な結果

5年にわたる 186 施設、25,000 人の患者データ解析から、SCC に参加している施設では治療が改善し致死率が直線的に改善していることが確かめられた(7,8)。敗血症の標準的治療を続けることで治療成績が改善するという事実にも関わらず、敗血症患者の治療方法は施設間で大きく異なっている(9)。論文のデータから、敗血症を早期に発見し早期に治療を始めると生存率が改善するが、これらが遅れると予後が悪化することは明らかである(10)。このように画一的でない治療法を再調査することは、敗血症による致死率を改善する方法を見つけるために重要な機会である。特に一般病棟で敗血症になる患者を早期にみつけ、時を移さず科学的根拠に基づいた治療をすることでさらに多くの命を救うことができる。

未来に向かって必要なこと

これらの成功にも関わらず、世界中の施設や患者へのキャンペーンはあまり浸透していない。世界中で行われている治療改善への努力を知るには、重症敗血症患者がどのように治療され、各々の地域で SCC バンドルがどのように利用され、それが予後にどう関係しているかを知る必要がある。臨床現場におけるギャップを確認するために実際の治療を詳しく評価することは治療改善のための非常に重要な歩みである。本研究はこれに取り組むために計画した。

2.2. 研究目的

1. 世界中の集中治療室で治療する敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックの発生率を知ること、敗血症による世界的な負担を推定する。
2. 市中病院と大学病院で SCC の敗血症ガイドライン遵守率を測定し、臨床現場での敗血症治療の差を評価する。
3. 敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックの予後への影響を評価する
4. 国際的な臨床研究を行う際に、患者予後に関し有意差を出すために必要な患者数を推定する。

2.3. 論理的根拠

かつて収集した敗血症、敗血症性ショックのデータは古い(11,12)、さらに SCC の活動により近年は治療も向上しているためデータを更新する必要がある。敗血症治療の格差を知ることが治療向上のための先駆けとなる。

3. 方法

前方視的、観察研究。重症敗血症または敗血症性ショックにより集中治療室で治療を受けた患者数と科学的根拠に基づいた治療の遵守を調べる。これらのデータより治療成績を向上させるプロジェクトである。

3.1. 対象患者

研究日（午前 0 時から 24 時まで）に救急または集中治療室に入室した重症敗血症または敗血症性ショックの患者で以下の条件をすべて満たした患者が対象となる。

1. 救急または集中治療室に転送または入室した患者
2. 臨床的に感染症が強く疑われる
3. 以下に定義する敗血症であること
 - a. 全身炎症性反応症候群（SIRS）の基準2つ以上を満たす感染症

4. 急性の臓器不全および/またはショック

3.2. 除外患者

以下の患者は除外:

1. 18 歳未満
2. 研究期間前から敗血症を発症していた患者
3. 同じ研究期間に他の研究対象となったことがある患者

3.3. 施設

この国際的治療成績向上に向けたプロジェクトはできるだけ多くの施設参加を目指す。この研究ではコーディネーターのネットワークが重要な役割を担う。各国の施設参加を促す役割を果たし、研究実施のために必要な手続きを確かめ、地域での連絡を調整する。

3.4. 倫理/倫理委員会への申請

全ての国、施設で倫理委員会への申請が必要であるとは限らないが、それが必要な施設では倫理委員会の許可なしでは患者データを登録してはいけない。倫理委員会への申請は各施設の基準に基づいて、各施設の責任の基に行う。この治療改善戦略は事実上、大スケールの臨床監査である。

3.5. データ収集と照合作業

集中治療室または救急部で収集する。全ての患者は 1 回だけの登録となる（もし、救急部から集中治療室に入室した場合には登録フォーム（CRF）は 1 人分だけ記入する）。

各施設の研究者は個人が特定されない患者固有の関連データをオンラインで電子登録フォーム（eCRF）に入力する。

個人が特定されるようなデータはいかなるものもドイツにあるサーバー上には登録しない。データは統合された形でのみ掲載される。

データ収集は各施設で患者登録用紙（case record forms ; CRFs）または直接オンラインで電子登録フォーム（eCRF）に入力する。eCRF の登録では、各患者に固有の研究用 ID が割り振られ

る。各施設は 30 日の追跡調査期間中、患者と患者の研究用 ID を連結できるようにデータを保存する。この患者と研究用 ID の連結データは各施設で保管し、オンライン上でのやり取りは禁止する。また、研究終了後は速やかに破棄する。データ入力システムはユーザー名とパスワードで保護する。ユーザー名とパスワードは各施設の研究者に参加登録の過程で配信する。参加施設とコーディネーター施設間の電子データ移送は全てユーザー名とパスワードで保護する。各施設は研究計画書、各研究者の研究参加記録書、倫理審査承認書類などを適切に保管する。

個人情報を除いたデータはサーバーに SSL、HTTPS で暗号化して送られる。この治療改善プロジェクトに固有の SSL サーバ証明書を用いる予定である。個人特定に関するデータはいかなるものも伝送しない。登録過程でシステムは研究者名、姓、研究看護師の登録を要求し、これらのデータでシステムは HASH 値を作成する。ドイツにあるシステムサーバーが 1 例 1 例の HASH 値の対応を確認する。

3.6. データ編成

現実的なデータ編成は研究成功の基本である。データ収集の負荷が大きすぎて、参加施設や研究者のやる気をそぎたくないが、鍵となるデータ項目は確定した。データ収集の信頼度は K-統計または級内相関係数を用いて調べる。

3.7. 統計学的解析

全てのデータは普段の治療の一部から収集する。カテゴリ変数は割合で記載し χ^2 またはフィッシャーの正確確率検定を用いて比較する。連続変数は正規分布の場合は平均と標準偏差、非正規分布の場合はメディアンと四分位範囲で記載する。連続変数は一元配置分散分析法または Mann-Whitney 試験で比較する。ロジステック回帰モデルにより予測因子と転帰の独立した関連を評価する。有意差は $p < 0.05$ とする。研究終了の時点で一度だけの解析とする。

3.8. サンプル数分析

この前方向視的研究では 24 時間の研究期間にできるだけ多くの患者を登録する。

3.9. 研究スケジュール

研究の主なスケジュールは以下の通りである。

- 2013年6月6日: 推進委員会発足
- 2013年6月6日: 研究計画の締結 (ESICMとSCCM)
- 2013年7月15日: プロトコール完成
- 2013年7月15日: 患者データ収集フォーマット (CRF) 仕上げ
- 2013年7月15日: 電子データ収集フォーマット (eCRF) 作成開始
- 2013年8月: 参加施設募集開始
- 2013年11月7日: 研究日

3.10. 組織

この研究は、SCCを代表して推進委員会 (TSC) により進めていく。TSCが研究完遂に責任を持つ。このチームの責務には全ての研究に関する職務の統括、関連組織との連携 (出資者、推進委員会委員、各国や地域のコーディネーター等を含む)、データ照合と管理である。TSCは科学的調査と研究の一貫性に対し責任を有する。TSCは必要に応じ、研究管理チームとコーディネーターとの連絡を請け負う。

3.11. 国 (National) /施設 (Local) のコーディネーター

国/施設のコーディネーターはTSCにより任命され各地域の研究を推進する:

- 参加施設で各地域のコーディネーターを決定する
- 必要ならプロジェクトの資料を翻訳する
- プロトコール、eCRFやその他の材料の配布を確認する
- 各施設、各地域で規定の承認を得ているか、規定に沿っているかを調査開始前に確認する
- 参加施設との連絡を良くする
- 規定の書類がTSCに送られているかを確認する

3.12. 施設コーディネーター

施設コーディネーターは各参加施設において以下のことに責任を持つ:

- 施設におけるプロジェクト推進にリーダーシップを発揮する
- 各施設において、研究を実施する上で関連する規定の承認が得られていることを確認する
- データ収集前に関係スタッフに十分な教育を行う
- 毎日のデータ収集を管理し問題点を解決する
- データ収集の完全性と正確性を保証する
- 締切に間に合うように eCRFs が完成されるようにする
- 国のコーディネーターと連携する

3.13. データ管理および所有権

TSC を代表して ESICM がデータを管理する。TSC がデータの内容と完全性に責任を持つ。

TSC は集めたデータを科学的または他の目的に用いる権利を有する。要約したデータだけを公開する。

3.14. 雑誌掲載計画

データは適宜提示、配信する。TSC は科学的報告の原稿を書く委員を指名する。全ての参加施設の責任者は主コーディネーターとして論文のオーサーシップを有し、PubMed に掲載される。

3.15. 成果

主たる成果は general journal または specialty journal への科学的報告および国内・国際学会での発表抄録である。

4. 参考文献

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303–1310
2. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al: Long-term cognitive impairment and disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304:1787-1794
3. Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, et al: An international survey: Public awareness and perception of sepsis *Crit Care Med*. 2009 Jan;37:167-70
4. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32:858–873 and *Intensive Care Med* 2004; 30:536–555
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008; 36:296–327. Erratum in: *Crit Care Med*. 2008; 36:1394–1396 and *Intensive Care Med*. 2008; 34:17–60
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41: xxx-xxx and *Intensive Care Med* 2013; 39: xxx-xxx
7. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374
8. Levy MM, Author 2, Author 3, et al: Title of paper. 2013; in preparation.
9. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al: Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Inf Dis* 2012; 12:919-924
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
11. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344-53.
12. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323-9.