

# 日本版敗血症診療ガイドライン 2016

## The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG2016)

西田 修<sup>1</sup>, 小倉裕司<sup>2</sup>, 井上茂亮<sup>3</sup>, 射場敏明<sup>4</sup>, 今泉 均<sup>5</sup>, 江木盛時<sup>6</sup>, 垣花泰之<sup>7</sup>, 久志本成樹<sup>8</sup>, 小谷穰治<sup>9</sup>, 貞広智仁<sup>10</sup>, 志馬伸朗<sup>11</sup>, 中川 聡<sup>12</sup>, 中田孝明<sup>13</sup>, 布宮伸<sup>14</sup>, 林 淑朗<sup>15</sup>, 藤島清太郎<sup>16</sup>, 升田好樹<sup>17</sup>, 松嶋麻子<sup>18</sup>, 松田直之<sup>19</sup>, 織田成人<sup>13</sup>, 田中 裕<sup>4</sup>, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会<sup>20, 21</sup>

**要約**：2012年に日本集中治療医学会が発表した日本版敗血症診療ガイドラインの改訂に際し、日本集中治療医学会と日本救急医学会合同の特別委員会が組織された。単なる改訂版の位置づけではなく、一般臨床家にも理解しやすく、かつ質の高いガイドラインとすることで、広い普及を目指した。いくつかの注目すべき領域と小児領域を新たに追加し、計19領域、89に及ぶ臨床課題〔クリニカルクエスチョン (clinical question, CQ)〕を網羅した。大規模ガイドラインであることや、この領域における本邦の実情を鑑みて組織編成を行い、中立的な立場で横断的に活躍するアカデミックガイドライン推進班を組織した。質の担保と作業過程の透明化を図るための様々な工夫を行い、パブリックコメントの募集は計3回行った。さらに、将来への橋渡しとなることを企図して、多くの若手医師をメンバーに登用した。当初の狙い通り、学会や施設の垣根を越えたネットワーク構築が進み、これを基盤に、ガイドラインとは独立して多施設研究や独自のシステマティックレビューを行い論文化するなどの動きが生まれ、今なお活発となっている。また、敗血症診療を広くカバーする意味でも、両学会が協力して作成した意義は大きい。本ガイドラインがベースとなり、救急・集中治療領域における本邦からのエビデンス発信のプラットフォームが形成されることを願ってやまない。

なお、本ガイドラインは、日本集中治療医学会と日本救急医学会の両機関誌のガイドライン増刊号として同時掲載するものである。

**Key words**: ① sepsis, ② septic shock, ③ guidelines, ④ evidence-based medicine, ⑤ systematic review, ⑥ Medical Information Network Distribution Service (Minds)

ガイドライン発行日 2016年12月26日

- 1 藤田保健衛生大学医学部麻酔・侵襲制御医学講座
- 2 大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター
- 3 東海大学医学部外科学系救命救急医学
- 4 順天堂大学大学院医学研究科救急災害医学
- 5 東京医科大学麻酔科学分野・集中治療部
- 6 神戸大学医学部附属病院麻酔科
- 7 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生体機能制御学講座救急・集中治療医学分野
- 8 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野
- 9 兵庫医科大学救急災害医学講座・救命救急センター
- 10 東京女子医科大学八千代医療センター救急科・集中治療部
- 11 広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門救急集中治療医学
- 12 国立成育医療研究センター集中治療科
- 13 千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学
- 14 自治医科大学医学部麻酔科学・集中治療医学講座集中治療医学部門
- 15 亀田総合病院集中治療科

- 16 慶應義塾大学医学部総合診療教育センター
- 17 札幌医科大学医学部集中治療医学
- 18 名古屋市立大学大学院医学研究科先進急性期医療学
- 19 名古屋大学大学院医学系研究科救急集中治療医学
- 20 一般社団法人日本集中治療医学会
- 21 一般社団法人日本救急医学会

### 付記：

- ・日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会 全メンバーの氏名・所属・利益相反・作成の役割一覧表は巻末に示した。
- ・本編に掲載しなかった、作成過程における詳細な経緯、文献検索式と選択過程、各文献の評価などは、デジタル付録として日本集中治療医学会および日本救急医学会のホームページに掲載した。
- ・本ガイドラインは、日本集中治療医学会雑誌と日本救急医学会雑誌のガイドライン増刊号に同時掲載される。
- ・著者連絡先：委員長 西田 修 (nishida@fujita-hu.ac.jp)

## 目 次

はじめに …… S 5

本ガイドラインの基本理念・概要 …… S 5

1. 名称 …… S 5
2. 目的 …… S 5
3. 対象とする患者集団 …… S 5
4. 対象とする利用者（本ガイドラインの利用者） …… S 5
5. 利用にあたっての注意 …… S 5
6. 本邦の実情に即した大規模ガイドラインの組織編成 …… S 6
7. 質と透明性の担保 …… S 6
8. 作成資金 …… S 7
9. ガイドライン普及の方策 …… S 7
10. 改訂予定 …… S 7
11. 今回のガイドライン作成を通して目指したもう1つの意義 …… S 7

本ガイドライン作成方法の概略と推奨の解釈 …… S 8

1. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 推奨策定までの工程 …… S 8
2. ガイドラインにおける推奨の強さの解釈の注意点 …… S 11

CQ1：定義と診断 …… S 13

- CQ1-1：敗血症の定義は？ …… S 15
- CQ1-2：敗血症の診断と重症度分類は？ …… S 17
- CQ1-3：敗血症診断のバイオマーカーとして、プロカルシトニン（PCT）、プレセプシン（P-SEP）、インターロイキン-6（IL-6）は有用か？ …… S 20

CQ2：感染の診断 …… S 26

- CQ2-1：血液培養はいつどのように採取するか？ …… S 29
- CQ2-2：血液培養以外の培養検体は、いつ何をどのように採取するか？ …… S 30
- CQ2-3：グラム染色は培養結果が得られる前の抗菌薬選択に有用か？ …… S 32

CQ3：画像診断 …… S 34

- CQ3-1：感染巣診断のために画像診断は行うか？ …… S 36
- CQ3-2：感染巣が不明の場合、早期（全身造影）CTは有用か？ …… S 37

CQ4：感染源のコントロール …… S 39

- CQ4-1：腹腔内感染症に対する感染源コントロールはどのように行うか？ …… S 41
- CQ4-2：感染性膵壊死に対する感染源のコントロールはどのように行うか？ …… S 43
- CQ4-3：敗血症患者で血管カテーテルを早期に抜去するのはどのような場合か？ …… S 46
- CQ4-4：尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎による敗血症の感染源のコントロールはどのように行うか？ …… S 47
- CQ4-5：壊死性軟部組織感染症に対する感染源のコントロールはどのように行うか？ …… S 49

CQ5：抗菌薬治療 …… S 51

- CQ5-1：抗菌薬を1時間以内に開始すべきか？ …… S 55
- CQ5-2：敗血症の経験的抗菌薬治療において併用療法を行うか？ …… S 56
- CQ5-3：どのような場合に抗カンジダ薬を開始すべきか？ …… S 57
- CQ5-4：敗血症、敗血症性ショックの患者に対してβラクタム薬の持続投与または投与時間の延長は行うか？ …… S 58
- CQ5-5：敗血症、敗血症性ショックの患者に対する抗菌薬治療で、デエスカレーションは推奨されるか？ …… S 60
- CQ5-6：抗菌薬はプロカルシトニンを指標に中止してよいか？ …… S 61

CQ6：免疫グロブリン（IVIG）療法 …… S 63

- CQ6-1：成人の敗血症患者に免疫グロブリン（IVIG）投与を行うか？ …… S 64

CQ7：初期蘇生・循環作動薬 …… S 69

- CQ7-1：初期蘇生にEGDTを用いるか？ …… S 71
- CQ7-2：敗血症性ショックにおいて初期蘇生における輸液量はどうか？ …… S 73
- CQ7-3：敗血症の初期蘇生の開始時において心エコーを用いた心機能評価を行うか？ …… S 75
- CQ7-4：初期輸液として晶質液、人工膠質液のどちらを用いるか？ …… S 76
- CQ7-5：敗血症性ショックの初期輸液療法としてアルブミンを用いるか？ …… S 78

- CQ7-6 : 初期蘇生における輸液反応性のモニタリング方法として何を用いるか? …… S 81
- CQ7-7 : 敗血症の初期蘇生の指標に乳酸値を用いるか? …… S 84
- CQ7-8 : 初期蘇生の指標として ScvO<sub>2</sub> と乳酸クリアランスのどちらが有用か? …… S 86
- CQ7-9 : 初期輸液に反応しない敗血症性ショックに対する昇圧薬の第一選択としてノルアドレナリン, ドパミンのどちらを使用するか? …… S 87
- CQ7-10 : ノルアドレナリンの昇圧効果が十分でない場合, 敗血症性ショックに対して, アドレナリンを使用するか? …… S 90
- CQ7-11 : ノルアドレナリンの昇圧効果が不十分な敗血症性ショックに対して, バソプレシンを使用するか? …… S 92
- CQ7-12 : 敗血症性ショックの心機能不全に対して, ドブタミンを使用するか? …… S 94
- CQ8 : 敗血症性ショックに対するステロイド療法 …… S 97
- CQ8-1 : 初期輸液と循環作動薬に反応しない成人の敗血症性ショック患者に低用量ステロイド (ハイドロコルチゾン; HC) を投与するか? …… S 98
- CQ8-2 : ステロイドの投与時期は早期投与か晩期投与か? …… S 101
- CQ8-3 : ステロイドの至適投与量, 投与期間は? …… S 102
- CQ8-4 : ハイドロコルチゾンを投与するか? …… S 104
- CQ9 : 輸血療法 …… S 107
- CQ9-1 : 敗血症性ショックの初期蘇生において赤血球輸血はいつ開始するか? …… S 108
- CQ9-2 : 敗血症に対して, 新鮮凍結血漿の投与を行うか? …… S 110
- CQ9-3 : 敗血症に対して, 血小板輸血を行うか? …… S 112
- CQ10 : 人工呼吸管理 …… S 114
- CQ10-1 : 成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際, 一回換気量を低く設定すべきか? …… S 116
- CQ10-2 : 成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際, プラトー圧をどう設定すればよいか? …… S 117
- CQ10-3 : 成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際, PEEP をどう設定すればよいか? …… S 118
- CQ10-4 : 成人 ARDS 患者において, 日々の水分バランスをどのように維持すればよいか? …… S 120
- CQ11 : 鎮痛・鎮静・せん妄管理 …… S 122
- CQ11-1 : 成人 ICU 患者のせん妄に関連した臨床的アウトカムはどうなるか? …… S 125
- CQ11-2 : 成人 ICU 患者に対し, 非薬物的せん妄対策プロトコルはせん妄の発症や期間を減少させるために使用すべきか? …… S 126
- CQ11-3 : 成人 ICU 患者に対し, せん妄の発症や期間を減少させるために, 薬理的せん妄予防プロトコルを使用すべきか? …… S 127
- CQ11-4 : 人工呼吸管理中の成人患者では, 「毎日鎮静を中断する」あるいは「浅い鎮静深度を目標とする」プロトコルを使用すべきか? …… S 128
- CQ11-5 : 人工呼吸中の成人患者では, 「鎮痛を優先に行う鎮静法」と「催眠重視の鎮静法」のどちらを用いるべきか? …… S 129
- CQ12 : 急性腎障害・血液浄化療法 …… S 130
- CQ12-1 : 敗血症性 AKI の診断において KDIGO 診断基準は有用か? …… S 132
- CQ12-2 : 敗血症性 AKI に対する血液浄化療法の早期導入を行うか? …… S 134
- CQ12-3 : 敗血症性 AKI に対する血液浄化療法は持続, 間欠のどちらが推奨されるか? …… S 136
- CQ12-4 : 敗血症性 AKI に対して血液浄化量を増やすことは有用か? …… S 138
- CQ12-5 : 敗血症性ショック患者に対して PMX-DHP の施行は推奨されるか? …… S 140
- CQ12-6 : 敗血症性 AKI の予防・治療目的にフロセミドの投与は行うか? …… S 141
- CQ12-7 : 敗血症性 AKI の予防・治療目的にドパミンの投与は行うか? …… S 143
- CQ12-8 : 敗血症性 AKI の予防・治療目的に心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の投与は行うか? …… S 144
- CQ13 : 栄養管理 …… S 146
- CQ13-1 : 栄養投与ルートは, 経腸と経静脈のどちらを優先すべきか? …… S 148

CQ13-2 : 経腸栄養の開始時期はいつが望ましいか? …… S 150

CQ13-3 : 入室後早期の経腸栄養の至適投与エネルギー量は? …… S 152

CQ13-4 : 経静脈栄養をいつ始めるか? …… S 155

CQ13-5 : 経静脈栄養の至適投与エネルギー量は? …… S 157

CQ14 : 血糖管理 …… S 160

CQ14-1 : 敗血症患者の目標血糖値はいくつにするか? …… S 162

CQ14-2 : 敗血症患者の血糖測定はどのような機器を用いて行うか? …… S 166

CQ15 : 体温管理 …… S 169

CQ15-1 : 発熱した敗血症患者を解熱するか? …… S 171

CQ15-2 : 低体温の敗血症患者を復温させるか? …… S 173

CQ16 : 敗血症における DIC 診断と治療 …… S 174

CQ16-1 : 敗血症性 DIC の診断を急性期 DIC 診断基準で行うことは有用か? …… S 175

CQ16-2 : 敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリン投与を行うか? …… S 177

CQ16-3 : 敗血症性 DIC にアンチトロンビンの補充を行うか? …… S 180

CQ16-4 : 敗血症性 DIC にタンパク分解酵素阻害薬の投与を行うか? …… S 182

CQ16-5 : 敗血症性 DIC にヘパリン, ヘパリン類の投与を行うか? …… S 184

CQ17 : 静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism, VTE) 対策 …… S 187

CQ17-1 : 敗血症における深部静脈血栓症の予防として抗凝固療法, 弾性ストッキング, 間欠的空気圧迫法を行うか? …… S 188

CQ17-2 : 敗血症における深部静脈血栓症の診断はどのように行うか? …… S 190

CQ18 : ICU-acquired weakness (ICU-AW) と post-intensive care syndrome (PICS) …… S 192

CQ18-1 : ICU-AW の予防に電気筋刺激を行うか? …… S 194

CQ18-2 : PICS の予防に早期リハビリテーションを行うか? (ICU-AW 含む) …… S 196

CQ19 : 小児 …… S 199

CQ19-1 : 小児敗血症定義は, 感染症 (可能性を含む) + SIRS でよいか? …… S 201

CQ19-2 : 呼吸数の基準はどうするか? …… S 202

CQ19-3 : 低血圧基準をどうするか? …… S 203

CQ19-4 : クレアチニン基準を小児用に設定する必要があるか? …… S 204

CQ19-5 : 小児患者では, 小児用血液培養ボトルを使用すべきか? …… S 205

CQ19-6 : 小児敗血症性ショックに対する循環作動薬は, どのようにするか? …… S 206

CQ19-7 : 小児敗血症の循環管理の指標として capillary refill time を用いるか? …… S 209

CQ19-8 : 小児敗血症の循環管理の指標として ScvO<sub>2</sub> または乳酸値を用いるか? …… S 210

CQ19-9 : 小児敗血症患者の目標 Hgb 値はどうするか? …… S 212

CQ19-10 : 小児敗血症に対してステロイド投与を行うか? …… S 214

CQ19-11 : 小児敗血症性ショック治療の目的で血液浄化療法を行うか? …… S 216

CQ19-12 : 小児敗血症に対して免疫グロブリン療法を行うか? …… S 218

CQ19-13 : 小児敗血症患者に厳密な血糖管理を行うか? …… S 219

CQ19-14 : 小児敗血症性ショックの管理に ACCM-PALS アルゴリズムは有用か? …… S 221

小児敗血症アルゴリズム 2016 …… S 223

CQ19-15 : 小児敗血症性ショック時における輸液及び循環作動薬の一時的投与経路として骨髄路を使用するか? …… S 225

日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会  
氏名・所属・利益相反・作成の役割一覧表 …… S 227

## はじめに

世界で数秒に1人が敗血症で命を落としている。敗血症は、あらゆる年齢層が罹患する重篤な疾患であり、質の高い診療ガイドラインを作成することの社会的意義は非常に高い。国際的な敗血症診療ガイドラインとしてSSCG (Surviving Sepsis Campaign Guidelines) 2012<sup>1)</sup>があるが、わが国独自のガイドラインは日本集中治療医学会によって2012年に初版が発表された<sup>2)</sup>。2016年の改訂に際し、日本救急医学会側からの働きかけで両学会合同の特別委員会が組織された。単なる改訂版の位置づけではなく、一般臨床家にも理解しやすい内容かつ質の高いガイドラインを作成し、広い普及を目指した。

敗血症診療は、発症早期からの迅速かつ適切な全身管理を必要とするため、ガイドラインは非常に幅広い領域をカバーする必要がある。委員会は、19名の委員と52名のワーキンググループメンバーならびに両学会の担当理事2名の総勢73名で構成された。新たな項目として、感染源のコントロール、輸血療法、鎮痛・鎮静・せん妄管理、急性腎障害、体温管理、静脈血栓塞栓症対策、ICU-acquired weakness (ICU-AW)とPost-Intensive Care Syndrome (PICS)を記載した。さらに、本邦では、小児集中治療室が少なく、成人を扱う医療従事者が小児敗血症症例を診療せざるを得ない状況があることを鑑み、新たに小児の項目を追加した。これにより、合計19項目、臨床課題〔クリニカルクエスション (clinical question, CQ)〕89題に及び、内容も規模も本邦最大級の大規模診療ガイドラインとなった。多領域に及ぶ大規模ガイドラインであることと、ガイドライン作成に習熟していない本邦の実情を鑑みた組織編成とし、中立的な立場で活躍するアカデミックガイドライン推進班を組織した。質の担保と作業過程の透明化を図るため、相互査読制度、各班内の討議のオープン化などの工夫を行い、パブリックコメントの募集はCQ策定時に1回、最終案作成時に2回行った。

本ガイドライン作成の意義の1つに、作成過程を通じて、学会や施設の垣根を越えてメンバー間の有機的なネットワーク構築が進んだことが挙げられる。これを基盤に、ガイドラインとは独立して多施設研究や独自のシステムティックレビューを行い、論文化するなどの動きが今なお活発となっている。また、敗血症診療を広くカバーする意味でも、両学会が協力して作成した意義は大きい。なお、本ガイドラインは、日本集中治療医学会と日本救急医学会の両機関誌のガイドライン増刊号として同時掲載するものである。

## 本ガイドラインの基本理念・概要

### 1. 名称

日本版敗血症診療ガイドライン2016とした。英語名称は、The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016とし、略称は国際版との対比を重んじ、J-SSCG2016とした。

### 2. 目的

世界で数秒に1人が敗血症で命を落としている。あらゆる年齢層が罹患する重篤な疾患であり、質の高いガイドラインを作成することの社会的意義は非常に高い。本ガイドラインは、敗血症・敗血症性ショックの診療において、医療従事者が、患者の予後改善のために適切な判断を下す支援を行うことを目的とする。

### 3. 対象とする患者集団

小児から成人に至るまでの敗血症・敗血症性ショック患者およびその疑いのある患者を対象とする。集中治療室に限らず、一般病棟や救急外来で、診断・治療を受ける症例を包括するが、敗血症症例は高度な全身管理を必要とすることから、敗血症およびその疑いの強い症例では、状況が許す限り、速やかに集中治療室へ移送しての管理が望ましいことを強調する。

### 4. 対象とする利用者(本ガイドラインの使用者)

敗血症診療に従事または関与する専門医、非専門医、一般臨床医、看護師、薬剤師、臨床工学技士などの医療従事者である。

### 5. 利用にあたっての注意

ガイドラインは、全体的な治療成績の向上を目指すべきである。必ず遵守しなければならないものではないが、社会的な影響は大きい。また、その時点でのエビデンスブックとしての側面もあり、改訂を重ねていくべきものである。ガイドラインは決して法律ではなく、その領域の専門家が標準より優れた治療成績を達成しているのであれば、ガイドラインをすべて遵守する必要もないと考えている。「ガイドラインは三流を二流にするが、一流を二流にする」ともいわれる。ただし、一流であってもガイドラインを参照し、日々の診療の「見直し」を図りながら、より良い治療成績の向上を目指すべきであることは当然である。我々は、このような観点から、一般臨床家にも理解しやすい内容とし、CQに取り上げる重要臨床課題においても、高度に専門的な内容は避けた。19領域の中には、

「ARDS 診療ガイドライン 2016」など、敗血症に特化はしていないが、より専門的な臨床課題を扱っているガイドラインも存在するので、必要に応じてそれらも参照されたい。

ガイドラインは、医療従事者の治療方針決定を支援するために何らかの推奨を提供することが原則とされているが、明確な推奨を示し得なかったものもある。また、次章「本ガイドライン作成方法の概略と推奨の解釈」のなかの「2. ガイドラインにおける推奨の強さの解釈の注意点」に詳しく書かれているが、推奨の強さは連続体であり、弱い推奨・弱い非推奨の間にはほとんど差がない場合もある。敗血症は、その病原体や感染巣、さらには病態、病期も多様である。1つのアルゴリズムや推奨を単純に当てはめることで功を奏する疾患ではない。さらには、患者の病状のみならず、医療者のマンパワーやリソース、患者・家族の意向なども勘案して、臨床家の判断が下されるべきものである。

ガイドラインを遵守していただくことは重要であるが、ガイドラインにとらわれすぎず、状況に応じて上手に利用していただければ幸いである。なお、本委員会は、本ガイドラインを裁判における根拠として利用することを認めない。

## 6. 本邦の実情に即した大規模ガイドラインの組織編成

医療情報サービス事業 Minds の推奨するガイドライン作成のための組織づくりでは、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチームを完全に独立させることを推奨している<sup>3)</sup>。しかしながら、CQ の設定次第では、システムティックレビューの作業が非現実的になる。よって、ガイドライン作成グループは、システムティックレビューの作業過程を理解しているものでなければならない。さらに、今回のような大規模ガイドラインでは、CQ の数はどうしても相当数に及ばざるを得ない。また、システムティックレビューの作業可能な人材にも限りがある。これらの状況を考慮し、全メンバーに対して、ガイドライン作成のための講習会を強化するとともに、ガイドライン作成グループとシステムティックレビューチームを分けずに領域ごとの班編成とした。

さらに、各領域を統合して統一されたガイドラインとするためには、各作業過程で調整し続ける必要がある。これらのことを総合的に考えて、横断的にガイドライン作成を俯瞰し、中立的な立場で活動するアカデミックガイドライン推進班を組織した。各班の活動を監査するとともにガイドライン全体での統一性を持た

せるための活動を行い、システムティックレビューの向上を図るための支援や学術資料の作成など、様々な局面で水先案内人としての活動を行った。また、患者および患者家族の代表を委員に入れることは、敗血症の複雑性、重篤性および病態を理解するためには、幅広くかつ高度な医学的知識が必要とされることを鑑み見合わせた。

なお、本委員会の組織外ではあるが、作成委員会は、次に述べるように医療情報サービス事業 Minds 「GUIDE システムトライアル」の指導・支援をいただいて活動した。

## 7. 質と透明性の担保

アカデミックガイドライン推進班編成以外にも、質と透明性の担保を図る工夫として、以下の取り組みを行った。

### (1) 医療情報サービス事業 Minds の協力と各種講習会

よりエビデンスに基づいたガイドラインとするために、医療情報サービス事業 Minds が少数の団体のみに試験的に行っている「GUIDE システムトライアル」に登録し、作成過程において随時指導を仰ぎながら作業を進め、委員会会議にも適宜出席をいただいた。Minds が開催する診療ガイドライン作成の基本コースやシステムティックレビューの講習会に積極的に参加を呼びかけるとともに、Minds の協力を得て、既参加者による伝達講習会を複数回行った。また、Minds の紹介で外部講師や図書館司書を招いて「システムティックレビューのための文献収集法」の講習会を独自に行った。

### (2) 相互査読

各種作業工程の節目において、領域を越えた班メンバーで相互査読を行い、各班での修正を図る作業を繰り返し、修正案を委員会で議論する形式をとりながら作業を進めた。

### (3) 複数回のパブリックコメント募集

CQ 立案時に両学会のホームページおよび Minds のホームページで 1 回、最終案策定時に両学会のホームページで 2 回にわたり、原則記名式でパブリックコメントを求めた。最終案策定時では、パブリックコメント提出者からも利益相反の開示をお願いした。なお、広く意見を求めるために、m3.com、日経メディカル Online、メディカルトリビューンの協力を得て、両学会のパブリックコメント募集の URL を紹介いただいた。

### (4) 作業の透明化

万人が納得するガイドラインの作成は困難である

が、作業過程を可視化し透明性の向上を図ることが非常に大切である。各領域のメンバーは、公式のメンバーリスト（ML）を作成し、メンバー間の議論はできるだけML上で行うこととした。コアメンバーとアカデミックガイドライン推進班は、すべての班のMLにROM（read only member）として加わった。これにより、各班でなされている議論を把握することが可能となり、議論の透明化を図ることができた。また、コアメンバーやアカデミックガイドライン推進班が適宜介入することにより、各班の方向性を揃え、ガイドライン全体の統一性を図った。節目ごとに各班でなされた議論のサマリーを提出し、それぞれの作業過程、議論内容を収録する付録を作成した。

#### (5) 利益相反（COI）とメンバーの役割の開示

経済的COIと学術的（アカデミック）COIならびに各メンバーの役割を巻末に開示した。経済的COIは、2016年時点での日本医学会での基準を2013年から適用して開示した。委員相互の学術的COIの干渉を避けるために、推奨草案に対しての委員の投票は匿名化して行った。

### 8. 作成資金

本ガイドラインは、日本集中治療医学会と日本救急医学会の資金で作成した。作成にあたり、すべてのメンバーは一切の報酬を受けていない。推奨の作成にあたり、両学会ならびに協力を得たMindsの意向や利益は反映されていない。

### 9. ガイドライン普及の方策

利用者が利用しやすいように、ダイジェスト版の小冊子を作成する。また、スマートフォンやタブレットで閲覧できるアプリを作成する。さらに、世界に向けて両学会それぞれの英文機関誌に同時掲載する。両学会での活動の一環として、学術集会や各種セミナーなどにおいて本ガイドラインの普及活動に努めるとともに、普及状況ならびに敗血症診療に関するモニタリング活動を行う。

### 10. 改訂予定

本ガイドラインは4年ごとの改訂を計画している。次回は2020年に改訂予定である。それまでに内容を改訂すべき重要な知見が得られた場合は、部分改訂を行うことを検討する。

### 11. 今回のガイドライン作成を通して目指したもう1つの意義

国際ガイドラインであるSSCGがあり、4年ごとに改訂がなされているなかで、本邦独自のガイドラインを作成する意義を問われることも多い。本邦独自の治療や本邦の文化に合わせたガイドラインの必要性は確かに重要であるが、本邦から発信されているエビデンスが少ない現状にあって、エビデンスに基づいて作れば作るほど、国際的なガイドラインと同様な内容になることは否めない。

しかしながら、もう1つの重要な意義は作成過程にあると考えている。臨床上の疑問の抽出やシステムティックレビューの作業などを通しての人材育成は、その大きな柱である。当初の狙い以上に、学会や施設の垣根を越えてメンバー間の有機的なネットワーク構築が進んだ。このネットワークを基盤として、ガイドラインを離れたところでも多施設研究や独自のシステムティックレビューを行い、論文化するなどの動きが生まれ、今なお活発となっている。また、臨床上の重要課題でありながらエビデンスの乏しい領域など、今後の多施設ランダム化比較試験の標的などが浮き彫りになってきた。

集中治療医と救急医では扱う敗血症の背景が異なることも多いが、その点でも、両学会が協力して作成する意義は大きいと考える。本ガイドラインがマイルストーンとなり、救急・集中治療領域における本邦からのエビデンス発信のプラットフォームが形成されることを願ってやまない。

#### 文 献

- 1) 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;41:580-637.
- 2) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン The Japanese Guidelines for Management of Sepsis. 日集中医誌 2013;20:124-73.
- 3) 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編, 福井次夫, 山口直人監. 第1章 診療ガイドライン総論. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 東京: 医学書院; 2014. p.1-5.

## 本ガイドライン作成方法の概略と推奨の解釈

### 1. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 推奨策定までの工程

日本版敗血症診療ガイドライン 2016 では、(1) CQ の立案、(2) システマティックレビューの施行、(3) エビデンスの質の評価、(4) 推奨の策定の 4 つの工程を経て各推奨の策定を行った。その方法論は原則として Minds2014 システムに則って進めることとした。

推奨策定にあたり、敗血症の定義と診断、感染症の診断、抗菌薬治療、画像診断、感染巣に対する処置、初期蘇生と循環作動薬、呼吸管理、栄養管理、ステロイド、DIC (disseminated intravascular coagulation) 対策、AKI (acute kidney injury)・急性血液浄化療法、免疫グロブリン、鎮痛・鎮静・せん妄、PICS・ICU-AW、体温管理、血糖コントロール、輸血、DVT (deep vein thrombosis) 対策、小児患者の管理の各班を結成し、各班の班員がそれぞれの領域において CQ の立案、システマティックレビューの施行、エビデンスの質の評価を行い、推奨文案の策定作業を行った。

CQ1-1 で示すように、敗血症の定義は Sepsis-3 に変更された。しかし、本ガイドラインの作成に用いた研究は、旧定義による敗血症の診断をもとに行われたものであることに留意いただきたい。

なお、呼吸管理、栄養管理、鎮痛・鎮静・せん妄の 3 班については、それぞれ国内の関連学会において近年公開された臨床ガイドライン委員会の協力のもと、それらの内容を踏襲する形で推奨を策定した。

#### (1) CQ の立案

##### A) CQ 立案の重要性

CQ 立案は、ガイドライン作成工程の骨格となるため、多くの時間をかけて議論を行った。

##### B) 本ガイドラインにおける CQ 立案のコンセプト

診療ガイドラインは、そのガイドラインを見ることで、診療の基礎的知識が網羅され、匠の技はなくとも、平均以上の診療体系を構築する助けになる必要がある。そのためには、過去のガイドラインで取り上げられた重要な CQ は、最新の知見はなくとも、踏襲して記載する必要があると考えた。CQ 立案に際し、以下の 3 つのルールを提示し、各担当班が担当領域における CQ を立案した。立案した CQ は、全班員による相互査読を行い、改訂した。

#### 本ガイドラインにおける CQ 立案のルール

- 質の高いエビデンスがないことは、CQ に挙げない理由とはならない。したがって、臨床上

必要な CQ が存在すると考えれば、質の高いエビデンスの有無にかかわらず提示する。

- 過去の敗血症ガイドラインや SSCG で取り入れた内容のうち、臨床上重要な CQ は続けて立案する。
- CQ は、基本的に質問形式とし、PICO [Patients (患者); Intervention (介入); Control (対照); Outcome (アウトカム)] を決定する。

#### C) CQ の改訂からパブリックコメントの募集

相互査読の意見を反映し、ガイドライン作成委員会で CQ のリストを作成した。これらの CQ は、Web で公開しパブリックコメントを募集した。パブリックコメントでいただいた意見を参考に CQ の改訂を行い、CQ の最終リストを作成した。

#### (2) システマティックレビューの施行

各 CQ に対してシステマティックレビューを行い、これら进行评估して推奨文案を作成した。質の高いシステマティックレビューが既に存在する CQ もあるため、本ガイドラインでは、独自のシステマティックレビューが必要な CQ であるか否かを以下の手順で仕分けた。

##### A) 文献の網羅的検索

各 CQ に対する文献検索を、PubMed を使用して網羅的に行い、これらの検索された文献からランダム化比較試験 (randomized controlled trial, RCT) およびシステマティックレビューを抽出した。RCT のサブグループ解析に関しては、予めプロトコルで解析の実施が計画されていないものを「観察研究」として扱うか否かに関して、委員会で討議が行われた。MINDs からの意見を参考に、内容に応じて非直接性などでダウングレードすることで対応が可能な場合は、それを許容して採用することを本ガイドラインの基本方針とした。

##### B) 既存のシステマティックレビューの有無と新規

###### RCT の有無に応じたカテゴリー分類

抽出された RCT とシステマティックレビューの有無および既知のシステマティックレビューにおける文献検索期間をもとに、以下のようなカテゴリー化を行い、新規のシステマティックレビューを行うか否かを考慮した。

#### システマティックレビューの必要性に関するカテゴリー分類

パターン A : 良いシステマティックレビューが存在する。新規 RCT が存在しない。

⇒既存のシステマティックレビューを利用して、推奨を提示（システマティックレビューを新規に行わない）。

**パターン B:** 良いシステマティックレビューが存在する。新規 RCT が存在するが、過去のシステマティックレビューと同じ結論であり、過去のシステマティックレビューの結果を覆さない。

⇒各班の意見を重視し、B-1 あるいは B-2 を選択する。

- ・ **パターン B-1:** 既存のシステマティックレビューと新規 RCT を利用して、推奨を提示（システマティックレビューを新規に行わない）。

- ・ **パターン B-2:** 新規にシステマティックレビューを行う。

**パターン C:** 良いシステマティックレビューが存在する。新規 RCT が存在し、システマティックレビューと異なる結論を呈している、あるいは過去のシステマティックレビューの結果を覆す可能性がある。

⇒新規にシステマティックレビューを行う。

**パターン D:** システマティックレビューが存在しない。RCT が存在する。

⇒新規にシステマティックレビューを行う。

**パターン E:** システマティックレビューが存在しない。RCT が存在しない。

⇒検索方法を開示し、RCT など、質の高いエビデンスが存在しなかったことを示す。そのうえで、観察研究などの既存のエビデンスをもとに委員会での合議により推奨を決定する。

### C) カテゴリー化の相互査読

各 CQ につき 2 名の班員・委員が独自に文献検索を行い、カテゴリー化の変更が必要であるか否かを再確認した。

### D) 診断精度に関する CQ の扱い

上に示した新規システマティックレビューの必要性に関するカテゴリー分類は、主として RCT を最上のエビデンスとして用いる治療介入に関する CQ に対して適用したものである。観察研究を最上のエビデンスとして扱うことが多い診断精度に関する CQ に関しては上記の通りではない。

本ガイドラインは、推奨提示に至る方法論として

Minds2014 システムを原則的に用いている。しかしながら、2014 年の本ガイドライン委員会発足当時

は診断精度研究に対する推奨策定方法は Minds 内では整備されておらず、それらの CQ に対する推奨を確立された方法論により策定することは困難であった。そのため、診断精度に関する CQ は原則、各班で作成されたエキスパートコンセンサスをもとに、委員会での合議により推奨を決定することとした。例外として CQ1-3（敗血症診断マーカーの診断精度）に関してのみ診断精度研究に関する GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムを用いて推奨策定を行った。

### (3) エビデンスの質の評価

推奨を提示する CQ（パターン A, B-1, B-2, C, D）について、各班が担当 CQ におけるエビデンスの強さ（A～D）を作成した。本ガイドラインで採用している Minds2014 システムの定めるエビデンスの強さの定義は以下の通りである。

#### <エビデンス総体のエビデンスの強さ>

A（強）：効果の推定値に強く確信がある

B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある

C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である

D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

### A) 既存のシステマティックレビューを用いて推奨を提示する CQ

MINDs2014 の方法論を踏襲して、以下のように行った。

#### システマティックレビューのパターン A, B-1

#### システマティックレビューの評価と選択

- 各 CQ の文献リストに挙げられているシステマティックレビューにおいて、PICO を確認し、CQ の PICO と合致するシステマティックレビューを選択した。

- 既存のシステマティックレビューが RCT と観察研究を混合して解析している場合、RCT だけを利用した解析を対象とした。

- 基本方針としては、PICO が合致するシステマティックレビューのうち、最近まで検索したシステマティックレビューを選択する。選択したシステマティックレビューで、その質の評価（A Measurement Tool to Assess Reviews, AMSTAR）を行った。PICO が一致し、現在までの主要 RCT を網羅したシステマティックレ

ビューが複数存在する場合は、そのすべてに対し AMSTAR を行った。

#### 推奨の強さと推奨の決定

- 各アウトカムに対し、risk of bias/ 非直接性 / 非一貫性 / 不精確性 / 出版バイアスの 5 つを評価する。
- 既存のシステマティックレビューに加え、新規の RCT がある場合（パターン B-1）は、既存のシステマティックレビューと新規 RCT を加えて「エビデンス総体」を作成した。それらを総括してエビデンスの質の評価（エビデンスの強さ）の案を各領域班で作成した。

#### B) システマティックレビューを行い、推奨を提示する CQ

##### システマティックレビューのパターン B-2, C, D

- ① 以下の工程に従い、「構造化抄録」を作成した。

#### Step 1 : 文献検索

複数の検索式によって文献検索を行い、KeyRCT の文献リストと照合した。文献検索式を最終決定した（KeyRCT : 既知の RCT。事前に過去のガイドラインからリストアップしていた）。

- ・PubMed を使用して文献検索を行った。検索する期間は制限せず、言語も制限しなかった。
- ・2 名以上で独立して検索式を作成した。

#### Step 2 : 一次抽出

Step 1 での複数の検索式による検索を統合した文献リストの抄録とタイトルを確認した。

- ・明らかに RCT ではない研究・明らかに患者対象が異なる研究・明らかに介入が異なる研究を除外した（すなわち、明らかに PICO・RCT の範疇から外れる研究を除外した）。
- ・除外した論文の除外理由（デザインが RCT でない・患者群が異なる・介入が異なる、の 3 種類）を記録しておいた（システマティックレビューの文献フロー作成時に必要となる）。
- ・対象論文である可能性が少しでもあれば、除外しなかった。

#### Step 3 : Full text review 1

Step 2 で残った論文を full text で詳細に確認し、対象論文を確定した。

- ・Step 2 で残った論文の full text を取り寄せた。
- ・研究デザインが RCT であるか確認した。
- ・患者；介入；対照；アウトカムに何が選択されているかを収集した。

★デザインおよび PICO が一致する論文を選択し、対象論文を最終的に選択した。

- ・除外した論文の除外理由（デザインが RCT でない・患者群が異なる・介入が異なる・アウトカムが異なる、の 4 種類）を記録しておいた。

#### Step 4 : Full text review 2（構造化抄録作成）

- ・対象論文から、構造化抄録作成に必要な情報を抽出した。
- ・年度が古い論文や英語・日本語以外の論文を含めるかどうかを検討した。
- ・不足する情報を著者に問い合わせるか否かを検討した。
- ・構造化抄録の内容も P) 患者；I) 介入；C) 対照，O)；アウトカムの詳細と PICO を意識して決定した。

② 採用する文献の定性的評価、定量的評価（メタアナリシス）を行った。

③ エビデンス総体を作成した。それらを総括してエビデンスの質の評価（エビデンスの強さ）の案を各領域班で作成した。

#### C) 推奨を提示しない CQ

##### システマティックレビューのパターン E

本工程に当てはまるのは、これまでに網羅的な文献検索を行い、システマティックレビュー、RCT が存在しないことが示されたパターン E の CQ あるいは、委員会で合意に至る推奨文がなかった場合に限った。このカテゴリーに相当する CQ では、エキスパートコンセンサスを提示した。

#### イ) エキスパートコンセンサスとして何らかの提言をする場合

生理学や病態生理を考慮して提言できる臨床的な解決方法（生理学的に当たり前の事象で、介入試験で検証できない临床上重要なこと）を推奨できる場合に限って提言を行った。これは、“常識的ではあるが、临床上確認しておく患者にとって有益な事柄”を指す事項と定義された。

★ガイドラインの公共性を鑑み、個人の感覚的なもの、賛否両論があるにもかかわらず、

どちらかに大きく振れた内容は認められない。

★「現時点では十分なエビデンスがなく、推奨の提示はできない」と記載したうえで、エキスパートコンセンサスであることを明示して提言を記載した。

★各班内で十分に議論を行い、班内の総意としてまとまった内容を記載する。異なる意見もあれば解説に記載した。

ロ) わからないと記載する場合

エキスパートコンセンサスとして提言ができない場合、総意がまとまらない場合に適応した。議論の経過と内容を記載した。

なお、質の高いエビデンスは存在するものの、エビデンスの質・利益と不利益のバランス・価値観や好み、そして、コストや資源の利用を考慮した際にその評価が拮抗しており、推奨策定のための委員会における複数回の投票（下記）によっても推奨策定に至らない場合には、エキスパートコンセンサスを提示した。

(4) 推奨の策定

推奨の決定は、エビデンスの質・利益と不利益のバランス・価値観や好み、そして、コストや資源の利用の4要因によって行われる。推奨の強さの定義はMinds2014 システムに従った。

推奨の強さは、推奨・弱い推奨・弱い非推奨・非推奨の4つのカテゴリーに分類される（下表）。

推奨の強さ	推奨	弱い推奨	弱い非推奨	非推奨
推奨の内容	介入支持の強い推奨	介入支持の条件付き(弱い)推奨	介入反対の条件付き(弱い)推奨	介入反対の強い推奨
推奨の表現	～することを推奨する。	～することを弱く推奨する。	～しないことを弱く推奨する。	～しないことを推奨する。

推奨の強さの記載方法

推奨の強さ「1」：推奨する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する。

各班において作成された推奨草案を参照し、委員会における投票を行い、最終的な推奨の決定に至った。投票実施に先立ち、委員会内で委員19名中66.6%以上の賛成をもって推奨の採択とすることを事前に決定した。投票は日本集中治療医学会を通して行い、各々の委員がいかに投票したかは秘匿化された状況で行っ

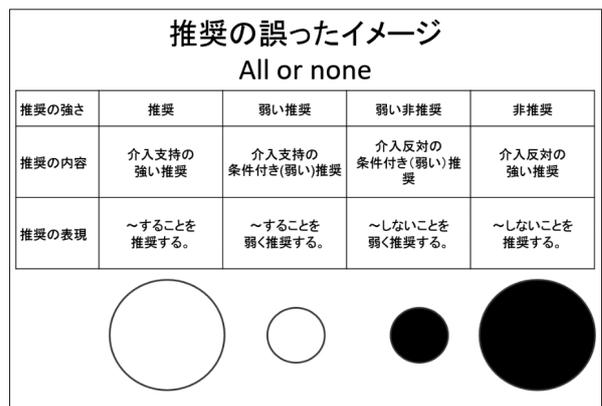
た。投票結果はすべて公開することも事前に決定した。推奨に対する投票だけではなく、推奨文の文章そのものに対する査読も行った。

- ① 66.6%以上の賛同を得られたCQ；推奨のタイプは確定となり、各委員からの推奨文に対する査読コメントをもとに、委員会内で推奨文の修正を行い、推奨文を確定した。
- ② 賛同が66.6%未満であったCQ；各担当班で査読コメントを吟味し、再度推奨文を提出後、再投票を行った。結果的に2つのCQで2回の投票のいずれでも66.6%以上の賛同を得られず、この2つのCQでは明確な推奨を提示することはできなかったためエキスパートコンセンサスを提示した。
- ③ さらに、パブリックコメント後に推奨方向を変える場合は、新しい推奨案に対しての投票を1回だけ行うこととした。結果的に1つのCQでパブリックコメント後に投票を行ったが、66.6%の賛同を得られず、明確な推奨を提示することはできなかったためエキスパートコンセンサスを提示した。

2. ガイドラインにおける推奨の強さの解釈の注意点

推奨の強さは、前述したように推奨・弱い推奨・弱い非推奨・非推奨の4つのカテゴリーに分類される。

弱い推奨と弱い非推奨は真逆の推奨のように捉える考え方があるが、これは誤りである（下図）。



推奨の強さは、エビデンスの質・利益と不利益のバランス・価値観や好み、そして、コストや資源の利用の4要因によって規定されるため、その推奨度は実質的には連続的であり、弱い推奨と弱い非推奨との間に大きな差がないこともあり得る（次頁図）。

推奨のイメージ 連続的				
推奨の強さ	推奨	弱い推奨	弱い非推奨	非推奨
推奨の内容	介入支持の強い推奨	介入支持の条件付き(弱い)推奨	介入反対の条件付き(弱い)推奨	介入反対の強い推奨
推奨の表現	～することを推奨する。	～することを弱く推奨する。	～しないことを弱く推奨する。	～しないことを推奨する。

各推奨をより理解しやすく記載すると以下のように考えられる。

**推奨（賛成）**

真白に近い灰色，ほとんどの場合で行う介入。多くの患者で益が害を上回る。しかし，少数の患者では害が益を上回ることもある。

**弱い推奨（賛成）**

白目の灰色，行わない場合もあるが，行うことが多い介入。全体で見れば，益が害を上回る可能性が高い。しかし，患者によっては害の方が強く生じることもあり得る。

**弱い非推奨（反対）**

黒目の灰色，行う場合もあるが，行わないことが多い介入。全体で見れば，害が益を上回る可能性が高い。しかし，患者によっては益の方が強く生じることもあり得る。

**非推奨（反対）**

真黒に近い灰色，ほとんどの場合で行わない介入。多くの患者で，害が益を上回る。しかし，少数の患者では益が害を上回ることもある。

上述のように，推奨の強さは連続的であり，例えば，同じ弱い推奨（賛成）であっても，推奨（賛成）に限りなく近いものもあれば，弱い非推奨（反対）に限りなく近いものも存在する。

敗血症は，原因，重症度，病期，患者の合併症などによって大きな多様性を生じる病態である。したがって，単一の治療をすべての敗血症患者に行うことでは大きな治療効果を得ることはできない。実際，臨床においては，患者の病状はもちろんのこと，医療者のマンパワーやリソース，患者・家族の意向など，個々の患者において，臨床家の判断がそれぞれ下される必要がある。その判断の際に，推奨策定の論拠を知ったうえでガイドラインの推奨を参考としていただくこと

が，ガイドラインの推奨の賢明な利用法である。

これらのことを考えれば，本ガイドラインで弱く推奨されている医療介入を行わなかったことで医療裁判において不利な状況に陥ったり，ガイドライン上の弱い非推奨の医療介入を熟慮のうえで施行したことを批判されたりすることは，ガイドラインやエビデンスの本質を理解できていないことによって生じる悲劇と考えられる。

ガイドライン上の推奨は，本来的には4つのカテゴリーに当てはめることが困難なものを，各ガイドラインの一定のルールに基づいて，半ば強制的にカテゴリー化している事実を理解して使用していただきたい。

## CQ1：定義と診断

Sepsis（セプシス）は、「崩壊」や「腐敗」を意味するギリシャ語の septikos を語源とし、古くより多臓器不全や生体異化を想起させる用語である。本邦では、敗血症がこれと同義として用いられてきた。敗血症（sepsis, セプシス）は、血液中に微生物が検出される「菌血症」の定義に始まり、全身性炎症や臓器障害と関連して、国際的には3度の定義と診断基準の変更が行われてきた。

まず、1992年には米国集中治療医学会と米国胸部疾患学会による Sepsis-1<sup>1)</sup> の定義が報告され、全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome, SIRS）を導く感染症が敗血症と定義された。2003年には、敗血症の定義は Sepsis-1 と同様として、敗血症の診断感度を高めるために Sepsis-2<sup>2)</sup> として24項目から構成される診断項目が提案された。その後、敗血症の診療と臨床研究の進展に伴い、臓器不全の進行に照準を合わせた感染症として敗血症の定義が見直され、2016年2月に Sepsis-3<sup>3)</sup> が公表された。本ガイドラインは、このような国際レベルでの敗血症の定義と診断の改訂が行われる過程で作成された。そのなかで、国際的動向に照らし合わせ、国際的協調のなかで本邦での現状を踏まえた敗血症診断を提案することが求められた。

日本版敗血症診療ガイドライン2016作成特別委員会における「定義と診断」班は、2014年10月9日より敗血症の診断と定義に関するメール審議を開始し、CQとして用意すべき内容を討議した。本ガイドラインは、本邦の一般医や様々な専門医が使用できるものとするを前提とし、当初「CQ1-1敗血症の定義は?」「CQ1-2敗血症の疫学は?」「CQ1-3敗血症の病態生理は?」「CQ1-4敗血症の重症度分類は?」「CQ1-5敗血症の診断に有用なバイオマーカーは? [検討項目: C反応性蛋白 (CRP), プロカルシトニン (PCT)]」の5つのCQが提案された。

その後のガイドライン作成委員会において、評価するバイオマーカーとしてプレセプシン (P-SEP) とインターロイキン-6 (IL-6) を加えること、敗血症診断における日々のルーチンスクリーニングの有用性をCQとして検討することが提案され、以下の4項目のCQ内容と順位を整理し、第1回目のパブリックコメントを募集した。

CQ1-1 敗血症の定義は？

CQ1-2 敗血症の重症度分類は？

CQ1-3 敗血症診断に以下のバイオマーカーを用いる

のは有用か？ [検討項目: CRP, PCT, P-SEP, IL-6]

CQ1-4 敗血症診断に日々のルーチンスクリーニングは有用か？

この第1回目のパブリックコメントでは、評価すべきバイオマーカーとして、①(1→3)-β-D-グルカン、②可溶性E-selectin、③P-SEP、④IL-6について、採否の妥当性に関する意見が寄せられた。班内および委員会の見解として、(1→3)-β-D-グルカンは真菌症診断と深く関連しており、一般的な敗血症診断とは異なること、また可溶性E-selectinは保険収載されておらず、実臨床でも汎用性がなくエビデンスが集まらないことなどから、今回は見送ることとした。一方、本邦で開発され、2014年1月に保険収載されたP-SEPと、保険未収載であるが臨床応用に向けてのキットが開発されたIL-6を含めることとして最終決定した。CRPおよびPCTについては、本邦の日常診療でも用いられており、検討項目として取り上げることに反対意見はなかった。また、敗血症の Sepsis-1<sup>1)</sup> の定義や診断によって、患者の予後（生存率、入院期間、集中治療期間、合併症発生率、コストなど）が改善するかというCQがパブリックコメントとして提案されたが、観察研究レベルに留まる内容であり、正式な定義を検討した後の課題としてガイドラインの解説に含める方針とした。

以上の過程を経て、2015年4月9日、パブリックコメント後の委員会の見解をまとめ、以下の4つのCQを確定した。

CQ1-1 敗血症の定義は？：記述に留め、システムティックレビューを施行しない。

CQ1-2 敗血症の重症度分類は？：記述に留め、システムティックレビューを施行しない。

CQ1-3 敗血症の診断と治療に以下のバイオマーカーを用いるのは有用か？ [検討項目: CRP, PCT, P-SEP, IL-6]：システムティックレビューを施行する。

CQ1-4 敗血症診断に日々のルーチンスクリーニングは有用か？：システムティックレビューを施行せず、記載に留める。

以上の作業工程において、新しい敗血症の定義が2016年2月に Sepsis-3<sup>3)</sup> として公表された。「定義と診断」班は、日本集中治療医学会と日本救急医学会を通じて Sepsis-3<sup>3)</sup> の草案を2015年7月31日に入手し、日本版敗血症診療ガイドライン作成委員会および両学会と連同して内容に関する審議を重ねた。Sepsis-3<sup>3)</sup> における定義と診断に対する査読コメントは、日本集

中治療医学会および日本救急医学会より、米国集中治療医学会および欧州集中治療医学会のタスクフォースに送付され、最終版に反映された。

以上をもって本ガイドラインでは、Sepsis-3<sup>3)</sup>の定義に準じる敗血症の定義を踏襲し、敗血症の重症度を、①敗血症、②敗血症性ショックの2分類とした。ICUなどの重症管理においては、感染症もしくは感染症の疑いがあり、かつSOFA [sequential (sepsis-related) organ failure assessment] スコア合計2点以上の急上昇により、敗血症と診断する。また、ICU外で感染が疑われる場合にはベッドサイドにおいて、①意識変容、②呼吸数 $\geq 22$ /min、③収縮期血圧 $\leq 100$  mmHgの3項目で構成されるquick SOFA (qSOFA)をチェックし、2項目以上を認めた場合は転帰不良につながる可能性があると考え、敗血症の診断基準(SOFAスコア合計2点以上の急上昇)を満たすかどうかの確認を推奨する。

一方、CQ1-3では敗血症診断におけるバイオマーカーとして、PCT、P-SEP、IL-6の有用性が診断システムティックレビューにより評価された。その結果、ICUなどの重症患者において敗血症が疑われる場合、感染症診断の補助検査としてP-SEPまたはPCTを評価することが弱く推奨された。また、同じ感染症診断の補助検査として、IL-6を日常的には評価しないことが弱く推奨された。救急外来や一般病棟などの非重症患者において敗血症が疑われる場合には、感染症診断の補助検査としてP-SEPまたはPCTまたはIL-6を日常的には評価しないことが弱く推奨された。

さらに、「CQ1-4敗血症診断に日々のルーチンスクリーニングは有用か?」に関しては、新たな敗血症の定義と診断(Sepsis-3)への改訂に伴い、現時点で評価すべき関連文献を見出すことができないこと、およびSepsis-3では感染症(疑い)の評価とSOFAスコア合計2点以上の急上昇が診断基準として不可欠な項目であることから、CQ1-2の中に「定義と診断」班のエキスパートコンセンサスとして「早期診断と治療開始のためには日々のルーチンな敗血症スクリーニングが有用と考えられる」という表現を組み込むこととした。

本ガイドラインでは、敗血症の定義と重症度をSepsis-3<sup>3)</sup>に準じて改めた。敗血症の定義と重症度区分において、敗血症の早期診断を目標とし、臓器不全進行を阻止することが期待される。一方、敗血症診療ガイドライン第3版への改訂に関しては、敗血症診療における国際動向と連動しながら、Sepsis-3<sup>3)</sup>の定義と診断基準に関する十分な客観的評価を重ねる必要がある。

## 文 献

- 1) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- 2) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
- 3) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.

## CQ 1-1: 敗血症の定義は？

**推奨：**敗血症は、「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」と定義する。敗血症は、感染に対する生体反応が調節不能な病態であり、生命を脅かす臓器障害を導く。また、敗血症性ショックは、敗血症の一分症であり、「急性循環不全により細胞障害および代謝異常が重度となり、死亡率を増加させる可能性のある状態」と定義する。これらは、2016年2月に発表された敗血症の新しい定義「The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)<sup>1)</sup>」に準じる。

**解説：**日本版敗血症診療ガイドライン2016では、2016年2月に公表された新たな敗血症定義 Sepsis-3 を評価し、国際標準に準じる内容として敗血症を定義し、国際的視野のなかで本邦の敗血症診療を行うことを提唱する。

まず、敗血症の定義においては、本邦では日本版敗血症診療ガイドライン<sup>2), 3)</sup>の策定により、敗血症と菌血症の区分が明確に示された。1914年に Schottmüller らは、「敗血症は微生物が局所から血流に侵入した病気」として「菌血症 = 敗血症」の概念を広め<sup>4)</sup>、この潮流のなかで、本邦においても広く、血液における微生物の検出が敗血症の確定診断と考えられていた。しかし、敗血症の病態は、微生物が血液中に存在しない状態でも生じることが明らかにされ、1989年には Bone ら<sup>5)</sup>により septic syndrome (セプシス症候群) という概念が提唱され、菌血症と同様の多臓器不全などの病態は、微生物の血液における検出の有無とは無関係に生じることが明らかとされてきた。その結果として、1992年には米国集中治療医学会と米国胸部疾患学会による Sepsis-1 の定義<sup>6)</sup>が報告され、SIRS<sup>6)</sup> (Table 1-1-1) の概念が導入され、感染症に伴う SIRS を敗血症と定義する方針として、菌血症は敗血症に含まれるものとして国際的に区分されるようになった。

しかし、Sepsis-1<sup>6)</sup>による敗血症の定義が広く用いられるようになった後、この定義に基づく敗血症診断では、臓器障害の進展や生命予後との関連として特異性が低いことが問題とされた。2001年には、米国集中治療医学会、欧州集中治療医学会、米国胸部疾患学会、American College of Chest Physicians (ACCP)、外科感染症学会の international sepsis definition conference が開催され、SIRS を有用な概念としたものの、SIRS を基準とする敗血症診断の特異度の低さが検討された。2003年には、Sepsis-2<sup>7)</sup>の定義 (Table 1-1-2) として、敗血症における診断特異度を高めることを目標

Table 1-1-1 SIRSとSepsis-1の定義<sup>6)</sup>

体温 > 38°C あるいは < 36°C
心拍数 > 90/min
呼吸数 > 20/min あるいは PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg
白血球数 > 12,000/mm <sup>3</sup> あるいは < 4,000/mm <sup>3</sup> あるいは 幼若球 > 10%

【解説】上記4項目のうち、2項目以上を満たす場合に、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) と定義する。感染症が疑われる状態に置いて、SIRS を満たす場合に、敗血症と診断する。

Table 1-1-2 Sepsis-2の定義<sup>7)</sup>

感染症の確定もしくは疑いがあり、かつ以下のいくつかを満たす (項目数規定なし)
(1) 全身所見
・発熱：核温 > 38.3°C
・低体温：核温 < 36°C
・頻脈：心拍数 > 90/min, もしくは > 年齢平均の 2SD
・頻呼吸
・精神状態の変容
・著明な浮腫または体液過剰：24時間で輸液バランス 20 mL/kg 以上
・高血糖：糖尿病の既往のない状態で血糖値 > 120 mg/dL
(2) 炎症所見
・白血球上昇 > 12,000/μL
・白血球低下 < 4,000/μL
・白血球正常で 10% を超える幼若白血球
・CRP > 基準値の 2SD
・プロカルシトニン > 基準値の 2SD
(3) 循環変動
・血圧低下：収縮期血圧 < 90 mmHg, 平均血圧 < 70 mmHg, もしくは成人では正常値より 40 mmHg を超える低下, もしくは年齢に対する正常値の 2SD 未満
・混合静脈血酸素飽和度 (SvO <sub>2</sub> ) > 70%
・心係数 (CI) > 3.5 L/min/m <sup>2</sup>
(4) 臓器障害所見
・低酸素血症：PaO <sub>2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> < 300 mmHg
・急性乏尿：尿量 < 0.5 mL/kg/hr が少なくとも 2時間持続
・血中クレアチニン値の増加：> 0.5 mg/dL
・凝固異常：PT-INR > 1.5, もしくは APTT > 60 秒
・イレウス：腸蠕動音の消失
・血小板減少：< 10 万/μL
・高ビリルビン血症：> 4 mg/dL
(5) 組織灌流所見
・高乳酸血症 > 1 mmol/L
・毛細血管の再灌流減少, もしくは斑状皮膚所見

として 24 項目から構成される診断が提案された。しかし、これも Sepsis-1 と比較して敗血症の診断特異度を上昇させるものではなかった<sup>8)~10)</sup>。2012年に公表した初版の「日本版敗血症診療ガイドライン」<sup>2)</sup>、および 2014年に公表した「英文版日本版敗血症診療ガイドライン」<sup>3)</sup>では、Sepsis-1<sup>6)</sup>の定義を踏襲し、感染性 SIRS を敗血症、臓器不全を伴う敗血症を重症敗血症 (severe sepsis)、急性循環不全を伴う敗血症を敗血症性ショックとした。

このようななかで、敗血症診療においては、敗血症病態の進行を全身性炎症として評価するのではなく、

Table 1-1-3 Sepsis-3の定義と診断基準<sup>1)</sup>

<p>・敗血症の定義 「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」 留意事項 (1)従来の敗血症(SIRS + 感染症のみ)を除外する。 (2)従来の重症敗血症(敗血症+臓器障害)から“重症”を外す。</p>
<p>・敗血症の診断基準 ICU患者とそれ以外(院外, ER, 一般病棟)で区別する。 (1)ICU患者: 感染症が疑われ, SOFA 総スコア 2点以上の急上昇があれば, 敗血症と診断する。 (2)非ICU患者: quick SOFA(qSOFA) 2項目以上で敗血症を疑う。最終診断は, ICU患者に準じる。</p>
<p>・敗血症性ショックの定義と診断基準 定義: 「死亡率を増加させる可能性のある重篤な循環, 細胞, 代謝の異常を有する敗血症のサブセット」 診断基準: 適切な輸液負荷にもかかわらず, 平均血圧 <math>\geq 65</math> mmHg を維持するために循環作動薬を必要とし, かつ血清乳酸値 <math>&gt; 2</math> mmol/L (18 mg/dL) を認める。</p>

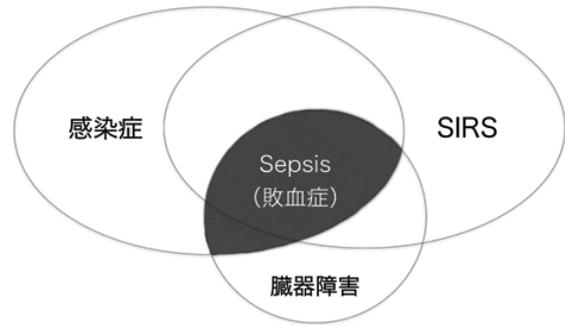


Fig 1-1 感染症とSIRSと臓器障害の関連性

【解説】敗血症の新定義は, SIRS 基準を満たさない感染症において, 臓器障害を伴う症例を新たに包含する。SIRS の診断基準を満たす臓器障害を伴う感染症を敗血症と定義した場合, 感染症による臓器障害の約 12.1%が見落とされる可能性がある<sup>12)</sup>。

臓器障害そのものの進展に着眼するという評価概念が討議されてきた。この背景のなかで公表された Sepsis-3<sup>1)</sup> の定義 (Table 1-1-3) は, 感染症における臓器不全の進行に照準を合わせた敗血症の定義である。感染症の存在を疑う状況において, SIRS 基準 2項目以上を敗血症とする Sepsis-1<sup>6)</sup> の定義は, 臓器障害の進展や合併を評価する目的としての有用性が否定されている<sup>1)</sup>。SIRS 基準<sup>6)</sup> は, 敗血症における制御不能に陥った致命的状態を示すものではなく, 多くの入院患者で陽性となること, さらに感染症を併発しない患者や良好な転帰をとる患者が多く含まれることが指摘されている<sup>11), 12)</sup>。Kaukonen ら<sup>12)</sup> の豪州・ニュージーランドの報告においては, 感染症による臓器不全として管理した集中治療患者において, 12.1%は SIRS 基準を満たしていないという結果が示された。

以上より, 敗血症を臓器不全と結びつける明確な定義が必要であるとして, Sepsis-3<sup>1)</sup> の定義では, Sepsis-1<sup>6)</sup> における SIRS のクライテリアおよび重症敗血症の重症度区分が削除された。敗血症は, 感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされた状態, また, 敗血症性ショックは, 敗血症に急性循環不全を伴い, 細胞障害および代謝異常が重度となる状態として定義されている。本ガイドライン作成にあたって, Sepsis-3<sup>1)</sup> の草案を 2015 年 7 月に入手し, 当委員会内で審議し, Sepsis-3<sup>1)</sup> における定義と診断に対するコメントを米国集中治療医学会および欧州集中治療医学会のタスクフォースに日本集中治療医学会および日本救急医学会から個別に提出するとともに, 最終版の Sepsis-3<sup>1)</sup> の定義を踏襲する方針とした。本定義は, 臓器不全に対する着眼を優先するものであり, 感染症

による臓器障害の進展を早期に発見し, 早期に阻止することを目的とするものである (Fig 1-1)。敗血症の本定義では, SIRS 基準を満たさない感染症においても, 臓器障害を伴う症例が包含される。

## 文献

- 1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801-10.
- 2) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis. 日集中医誌 2013;20:124-73.
- 3) Oda S, Aibiki M, Ikeda T, et al. The Japanese guidelines for the management of sepsis. J Intensive Care 2014;2:55.
- 4) Budelmann G. Hugo Schottmüller, 1867-1936. The problem of sepsis. Internist (Berl) 1969;10:92-101.
- 5) Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Crit Care Med 1989;17:389-93.
- 6) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74.
- 7) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-6.
- 8) Weiss M, Huber-Lang M, Taenzer M, et al. Different patient case mix by applying the 2003 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sepsis definitions instead of the 1992 ACCP/SCCM sepsis definitions in surgical patients: a retrospective observational study. BMC Med Inform Decis Mak 2009;9:25.
- 9) Zhao H, Heard SO, Mullen MT, et al. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition. Crit Care Med 2012;40:1700-6.
- 10) Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, et al. Sepsis definitions: time for change. Lancet 2013;381:774-5.

- 11) Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, et al. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:958-64.
- 12) Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38.

### CQ1-2：敗血症の診断と重症度分類は？

**推奨：**敗血症は、感染症もしくは感染症の疑いがあり、かつ SOFA スコア (Table 1-2-1) 合計 2 点以上の急上昇により、診断する。なお、診断に至るプロセスは、ICU などにおいて重症管理をしている場合と、病院前救護、救急外来、一般病棟における場合で分けて考える。ICU などの重症管理においては、感染症もしくは感染症の疑いがあり、SOFA スコア合計 2 点以上の急上昇を確認し、敗血症と診断する。

一方、病院前救護、救急外来、一般病棟では、感染症あるいは感染症が疑われる患者に対しては、qSOFA (Table 1-2-2) を評価し、2 項目以上が存在する場合は敗血症を疑い、臓器障害に関する検査および早期治療開始や集中治療医への紹介のきっかけとして用いる。最終的には、ICU などの重症管理と同様に、感染症もしくは感染症の疑いと SOFA スコア合計 2 点以上の急上昇を確認し、敗血症の確定診断とする。

敗血症の重症度は、大きく敗血症と敗血症性ショックに分類し、従来使用してきた“重症敗血症”の区分を用いない。敗血症性ショックは、「敗血症の中でも急性循環不全により死亡率が高い重症な状態」として区分し、具体的には輸液蘇生をしても平均動脈血圧 65 mmHg 以上を保つのに血管収縮薬を必要とし、かつ血清乳酸値 2 mmol/L (18 mg/dL) を超える病態とする。これら 2 つの大きな重症度区分に準じて、個々の患者における重症度と緊急度を判断する。

なお、Sepsis-3 では、感染症 (疑いを含む) の評価と SOFA 合計スコアの推移 (2 点以上の急上昇) が診断基準として不可欠な項目であり、敗血症の早期診断と治療開始のためには、日々のルーチンな敗血症スクリーニングが必要である。

**解説：**敗血症の重症度分類は、敗血症と敗血症性ショックの 2 つの区分とし、日本版敗血症診療ガイドライン初版<sup>1), 2)</sup>における敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックの分類を行わない。これは、CQ1-1 における「敗血症の定義」の解説のように、敗血症における治療ターゲットを臓器障害とし、敗血症を“感染症による臓器障害を伴う状態”と定義するためである。全身性炎症を認めても臓器不全に至らない感染症は、敗血症として定義しない。これにより、Sepsis-1<sup>3)</sup> や Sepsis-2<sup>4)</sup> の定義における敗血症と重症敗血症の区分にとらわれずに、敗血症としての臓器不全の治療指針を明確化できる。すなわち、敗血症の治療では、感染症によって生命を脅かす臓器障害の進展を診断し、臓器不全に対する早期の治療介入を行うことを目標とする。本ガイドラインでは、2016 年までの国際的な潮

Table 1-2-1 SOFA スコア

スコア	0	1	2	3	4
意識 Glasgow coma scale	15	13~14	10~12	6~9	< 6
呼吸 PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 および呼吸補助	< 100 および呼吸補助
循環	平均血圧 ≥ 70 mmHg	平均血圧 < 70 mmHg	ドパミン > 5 μg/kg/min あるいはドブタミンの併用	ドパミン 5~15 μg/kg/min あるいはノルアドレナリン ≤ 0.1 μg/kg/min あるいはアドレナリン ≤ 0.1 μg/kg/min	ドパミン > 15 μg/kg/min あるいはノルアドレナリン > 0.1 μg/kg/min あるいはアドレナリン > 0.1 μg/kg/min
肝 血漿ビリルビン値 (mg/dL)	< 1.2	1.2~1.9	2.0~5.9	6.0~11.9	≥ 12.0
腎 血漿クレアチニン値 尿量 (mL/day)	< 1.2	1.2~1.9	2.0~3.4	3.5~4.9 < 500	≥ 5.0 < 200
凝固 血小板数 (× 10 <sup>3</sup> /μL)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20

Table 1-2-2 qSOFA (quick SOFA) 基準

意識変容
呼吸数 ≥ 22 /min
収縮期血圧 ≤ 100 mmHg

【解説】感染症が疑われ、上記3つのクライテリアのうち2項目以上を満たす場合に敗血症を疑い、集中治療管理を考慮する。敗血症の確定診断は、合計SOFAスコアの2点以上の急上昇による。

流を考慮し、Sepsis-3<sup>1)</sup> に準じて qSOFA<sup>5)</sup> と SOFA スコア<sup>6)</sup> を敗血症診断に用いることを踏襲した。

まず、Sepsis-3<sup>1)</sup> および qSOFA<sup>5)</sup> の導入にあたっては、敗血症診療における米国集中治療医学会および欧州集中治療医学会の動向に着眼した。このタスクフォースが取り上げた Seymour らの原著論文<sup>5)</sup> では、ペンシルバニア州南西部にある12の病院における2010~2012年の間に記録された130万件の電子カルテより、感染を疑う148,907例を抽出した。その中で感染症を疑う初期のエピソードの同定として、SIRS、SOFAスコア、ロジスティック器官機能障害スコア (logistic organ dysfunction system score, LODS) などが比較され、多変量ロジスティック回帰を用いることにより、新たな基準として qSOFA が提案された。感染を疑ってからの72時間における、SIRS 基準、SOFA スコア、そして LODS の最悪値が計算され、さらに感染発症の48時間前から24時間後までの、2点以上のSOFAスコアの変化が評価された。その結果、本研究<sup>5)</sup> では、ICU 管理外の約89%の症例において、qSOFAとして Glasgow coma scale ≤ 13, 呼吸数 ≥ 22 /min, 収縮期血圧 ≤ 100 mmHg の3項目のうち2項目以上を満たす場

合に、SOFA スコアや SIRS 基準より優れた院内死亡の予測を示した。qSOFA 2項目以上では、1項目以下に比べて院内死亡率が3~14倍に増加していた (最終的な qSOFA では、GCS < 15 が意識変容として採用されている)。

一方、本研究<sup>5)</sup> では、ICU 症例において SOFA スコアおよび LODS が院内死亡の予測に優れていた。上述のデータベースにおける感染を疑うICU管理7,931例 (全体の約11%) において、感染を疑った際に SOFA スコア (91%), LODS (88%), そして SIRS 基準 (84%) の順に有用性が確認されている。また、このICUデータにおいて、SOFAスコアがqSOFAスコアより死亡予測として鋭敏であることが確認され、Sepsis-3<sup>7)</sup> ではICU症例においてSOFAスコアを用いることが推奨された。本邦のICUにおいても、SOFAスコアは一般的に評価されており、感染症の疑われる状態でSOFAスコア合計2点以上の急上昇を敗血症の診断と用いることは可能と考えられた。以上より、本ガイドラインにおいても、敗血症はSepsis-3<sup>7)</sup> に準じてSOFAスコアを用い、臓器不全を進行させる感染症として確定診断する指針とした。

なお、Sepsis-3<sup>7)</sup> では、感染症 (疑い) の評価とSOFA合計スコアの推移 (2点以上の急上昇) が診断基準として不可欠な項目である。したがって、Sepsis-3<sup>7)</sup> の早期診断と治療開始のためには、日々のルーチンな敗血症スクリーニングが必要である。また、Sepsis-3<sup>7)</sup> ではSepsis-2<sup>4)</sup> に比べ評価項目が少なく、ルーチンの敗血症スクリーニングが行いやすい特徴がある。

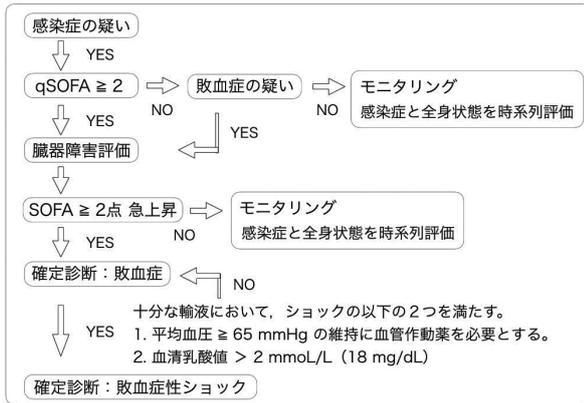


Fig 1-2 敗血症と敗血症性ショックの診断の流れ

【解説】感染症の可能性がある場合、直ちに qSOFA スコアの 3 項目として、①意識変容、②呼吸数  $\geq 22/\text{min}$ 、③収縮期血圧  $\leq 100 \text{ mmHg}$  を評価する。qSOFA  $\geq 2$  項目では、臓器障害の評価として血液・生化学検査、動脈血ガス分析、血液培養検査、画像検索などを追加し、SOFA スコアを評価して、総 SOFA スコア  $\geq 2$  点の急上昇により敗血症の確定診断とする。敗血症と評価できない状況においては、感染症と全身状態の時系列評価を繰り返し、qSOFA をモニタリングする。輸液や血管作動薬で平均血圧  $\geq 65 \text{ mmHg}$  を維持し、血清乳酸値  $< 2 \text{ mmol/L}$  ( $18 \text{ mg/dL}$ ) を目標とする。qSOFA  $\geq 2$  項目では、集中治療管理を念頭に置く。

CQ1-1 では、敗血症の重症化の一分症として、敗血症性ショックを Sepsis-3<sup>7)</sup> に準じて定義した。さらに、敗血症性ショックは、輸液と血管作動薬を必要とするものであり、血清乳酸値が  $2 \text{ mmol/L}$  ( $18 \text{ mg/dL}$ ) を超える状態として厳密に区分する方針を踏襲した。Shankar-Heri ら<sup>8)</sup> は、Surviving Sepsis Campaign データベース 28,150 例より敗血症性ショックと血清乳酸値を評価できる 18,840 例を抽出し、血清乳酸値  $> 2 \text{ mmol/L}$  ( $> 18 \text{ mg/dL}$ ) を敗血症性ショックにおけるカットオフ値として定めた。Sepsis-3<sup>7)</sup> では、この Shankar-Heri ら<sup>8)</sup> の評価基準を採用し、敗血症性ショックを急性循環不全に伴う細胞・代謝異常の重要性を認識させるものとし、特に死亡率を高める重症病態として区分している。本ガイドラインも、この敗血症性ショックの診断基準に準じることとした。

このように、敗血症の定義および重症度区分をガイドラインとして提案するにあたり、Sepsis-1<sup>3)</sup> あるいは Sepsis-2<sup>4)</sup> を踏襲するか、Sepsis-3<sup>7)</sup> に移行するか、また独自に Sepsis の定義と診断基準を策定するかについて、十分に討議された。Sepsis-3<sup>7)</sup> における問題点としては、① Seymour ら<sup>5)</sup> の論文における各評価項目は敗血症予測ではなく院内死亡を評価基準としていること、② SOFA スコア項目の見直しの必要性（カテコラミン、血液凝固、腎機能など）、③慢性ではなく急性の臓器障害の評価の複雑性、④ qSOFA と

SOFA との診断基準値の乖離（収縮期血圧  $\leq 100 \text{ mmHg}$  もしくは  $\leq 90 \text{ mmHg}$ 、平均血圧  $\leq 65 \text{ mmHg}$  もしくは  $\leq 70 \text{ mmHg}$  の不統一性など）、⑤感染症を疑う基準の非提示、⑥血清乳酸値測定ルーチン化の問題、⑦ Sepsis-3<sup>7)</sup> と Sepsis-2<sup>4)</sup> における敗血症診断の特異性の差異（Sepsis-2 の鋭敏性）、⑧全身性炎症の新定義の必要性の残存、など多くが挙げられており、これから十分な評価と検証が必要とされる。このため、本邦における敗血症診療においても、Sepsis-3<sup>7)</sup> を念頭に置きながら敗血症診療を洞察し、国際的にも診療連携を図りながら、同時に本診断と重症度を客観的に評価する必要がある。

以上より、日本版敗血症診療ガイドライン 2016 では、敗血症および敗血症性ショックの 2 つの区分を敗血症の重症度分類とし、Fig 1-2 における敗血症および敗血症性ショックの診断の流れを参照し、敗血症診療の一助とすることを提案する。

## 文献

- 1) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis. 日集中医誌 2013;20:124-73.
- 2) Oda S, Aibiki M, Ikeda T, et al. The Japanese guidelines for the management of sepsis. J Intensive Care 2014;2:55.
- 3) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74.
- 4) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-6.
- 5) Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:762-74.
- 6) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996;22:707-10.
- 7) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801-10.
- 8) Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:775-87.

**CQ1-3：敗血症診断のバイオマーカーとして、プロカルシトニン (PCT)、プレセプシン (P-SEP)、インターロイキン -6 (IL-6) は有用か？**

**推奨：**

①ICUなどの重症患者において敗血症が疑われる場合、感染症診断の補助検査としてP-SEPまたはPCTを評価することを弱く推奨する (P-SEP：2B, PCT：2C)。

感染症診断の補助検査として、IL-6を日常的には評価しないことを弱く推奨する (2C)。

②救急外来や一般病棟などの非重症患者において敗血症が疑われる場合、感染症診断の補助検査としてP-SEPまたはPCTまたはIL-6を日常的には評価しないことを弱く推奨する (P-SEP：2C, PCT：2D, IL-6：2D)。

**注釈：**

①重症患者において敗血症が疑われる場合の感染症診断補助検査

P-SEP：今回行った8論文のシステマティックレビューでは、P-SEPのエビデンスの質は高かったが (B), (1) 本邦における測定の実行可能性, (2) システマティックレビュー実施後も多くの新規論文が出版され続けており、今後、システマティックレビュー結果が変わる可能性などが考慮された。

PCT：既に多くの研究が行われており、これらの主

要研究を網羅した2013年のシステマティックレビューをもとに、エビデンスの質と推奨度を評価した。

IL-6：今回行った3論文のシステマティックレビューでは、エビデンスの質は低く (C), (1) 本邦における測定の実行可能性, (2) システマティックレビュー実施後も多くの新規論文が出版され続けており、今後、システマティックレビュー結果が変わる可能性などを考慮した。

CRP：他のバイオマーカーとの比較研究のみが行われており、単独での有効性の評価ができなかったため、CQに含めない方針とした。

②非重症患者において敗血症が疑われる場合の感染症診断補助検査

P-SEP：今回のシステマティックレビューでは、エビデンスの質は低く (C), (1) 本邦における測定の実行可能性, (2) システマティックレビュー実施後も多くの新規論文が出版され続けており、今後、システマティックレビュー結果が変わる可能性などを考慮した。

PCT：今回採用したシステマティックレビューでは、エビデンスの質はかなり低く (D), 益と害のバランスは拮抗していると評価した。

IL-6：今回のシステマティックレビューでは、エビデンスの質はかなり低く (D), (1) 本邦における

**委員会投票結果 (二次投票結果)**

① ICUなどの重症患者において敗血症が疑われる場合の感染症診断の補助検査として

**A-1：PCT, P-SEP 評価することを弱く推奨する**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
0%	5.3%	89.4%	0%	0%	5.3%	0%

**A-2：IL-6 日常的には評価しないことを弱く推奨する**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
5.3%	89.4%	0%	0%	0%	5.3%	0%

②救急外来や一般病棟などの非重症患者において敗血症が疑われる場合の感染症診断の補助検査として

**B-1：PCT, P-SEP, IL-6 日常的には評価しないことを弱く推奨する**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
0%	94.7%	0%	0%	0%	5.3%	0%

測定の実行可能性、(2) システマティックレビュー実施後も多くの新規論文が出版され続けており、今後、システマティックレビュー結果が変わる可能性などを考慮した。

CRP：他のバイオマーカーとの比較研究のみが行われており、単独での有効性の評価ができなかったため、CQ に含めない方針とした。

(1) 背景および本 CQ の重要度

これまで、敗血症の診断に有用と思われる様々なバイオマーカーが報告されており、2003 年の Sepsis-2 においても、白血球数 (> 12,000, < 4,000, 幼弱球 > 10%), C 反応性タンパク (CRP > 基準値 + 2SD), プロカルシトニン (PCT > 基準値 + 2SD) が、炎症マーカーとして列記されている。CRP および PCT は本邦の日常診療でも用いられており、これに加えて、わが国で開発されたプレセプシン (P-SEP) は 2014 年 1 月に保険収載され、またインターロイキン 6 (IL-6) は保険未収載であるものの臨床応用に向けてのキットが開発され、敗血症診療に用いている施設もある。

以上より、本ガイドラインは CRP, PCT, P-SEP, IL-6 を取り上げることとした。また、バイオマーカーの使用目的として、①敗血症 / 感染症の診断、②重症度評価 / 予後予測、③抗菌薬中止の判断などが重要である。ここでは、診断目的に限定し、各々についてシステマティックレビューを施行した。

(2) PICO

P (患者) :

- ①ICU などで敗血症が疑われる重症患者
- ②救急外来や一般病棟などで敗血症が疑われる非重症患者

I (介入) : PCT, P-SEP, IL-6 を評価する

C (対照) : 上記マーカーを評価しない

O (アウトカム) : 死亡, 外来診療における入院適応判断, 不要な治療介入の回避

(3) エビデンスの要約

本 CQ では、PCT, P-SEP, IL-6 の 3 つのバイオマーカーの敗血症診断における検査精度を評価し、臨床における各マーカーを用いた診断の妥当性について推奨を設定することを目的とした。敗血症の正確な診断が求められる状況として、①集中治療中などで全身状態が不安定な状況で敗血症を疑うが感染症の確定診断に苦慮する状態、②外来あるいは一般病棟入院中で全身状態は悪くはないが敗血症が疑われる状態、の 2 つの状況を想定し、各々における各マーカーの有用性を個別に評価した。その際、現在、臨床で一般的に頻用されている炎症のバイオマーカーである CRP を比較対

照とした。

それぞれのマーカーの診断検査精度のメタアナリシス (データ統合) では、階層化サマリー ROC (Receiver Operating Characteristic analysis) 解析を用い、そのエビデンスの質の評価および推奨設定は「診断 GRADE システム」に従った。

PCT

- ・ Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013;13:426-35.

P-SEP

- ・ Zhang X, Liu D, Liu YN, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. Crit Care 2015;19:323.

IL-6

- ・ Hou T, Huang D, Zeng R, et al. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015;8:15238-45.

CRP

- ・ Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2004;39:206-17.

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

最も重大であると設定したアウトカムの中で最低のものを「全体的なエビデンスの質」として採用した。①重症患者設定では真陽性 / 真陰性、②非重症患者設定では偽陰性 / 真陰性を最も重大なアウトカムであると判断した (9 点 / 最大 9 点中)。

①重症患者において敗血症が疑われる場合の感染症診断補助検査として

エビデンスの強さ	A(強)	B(中)	C(弱)	D(非常に弱い)
判定欄 ; (1つ選択)		P-SEP	PCT, IL-6	CRP

②非重症患者において敗血症が疑われる場合の感染症診断補助検査として

エビデンスの強さ	A(強)	B(中)	C(弱)	D(非常に弱い)
判定欄 ; (1つ選択)			P-SEP	PCT, IL-6, CRP

(5) 益のまとめ

益は真陽性に対して治療が行われ、真陰性に対して治療が行われない場合に得られる。

## エビデンス総体評価

## ① ICU などの重症患者において敗血症が疑われる場合の感染症診断の補助検査の解析評価

## PCT

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイ アスなど)	上昇要因 (観察研 究)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性
真陽性	観察研究 26 研究	0	-1	0	0	-1		304 人	288~320 人	弱(C)	9
偽陰性	観察研究 26 研究	0	-1	0	0	-1		96 人	80~112 人	弱(C)	8
真陰性	観察研究 26 研究	0	-1	0	0	-1		480 人	450~510 人	弱(C)	9
偽陽性	観察研究 26 研究	0	-1	0	-1	-1		120 人	90~150 人	非常に弱 (D)	7

## P-SEP

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイ アスなど)	上昇要因 (観察研 究)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性
真陽性	観察研究 8 研究	0	-1	0	0	0		344 人	316~364 人	中(B)	9
偽陰性	観察研究 8 研究	0	-1	0	0	0		56 人	36~84 人	中(B)	8
真陰性	観察研究 8 研究	0	-1	0	0	0		468 人	408~510 人	中(B)	9
偽陽性	観察研究 8 研究	0	-1	0	-1	0		132 人	90~192 人	弱(C)	7

## IL-6

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイ アスなど)	上昇要因 (観察研 究)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性
真陽性	観察研究 3 研究	0	-1	0	0	0		250 人	229~270 人	中(B)	9
偽陰性	観察研究 3 研究	0	-1	0	0	0		150 人	130~171 人	中(B)	8
真陰性	観察研究 3 研究	0	-1	-1	0	0		449 人	415~481 人	弱(C)	9
偽陽性	観察研究 3 研究	0	-1	-1	-1	0		151 人	119~185 人	非常に弱 (D)	7

## CRP

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイ アスなど)	上昇要因 (観察研 究)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性
真陽性	観察研究 7 研究	-1	-1	0	0	0		280 人	220~328 人	弱(C)	9
偽陰性	観察研究 7 研究	-1	-1	0	0	0		120 人	72~180 人	弱(C)	8
真陰性	観察研究 7 研究	-1	-1	-1	0	0		432 人	348~498 人	非常に弱 (D)	9
偽陽性	観察研究 7 研究	-1	-1	-1	-1	0		168 人	102~252 人	非常に弱 (D)	7

## ②救急外来や一般病棟などの非重症患者において敗血症が疑われる場合の感染症診断の補助検査として

## PCT

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイ アスなど)	上昇要因 (観察研 究)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性
真陽性	観察研究 26 研究	0	-1	0	-1	-1		304 人	288~320 人	非常に弱 (D)	8
偽陰性	観察研究 26 研究	0	-1	0	-1	-1		96 人	80~112 人	非常に弱 (D)	9
真陰性	観察研究 26 研究	0	-1	0	-1	-1		480 人	450~510 人	非常に弱 (D)	9
偽陽性	観察研究 26 研究	0	-1	0	-1	-1		120 人	90~150 人	非常に弱 (D)	8

## P-SEP

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイ アスなど)	上昇要因 (観察研 究)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性
真陽性	観察研究 8 研究	0	-1	0	-1	0		344 人	316~364 人	弱(C)	8
偽陰性	観察研究 8 研究	0	-1	0	-1	0		56 人	36~84 人	弱(C)	9
真陰性	観察研究 8 研究	0	-1	0	-1	0		468 人	408~510 人	弱(C)	9
偽陽性	観察研究 8 研究	0	-1	0	-1	0		132 人	90~192 人	弱(C)	8

## IL-6

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイ アスなど)	上昇要因 (観察研 究)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性
真陽性	観察研究 3 研究	0	-1	0	-1	0		250 人	229~270 人	弱(C)	8
偽陰性	観察研究 3 研究	0	-1	0	-1	0		150 人	130~171 人	弱(C)	9
真陰性	観察研究 3 研究	0	-1	-1	-1	0		449 人	415~481 人	非常に弱 (D)	9
偽陽性	観察研究 3 研究	0	-1	-1	-1	0		151 人	119~185 人	非常に弱 (D)	8

## CRP

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイ アスなど)	上昇要因 (観察研 究)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性
真陽性	観察研究 7 研究	-1	-1	0	-1	0		280 人	220~328 人	非常に弱 (D)	8
偽陰性	観察研究 7 研究	-1	-1	0	-1	0		120 人	72~180 人	非常に弱 (D)	9
真陰性	観察研究 7 研究	-1	-1	-1	-1	0		432 人	348~498 人	非常に弱 (D)	9
偽陽性	観察研究 7 研究	-1	-1	-1	-1	0		168 人	102~252 人	非常に弱 (D)	8

(6) 害（副作用）のまとめ

害は偽陽性に対して行われる不必要な治療や二次検査、および偽陰性に対して必要な治療が行われないうちに生じる。

(7) 害（負担）のまとめ

身体的負担は、すべて通常の血液検査であるため、大きくないと考えられる。

(8) 利益と害のバランスについて

①重症患者設定では、主に治療を行うことの判断（ルールイン）のために検査を行う。したがって、真陽性 + 真陰性（検査によって益を得られる症例数）と真陽性 + 偽陰性（検査を施行せずに治療する場合に正当な治療を受ける症例数）の比較をすることによって、検査を行ったうえで治療判断を行うことの益を判断した。害に対する評価は、その裏返しとして省略した。

②非重症患者設定では、主に不必要な治療を回避する判断（ルールアウト）目的で検査を行う。したがって、真陽性 + 真陰性と真陰性 + 偽陽性（不必要な治療を受けない症例数）の比較をし、検査を行ったうえで入院・治療適応を判断することの益と害を判断した。

両方の設定において、検査前確率 40% で害と益のバランスを評価した。

なお、対象とする検査前確率の設定や検査の目的（ルールイン/アウト）によって、害と益のバランスは大きく変動することに注意する。

①重症患者において敗血症が疑われる場合の感染症診断補助検査として

効果と害のバランス	明らかに害が益を上回る	おそらく害が益を上回る	益と害が拮抗している or 不確か	おそらく害が益を上回る	明らかに害が益を上回る
判定欄； (1つ選択)			CRP, IL-6	P-SEP, PCT	

②非重症患者において敗血症が疑われる場合の感染症診断補助検査として

効果と害のバランス	明らかに害が益を上回る	おそらく害が益を上回る	益と害が拮抗している or 不確か	おそらく害が益を上回る	明らかに害が益を上回る
判定欄； (1つ選択)			P-SEP, PCT, CRP, IL-6		

(9) 本介入に必要な医療コスト

各マーカーの単回測定あたりのコストは、1回の測定あたり PCT (3,100 円), P-SEP (3,100 円), IL-6 (保険収載なし) である。ただし、PCT と P-SEP の同時測定は認められていない。

(10) 本介入の実行可能性

これらのバイオマーカーを測定できるかどうかは、施設により異なる。現時点では、本邦において P-SEP および IL-6 を日常診療で測定できる施設は限られている。PCT は、本邦において普及してきてはいるものの、集中治療指導施設を含めて測定できない施設が多く存在する。また、測定可能な施設であっても、外注検査項目の扱いの場合は point-of-care testing (POCT) として有用ではない可能性がある。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

本 CQ の対象は、一般採血に随伴する血液検査として患者の身体的負担はほとんどないと考えられる。そのため、患者・家族・コメディカル・医師などの価値観にばらつきは少ないと推測される。評価が異なる介入とは評価できない。

(12) 推奨決定工程

担当班から、当初以下の推奨文が提案され、一次投票にかけられた。

- ・ICU などの重症患者で敗血症診断に苦慮する場合、敗血症診断目的の検査として、P-SEP または PCT を評価することを推奨する (A-1 : P-SEP : 1B, PCT : 1C)。IL-6 に関しては、同状況における敗血症診断目的では用いないことを弱く提案する (A-2 : IL-6 : 2C)。
- ・外来あるいは一般病棟入院中の患者で全身状態は悪くはないものの発熱などの症状から敗血症を疑う場合、敗血症診断目的の検査として、P-SEP または PCT を評価することを弱く提案する (B-1 : P-SEP : 2C, PCT : 2D)。IL-6 に関しては、同状況における敗血症診断目的では用いないことを弱く提案する (B-2 : IL-6 : 2D)。

一次投票の結果を次頁に示す。

一次投票では、A-1 で 3 分の 2 の賛同が得られず、B-1 でも 1 割以上が不同意であった。また、「バイオマーカーはあくまで診断補助、スクリーニングとしての役割。敗血症の診断基準も変わるので、強い推奨はそぐわない」「診断すべきは敗血症ではなく感染症、細菌感染症」「PCT に関して診断と治療で推奨の整合性を取るべき」「PCT と P-SEP のエビデンスの強さが異なる

るのに推奨レベルが同一となる根拠が不明確」「CRPに関する推奨も必要」「sepsis という英語表現を残すことの意義が不明」といった意見を認めた。この結果を受けて、再度、班内で検討し、システマティックレビューによるアウトカム全体のエビデンスの強さをより反映した推奨度へ変更、およびバイオマーカーの使

用目的が感染症の補助診断であることを明記した推奨文へと変更し、二次投票により多数の賛同を得た。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症患者の診断におけるバイオマーカーの有用性を記載した診療ガイドラインは存在しない。

一次投票結果

①集中治療室などの重症患者で sepsis 診断に苦慮する場合、sepsis 診断目的の検査として

A-1 : PCT, P-SEP 評価することを推奨する

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	0%	31.6%	63.2%	0%	0%	0%

※ 5.3%は、今回のシステマティックレビュー結果では推奨決定できないとの理由で未記入。

A-2 : IL-6 用いないことを弱く提案する

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	94.7%	0%	0%	0%	0%	0%

※ 5.3%は、今回のシステマティックレビュー結果では推奨決定できないとの理由で未記入。

②外来あるいは一般病棟入院中の患者で、全身状態は悪くはないものの発熱などの症状から sepsis を疑う場合、sepsis 診断目的の検査として

B-1 : PCT, P-SEP 評価することを弱く提案する

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	10.5%	78.9%	0%	0%	0%	0%

※ 5.3%は、今回のシステマティックレビュー結果では推奨決定できないとの理由で未記入。

※ 5.3%は、P-SEP のみ「実施することを提案する (弱い推奨)」, PCT は「実施しないことを提案する (弱い推奨)」に対する投票であった。

B-2 : IL-6 用いないことを弱く提案する

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
10.5%	89.5%	0%	0%	0%	0%	0%

※ 5.3%は、今回のシステマティックレビュー結果では推奨決定できないとの理由で未記入。

## CQ2：感染の診断

敗血症・敗血症性ショックの診療において、その原因となる感染症の診断は重要である。感染巣および病原微生物を同定するために、系統的アプローチを重視すべきである。病歴、身体所見、画像検査などから可及的速やかに感染巣を絞り込み、血液培養とともに推定感染部位から適切に培養検体を採取する必要がある。敗血症診療において、血液培養は最も重要な検査であり、菌血症を引き起こしている病原微生物を同定する臨床的意義は大きい。血液培養の結果が、推定感染部位が真の感染巣であることを示唆してくれることもあるし、ときには、不明であった感染巣を推測するうえで重要な情報となることもある。血液あるいはその他の検体の培養および感受性検査の結果が得られることで、デエスカレーションを含む治療の最適化が可能となる。また、コンタミネーションは不必要な治療とそれに伴うコスト増加に関連し、治療の最適化の障害にもなり得る。したがって、培養検体をいつ、どのように採取すべきか認識しておくことは、敗血症診療に携わるすべての臨床医にとって重要であると考えられる。本章では、血液およびその他の検体の培養検査について取り扱う。

本邦において、経験的治療に用いる抗菌薬を選択する際の参考所見として汎用されているグラム染色について、CQを設定すべきとの意見が査読者より提案され、採用した。ただし、個別の疾患についてグラム染色の検査特性に関するエビデンスを論述することは、本ガイドラインの範疇を超えると考え、敗血症全般に限定してグラム染色のエビデンスを検証した。

なお、担当班内において、集中治療領域の感染症として最も重要な疾患の1つである人工呼吸器関連肺炎における喀痰培養検査について、個別にCQを設定して取り上げるべきとの意見があった。しかし、査読において、特別に取り上げる必要はないとの意見が出され、委員会でCQとしては採用しないことが決定された。本件に関しては、CQ2-2の解説において概説した。また、侵襲性カンジダ症の診断に関するCQも候補に挙がったが、急性期における診断方法が確立されているわけではなく、重症患者では診断するというよりは、リスクの見積もりによる「見込み」で治療開始の判断を行うのが実状である。したがって、診断方法に関する推奨を与えるよりは治療開始の推奨を与える方が理にかなっており、「抗菌薬治療」の章のCQとした。

### 《CQ2-1 について》

血液培養を採取するタイミングに関する良質なエビデンスがなく、本CQに対し明確な推奨の提示はできない。以下、エキスパートコンセンサスとして述べる。

敗血症の診断として、一般に、菌血症を疑う症状（発熱、悪寒・戦慄、低血圧、頻呼吸など）の出現、原因不明の低体温や低血圧、意識障害（特に高齢者）、説明のつかない白血球減少や増多、説明のつかない代謝性アシドーシス、免疫不全患者の原因不明の呼吸不全・急性腎障害・急性肝機能障害などがみられたら、敗血症を疑い、積極的に血液培養を採取する<sup>1)</sup>。

抗菌薬投与後では検出感度が低下するため、抗菌薬治療開始が遅滞することがないように留意しつつ、抗菌薬投与前に採取する。抗菌薬治療中であれば、抗菌薬濃度がトラフ付近、すなわち次の抗菌薬投与直前に採取する。また、治療に対する反応が乏しく、抗菌薬を変更する際も、あらためて採取することが望ましい。

皮膚消毒に用いる消毒薬に関しては、グルコン酸クロロヘキシジン、ポビドンヨード、70%アルコールなどが用いられているが、それらのコンタミネーション抑制効果について評価は定まっていない。アルコール含有グルコン酸クロロヘキシジンとポビドンヨードを比較した小規模なメタアナリシス<sup>2)</sup>では、前者でコンタミネーション発生の減少が示されたが、本邦では使用できない2%グルコン酸クロロヘキシジンを用いた研究が含まれている。ポビドンヨードは効果発現までに2分程度を要し、採取するスタッフが十分待つことができない懸念がある<sup>3)</sup>。一方、アルコール含有グルコン酸クロロヘキシジンは、即効性と持続性を併せ持つ。カテーテル挿入時に血液培養を採取する機会が多いこと、カテーテル関連血流感染の減少効果が期待できることから、本邦ではコストが許すならアルコール含有1%グルコン酸クロロヘキシジン製剤による消毒が合理的かもしれない。いずれにせよ、正確な無菌操作を遵守することが重要である<sup>4)</sup>。

敗血症時の血液中の菌量は非常に少ないため、血液培養の感度は採血量に依存する。Cockerillら<sup>5)</sup>は、採血量10 mLに比較して20 mLでは29.8%、30 mLでは47.2%、40 mLでは57.9%、感度が上昇すると報告している（感染性心内膜炎症例を除く）。40 mLから60 mLまで増加すると感度はさらに10%上昇するとの報告<sup>6)</sup>もあるが、感度の上昇率は採血量の増加とともに減少する。また、採血量が多くなると、医原性貧血を引き起こすデメリットも考慮する必要がある。一般的には、1セットあたり20~30 mLの採血量が推奨されている<sup>3)</sup>。本邦で汎用されているボトル1

本当たりの至適検体量は 10 mL であるため、1 セット当たり 20 mL を採取し、好気ボトル、嫌気ボトルに均等に注入するのが合理的である。感度はセット数にも依存する。一般的に、24 時間以内に 2~3 セットの血液培養を提出することが推奨されている。これは 1980 年代以前のマニュアル式の血液培養検査法を使用していた頃の研究に基づくものである。近年の全自動血液培養検査装置による報告では、2 セットでは十分な感度が得られない可能性が指摘されている。Cockerill らは、24 時間以内に 3 セット以上の血液培養を採取された血流感染患者(感染性心内膜炎を除く) 163 例を検討し、感度は最初の 1 セット目で 65.1%、2 セット目で 80.4%、3 セット目で 95.7% と報告した<sup>5)</sup>。また、Lee らも 24 時間以内に 3 セット以上の血液培養が採取された血液培養陽性患者 629 例を検討し、感度は 1 セット目で 73.1%、2 セット目で 89.7%、3 セット目で 98.2% と報告した<sup>7)</sup>。以上より、少なくとも 2 セット、可能であれば 3 セット採取すべきと考える。4 セットを超えても感度の上昇は見込めない。感染性心内膜炎を疑う場合は 24 時間以内に 3 セットを採取する<sup>8)</sup>。採取した検体は常温で保存し、速やかに検査装置にセットする。

カテーテルから検体を吸引するとコンタミネーションのリスクが上昇するため<sup>9)</sup>、カテーテル関連血流感染を疑う場合(局所の感染徴候、長期留置、活栓の頻回使用、閉塞、血栓形成など)のみ、1 セットはそのカテーテルのルーメンから吸引し、検体を提出する。カテーテルと末梢血管から同一の病原菌が陽性となり、かつ、前者の方が 2 時間以上早く陽性になった場合は、そのカテーテルが感染源であったと考えるのが妥当である<sup>10), 11)</sup>。

コンタミネーションによる特異度の低下は、重大な問題である。上述の適切な皮膚消毒、複数セットの採取、不要なカテーテル吸引血培養の回避などが対策となる。コンタミネーションを起こす菌種としては、coagulase-negative staphylococci, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* などの皮膚常在菌が多い。48~72 時間以上経過したのちにこれらの菌が陽性となり、かつ、陽性が 1 ボトルあるいは 1 セットのみの場合はコンタミネーションを疑う<sup>3)</sup>。

#### 《CQ2-2 について》

気道分泌物、尿、髄液の培養検査のタイミングや検査特性に関する RCT およびシステマティックレビューを検索したが、良質なエビデンスがなく、推奨の提示はできない。以下、エキスパートコンセンサス

として述べる。

臨床像より、感染源となっている可能性が否定できない部位からの検体を、できる限り抗菌薬開始前に採取することは、良好な予後と関連するという科学的根拠はないものの、多くのガイドラインで推奨されている<sup>12)~16)</sup>。したがって、感染巣である可能性がある部位からの培養検査は、コンセンサスが形成されていると考える。

不適切な抗菌薬選択は、初期治療の失敗や死亡率上昇に関連することが複数の観察研究で示されている。起炎菌の同定および感受性検査の結果を確認することで、経験的治療が適切であったかどうかの評価が可能となる。また、培養検査の結果を根拠としたデエスカレーションは患者のリスクを上昇させることなく、コストの削減、有害事象の減少、耐性菌出現の抑制が期待できる。したがって、感染が疑われる臓器から、検出感度が下がらない抗菌薬投与前に培養検体を採取することは妥当性がある。

喀痰は上気道の常在細菌叢のコンタミネーションのリスクがある。胸水あるいは血液の培養結果と一致した場合には診断的価値があるが、そうでない場合は解釈に注意を要する。重症の市中肺炎では、血液培養、喀痰培養(気管挿管していれば気管吸引による検体)に加えて、*Legionella pneumophila* と *Streptococcus pneumoniae* の尿中抗原検査を追加する<sup>13)</sup>。院内肺炎/人工呼吸器関連肺炎に対し抗菌薬をエスカレーションする場合は、抗菌薬変更前にも下気道からの検体を提出する<sup>14)</sup>。人工呼吸器関連肺炎に対し、気管支鏡を用いた侵襲的検体採取や定量培養・半定量培養の有用性は明らかではなく<sup>17)</sup>、推奨は提示できない。

尿検体も抗菌薬投与前に提出する。結果の解釈時には無症候性細菌尿との鑑別を要する<sup>15)</sup>。

髄液検体は、速やかに腰椎穿刺が実施可能であれば、抗菌薬投与前に採取することが望ましい。しかし、細菌性髄膜炎は極めて緊急性が高い疾患であり、禁忌などの理由により速やかに実施できない場合は、抗菌薬投与を優先すべきである<sup>16)</sup>。この場合も、血液培養は抗菌薬開始前に採取すべきである<sup>18)</sup>。

#### 《CQ2-3 について》

敗血症・敗血症性ショックにおけるグラム染色に関連する良質な RCT およびシステマティックレビューは、検索できた範囲では存在しない。したがって、本ガイドラインで推奨を提示することはできない。以下、エキスパートコンセンサスとして述べる。

経験的治療に採用する抗菌薬を選択する際に、グラ

ム染色所見を参考にするというプラクティスは広く普及しており，病態生理の側面からも一定の妥当性があると考えられる。また，簡便で迅速に施行することができ，しかも安価である。ただし，一般的に，グラム染色の感度，特異度は検体の質（コンタミネーションの有無）や検体評価者の経験値などに大きく影響を受けるため，抗菌薬の選択に際して参考にする場合には，これらが担保されていることを確認すべきである。

#### 文 献

- 1) Chandrasekar PH, Brown WJ. Clinical issues of blood cultures. *Arch Intern Med* 1994;154:841-9.
- 2) Caldeira D, David C, Sampaio C. Skin antiseptics in venous puncture-site disinfection for prevention of blood culture contamination: systematic review with meta-analysis. *J Hosp Infect* 2011;77:223-32.
- 3) Murray PR, Masur H. Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012;40:3277-82.
- 4) Kiyoyama T, Tokuda Y, Shiiki S, et al. Isopropyl alcohol compared with isopropyl alcohol plus povidone-iodine as skin preparation for prevention of blood culture contamination. *J Clin Microbiol* 2009;47:54-8.
- 5) Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38:1724-30.
- 6) Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32:2829-31.
- 7) Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?. *J Clin Microbiol* 2007;45:3546-8.
- 8) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394-434.
- 9) Martinez JA, DesJardin JA, Aronoff M, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2002;30:7-13.
- 10) Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-7.
- 11) Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998;36:105-9.
- 12) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- 13) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
- 14) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- 15) Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-63.
- 16) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
- 17) Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD006482.
- 18) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008;15:649-59.

**CQ2-1：血液培養はいつどのように採取するか？**

意見：敗血症・敗血症性ショックの患者に対して、抗菌薬投与前に血液培養を採取する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
100%	0%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症・敗血症性ショックの診療では、原因となった感染症自体の診断は極めて重要である。診断アプローチにおいて微生物学検査は重要な地位を占め、なかでも血液培養は最も重要な検査である。菌血症を引き起こしている病原微生物を同定する臨床的意義は大きい。血液培養の結果が、推定感染部位が真の感染巣であることを示唆してくれることもあるし、ときには、不明であった感染巣を推測するうえで重要な情報となることもある。感受性検査の結果により、治療の最適化が可能となる。また、コンタミネーションは不必要な治療とそれに伴うコスト増加に関連するため、できる限り避けなければならない。そのため、コンタミネーションを認識するための能力も必要である。よって、本ガイドラインの中で、血液培養に関する一般的な推奨を記述することは、良質なエビデンスの有無にかかわらず重要だと考えた。

**(2) PICO**

P（患者）：菌血症を疑う患者

I（介入）：血液培養のタイミング

C（対照）：設定しない

O（アウトカム）：①感度・特異度，②コンタミネーション率，③抗菌薬適正化

**(3) エビデンスの要約**

PICO に合致する RCT は存在しない。

**★文献検索式**

(blood culture [All Fields] OR blood cultured [All Fields] OR blood cultures [All Fields]) AND timing [All Fields]

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

PICO に合致する RCT は存在しない。

**(5) 益のまとめ**

菌血症の診断により、感染症診断の正確性が強化される。原因微生物の同定と感受性検査により、治療の最適化が可能となる。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

採血量が多くなると医原性貧血による害が高まる。

**(7) 害（負担）のまとめ**

コスト，スタッフの労力，針刺し事故などの害（負担）が想定される。

**(8) 利益と害のバランスについて**

PICO に合致する RCT は存在しないが、血液培養の有益性は大きく、すべての敗血症・敗血症性ショックにおいて害を上回ると考える。ただし、4セットを上回るセット数では検出感度の上昇が見込めないため、過剰な検体採取は慎むべきである。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

血液培養にかかるコストに対し、結果から得られる有益性が十分大きいと考える。

**(10) 本介入の実行可能性**

実行可能である。既に、広く普及している。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

本 CQ に関して、担当班から「敗血症・敗血症性ショックの患者に対して、抗菌薬投与前に血液培養を採取する」という意見文が提案された。委員 19 名の全会一致により、「強い意見」として可決された。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

SSCG2012<sup>1)</sup>をはじめ複数のガイドライン<sup>2)~4)</sup>を確認したが、理論的根拠やエキスパートコンセンサスを超える論拠は示されていない。

**文 献**

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- 2) Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR. Guidelines on blood cultures. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:347-9.
- 3) Ntusi N, Aubin L, Oliver S, et al. Guideline for the optimal use of blood cultures. *S Afr Med J* 2010;100:839-43.
- 4) Baron EJ, Weinstein MP, Tenover FC, et al. In: Baron EJ, Tenover FC, Tenover FC, Coordinating editor. *Cumitech IC, Blood culture IV*. Washington, DC: ASM Press; 2005.

**CQ2-2：血液培養以外の培養検体は、いつ何をどのように採取するか？**

意見：敗血症、敗血症性ショックの患者に対して、抗菌薬投与前に必要なに応じて血液培養以外の各種培養検体を採取する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
100%	0%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症・敗血症性ショックの診療において、感染臓器および原因微生物の同定は重要である。臨床像より、感染源となっている可能性が否定できない部位からの検体を、できる限り抗菌薬開始前に採取しておくことは、多くのガイドラインで推奨されており、その重要性については広くコンセンサスが形成されていると考える。本ガイドラインでも、一般的な推奨と各種検体特有の留意点を記述しておくべきであると考えた。

**(2) PICO**

- P (患者)：重症敗血症と敗血症性ショックの患者
- I (介入)：各種検体培養の方法とタイミング
- C (対照)：設定しない
- O (アウトカム)：①感度・特異度，②抗菌薬適正化，③死亡率

**(3) エビデンスの要約**

PICO に合致する RCT は存在しない。

**★文献検索式**

- ① (“bronchoalveolar lavage” [MeSH Terms] OR (“bronchoalveolar” [All Fields] AND “lavage” [All Fields]) OR “bronchoalveolar lavage” [All Fields]) OR (endotracheal [All Fields] AND aspiration [All Fields]) OR (“sputum” [MeSH Terms] OR “sputum” [All Fields]) AND ((“sepsis” [MeSH Terms] OR “sepsis” [All Fields]) OR (“sepsis” [MeSH Terms] OR “sepsis” [All Fields] OR (“severe” [All Fields] AND “sepsis” [All Fields]) OR “severe sepsis” [All Fields]) OR (“shock, septic” [MeSH Terms] OR (“shock” [All Fields] AND “septic” [All Fields]) OR “septic shock” [All Fields] OR (“septic” [All Fields] AND “shock” [All Fields])))
- ② ((“urine” [Subheading] OR “urine” [All Fields] OR “urine” [MeSH Terms]) AND (“ethnology”

[Subheading] OR “ethnology” [All Fields] OR “culture” [All Fields] OR “culture” [MeSH Terms])) AND ((“sepsis” [MeSH Terms] OR “sepsis” [All Fields]) OR (“sepsis” [MeSH Terms] OR “sepsis” [All Fields] OR (“severe” [All Fields] AND “sepsis” [All Fields]) OR “severe sepsis” [All Fields]) OR (“shock, septic” [MeSH Terms] OR (“shock” [All Fields] AND “septic” [All Fields]) OR “septic shock” [All Fields] OR (“septic” [All Fields] AND “shock” [All Fields])))

- ③ (“cerebrospinal fluid” [Subheading] OR (“cerebrospinal” [All Fields] AND “fluid” [All Fields]) OR “cerebrospinal fluid” [All Fields] OR “cerebrospinal fluid” [MeSH Terms] OR (“cerebrospinal” [All Fields] AND “fluid” [All Fields])) AND ((“sepsis” [MeSH Terms] OR “sepsis” [All Fields]) OR (“sepsis” [MeSH Terms] OR “sepsis” [All Fields] OR (“severe” [All Fields] AND “sepsis” [All Fields]) OR “severe sepsis” [All Fields]) OR (“shock, septic” [MeSH Terms] OR (“shock” [All Fields] AND “septic” [All Fields]) OR “septic shock” [All Fields] OR (“septic” [All Fields] AND “shock” [All Fields])))

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

PICO に合致する RCT は存在しない。

**(5) 益のまとめ**

感染症診断の根拠となる。治療の最適化に寄与する。

**(6) 害 (副作用) のまとめ**

気道分泌物を侵襲的に採取する場合は、手技に伴う合併症のリスクがある。腰椎穿刺にも手技に伴うリスクがある。

**(7) 害 (負担) のまとめ**

コスト、スタッフの労力などの害 (負担) が想定される。

**(8) 利益と害のバランスについて**

PICO に合致する RCT は存在しないが、推定感染部位から得られた検体の培養結果がもたらす有益性は大きく、すべての敗血症・敗血症性ショックにおいて害を上回ると考える。ただし、手技に伴うリスクも存在するため、感染巣として疑わないのであればルーチンで検体を採取すべきではない。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

各種培養にかかるコストに対し、結果から得られる有益性が十分大きいと考える。

**(10) 本介入の実行可能性**

実行可能である。既に、広く普及している。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「敗血症、敗血症性ショックの患者に対して、抗菌薬投与前に必要な応じて血液培養以外の各種培養検体を採取する」という意見文が提案された。委員19名の全会一致により、「強い意見」として可決された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨SSCG2012<sup>1)</sup>

尿、髄液、気道分泌物、創部、体腔液などを抗菌薬投与が遅れない範囲で可能な限り抗菌薬投与前に採取する(Grade 1C)。根拠の提示はなし。

IDSA 市中肺炎のガイドライン<sup>2)</sup>

入院を要し、一定以上の重症度の患者で湿性咳嗽がある場合は、治療前の喀痰の培養とグラム染色を行うべきである(moderate recommendation; level I evidence)。

喀痰の培養およびグラム染色は、良質な検体が得られたときのみ行うべきである(moderate recommendation; level II evidence)。

重症の市中肺炎の場合、血液培養、*Legionella pneumophila* と *Streptococcus pneumoniae* の尿中抗原検査、喀痰培養を行うべきである。挿管患者では気管吸引検体を提出する(moderate recommendation; level II evidence)。

IDSA 院内肺炎・人工呼吸器関連肺炎・医療ケア関連肺炎のガイドライン<sup>3)</sup>

院内肺炎を疑うすべての患者で下気道分泌物の培養を提出すべきである。抗菌薬変更前に採取するべきである(level II)。

院内肺炎を疑わない患者では下気道分泌物の培養を提出すべきでない(level III)。

IDSA カテーテル関連尿路感染のガイドライン<sup>4)</sup>

抗菌薬開始前に検体を採取する(A-III)。

IDSA 細菌性髄膜炎のガイドライン<sup>5)</sup>

「禁忌がなければ直ちに腰椎穿刺をすべき」との記載あり。根拠の提示はなし。

ヨーロッパ神経学会 細菌性髄膜炎のガイドライン<sup>6)</sup>

「抗菌薬開始前に腰椎穿刺をすべき。禁忌があっても直ちに腰椎穿刺が施行できないときでも血液培養は抗菌薬開始前に採取すべき」との記載あり。根拠の提示はなし。

文 献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- 2) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
- 3) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- 4) Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-63.
- 5) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
- 6) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008;15:649-59.

**CQ2-3：グラム染色は培養結果が得られる前の抗菌薬選択に有用か？**

意見：経験的治療に採用する抗菌薬を選択する際に、培養検体のグラム染色所見を参考にしてもよい（エキスパートコンセンサス）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

経験的治療に採用する抗菌薬を選択する際に、グラム染色所見を参考にするというプラクティスは広く普及しており、病態生理の側面からも一定の妥当性があると考えられる。また、簡便で迅速に施行することができ、しかも安価である。これまでに市中肺炎、細菌性髄膜炎などでは比較的高い特異度が報告されており、いくつかのガイドラインでも推奨されている。

**(2) PICO**

- P (患者)：重症敗血症と敗血症性ショックの患者
- I (介入)：各種検体のグラム染色
- C (対照)：設定しない
- O (アウトカム)：①感度・特異度、②不要な抗菌薬使用（過剰な治療）の回避、③不適切抗菌薬治療（過少な治療）の回避

**(3) エビデンスの要約**

PICO に合致する RCT は存在しない。

**★文献検索式**

(Gram's [All Fields] OR Gram [All Fields]) AND ((("staining and labeling" [MeSH Terms] OR ("staining" [All Fields] AND "labeling" [All Fields]) OR "staining and labeling" [All Fields] OR "stain" [All Fields]) OR ("staining and labeling"[MeSH Terms]OR ("staining"[All Fields] AND "labeling" [All Fields]) OR "staining and labeling" [All Fields] OR "staining" [All Fields])) AND ((("sepsis" [MeSH Terms] OR "sepsis" [All Fields]) OR ("sepsis" [MeSH Terms] OR "sepsis" [All Fields] OR "severe" [All Fields] AND "sepsis" [All Fields]) OR "severe sepsis" [All Fields]) OR ("shock, septic" [MeSH Terms] OR ("shock" [All Fields] AND "septic" [All Fields]) OR "septic shock" [All Fields] OR ("septic" [All Fields] AND "shock" [All Fields])))

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

PICO に合致する RCT は存在しない。

**(5) 益のまとめ**

経験的治療で用いる抗菌薬を選択する際に、参考になる場合がある。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

グラム染色所見の解釈を誤ると過剰な治療、不適切な（過少な）治療を選択してしまうリスクがある。

**(7) 害（負担）のまとめ**

コスト、スタッフの労力などの害（負担）が想定されるが、比較的小さい。

**(8) 利益と害のバランスについて**

PICO に合致する RCT は存在しないため不明である。しかし、市中肺炎、尿路感染、細菌性髄膜炎などで比較的良好な特異度が報告されており、その簡便性、迅速性、コストの低さを考慮すると、症例によっては十分利益が上回る可能性がある。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

比較的小さく、症例によっては得られる有益性が十分大きいと考える。

**(10) 本介入の実行可能性**

実行可能である。既に、広く普及している。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

本 CQ に関して、担当班から「経験的治療に採用する抗菌薬を選択する際に、培養検体のグラム染色所見を参考にしてもよい」という意見文が提案された。委員 19 名の全会一致により、「患者の状態により対処は異なる（エキスパートコンセンサス）」として可決された。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

SSCG2012<sup>1)</sup>

グラム染色に関する推奨はなし。

解説において特に根拠の提示はなく、「グラム染色は有用」「特に気道分泌物で」「多核白血球が多く、上皮細胞が少ない検体で」との記載あり。

**IDSA 市中肺炎のガイドライン<sup>2)</sup>**

重症の患者で湿性咳嗽がある場合は、治療前の喀痰の培養とグラム染色を行うべき (moderate recommendation ; level I evidence)。

良質な検体が得られた場合に限り、グラム染色を行うべき (moderate recommendation ; level II evidence)。

グラム染色のメリットとして、①初期治療で非典型的な病原菌までカバーすることが可能 (*Staphylococcus aureus* やグラム陰性桿菌など)、

②培養検査の結果をサポートする，を挙げている。

#### IDSA 院内肺炎・人工呼吸器関連肺炎・医療ケア関連肺炎のガイドライン<sup>3)</sup>

解説で、「良好な検体のグラム染色所見が培養結果と一致していれば診断の正確性が増すかもしれない。逆に，72時間以内での抗菌薬変更がない状況下でグラム染色が陰性であれば人工呼吸器関連肺炎は否定的」との記載あり。

エンピリックセラピーを決める一助となり得る (level II)。

#### IDSA カテーテル関連尿路感染のガイドライン<sup>4)</sup>

グラム染色に関する記載はなし。

#### IDSA 細菌性髄膜炎のガイドライン<sup>5)</sup>

グラム染色の感度は細菌量，菌種による。遠心分離が有用。

偽陽性（検者の解釈が誤り，コンタミネーション，試薬の混入）のリスクを解説。

抗菌薬開始後では検出感度が落ちる(20%以下?) 根拠の提示はなし。

しかし，コストが安く，迅速で，特異度が高いことから，細菌性髄膜炎を疑う患者すべてにグラム染色を推奨 (A- III)。

#### ヨーロッパ神経学会 細菌性髄膜炎のガイドライン<sup>6)</sup>

解説でグラム染色は有用としているが，根拠は示されていない。

### 文 献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- 2) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
- 3) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- 4) Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-63.
- 5) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
- 6) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008;15:649-59.

### CQ3 : 画像診断

敗血症に際して、感染巣に対する早期の適切な治療介入が推奨されている<sup>1), 2)</sup>。そのために感染巣の検索を行うことは重要である。感染巣の検索として理学所見・各種部位からの培養検査もさることながら、局在診断は感染巣に対する治療介入のために必要不可欠である。したがって画像診断に関するCQを取り上げた。

画像診断におけるCQとして、まず画像診断を行うべきか否かを取り上げた。画像診断施行の有無による予後の違いを検討した研究はなく、今後も検討されることはないと思われる。しかし、臨床においては何らかの画像診断が日常的に行われており、また、疾患や感染部位により用いる画像は異なる。以下に各臓器や疾患に特有と考えられる画像診断法について説明する (Table 3)。

細菌性髄膜炎では一般に腰椎穿刺を行う前に頭部CTを施行する必要性は少ないといわれているが、意識障害、神経巣症状、痙攣発作を生じた患者、60歳以上の患者では、頭部CT施行が推奨されている<sup>3)</sup>。また、MRI画像はCT画像に比べ情報量が多く、病巣の拡がりなどを評価するのに優れており、FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 像も炎症部位の特定に有用である<sup>4)</sup>。

感染性心内膜炎を疑った場合、特に人工弁置換例、臨床的基準で感染性心内膜炎の可能性が高い場合、弁輪部膿瘍などの合併症を伴うハイリスク例では、経胸壁心エコーに引き続き経食道心エコーによる診断が推奨されている<sup>5)</sup>。深頸部膿瘍や降下性壊死性縦隔炎では、ドレナージ範囲を確定するためにも造影CTが必要であり、臨床症状が改善しなければ再度造影CTによる膿瘍の拡がりを特定し、速やかに感染巣を制御する必要がある<sup>6)</sup>。呼吸器感染症では、胸部X線が診断には重要である。肺CTも、胸部X線では鑑別が困難な胸水、無気肺、腫瘍性病変が診断可能であり、ARDS診断基準 (Berlin基準) では補助診断法として推奨されている<sup>7)</sup>。

腹腔内感染症の診断には、腹部超音波検査や腹部CT検査が感染源の特定に有用であり、ガイドラインでも治療方針決定のために推奨されている<sup>8)</sup>。急性化膿性胆管炎などでは、超音波による画像診断が推奨されており、穿孔や膿瘍などの局所合併症が疑われる場合にはCT検査やMRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography) による確定診断が重要である<sup>9)</sup>。尿路感染 (結石や留置カテーテルによる) や男

Table 3 各臓器および疾患別の画像診断

	単純 X 線	超音波検査	CT 検査	MRI 検査
髄膜炎			造影○	FLAIR 像を追加◎ 造影◎
頸部膿瘍 軟部組織感染	○	○	造影◎	
胸部・呼吸器 感染	◎		単純◎ HRCT	
腹部感染	KUB◎	◎	造影◎	MRCP
血栓など	胸部◎	心臓◎	造影◎	

◎最も推奨される検査, ○2番目に推奨される検査  
HRCT, high-resolution computed tomography.

性器感染症により生じた敗血症では、腹部超音波検査や腹部CT検査により感染源の特定が可能である<sup>10)</sup>。KUB (kidney, ureter, bladder) (腎・尿管・膀胱単純X線撮影) が結石などの診断には有用であるが、腎周囲の炎症の評価にはCTが必要である。また、超音波検査にて水腎症や腎腫大の評価が可能であり、閉塞性尿路感染症の画像診断法として有用であるとの報告がある<sup>11)</sup>。

以上より、画像診断を行うか否かについては、エキスパートコンセンサスであるが、早期に治療方針を得るために感染巣に対して最も感度あるいは特異度の高い画像診断を選択して行うべきである。

早期に画像診断を行っても、感染巣が明確にならない場合も多い。したがって、画像診断のもう1つのCQを「感染巣が不明の場合、全身造影CTを行うか?」とした。

感染巣が不明の場合の全身造影CT施行の有無を比較したRCTは存在しないが、Yanagawaら<sup>12)</sup>の後方視的研究では、感染症を疑う高齢患者の主訴や身体所見のみによる評価では解剖学的な感染巣の検出率が38.8%であったのに対し、全身CT施行により88.8%まで検出率が増加したと報告されている。またJustら<sup>13)</sup>の後方視的研究では、感染巣が不明な救急患者に対する144回のCT撮像にて、76回 (52.8%) の撮像で感染巣が明らかとなり、そのうち65例 (85.5%) で外科的処置に関する治療方針に変更があったという報告がされている。

以上から、「感染巣が不明の場合、全身造影CTを行うことを推奨する」というエキスパートコンセンサスとした。

本邦では欧米に比べ、人口当たりのCTの普及率が非常に高いことが知られている。したがって、「感染巣が不明の場合、全身造影CTを行う」ことは比較的

容易であると推測できる。ただし、造影剤を使用することによる腎障害（造影剤腎症：contrast-induced nephropathy, CIN）発症の危険性が問題となる。敗血症や敗血症性ショックに対する造影剤使用とCIN発症との関係について検討されたRCTは存在しないため、その因果関係は不明である。2013年のMcDonaldら<sup>14)</sup>のmeta-analysis/systematic reviewでは、造影剤使用患者と非使用患者でAKI発症、透析への移行、予後に関するrelative risk (RR)はそれぞれ0.79, 0.88, 0.95であり、有意差はみられなかった（造影剤使用患者15,582例、非使用患者10,368例）。ICU患者を対象とした、造影剤によるAKI発症の有無を検討したNg<sup>15)</sup>やPolenaら<sup>16)</sup>のretrospective studyでも同様に、造影剤使用によるAKIの発症率の増加は示されていない。したがって、静脈内への造影剤投与後のAKIの発症頻度は、造影剤非投与患者と比べて増加するという可能性は少ない。

ただし、3学会合同のヨード造影剤使用によるCIN発症に関するガイドライン<sup>17)</sup>では、腎機能低下症例において、①造影剤の使用量減量、②造影CT前の輸液がCIN発症を軽減する可能性、が指摘されている。しかし、造影剤を用いたCTは情報量が多く、感染巣診断および治療方針決定のために重要な手段であることから、CIN発症を危惧して造影CTを躊躇する必要はないと考えられる。

## 文 献

- 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;41:580-637.
- De Waele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:489-94.
- Hasburn R, Abrahams J, Jekel J, et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001;345:1727-33.
- Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, et al. Pre- and postcontrast FLAIR MR imaging in the diagnosis of intracranial meningeal pathology. *Radiat Med* 2000;18:363-8.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86.
- 野中 誠, 門倉光隆. 降下性壊死性縦隔炎: 早期発見と適正な治療のために. *日集中医誌* 2008;15:41-8.
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-82.
- Sartelli M, Viale P, Catena F, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2013;8:3.
- Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:24-34.
- 山本新吾, 石川清仁, 速見浩士, 他. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 一尿路感染症・男性性器感染症一. *日化療会誌* 2016;64:1-30.
- Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, et al. Acute gas-producing bacterial renal infection: correlation between imaging findings and clinical outcome. *Radiology* 1996;198:433-8.
- Yanagawa Y, Aihara K, Watanabe S, et al. Whole body CT for a patient with sepsis. *International Scholarly and Scientific Research & Innovation* 2013;7:318-21.
- Just KS, Defosse JM, Grensemann J, et al. Computed tomography for the identification of a potential infectious source in critically ill surgical patients. *J Crit Care* 2015;30:386-9.
- McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;267:119-28.
- Ng CS, Shaw AD, Bell CS, et al. Effect of IV contrast medium on renal function in oncologic patients undergoing CT in ICU. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:414-22.
- Polena S, Yang S, Alam R, et al. Nephropathy in critically ill patients without preexisting renal disease. *Proc West Pharmacol Soc* 2005;48:134-5.
- 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会編. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012. 東京: 東京医学社; 2012.

**CQ3-1：感染巣診断のために画像診断は行うか？**

意見：敗血症 / 敗血症性ショック患者の感染巣診断のために画像診断を行うことを推奨する（エキスパートコンセンサス / エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
100%	0%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症診療に際しては、感染巣に対する早期の適切な治療介入のために画像診断は行うべきである。SSCG2012 では、感染巣の診断および治療方針を早期に決定するために画像診断が推奨されている<sup>1)</sup>。De Waele の review では、早期の感染巣のコントロールが推奨されているが、感染巣の重症度や感染巣に対する介入を迅速、低侵襲で行うためにも適切な画像診断の施行が好ましいと報告されている<sup>2)</sup>。

したがって、敗血症治療開始時に画像診断を行うべきかどうかを問うことは重要な問題と考えられる。

**(2) PICO**

- P (患者)：敗血症性ショック，敗血症
- I (介入)：画像診断を行う
- C (対照)：画像診断を行わない
- O (アウトカム)：死亡率

**(3) エビデンスの要約**

PICO に合致する RCT は存在しない。

**★文献検索式**

検索式 1：画像・敗血症・感染巣 / SR, MA, RCT

(((((infection) OR infectious) OR abscess)) AND ((site) OR focus) OR foci) OR source))) AND (((("systematic" [Filter]) AND "review" [Filter])) OR ((("randomized controlled trial" [Filter]) OR "meta analysis" [Filter])))) AND ((sepsis) OR septic shock)) AND ((radiography) OR imaging)

検索式 2：レントゲン・エコー・シンチグラフィ・MRI・CT・敗血症 / SR, MA, RCT

((((((((((("rhoentgenocephalometric" OR "rhoentgenograms" OR "rhoentgenography" OR "rhoentgenomorphological" OR "rhoentgenotomography" OR "rhoentogram")) OR "echo") OR "ultrasound") OR "scinti") OR "magnetic/resonance tomographies") OR computed tomography)) AND (((infection) OR infectious) OR abscess)) AND (((site) OR focus)

OR foci) OR source))) AND ((sepsis) OR septic shock)) AND (((("systematic" [Filter]) AND "review" [Filter])) OR ((("randomized controlled trial" [Filter]) OR "meta analysis" [Filter]))))

検索式 3：

(((((sepsis) OR septic shock) AND randomized controlled trials) AND infection) AND diagnosis AND human AND imaging

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質 PICO に合致する RCT は存在しない。

**(5) 益のまとめ**

敗血症 / 敗血症性ショックでは的確な感染巣の診断が重要であり、感染巣のコントロールの方法と最適な治療法選択により不必要な治療を回避できる可能性があり、医療経済的にも必要である。

**(6) 害 (副作用) のまとめ**

ヨード造影剤によるアレルギー反応や腎機能障害、MRI で用いられるガドリニウム造影剤では、腎性全身性線維症などの合併症が生じるリスクがある。また、循環動態や呼吸状態が不安定な場合には、検査室への移動に伴う病態の悪化が懸念される。

**(7) 害 (負担) のまとめ**

画像診断には X 線、CT、MRI など様々な放射線学的手段による検査費用が発生する。移動を伴う検査を安全に施行するためには十分なモニタリングと複数人の医療従事者が必要である。

**(8) 利益と害のバランスについて**

PICO に合致する RCT は存在せず不明である。感染巣の制御が大前提であるため、多少、医療スタッフの負担が増加するが、それらを上回る有用な情報が得られる可能性があるため、益が害を上回ると考えられる。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

放射線学的検査には費用が発生し、検査内容によりコストは大きく異なる。

**(10) 本介入の実行可能性**

単純 X 線、超音波検査機器による診断は ICU 内で可能であり、負担は少ない。CT、MRI は検査室への移動が必要であるが、呼吸、循環のモニタリングを行い、複数人数での検査移動であれば安全に行うことが可能と考えられる。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

本 CQ に関して、担当班から「重症敗血症 / 敗血症性ショック患者の感染巣診断のために画像診断を行

う」という意見文が提案された。委員 19 名の全会一致により、意見（すべての (P) に対し (I) を行う強い意見）として可決された。

意見文として「敗血症 / 敗血症性ショックの感染巣診断のために画像診断は行うことを推奨する（エキスパートコンセンサス / エビデンスなし）」が採択された。

### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012 では画像診断を行うことを強く推奨している<sup>1)</sup>。

## 文 献

- 1) 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;41:580-637.
- 2) De Waele JJ. Early source control in sepsis. Langenbecks Arch Surg 2010;395:489-94.

### CQ3-2 : 感染巣が不明の場合、早期（全身造影）CT は有用か？

意見：敗血症 / 敗血症性ショック患者の感染巣診断のために、早期（全身造影）CT を行うことを推奨する（エキスパートコンセンサス / エビデンスなし）。

#### 委員会投票結果

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
89.5%	10.5%	0%

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症診療に際しては、感染巣に対する早期の適切な治療介入のためにも画像診断は行うべきである。本邦の医療機関では CT が普及しており、画像診断としての造影 CT の施行は容易である。造影 CT では、単純 CT に比べ情報量も多いことから、不明な感染巣を検出できる可能性が増加する。ただし、造影剤を使用することから、アレルギーや造影剤腎症の発症が懸念される。このような点からも本 CQ は一般臨床医にとっても重要な項目である。

#### (2) PICO

- P (患者) : 敗血症性ショック, 敗血症  
 I (介入) : 全身の造影 CT を行う  
 C (対照) : 全身の造影 CT は行わない  
 O (アウトカム) : 死亡率

#### (3) エビデンスの要約

PICO に合致する RCT は存在しない。

#### ★文献検索式

検索式 1 :

```
(((((“Tomography Scanners, X-Ray Computed” [Mesh]
OR “Tomography, Emission-Computed” [Mesh] OR
“Tomography, Spiral Computed” [Mesh] OR
“Tomography, Emission-Computed, Single-Photon”
[Mesh] OR “X-Ray Microtomography” [Mesh] OR
“Multidetector Computed Tomography” [Mesh])))
AND((sepsis)OR septic shock))AND(((“systematic”
[Filter]) AND “review” [Filter])) OR ((“randomized
controlled trial” [Filter]) OR “meta analysis” [Filter]))))
AND (((((infection) OR infectious) OR abscess))
AND (((site) OR focus) OR foci) OR source))
```

検索式 2 :

```
((sepsis OR septic shock) AND (infection AND
diagnosis) AND (meta-analysis [pt] OR systematic [sb]
OR review [pt]) AND human AND computed tomog-
```

raphy AND contrast enhanced computed tomography  
造影剤腎症に関する検索式

検索式 3 :

(((((contrast-induced nephropathy) AND septic shock)  
AND severe sepsis) AND RCT) AND meta analysis

検索式 4 :

(((((contrast-induced nephropathy) AND septic shock)  
AND severe sepsis) AND RCT) AND meta analysis

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICO に合致する RCT は存在しない。

(5) 益のまとめ

敗血症 / 敗血症性ショックでは的確な感染巣の診断が重要であるが、治療早期には感染巣が確定しないこともある。その際、全身の造影 CT 施行により、感染巣が明らかとなる可能性がある。感染巣のコントロールの方針や有効な治療法を選択することが可能となる。

(6) 害（副作用）のまとめ

ヨード造影剤を使用する場合に、アレルギー反応や急性腎障害（造影剤腎症）が発症するリスクがある。また、循環動態や呼吸状態が不安定な場合には、検査室への移動に伴う病態の悪化が懸念される。

(7) 害（負担）のまとめ

CT 撮像による検査費用が発生する。移動を伴う検査を安全に施行するためには、十分なモニタリングと複数人の医療従事者が必要である。

(8) 利益と害のバランスについて

PICO に合致する RCT は存在せず不明である。検査移動に伴う医療スタッフの負担が増加するが、それらを上回る有用な情報が得られる可能性があるため、益が害を上回ると考えられる。

(9) 本介入に必要な医療コスト

造影 CT 撮像には費用が発生する。搬送用の呼吸・循環モニタリング機器が必要となるが、準備可能と考えられる。

(10) 本介入の実行可能性

CT は検査室への移動が必要であるが、呼吸、循環のモニタリングを行い、複数人数での検査移動であれば安全に行うことが可能と考えられる。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、担当班から「感染巣が不明の場合、全身造影 CT を行う」という意見文が提案された。委員 19 名中の 17 名がすべての (P) に対し (I) を行う

強い意見とし、残りの 2 名が患者の状態に応じて対処が異なるとの意見があった。

意見文は「敗血症 / 敗血症性ショックの感染巣が不明の場合、全身造影 CT を行うことを推奨する（エキスパートコンセンサス / エビデンスなし）」が採択された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

CT 撮像を推奨するガイドラインはない。ヨード造影剤による腎症に関するガイドライン<sup>1)</sup>では、敗血症患者に関する記載はない。

## 文 献

- 1) 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会編. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012. 東京: 東京医学社; 2012.

## CQ4：感染源のコントロール

感染源のコントロール (source control) は、敗血症の根源 (感染巣) を絶つ (コントロールする) ことにより有効性を発揮する治療法であり、敗血症の初期治療の礎の1つである。感染源のコントロールの基本原則は「早期に」そして「効果的で低侵襲な手法を用いる」の2つである。本ガイドラインでは、感染源のコントロールが重要と考えられる感染源は何であるかという視点で議論し、5つの感染源 (①腹腔内感染症, ②感染性膵壊死, ③血管カテーテル感染, ④尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎, ⑤壊死性軟部組織感染症) を選んだ後にCQを設定した。これら5つの感染源のコントロールに関して知見を収集した結果、各々特徴があることが明らかとなり、その特徴の把握は感染源のコントロールの深い理解への一助となると考え、以下に5つの概要を示し、次にその詳細を各CQ内に記した。

腹腔内感染症による敗血症に対して外科的処置の有無を2群間で比較したRCTはない。しかし、汎発性腹膜炎の転帰と関連する因子を検索する多施設前向き観察研究で、感染巣コントロールの成否が患者の転帰に対する最も高いオッズ比を有していることが報告されている (感染巣コントロールの成功が生存に与えるオッズ比: 8.82)<sup>1)</sup>。SSCG2012<sup>2)</sup>、米国外科感染症学会 (Surgical Infection Society, SIS) と米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) の腹腔内感染症のガイドラインである *Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Disease Society of America (SIS and IDSA Guidelines)*<sup>3)</sup> では、いずれも適切な腹腔内感染巣コントロールの重要性が強調されている。感染巣コントロールの手術時期に関して早期手術群と非早期手術群を比較したRCTはないが、両ガイドラインともに早期感染巣コントロールを推奨している。細かい相違点としては、SSCG2012は初期蘇生を優先し、SIS and IDSA Guidelinesは感染巣コントロールを優先している点で乖離が認められるが、両ガイドラインは主張を裏づける科学的根拠を示していない。

早期感染巣コントロールの有効性を示すRCTがないことから、本ガイドラインでは対象に観察研究を含めたシステマティックレビューを行い、1編の観察研究が抽出された。この研究は、腹腔内感染症に対する開腹手術後に腹腔内感染症が持続した症例を対象として、再手術までの時間で2群間比較し、早期再手術群で死亡率が低いことを示していた<sup>4)</sup>。また、消化性潰

瘍穿孔による腹腔内感染症の検討で、治療開始が1時間遅れるごとに30日死亡率が2.4%ずつ上昇すること<sup>5)</sup>、消化管穿孔による敗血症性ショック患者では、手術開始までの時間の延長が転帰不良と関連することが報告されている<sup>6)</sup>。以上から、腹腔内感染症による敗血症に対しては感染巣コントロールを可能な限り早期に行うことが良いと考えられる。

急性膵炎に伴う膵局所合併症の分類に関して、2012年に改訂されたアトランタ分類<sup>7)</sup>では、急性膵炎における膵・膵周囲の貯留は、液体成分のみの「液体貯留」(間質性浮腫性膵炎後に生じる)と、壊死物質や液体を混じた個体成分から成る「壊死性貯留」(壊死性膵炎後に生じる)に区別されている。さらに、「液体貯留」を発症後4週以内の急性膵周囲液体貯留と4週以降の膵仮性嚢胞に分類し、「壊死性貯留」を発症後4週以内の急性壊死性貯留と4週以降の被包化壊死に分類している。また、感染性膵壊死とは、上述の急性壊死性貯留あるいは被包化壊死に細菌・真菌感染が併発したものとされている<sup>7)</sup>。そしてこの分類に基づいて、感染源のコントロールに関しては壊死性膵炎に対する早期 (発症後72時間以内) 手術の意義は否定的で保存的治療が原則であること、壊死性膵炎に感染が加わった場合 (感染性膵壊死) はインターベンション治療の適応となることが報告されている。このため、感染性膵壊死に対する感染源のコントロールに関しては、タイミングと処置方法についてそれぞれ検討した。

感染源のコントロールのタイミングに関しては、重症壊死性膵炎36例を対象に、発症48~72時間に壊死組織除去を行った早期介入群と、発症から12日以降に手術を行った後期介入群の2群で死亡率を比較検討したRCTがあり、死亡率は早期介入群に比し後期介入群の方が低値であった<sup>8)</sup>。

感染性膵壊死の処置法に関しては2つのRCTが報告されている。1つ目のRCTでは、感染性膵壊死に対する minimally invasive step-up approach と open necrosectomy を比較したもので、死亡率は19% vs. 16%と差はなかったが、ICU入室期間および入院期間には minimally invasive step-up approach 群が短い傾向であった<sup>9)</sup>。また、合併症発症率に関しては、新たな多臓器不全や全身合併症の発症、処置を要する腹腔内出血、処置を要する腸管皮膚瘻あるいは腹腔内臓器への穿孔のいずれも minimally invasive step-up approach 群で低い結果であった (新たな多臓器不全および全身合併症の発症に関して有意差あり)。2つ目のRCTは、endoscopic transgastric necrosectomy と surgical necrosectomy を比較したもので、死亡率はendoscopic

transgastric necrosectomy 群が低かった。また、合併症発生率は、新たな多臓器不全発症、処置を要する腹腔内出血、処置を要する腸管皮膚瘻あるいは腹腔内臓器への穿孔、pancreatic fistula のいずれでも endoscopic transgastric necrosectomy 群が低い結果であった（新たな多臓器不全発症および pancreatic fistula で有意差あり）<sup>10)</sup>。これら2つのRCTでは生命転帰に差はないが、合併症発生率を減らすという点において低侵襲的アプローチの有効性が示された。以上の内容を踏まえ、感染性膵壊死による敗血症患者に対する感染巣コントロールは、まずドレナージ（経皮的または内視鏡的経消化管的）を行い、改善が得られない場合には壊死組織切除（後腹膜または内視鏡的アプローチ）を行うことが良いと考えられる。

留置された血管カテーテルは感染源となり得る。そこで、感染源を血管カテーテルと判断して早期に抜去することが推奨されるのはどのような場合かCQを設定した。網羅的文献検索により抽出されたRCTは1編であった<sup>11)</sup>。そのRCTでは、血管カテーテル関連血流感染症を疑った144例のうち、血管カテーテル感染が原因と予測される〔①好中球数減少（ $< 500 /\text{mm}^3$ ）、血管内人工物有、最近の移植、②血液培養陽性、③刺入部の紅斑・滲出液、④血行動態不安定（敗血症性ショック）およびDNAR（Do Not Attempt Resuscitation）か過去にエントリー済みであった〕80例を除外した64例を血管カテーテル抜去の有無による2群（32例 vs. 32例）で比較し、ICU死亡率に有意差を認めなかった。よって、血管カテーテルの早期抜去を血流感染が確認された場合や血行動態が不安定な場合に限ることで、不必要な血管カテーテル抜去を減らすことができ、結果として、医療費削減と再挿入に伴うリスク軽減が可能になると考えられる。一方、血管カテーテル関連血流感染症と診断した場合、24時間以内の早期にカテーテルを抜去することが転帰の改善と関連することが報告されている<sup>12)</sup>。IDSAガイドライン2009<sup>13)</sup>では、ICUに入院中の患者に、重症敗血症または血流感染の所見を伴わない新規の発熱がみられただけでルーチンのカテーテル抜去は行わない（B-II）、他で説明のつかない敗血症やカテーテル刺入部の発赤・化膿がある場合には、中心静脈カテーテル（および、もし留置していれば動脈カテーテル）を抜去すべきである（B-II）と記されている。これらより、敗血症で血管カテーテルが挿入されている患者において、疑いだけで抜去せず、血流感染が確認された場合や血行動態が不安定な場合に限り、血管カテーテルを早期に抜去することが良いと考えられる。

尿管閉塞に起因する腎盂腎炎は、感染源のコントロールを要する病態の1つである。そこで、尿管閉塞に起因する腎盂腎炎により敗血症を呈した患者に対して感染源のコントロールを早期に行うべきかを問うRCTを検索したが、存在しなかった。しかしながら、尿管閉塞に起因する腎盂腎炎に対する閉塞の解除は、感染源のコントロールとして効果を発揮するため、迅速な閉塞解除が有益であると考えられる。米国泌尿器科学会（American Urological Association, AUA）および欧州泌尿器科学会（European Association of Urology, EAU）のガイドライン<sup>14)~16)</sup>では、結石による尿管閉塞に起因する敗血症に対しては迅速な閉塞解除をGrade Aで推奨しており、RCTのエビデンスはないが、迅速に行うことの重要性は広く受け入れられている。また、尿管閉塞による急性腎盂腎炎に対する処置法には、経皮的腎ろう造設術と経尿道的尿管ステント留置術がある。対象患者は敗血症患者ではなく、結石性尿管閉塞による感染患者であるが、Pearleらの小規模RCT<sup>17)</sup>（1998年、対象者数計42名）で、いずれの方法も同等に効果的であることが示されており、前述のガイドライン<sup>14)~16)</sup>でも、この結果が支持されている。これらより、尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎による敗血症に対しては、経皮的腎ろう造設術あるいは経尿道的尿管ステント留置術による迅速な感染源のコントロールを行うことが良いと考えられる。

壊死性軟部組織感染症による敗血症に対して早期source controlの有用性を比較したRCTは存在せず、ガイドライン<sup>18), 19)</sup>とレビュー<sup>20)</sup>が存在する。壊死性軟部組織感染症に対しては、診断および広域スペクトラムを有する抗菌薬の投与が予後改善には有効であるが、本CQの対象患者となる壊死性軟部組織感染症に起因した臓器障害発症時、すなわち敗血症の場合には、早期の積極的な感染巣のドレナージを含む外科的処置が2つのガイドラインで推奨されている<sup>18), 19)</sup>。また、外科処置を行うタイミングに関するレビューでは、診断から24時間以内の外科的治療がそれ以降の外科処置よりも20%程度死亡率を改善することが示唆されている<sup>20)</sup>。外科処置後にも臨床症状が遷延する場合には、さらに24~36時間の抗菌薬の投与を継続しながら、再度外科処置を行うことがpracticalガイドラインで推奨されている<sup>18)</sup>。これらより、壊死性軟部組織感染症による敗血症に対しては早期に外科的処置を行うことが良いと考えられる。

## 文 献

- 1) Wacha H, Hau T, Dittmer R, et al. Risk factors associated with

- intraabdominal infections: a prospective multicenter study. Peritonitis Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:24-32.
- 2) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
  - 3) Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
  - 4) Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 2000;24:32-7.
  - 5) Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2013;100:1045-9.
  - 6) Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 2014;18:R87.
  - 7) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
  - 8) Mier J, León EL, Castillo A, et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:71-5.
  - 9) van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1491-502.
  - 10) Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1053-61.
  - 11) Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, et al. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2004;30:1073-80.
  - 12) Garnacho-Montero J, Aldabó-Pallás T, Palomar-Martínez M, et al. Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2008;34:2185-93.
  - 13) Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
  - 14) Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al; American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192:316-24.
  - 15) Türk C, Knoll T, Petrik A, et al. Guidelines on Urolithiasis. Available from: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR.pdf)
  - 16) Ziemba JB, Matlaga BR. Guideline of guidelines: kidney stones. *BJU Int* 2015;116:184-9.
  - 17) Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol* 1998;160:1260-4.
  - 18) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:147-59.
  - 19) Sartelli M, Malangoni MA, May AK, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg* 2014;9:57.
  - 20) Goh T, Goh LG, Ang CH, et al. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg* 2014;101:e119-25.

#### CQ4-1：腹腔内感染症に対する感染源コントロールはどのように行うか？

意見：腹腔内感染症による敗血症に対しては、感染巣コントロールを可能な限り早期に行うことを推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

##### (1) 背景および本 CQ の重要度

腹腔内感染症は敗血症の主要な原因の 1 つであり、適切な手術により完全な感染巣コントロールを望めるという特質を有している。しかし、感染巣コントロール手術をいつ行うべきかを科学的根拠を持って示しているガイドラインはない。したがって、本 CQ はこのガイドラインにおいて重要であると考えられる。

##### (2) PICO

P（患者）：腹腔内感染症による敗血症患者で開腹手術を必要とした者

I（介入）：早期介入を行う

C（対照）：晩期介入を行う

O（アウトカム）：死亡率、ICU 滞在期間・入院期間、合併症発症率

##### (3) エビデンスの要約（Table 4-1-1, 4-1-2）

PICO に合致する RCT は存在せず、観察研究のシステマティックレビューを行い、1 編の観察研究（Koperna T, 2000）が抽出された<sup>1)</sup>。

コメント：この観察研究は「腹腔内感染症術後に、腹腔内感染症が持続し再開腹が行われた症例」を対象としている。したがって、本 CQ の対象である「腹腔内感染症による敗血症患者で開腹手術を必要とした者」とは厳密な意味では合致していない。

##### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

本 CQ では、死亡率のみ評価可能であった。主たるアウトカムとした死亡率に関するエビデンスの強さは D（非常に弱い）であった。アウトカム全般のエビデンスの強さを D（非常に弱い）とした。

##### (5) 益のまとめ

腹腔内感染により敗血症が発生している場合、早期に感染源のコントロールを行うことが患者の転帰を改善させる可能性がある。

##### (6) 害（副作用）のまとめ

感染源のコントロールのための手術は患者に対して侵襲となる。しかし、早期に行うことで発生する副作用はないと考える。

##### (7) 害（負担）のまとめ

感染源のコントロールのための手術は患者に対して侵襲となる。しかし、早期に行うことで発生する新たな害（負担）はないと考える。

委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%

Table 4-1-1 Risk of bias 評価

アウトカム		死亡率										非直接性		リスク人数(アウトカム率)											
個別研究		バイアスリスク																							
研究コード	研究デザイン	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他		対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		参加者の選択	交絡変数	暴露の測定	盲検化	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	まとめ																	
Koperna 2000	後視的ケースコントロール試験	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	54	5	9.2	51	39	76.5	OR	0.031	0.010-0.097

Table 4-1-2 エビデンス総体評価

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)										効果指標(種類)			信頼区間		エビデンスの強さ		重要性		コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント				
死亡率	観察研究	-1	注1	-1	-1	注1		54	5	9.2	51	39	76.5	OR	0.031	0.010-0.097	非常に弱(D)	9	この研究の対象は、腹腔内感染症術後に感染が持続し再手術を行った症例である。厳密な意味での研究対象とは一致しない		

注1：観察研究1件のため評価不能

(8) 利益と害のバランスについて

今回の検討から、早期に手術を行うことは患者の転帰を改善させる可能性があり、患者の利益が害を上回るものとする。

(9) 本介入に必要な医療コスト

本介入により医療コストの増加はないと考えられる。

(10) 本介入の実行可能性

基本的な医療行為であり一般的に実行可能であるが、適切な緊急処置・緊急手術・集中治療管理施行が必要である。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「腹腔内感染症による敗血症に対しては感染巣コントロールを可能な限り早期に行う(強い意見)」という意見文が提案された。

委員19名の全会一致により可決された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>2)</sup> および SIS and IDSA Guidelines<sup>3)</sup> は、ともに感染巣コントロール手術が必要であると強調するなど、適切な腹腔内感染巣コントロールの重要性を訴えている。両ガイドラインともに早期感染巣コントロールを推奨しているが、SSCG2012は初期蘇生を優先し、SIS and IDSA Guidelinesは感染巣コントロールを優先している点で乖離が認められる。両ガイドラインにそれぞれの主張を裏づける科学的根拠を示した文献は示されていない。

文献

- 1) Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. World J Surg 2000;24:32-7.
- 2) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013;39:165-228.

- 3) Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:133-64.

**CQ4-2：感染性膵壊死に対する感染源のコントロールはどのように行うか？**

感染性膵壊死による敗血症患者に対しては、

タイミング

推奨と意見：全身状態が安定している場合、インターベンション治療は急性壊死性貯留が被包化（walled-off necrosis, WON）される発症後4週以降まで待つことを弱く推奨する（2C）。

全身状態が不安定な場合、インターベンション治療は発症後4週間を待たずに実施することを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	100%	0%

処置方法

推奨：まずドレナージ（経皮的または内視鏡的経消化管的）を行い、改善が得られない場合には壊死組織切除（後腹膜的または内視鏡的アプローチ）を行うことを弱く推奨する（2C）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

序文でも記載したように、感染性膵壊死は、感染源のコントロールのタイミングの基本原則である早期介入が当てはまらない疾患である。また低侵襲で効果的な感染源のコントロール方法の確立に取り組んだ RCT が行われており、本項で取り上げるべき重要疾患である。

**(2) PICO**

**タイミング (RCT1<sup>1)</sup>)**

P (患者)：感染性膵壊死による敗血症

I (介入)：後期治療介入

C (対照)：早期治療介入

O (アウトカム)：死亡率、ICU 入室期間・入院期間、合併症発症率

**処置**

P (患者)：感染性膵壊死による敗血症

I (介入): 処置 1

C (対照): 処置 2

O (アウトカム): 死亡率, ICU 入室期間・入院期間, 合併症発症率

処置に関しては以下の 2 つの RCT が存在;

① 処置 1: Minimally invasive step-up approach vs. 処置 2: Open necrosectomy (RCT2<sup>2)</sup>)

② 処置 1: Endoscopic transgastric necrosectomy vs. 処置 2: Surgical necrosectomy (RCT3<sup>3)</sup>)

### (3) エビデンスの要約 (Table 4-2-1)

本 CQ はタイミングと処置法の 2 つの内容を含んでいる。タイミングに関しては 1 つの RCT (RCT1), 処置に関しては 2 つの RCT (RCT2 および RCT3) が存在する。処置の 2 つの RCT は異なる 2 つの処置を比較しているが, いずれも低侵襲の処置と高侵襲の手術を比較したものである。

タイミング: RCT は 1 つのみ, 重要なアウトカムは死亡率であり, このエビデンスの強さが弱 (C) である。死亡率以外のアウトカムで合致する項目はない。

処置法: 本 CQ では死亡率が最も重要なアウトカムであり, その他の項目は死亡率に対して重要度はやや劣るアウトカムと判断した。2 つの RCT において, いずれのアウトカムもエビデンスの強さは C (弱) であり, アウトカム全体のエビデンスの強さを C (弱) と評価した。

### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

上述のようにタイミング・処置法のエビデンスの質は「C」が妥当と考えられた。

### (5) 益のまとめ

タイミング: 感染性膵壊死による敗血症症例に対しては, 後期治療介入を行うことが患者に益する可能性が高いと考える。

処置法: 感染性膵壊死による敗血症症例に対する感染巣コントロールに関して, 低侵襲アプローチを行うことが患者に益する可能性が高いと考える。

### (6) 害 (副作用) のまとめ

タイミング: 今回は検討できなかった。

処置法: 合併症発症率は RCT2, 3 のいずれも介入群が低い傾向であった。

### (7) 害 (負担) のまとめ

タイミング: 今回は検討できなかった。

処置法: 介入による負担の増加は考えにくい。

### (8) 利益と害のバランスについて

タイミング: おそらく益が害を上回る。

処置法: おそらく益が害を上回る。

### (9) 本介入に必要な医療コスト

タイミング: ICU 入室期間が延びる可能性がある。

処置法: RCT2 では, 介入群は対象群に比較して 12% の医療費削減になったと記載がある。なお, わが国においては, 平成 26 年 4 月版医科診療報酬点数表をみると, K698 急性膵炎手術に関しては, 1. 感染性壊死部切除を伴うもの (49,390 点), 2. その他のもの (28,210 点) しか区別されておらず, しかも 2 (その他のもの) の方が点数が低い。特に RCT3 の介入処置に関しては専用の器具などが必要と考えられ, それに見合った請求が可能か否かの情報が必要となる可能性がある。

### (10) 本介入の実行可能性

タイミング: 手術までの集中治療管理も重要であり, 適切な施設での施行が求められる。

処置法: RCT2 の minimally invasive step-up approach は経皮的ドレナージを行い, その後, 必要に応じて経後腹膜的壊死組織切除を行う手法, RCT3 の endoscopic transgastric necrosectomy は経胃壁の穿刺, バルーン拡張, 後腹膜的ドレナージおよび壊死組織切除を行うものである。いずれも一定水準以上の習熟を有する外科医の存在が必要と考える。

したがって, タイミングおよび処置法のいずれも, 施設によって実施の可能性が低くなる場合があり, それを踏まえて推奨内容を参考にすることが望ましい。

### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

異なる。

### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して, 担当班から「インターベンション治療は急性壊死性貯留が WON される発症 4 週以降まで待つことを提案する」という推奨文が提案された。また, 委員より全身状態が不安定時には治療介入が必要ではないかという意見が提案された。そこで「全身状態が不安定な場合, インターベンション治療はその時期を待たずに実施することを考慮する (エキスパートオピニオン)」を追加し, 投票を行い, 委員 19 名の全会一致により可決された。

### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

米国消化器病学会 (American College of Gastroenterology) のガイドライン<sup>4)</sup> には, 有症状の感染性膵壊死症例に対しては open necrosectomy よりも低侵襲処置による necrosectomy が望ましいこと (strong recommendation, low quality of evidence), 状態の安定した感染性膵壊死症例では, 外科的, 放射線的および/あるいは内視鏡的ドレナージは, その内容が液体化し, 壊死組織周囲の繊維壁が形成 WON される 4 週以降まで遅ら

Table 4-2-1 エビデンス総体評価

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
死亡率	RCT/3	-1	-1	-1	-1	-1											弱(C)		質的統合のみを行い、介入により死亡率を下げることに対するQoEは低(低)と判断した。
処置のタイミング(後期:発症12日以降vs早期:発症48-72hr)								25	14	56	11	3	272	OR	0.29	0.083-1.39			RCT1
処置A: Minimally invasive step-up approach vs 処置B: Open necrosectomy								45	31	69	43	17	40	RR	1.2	0.48-3.01			RCT2
処置C: Endoscopic transgastric necrosectomy vs 処置D: Surgical necrosectomy								10	4	40	10	1	10	RD (relative difference)	0.3	-0.08-0.6			RCT3
ICU入室期間	RCT/1	-1	注1	-1	-1	注1		45	Median 11	Range 0-111	43	Median 9	Range 0-261	注1	注1	P=0.26	弱(C)	7	RCT2
入院期間	RCT/1	-1	注1	-1	-1	注1		45	Median 80	Range 1-247	43	Median 50	Range 1-287	注1	注1	P=0.53	弱(C)	3	RCT2
合併症発症率	RCT/2	-1	0	-1	-1	0											中(B)		質的統合のみを行い、介入により死亡率を下げることに対するQoEは中等度(低)と判断した。
処置A vs 処置B (新たな多臓器不全や全身合併症)								45	19	42	43	5	12	RR	0.28	0.11-0.67			RCT2
処置A vs 処置B (処置を要する腹腔内出血)								45	10	22	43	7	16	RR	0.73	0.31-1.75			RCT2
処置A vs 処置B (処置を要する胆管皮膚瘻あるいは腹腔内臓器への穿孔)								45	10	22	43	6	14	RR	0.63	0.25-1.58			RCT2
処置C vs 処置D (新たな多臓器不全)								10	5	50	10	0	0	RD	0.50	0.12-0.78			RCT3
処置C vs 処置D (処置を要する腹腔内出血)								10	0	0	10	0	0	RD					RCT3
処置C vs 処置D (処置を要する胆管皮膚瘻あるいは腹腔内臓器への穿孔)								10	2	20	10	0	0	RD	0.20	-0.11-0.51			RCT3
処置C vs 処置D (pancreatic fistula)								10	7	70	10	1	10	RD	0.60	0.17-0.81			RCT3

注1: RCT1 件のため評価不能

せるべきであることが強く推奨されている (strong recommendation, low quality of evidence)。

文 献

- 1) Mier J, León EL, Castillo A, et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. Am J Surg 1997;173:71-5.
- 2) van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 2010;362:1491-502.
- 3) Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. JAMA 2012;307:1053-61.
- 4) Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013;108:1400-15.

**CQ4-3：敗血症患者で血管カテーテルを早期に抜去するのはどのような場合か？**

推奨：血流感染が疑われた場合に限り，血管カテーテルを早期に抜去することを弱く推奨する（2D）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	94.7%	0%

「患者の状態に応じて対処は異なる」に 5.3%の得票があった。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症患者では血管カテーテルが留置されている場合が多い。本 CQ はどのような場合に早期抜去が必要かに関するものであり，その重要度は高いと考えられる。

**(2) PICO**

P (患者)：敗血症で血管カテーテルが挿入されている患者

I (介入)：カテーテル抜去あり

C (対照)：カテーテル抜去なし

O (アウトカム)：死亡率，ICU free survival days・ICU 滞在期間，感染合併症

**(3) エビデンスの要約 (Table 4-3-1)**

本 CQ に対する RCT は小規模 1 つのみである<sup>1)</sup>。この RCT では，血管カテーテル関連血流感染症を疑った 144 例のうち，血管カテーテル感染が原因と予測される [①好中球数減少 (< 500 mm<sup>3</sup>)，血管内人工物有，最近の移植，②血液培養陽性，③刺入部の紅斑・浸出液，④血行動態不安定 (敗血症性ショック) および DNAR か過去にエントリー済みであった] 80 例を除外した 64 例を血管カテーテル抜去の有無による 2 群 (32 例 vs. 32 例) で比較し，ICU 死亡率に有意差を認めなかった。本介入ではアウトカムには差を認めなかったが，血管カテーテルの早期抜去を血流感染が確認された場合や血行動態が不安定な場合に限ることで不必要な血管カテーテル抜去を減らすことができ，結果として，医療費削減と再挿入に伴うリスク軽減が可

能になると考えられる。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

本 CQ に合致する RCT は小規模 1 つのみであり，検出力の弱い研究でアウトカムに差がないことを示しているため，エビデンスの強さは D (非常に弱い) とした。

**(5) 益のまとめ**

本介入ではアウトカムには差を認めなかったが，血管カテーテル抜去を血流感染が確認された場合や血行動態が不安定な場合に限ることで，不必要な血管カテーテル抜去を減らすことができる可能性がある。

**(6) 害 (副作用) のまとめ**

特になし。

**(7) 害 (負担) のまとめ**

特になし。

**(8) 利益と害のバランスについて**

おそらく益が害を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

不必要なカテーテル抜去を減らすことができ，結果として，医療費削減が可能になる。

**(10) 本介入の実行可能性**

容易に実行可能である。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

本 CQ に関して，担当班から「血流感染が疑われた場合に限り，血管カテーテルを早期に抜去することを弱く推奨する」という推奨文が提案された。委員 19 名中の 18 名の同意により可決された。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

IDSA ガイドライン 2009<sup>2)</sup> では，ICU に入院中の患者に，重症敗血症または血流感染の所見を伴わない新規の発熱がみられただけでのルーチンのカテーテル抜去は行わない (B-II)，他で説明のつかない敗血症やカテーテル刺入部の発赤・化膿がある場合には，中心静脈カテーテル (および，もし留置していれば動脈カテーテル) を抜去すべきである (B-II) との文言で推奨されている。

**Table 4-3-1 エビデンス総体評価**

エビデンス総体								リスク人数 (アウトカム率)											
アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出 版バイア スなど)	上界要因 (観察研究)	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	効果指標 (程度)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデンス の強さ	重要性	コメント
死亡率	RCT/1	-1	0	-2	0	注1		32	8	25.0	32	10	31.3	OR	0.73	0.25-2.19	非常に弱 (D)	9	

注 1：RCT1 件のため評価不能

文 献

- 1) Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, et al. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2004;30:1073-80.
- 2) Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.

Q4-4：尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎による敗血症の感染源のコントロールはどのように行うか？

意見：尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎による敗血症に対しては、経皮的腎ろう造設術あるいは経尿道的尿管ステント留置術による迅速な感染源のコントロールを行うことを推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

委員会投票結果

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
94.7%	5.3%	0%

(1) 背景および本 CQ の重要度

尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎は感染源のコントロールが必要な病態であり、どのようにコントロールを行うかは重要な問題と考えられる。

(2) PICO

- P (患者)：尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎による敗血症あるいは集中治療を要する患者
- I (介入)：迅速な感染源のコントロール（経皮的腎ろう造設術あるいは経尿道的尿管ステント留置術）
- C (対照)：迅速な感染源のコントロールを行わない
- O (アウトカム)：死亡率, ICU 滞在期間

(3) エビデンスの要約

PICO に合致する RCT は存在せず、このため AUA のガイドラインなどを参考にした。

★文献検索式

① ; (((((obstructed OR infected kidney OR urosepsis OR obstruction OR obstructive pyelonephritis OR pyonephrosis))) AND (sepsis OR septic shock)) AND (decompression OR stent or nephrostomy)) NOT (animals OR murine OR rat OR pig) NOT (case report OR review) AND english [la]

② ; (“pyelonephritis” [MeSH Terms] OR “pyelonephritis” [All Fields]) OR (“urinary tract infections” [MeSH Terms] OR (“urinary” [All Fields] AND “tract” [All Fields] AND “infections” [All Fields]) OR “urinary tract infections” [All Fields] OR (“urinary” [All Fields] AND “tract” [All Fields] AND “infection” [All Fields])) OR “urinary tract infection” [All Fields])

OR urosepsis [All Fields] AND (“drainage” [MeSH Terms] OR “drainage” [All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial [ptyp]) AND english [la]

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICO に合致する RCT は存在しないため、質の高いエビデンスはない。

(5) 益のまとめ

尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎は、経皮的腎ろう造設術あるいは経尿道的尿管ステント留置術を行い、原因の解消を図らなければ、敗血症から回復する可能性は低く、このような迅速な感染源のコントロールを行うことが患者に益する可能性が高いと考える。

(6) 害（副作用）のまとめ

侵襲的な処置に伴う害としては、出血や後腹膜への感染の波及などが考えられる。

(7) 害（負担）のまとめ

迅速に専門性のある処置（経皮的腎ろう造設術・経尿道的尿管ステント留置術）を行うためには、施行可能な施設への移送などの負担が存在する。

(8) 利益と害のバランスについて

PICO に合致する RCT は存在しないが、尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎に対する治療は、経皮的腎ろう造設術・経尿道的尿管ステント留置術を行って得られる利益と、出血などの合併症、専門施設への移送費用などを考慮しても、「おそらく益が害を上回る」と考えられる。

(9) 本介入に必要な医療コスト

保険診療で認められた標準的治療法である。

(10) 本介入の実行可能性

経皮的腎ろう造設術・経尿道的尿管ステント留置術は専門性のある処置である。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本 CQ に関しては「尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎による敗血症に対しては、経皮的腎ろう造設術あるいは経尿道的尿管ステント留置術による迅速な感染源のコントロールを行うことを推奨する」というエキスパートコンセンサスが提案された。委員 19 名中の 18 名の同意により支持され、採択された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

AUA および EAU のガイドライン<sup>1)~3)</sup> では、結石による尿管閉塞に起因する敗血症に対しては迅速な閉塞解除を Grade A で推奨しており、RCT のエビデンスはないが、迅速に行うことの重要性は広く受け入れ

られている<sup>1)</sup>。また、尿管閉塞による急性腎盂腎炎に対する処置法には、経皮的腎ろう造設術と経尿道的尿管ステント留置術がある。対象患者は重症敗血症患者ではなく結石性尿管閉塞による感染患者であるが、Pearle らの小規模 RCT<sup>4)</sup>（1998 年、対象者数 計 42 名）で、いずれの方法も同等に効果的であることを報告し、前述ガイドライン<sup>1)~3)</sup>でも、この結果が支持されている。

文 献

- 1) Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al; American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline. J Urol 2014;192:316-24.
- 2) Türk C, Knoll T, Petrik A, et al. Guidelines on Urolithiasis. Available from: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR.pdf)
- 3) Ziembra JB, Matlaga BR. Guideline of guidelines: kidney stones. BJU Int 2015;116:184-9.
- 4) Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. J Urol 1998;160:1260-4.

### CQ4-5：壊死性軟部組織感染症に対する感染源のコントロールはどのように行うか？

意見：壊死性軟部組織感染症による敗血症に対しては、早期に外科処置を行うことを推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

#### 委員会投票結果

すべての(P)に対し(I)を行う(強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない(強い意見)
100%	0%	0%

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

壊死性軟部組織感染症は感染源のコントロールが重要な疾患であり、感染源のコントロールをどのように行うかは重要な問題と考えられる。

#### (2) PICO

P (患者)：壊死性軟部組織感染症の敗血症患者

I (介入)：早期に外科処置を行う

C (対照)：早期に外科処置を行わない

O (アウトカム)：死亡率、ICU 滞在期間

#### (3) エビデンスの要約

PICO に合致する RCT は存在しない。

#### ★文献検索式

①(((Necrotizing Soft Tissue Infection) AND (severe sepsis OR septic shock)) AND (mortality OR length of ICU stay)) AND (operation OR drainage OR surgical OR open OR incision OR ultrasonographically OR ultrasonographic OR needle)

②(((“surgery” [Subheading] OR “surgery” [All Fields] OR “surgical procedures, operative” [MeSH Terms] OR “surgical” [All Fields] AND “procedures” [All Fields] AND “operative” [All Fields]) OR “operative surgical procedures” [All Fields] OR “surgery” [All Fields] OR “general surgery” [MeSH Terms] OR (“general” [All Fields] AND “surgery” [All Fields]) OR “general surgery” [All Fields]) OR (“surgical procedures, operative” [MeSH Terms] OR (“surgical” [All Fields] AND “procedures” [All Fields] AND “operative” [All Fields]) OR “operative surgical procedures” [All Fields] OR “surgical” [All Fields])) AND (“drainage” [MeSH Terms] OR “drainage” [All Fields])) AND (((“Systemic Inflammatory Response Syndrome” [Mesh] OR “Systemic Inflammatory Response Syndrome” [TW] OR sepsis [TW] OR septic [TW]) AND (((“skin”

[MeSH Terms] OR “skin” [All Fields])) OR (soft [All Fields] AND (“tissues” [MeSH Terms] OR “tissues” [All Fields] OR “tissue” [All Fields])) AND (“infection” [MeSH Terms] OR “infection” [All Fields])) OR (“necrotizing fasciitis” [All Fields] OR “fasciitis, necrotizing” [MeSH Terms] OR (“fasciitis” [All Fields] AND “necrotizing” [All Fields]) OR “necrotizing fasciitis” [All Fields] OR (“necrotizing” [All Fields] AND “fasciitis” [All Fields])) AND (“Randomized Controlled Trial” [PT] OR “Controlled Clinical Trial” [PT] OR randomized [TIAB] OR placebo [TIAB] OR “Clinical Trials as Topic” [Mesh:noexp] OR randomly [TIAB] OR trial [TI]) NOT (“animals” [MeSH Terms] NOT “humans” [MeSH Terms]) OR (Meta-Analysis [PT] OR systematic [SB]))

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICO に合致する RCT は存在しない。

#### (5) 益のまとめ

壊死性軟部組織感染症に起因した臓器障害発症時、すなわち敗血症の場合には、原因である感染巣を早期かつ積極的にドレナージを含む外科的処置を行う方が患者に益する可能性が高いと考える。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

外科処置に関連する合併症による害が存在するが、敗血症に進展しているにもかかわらず処置を行わない場合に比べると、害は少ないと考えられる。

#### (7) 害（負担）のまとめ

基本的治療であり負担は少ないと考えられる。

#### (8) 利益と害のバランスについて

PICO に合致する RCT は存在しない。早期の積極的な感染巣のドレナージを含む外科的処置を行った方が患者に益する可能性が高いと考える。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

保険収載されている処置で、医療コストの増加は特にない。

#### (10) 本介入の実行可能性

救急医療施設で実行可能である。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、担当班から「壊死性軟部組織感染症による重症敗血症に対しては早期に外科処置を行う」というエキスパートコンセンサスが提案された。委員 19 名の全会一致により可決された。

### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本CQの対象患者となる壊死性軟部組織感染症に起因した臓器障害発症時、すなわち敗血症の場合には、早期の積極的な感染巣のドレナージを含む外科的処置が2つのガイドラインで推奨されている<sup>1), 2)</sup>。また、レビューでは診断から24時間以内の外科的治療により、それ以降の外科処置に比べ20%程度死亡率が改善することも、本エキスパートコンセンサスを支持するものである<sup>3)</sup>。また、外科処置後にも臨床症状が遷延する場合には、24~36時間の抗菌薬の投与を継続しながら再度外科処置を行うことが、ガイドラインで推奨されている<sup>1)</sup>。

### 文 献

- 1) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:147-59.
- 2) Sartelli M, Malangoni MA, May AK, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg* 2014;9:57.
- 3) Goh T, Goh LG, Ang CH, et al. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg* 2014;101:e119-25.

## CQ5：抗菌薬治療

本項では、抗菌薬投与の開始から中止に至る過程で、特に敗血症診療において重要と思われる6つのCQを取り上げた。抗菌薬治療は、敗血症診療における必須の原疾患に対する根本治療である。抗菌薬治療のむずかしさは、世界的に深刻化する薬剤耐性菌の問題と関係しており、過剰な治療が将来の有効な治療薬を失うリスクと関係している点にある。敗血症に対する不十分な治療は避けなければならないが、同時に過剰な治療も慎まなければならない。本ガイドラインは、敗血症診療に特化したガイドラインという性質上、抗菌薬選択の各論には言及しないが、敗血症における抗菌薬選択も、原則は一般的な感染症診療と同様である。すなわち、患者背景、疑わしい感染臓器、地域や施設の疫学情報、最近の抗菌薬使用歴などから、可能な限り具体的な微生物や薬剤耐性を想定したうえで選択する。ただし、非重症患者の場合に比べて、原因微生物に対して有効な抗菌薬を速やかに投与することが重要である。また、敗血症診療においても、薬剤耐性の問題への配慮が必要であり、可能な施設においては、感染症専門医へのコンサルテーションも重要である。以下、各CQごとに概説する。

### 解説：

#### CQ5-1：抗菌薬を1時間以内に開始すべきか？

CQ5-1は、敗血症バンドルに含まれる事項ではあるが、「根拠に乏しく実行困難な目標ではないか」との意見があったため、あえて現時点におけるエビデンスを再精査し、当委員会としての推奨を提供することとなった。敗血症における抗菌薬投与のタイミングに関しては、RCTが困難で、実際に行われたことがないものの、可及的速やかに抗菌薬投与を開始することの有益性は、理論的に受け入れやすく、それを支持する複数の観察研究がある。Kumarらの後ろ向きコホート研究では、敗血症性ショック患者において、抗菌薬投与が1時間遅れるごとに死亡率が7.6%増加すると報告している<sup>1)</sup>。さらに複数の報告において、抗菌薬投与開始が敗血症の診断から1時間以内であれば、死亡リスクが低下することが示唆されている<sup>2)~4)</sup>。また、救急外来に来院した敗血症患者では、APACHE IIスコアが21点以上の重症群では抗菌薬投与開始までの時間と死亡に関連性がみられた<sup>5)</sup>。これらのことから、SSCG2012、日本版敗血症診療ガイドラインでも診断から1時間以内の投与が推奨されている<sup>6)</sup>。

これに反して、2015年にSterlingらが行った観察研

究に基づくメタアナリシスでは、救急部門のトリアージから3時間以内またはショック認知から1時間以内の抗菌薬投与は、死亡に関して有益性は認められなかったと報告している<sup>7)</sup>。しかし、現時点で広く受け入れられている目標を観察研究に基づくメタアナリシスの結果によって廃止するのは不適切であると考えた。実行可能性に関して、薬剤オーダーから投与までの時間はスタッフの経験、病院システムや勤務体制の影響を受け得ることが報告されているが<sup>8)~10)</sup>、これはシステム改善によって十分克服できる問題であるとする。

#### CQ5-2：敗血症の経験的抗菌薬治療において併用療法を行うか？

CQ5-2における併用療法とは、これまで敗血症患者において研究されてきたグラム陰性桿菌に対する併用療法を想定しており、βラクタム剤と抗MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 薬の併用療法、重症市中肺炎におけるβラクタム剤とマクロライド系薬剤の併用療法に関しては、本CQの対象としていない。

SSCG2012では、限定的ながら弱い推奨で抗菌薬の併用療法が勧められている<sup>11)</sup>。しかし、抗菌薬併用療法には相応の害も考えられるため、再度当委員会でも精査し、実臨床に反映させるための意見を提示する必要があると考えた。推奨決定においては、併用療法による治療効果に加え、治療の害に重きを置いて評価した。とりわけ、併用療法により増加することが懸念される腎障害は、敗血症治療の終了後にも患者状態の悪化や医療介入の追加に関連して、最終転帰に影響する重要な合併症であることも考慮した。その結果、グラム陰性桿菌感染症を念頭に置いたルーチンの抗菌薬の併用療法は、生命予後を改善させず、腎障害を含めた副作用発生率や投与に伴う手間やコストを増加させるため、行わないことを推奨するに至った。ただし、これはあくまでも一般的な敗血症患者における推奨であって、治療に難渋する多剤耐性グラム陰性桿菌感染症や人工物感染、免疫不全患者においては、この推奨の限りではなく、症例ごとに併用療法の是非を判断すべきである。

#### CQ5-3：どのような場合に抗カンジダ薬を開始すべきか？

CQ5-3は当初、感染症診断の項において「いかにして真菌感染症を診断するか？」というCQとして採用することが考慮されていたが、敗血症などの重症患者における真菌感染症の診断は一般的に困難であるため、「いかに診断するか？」よりも「どのような場合に治療薬を開始するか？」の方が実践的CQであると

判断し、抗菌薬治療の項に含めるに至った。また、原因菌をカンジダに限定したのは、それ以外の真菌感染症は一般集中治療では頻度も少なく、治療開始判断により専門的な知識や経験が要求されるため、本ガイドラインの守備範囲を超えると判断したからである。

敗血症において抗カンジダ薬の投与開始基準を検討した RCT はないが、カンジダ血症の死亡率が高いことや、血液培養陽性となるまでに要する時間がカンジダでは通常の細菌よりも長いことなどから<sup>12)</sup>、抗カンジダ薬の開始判断には観察研究から得られた侵襲性カンジダ症のリスク因子を重視することをエキスパートコンセンサスとして提言するに至った。

リスク因子としては、カンジダの定着、人工呼吸管理、高 APACHE II スコア、広域抗菌薬使用、ステロイドなどの免疫抑制剤使用、中心静脈カテーテル、完全静脈栄養、好中球減少 ( $< 500 / \text{mm}^3$ )、手術（特に消化器外科手術）、腎不全、血液透析、低栄養、重症急性膵炎、糖尿病、移植後、膀胱留置カテーテル、高齢、化学療法、悪性腫瘍、制酸薬投与が知られており<sup>13)~16)</sup>、敗血症患者がこれらのリスク因子を複数持つ場合には、通常の抗菌薬に加えて抗カンジダ薬の併用を考慮すべきである。なお、上記リスク因子を伴う敗血症患者に対して、抗カンジダ治療を追加することの判断に、血清  $\beta$ -D-グルカン値がどのように寄与するかは未知であり、今後の研究課題である。

#### CCQ5-4：敗血症、敗血症性ショックの患者に対して $\beta$ ラクタム薬の持続投与または投与時間の延長は行うか？

CCQ5-4 は、近年深刻化する薬剤耐性化と抗菌薬開発の停滞を背景に、薬力学の知見を利用することで既存の抗菌薬による治療成績を高められないかという疑問である。 $\beta$  ラクタム薬は敗血症治療に最も広く選択される抗菌薬であり<sup>17)</sup>、その殺菌作用と治療効果は、血中濃度が治療対象となる細菌の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) を超えている時間に相関する。この特性を考慮すると、点滴時間を延長する、もしくは持続投与することは、time above MIC (24 時間の中で抗菌薬の血中濃度が MIC を超えている時間の割合) を延長し、より優れた臨床効果が期待される<sup>18)</sup>。

特に、ICU のような環境では病原菌が高い MIC を示す傾向にあり、標準的に行われている間欠投与では十分な time above MIC が得られないという懸念があった<sup>19)</sup>。非重症患者が含まれる  $\beta$  ラクタム薬の研究において、薬理学的エンドポイントの改善や<sup>20), 21)</sup>、小規模 RCT における臨床的アウトカムの改善が示唆さ

れていたものの<sup>22)</sup>、 $\beta$  ラクタム薬の持続投与もしくはは投与時間の延長と間欠投与を比較したメタアナリシスでは、死亡率や臨床治癒率の改善に差はみられなかった<sup>23)~25)</sup>。また、近年の敗血症患者を対象にした 2 つの RCT においても、死亡率、感染症治癒率において持続投与の有効性は証明されなかった<sup>18), 26)</sup>。

今回、我々が新たに行ったシステマティックレビューとメタアナリシスにおいても、敗血症患者を対象に  $\beta$  ラクタム薬の持続投与もしくはは投与の延長と間欠投与の有効性を評価したところ、ICU 死亡率 (OR 0.79; 95%CI 0.59~1.06,  $P = 0.11$ ) と病院死亡率 (OR 0.78; 95%CI 0.59~1.03,  $P = 0.08$ ) においていずれも有意差がなく、またターゲット濃度達成率についても有意差がなかった (OR 1.88; 95%CI 0.89~3.98,  $P = 0.10$ )。このことから、敗血症一般において  $\beta$  ラクタム薬の持続投与を考慮する意義は低いと考える。

#### CCQ5-5：敗血症、敗血症性ショックの患者に対する抗菌薬治療で、デエスカレーションは推奨されるか？

デエスカレーションとは、経験的治療で開始された広域抗菌薬を、原因菌の抗菌薬感受性が判明したのち可及的速やかに狭域・単剤の抗菌薬へと変更する戦略のことである。敗血症診療の初期治療では、広域抗菌薬が使用されることが多く、これが耐性菌の発生や医療費の増大に関与する<sup>27)</sup>。このような不利益を減じるために、患者の状態が改善傾向にあり、起炎菌の同定および薬剤感受性試験の結果が得られ、経験的治療における抗菌薬選択や投与量が適切であり、必要なソースコントロールができていている場合においては、デエスカレーションは理にかなった戦略であり、SSCG2012<sup>11)</sup> や日本版敗血症診療ガイドライン<sup>6)</sup> もデエスカレーションを支持してきた。しかし、国内では依然としてデエスカレーションの安全性に対する懸念も少なくなく、今回改めてこれまでの知見を整理し、推奨を提示することにした。

これまで、デエスカレーションは、多くの観察研究によって支持されている。例えば、Eachempati らは、人工呼吸器関連肺炎を発症した外科 ICU 患者を対象に、デエスカレーションにより肺炎の死亡率が変わらないことを示した<sup>28)</sup>。また、Morel らも、内科外科 ICU の人工呼吸器関連肺炎患者を対象に、デエスカレーションを施行しても死亡率は変わらず、感染の再発率が減少することを示している<sup>29)</sup>。さらに、重症敗血症患者を対象にデエスカレーションが院内死亡率を減らすことを示した研究もある<sup>30)</sup>。近年、ようやく小規模ながら敗血症患者における初の RCT の結果が公表され

たが、この研究でもデエスカレーションは、ICU 滞在期間にも 90 日死亡率にも影響を与えなかった<sup>31)</sup>。

以上より、デエスカレーションは安全に行うことができることが想定され、今回のガイドラインでもこれまで通りデエスカレーションを行うことを弱く推奨することとした。

#### CQ5-6：抗菌薬はプロカルシトニンを指標に中止してよいか？

多くの感染症において、抗菌薬の中止基準に関し、質の高い科学的根拠はなく、エキスパートコンセンサスや慣習に基づいて中止判断が行われてきた。一方、敗血症の経過において PCT 値の低下が死亡リスクの減少と関連していることが報告されており<sup>32)~34)</sup>、PCT 値に基づくプロトコルを利用して抗菌薬中止の判断を行うことにより、患者の転帰を悪化させることなく抗菌薬投与日数を短縮できるかという臨床的疑問に対する研究が活発に行われてきた。

我々の検索で、敗血症を対象とした PCT ガイド下の抗菌薬中止基準を検討した RCT が当初 8 件抽出され<sup>35)~42)</sup>、これらのメタアナリシスを行ったところ、ICU 死亡率、院内死亡率、28 日/60 日/90 日死亡率のいずれにおいても介入群と対照群 (PCT を用いない中止基準) で有意差は認められなかった。しかし、2016 年 2 月に新たに報告された 1 件の大規模 RCT<sup>43)</sup> を加えて J-SSCG2016 (2017/02/28 公開版) 発表後にメタアナリシスを行ったところ、28 日死亡率が有意に改善する結果となった。また、抗菌薬投与日数については、有意な短縮を認めている。以上から、敗血症患者に対する治療において、PCT を利用した抗菌薬の中止を行うことは益が害を上回ると考えられる。

しかし、対照群における抗菌薬投与日数が本邦では異なる可能性があること、RCT ごとに抗菌薬中止基準としての PCT 値が異なること、さらに PCT を毎日測定するプロトコルとなっていることなどから、このまま研究結果を本邦の臨床現場に適用できるかという実効性に関する問題がある。以上を考慮し、8 件の文献でメタアナリシスを行った時点では抗菌薬の投与日数は短縮するという結果ではあったものの「行わないことを弱く推奨する」としていたが、アウトカムとして重大な死亡率の改善を認めたことから、熟議と委員の投票の結果「行うことを弱く推奨する」という結論に至った。

新たに追加された、28 日死亡率を改善させた RCT<sup>43)</sup> で用いられたプロトコルは、初回のベースラインとともに毎日の PCT 測定を行い、① PCT 濃度が

最高値の 20% 未満まで低下している、または② PCT 濃度が 2 回連続して 0.5  $\mu\text{g/L}$  以下、のいずれかを満たせば抗菌薬投与を中止するというものである。

ただし、本推奨はメタアナリシスの結果に基づくものであり、新たに追加した RCT<sup>43)</sup> が 28 日死亡率をアウトカムとする全解析サンプル数の 3 分の 2 を占めており、本 RCT の影響は非常に大きい。この RCT の特徴としては、対照群においても抗菌薬投与日数中央値が 7 日間であり、他の RCT に比して短く、本邦との治療文化の違いがあると考えられる。また、ウイルス、寄生虫、結核などが原因の場合、免疫不全状態や好中球減少状態 (< 500  $\mu\text{L}$ ) の場合、感染性心内膜炎や膿瘍疾患といった長期の抗菌薬投与を要する場合は除外されている。

なお、本推奨を用いるにあたっては以下の点に注意が必要である。①本推奨の基になった RCT のプロトコルは PCT を連日定量測定する方法であり、それ以外の方法 (定性測定や非連日測定など) でのガイドの有効性については現時点では不明である。② PCT を外注している施設においては、結果が得られるまでに時間を要する場合があります、このために不必要に抗菌薬が継続される懸念がある。

敗血症患者においては、急性腎障害やそれに対する腎代替療法、クリアランスの亢進、非機能的血管外水分の増加、ドレーンからの喪失、低アルブミン血症、体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) など、生体反応や治療的介入によって抗菌薬の薬物動態が著しく変化することが知られている<sup>44)</sup>。このため、従来考えられている以上に抗菌薬の投与量の減量・増量、あるいは投与間隔の延長・短縮が必要であるかもしれない。この問題は極めて重要であると認識しているが、未だ研究が不十分であり、現時点ではガイドラインとして推奨を提供するのは困難と判断し、今回はこれに関する CQ の採用を見送った。

敗血症に対する抗菌薬の通常投与日数や中止判断は、おそらく国ごとに異なるものである。PCT を利用した抗菌薬の中止について本邦での RCT はなく、本邦における敗血症診療でも、PCT による中止判断が抗菌薬投与日数を短縮させるのか、生命予後を改善するのかについては未知である。これらの領域における今後の研究の進捗に期待したい。

#### 文 献

- 1) Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- 2) Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study.

- Am J Respir Crit Care Med 2009;180:861-6.
- 3) Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749-55.
  - 4) Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010;38:1045-53.
  - 5) Jalili M, Barzegari H, Pourtabatabaei N, et al. Effect of door-to-antibiotic time on mortality of patients with sepsis in emergency department: a prospective cohort study. *Acta Med Iran* 2013;51:454-60.
  - 6) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis. *日集中医誌* 2013;20:124-73.
  - 7) Sterling SA, Miller WR, Pryor J, et al. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2015;43:1907-15.
  - 8) Cullen M, Fogg T, Delaney A. Timing of appropriate antibiotics in patients with septic shock: a retrospective cohort study. *Emerg Med Australas* 2013;25:308-15.
  - 9) Kanji Z, Dumaresque C. Time to effective antibiotic administration in adult patients with septic shock: a descriptive analysis. *Intensive Crit Care Nurs* 2012;28:288-93.
  - 10) Mok K, Christian MD, Nelson S, et al. Time to Administration of Antibiotics among Inpatients with Severe Sepsis or Septic Shock. *Can J Hosp Pharm* 2014;67:213-9.
  - 11) 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;41:580-637.
  - 12) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.
  - 13) Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-63.
  - 14) Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63.
  - 15) Muskett H, Shahin J, Eyres G, et al. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care* 2011;15:R287.
  - 16) Yang SP, Chen YY, Hsu HS, et al. A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13:10.
  - 17) Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14:498-509.
  - 18) Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS) : a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2016;42:1535-45.
  - 19) Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R, et al. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Ann Intensive Care* 2012;2:37.
  - 20) Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?. *Clin Infect Dis* 2014;58:1072-83.
  - 21) Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams. *Crit Care* 2011;15:R206.
  - 22) Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236-44.
  - 23) Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009;37:2071-8.
  - 24) Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, et al. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5:581-9.
  - 25) Shiu J, Wang E, Tejani AM, et al. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD008481.
  - 26) Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1298-305.
  - 27) Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin* 2011;27:149-62.
  - 28) Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, et al. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009;66:1343-8.
  - 29) Morel J, Casoetto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010;14:R225.
  - 30) Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:32-40.
  - 31) Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1399-408.
  - 32) Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14:R205.
  - 33) Azevedo JR, Torres OJ, Czczko NG, et al. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir* 2012;39:456-61.
  - 34) Charles PE, Tinel C, Barbar S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009;13:R38.
  - 35) Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1102-10.
  - 36) Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 2013;41:2336-43.
  - 37) Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:266-71.
  - 38) Annane D, Maxime V, Faller JP, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013;3:e002186.
  - 39) Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
  - 40) Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:221-6.
  - 41) Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
  - 42) Svoboda P, Kantorová I, Scheer P, et al. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery?. *Hepatogastroenterology* 2007;54:359-63.
  - 43) de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-27.
  - 44) Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51.

**CQ5-1：抗菌薬を1時間以内に開始すべきか？**

意見：敗血症，敗血症性ショックに対して，有効な抗菌薬を1時間以内に開始する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し(I)を行う(強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない(強い意見)
100%	0%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症に対する抗菌薬投与のタイミングについては，観察研究の結果から1時間以内の投与がSSCGにおいて推奨されてきた経緯があり，世界的に受け入れられている目標である。しかしながら，RCTがないことから強い根拠がないことも事実である。そのなかで，抗菌薬の早期投与を推奨しないことは予後悪化の懸念が強く，エキスパートコンセンサスではあるが目標として提示する必要がある。

**(2) PICO**

- P (患者)：敗血症または敗血症性ショック
- I (介入)：1時間以内の抗菌薬投与
- C (対照)：1時間以降の抗菌薬投与
- O (アウトカム)：死亡率

**(3) エビデンスの要約**

1時間以内の抗菌薬投与を検討したRCTはなく，エビデンスとしては観察研究のみであった。複数の観察研究において，1時間以内，あるいは早期の抗菌薬投与が死亡リスクを減少させると報告している一方で，観察研究のみを対象としているシステムティックレビューでは有意な死亡リスク改善効果はみられていない。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

PICOに合致するRCTは存在しない。

**(5) 益のまとめ**

診断後1時間以内に抗菌薬投与を行うことは，死亡リスク改善に寄与する可能性がある。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

害については報告がなされておらず，検討は困難である。

**(7) 害（負担）のまとめ**

オーダーされた抗菌薬を1時間以内に投与するうえで，他の業務より優先順位が上がるため，院内在庫からの薬剤確認・運搬などで負担が生じ得る。また，救急外来に複数の抗菌薬を常備するにあたって薬剤保管

スペースの問題が生じ得る。

**(8) 利益と害のバランスについて**

おそらく益が害を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

特になし。

**(10) 本介入の実行可能性**

各施設薬剤部との連携，救急外来や各病棟への抗菌薬常備，スタッフの経験など，工夫は要するが実行可能であると考えられる。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

本CQに関して，担当班から，「敗血症，敗血症性ショックに対して，有効な抗菌薬を1時間以内に開始する」という意見文が提案された。委員19名の全会一致により可決された。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

SSCG2012においては，「敗血症性ショック(1B)やショックを伴わない重症敗血症(1C)を認識してから1時間以内に，有効な経静脈的抗菌薬の投与を開始することを治療目標とすべきである」とし，注意点として「重症敗血症や敗血症性ショックを認識してからすぐに抗菌薬を投与することを支持するエビデンスは多いが，臨床医がこのような理想的な対応をなし得ているかについては科学的に評価されていない」としている。

**CQ5-2：敗血症の経験的抗菌薬治療において併用療法を行うか？**

推奨：グラム陰性桿菌感染症を念頭に置いたルーチンの抗菌薬の併用療法をしないことを推奨する（1B）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	患者の状態に応じて対応は異なる
89.5%	5.3%	0%	0%	5.3%

コメント：本CQにおける併用療法とは、主に緑膿菌などのグラム陰性桿菌に対して有効な抗菌薬を複数剤同時使用することを指し、例えば、抗MRSA薬と抗緑膿菌薬の同時使用を指すものではない。また本推奨は、高度薬剤耐性菌が疫学的に問題となっている状況で、いかなる単剤でも治療の成功が保証できない状況において併用療法を妨げるものではない。

**(1) 背景および本CQの重要度**

これまで、敗血症および敗血症性ショックにおいて、とりわけグラム陰性桿菌治療を目的とした抗菌薬の併用療法は、抗菌スペクトラムを拡大し相乗効果が期待されるとの見解があった。しかし、抗菌薬併用療法には相応の害も考えられるため、明確な根拠を確認し臨床に反映させるための意見を提示する意義があった。

**(2) PICO**

- P (患者)：敗血症または敗血症性ショック
- I (介入)：抗菌薬の併用療法
- C (対照)：抗菌薬の単剤療法
- O (アウトカム)：死亡率，薬剤耐性菌発生率，腎障害発生率

**(3) エビデンスの要約 (Table 5-2-1)**

本推奨に使用した論文の提示：Paul M, 2014<sup>1)</sup>  
Brunkhorst FM, 2012<sup>2)</sup>

参考としたメタアナリシスにて<sup>1)</sup>、βラクタム薬にアミノグリコシドを併用することの効果を検証した。

ここでは、介入群＝単剤療法，対照群＝多剤療法として比較検討が行われている。単剤と併用で死亡率に差違はなく、単剤ではおそらくはアミノグリコシドの副作用である腎障害が有意に減少した。このメタアナリシスの他に、βラクタム薬であるカルバペネム（メロペネム）に、キノロン系薬剤（モキシフロキサシン）を併用することの効果を検証するRCTがあるが<sup>2)</sup>、死亡率は不変で、併用の場合に薬剤投与に関連した副作用が増加した。薬剤の併用により、薬剤投与にかかる関連コストや手間が増えるほか、副作用に対する対応や関連コスト、手間も増加すると考えられる。このことは、患者、医療従事者および保険支払者の負担となる。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

**B**

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：バイアスリスクおよび非直接性によりダウングレードした。

**(5) 益のまとめ**

介入－対照群間の死亡率に有意差はなく、益はない。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

腎障害の発生率は、併用群より単剤群で有意に低かった [RR = 0.3 (0.23~0.39)]。

**(7) 害（負担）のまとめ**

新規腎障害の発生は、関連治療介入を増やすことで患者負担および医療コストを増す危険性がある。また、複数の抗菌薬を処方、調剤し、投与することによる手間とコストがかかる。

**(8) 利益と害のバランスについて**

明らかに害が益を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

併用療法により抗菌薬の使用数が増加するため、抗菌薬投与に関連そのもののコストが増す。また、上述の通り、腎障害が発生した場合、特に血液浄化療法にまで至った場合のコストはかなり増す。

**(10) 本介入の実行可能性**

併用療法は、実現可能ではある。しかし、治療介入

**Table 5-2-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	エビデンス総体 研究デザイン/研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアス など)	上昇要因 (観察研究)	リスク人数(アウトカム率)				効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性	コメント	
								対照群分 母	対照群分 子	(%)	介入群分 母							介入群分 子
死亡率(同じβラクタム薬)	RCT/13	-1	0	0	-1	0		716	76	10.6	715	80	11.19	RR	0.97	0.73-1.30	中(3)	9
死亡率(異なるβラクタム薬)	RCT/31	-1	0	0	-1	0		2175	197	9.1	1971	222	11.26	RR	0.85	0.71-1.01	中(3)	9
薬剤耐性菌 検出率	RCT/9	-1	0	-1	-1	0		716	28	3.9	654	29	4.43	RR	0.88	0.54-1.45	中(3)	6
腎障害発生 率	RCT/46	-1	0	0	-1	0		2709	64	2.4	2560	228	8.91	RR	0.3	0.23-0.39	中(3)	4

の複雑性を増し、現場の負担を増やす。また、アミノグリコシドの場合、薬物血中濃度モニタリングの必要性も生じるため、合わせて介入を増す。

しかし、治療に難渋する多剤耐性（とりわけ超薬剤耐性、あるいは汎薬剤耐性）グラム陰性桿菌感染症に対しては、併用療法により治療適切性が担保される可能性もある。臨床医が耐性菌感染症の蓋然性評価や診断を適切に行う前提で、併用療法を選択することは受け入れられる。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、担当班から「敗血症あるいは敗血症性ショックにおいて、グラム陰性桿菌に対する抗菌薬のルーチンの併用療法は行わないことを強く推奨する」という推奨文が提案された。推奨の方向性は、委員 19 名中の 17 名の同意により可決された。文言についての議論を経て最終推奨文が決められた。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012 においては、いずれも Grade 2B として併用療法について以下の病態で弱い推奨がある：好中球減少症、アシネトバクタや緑膿菌など、治療に難渋する多剤耐性グラム陰性桿菌群感染症に対する経験的治療、呼吸不全とショックを伴った肺炎、緑膿菌菌血症（ $\beta$ ラクタム+アミノグリコシドあるいはキノロン）、菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎（ $\beta$ ラクタム+マクロライド）。

## 文 献

- 1) Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database Syst Rev 2014;(1):CD003344.
- 2) Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. JAMA 2012;307:2390-9.

CQ5-3：どのような場合に抗カンジダ薬を開始すべきか？

意見：侵襲性カンジダ症の複数のリスク因子のある敗血症、敗血症性ショックに対して、通常の抗菌薬に加えて抗カンジダ薬を投与することを考慮する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

## 委員会投票結果

すべての(P)に対し(I)を行う(強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない(強い意見)
78.9%	21.1%	0%

(1) 背景および本 CQ の重要度

真菌による敗血症は多くがカンジダであり、カンジダ血症自体の死亡率も他の菌血症より高いことが知られているが、その一方でカンジダ血症は見逃されやすいものとして知られている。このため、通常の抗菌薬ではカバーできない抗カンジダ薬の投与の目安を提示する必要がある。

(2) PICO

- P (患者)：カンジダ症のリスク因子のある敗血症、敗血症性ショック  
 I (介入)：通常の抗菌薬に加えて抗カンジダ薬の開始  
 C (対照)：通常の抗菌薬のみ  
 O (アウトカム)：死亡率、合併症発生率

(3) エビデンスの要約

敗血症において抗カンジダ薬を検討した RCT はなく、カンジダ血症または侵襲性カンジダ症のエビデンスが主体であった。既知のリスク因子については複数の観察研究が知られており、ICU 患者に限定したリスク因子も報告されている。また、血清診断マーカーである  $\beta$ -D-グルカンについても、侵襲性カンジダ症で感度、特異度が検討されている。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICO に合致した RCT は存在しない。

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：RCT が存在しないため、観察研究にもとづいたエキスパートコンセンサスである。

(5) 益のまとめ

侵襲性カンジダ症、カンジダ血症において、リスクを評価したうえでの抗真菌薬投与は、予後を改善する可能性がある。

(6) 害（副作用）のまとめ

抗真菌薬投与による副作用リスクが生じ得るが、敗

血症患者において評価はなされていない。

(7) 害（負担）のまとめ

投与薬剤数が増えることによる仕事量の増加が生じ得る。

(8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

特になし。

(10) 本介入の実行可能性

リスク評価が主体であり、実行可能と考えられる。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して担当班から、「カンジダ症のリスク因子のある敗血症、敗血症性ショックに対して、通常の抗菌薬に加えて抗カンジダ薬を投与することを考慮する」という意見文が提案された。委員19名中の15名の同意により可決された。その後、相互査読により、「複数のリスク因子」に変更となった。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014<sup>1)</sup>では、カンジダ症のリスク因子(ICUでは別個にリスク因子)を提示し、抗カンジダ薬投与開始の目安として推奨している。また、β-D-グルカンは推奨度B、エビデンスレベルIIで推奨されている。侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン2013<sup>2)</sup>でも同様にカンジダ症のリスク因子を目安とし、β-D-グルカンを特異的検査ではないが補助診断法として推奨している。

文 献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 東京: 協和企画; 2014.
- 2) 日本医真菌学会侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン作成委員会編. 日本医真菌学会侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン2013. 東京: 日本医真菌学会; 2013.

CQ5-4: 敗血症, 敗血症性ショックの患者に対してβラクタム薬の持続投与または投与時間の延長は行うか?

推奨: 敗血症, 敗血症性ショックの患者に対してβラクタム薬の持続投与または投与時間の延長を行わないことを弱く推奨する(2B)。

委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	100%	0%	0%

コメント: 本推奨は敗血症, 敗血症性ショックの患者一般に対する推奨である。患者背景や感染巣, 微生物側の因子に特殊性があり, 例えば, 多剤耐性菌の治療などにおいてβラクタム薬の持続投与または投与時間の延長を試みることに妥当性があると判断した場合, その実行を妨げるものではない。

(1) 背景および本CQの重要度

抗菌薬の投与は, これまで間欠投与で行われることが多かったが, 薬物動態の点からは時間依存性のβラクタム薬は持続投与もしくは投与時間の延長において有効性が高いかもしれない。βラクタム薬の持続投与の有効性を検証することは, 敗血症のアウトカムの改善につながる可能性があり, 重要なテーマの1つと考えられる。

(2) PICO

P (患者): 敗血症

I (介入): βラクタム薬の持続投与または投与時間の延長

C (対照): βラクタム薬の間欠投与

O (アウトカム): 死亡率, ターゲット血中濃度達成率

(3) エビデンスの要約 (Table 5-4-1)

本推奨に使用した論文の提示: Chytra I, 2012<sup>1)</sup>; Dulhunty JM, 2013<sup>2)</sup>; Dulhunty JM, 2015<sup>3)</sup>; Abdul-Aziz MH, 2016<sup>4)</sup>

90日死亡率 (OR 0.94; 95%CI 0.69~1.28, P = 0.68), ICU死亡率 (OR 0.79; 95%CI 0.59~1.06, P = 0.11) と病院死亡率 (OR 0.78; 95%CI 0.59~1.03, P = 0.08) においていずれも有意差がなく, また, ターゲット血中濃度達成率についても有意差がなかった (OR 1.88; 95%CI 0.89~3.98, P = 0.10)。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

B (中)

Table 5-4-1 エビデンス総体評価

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイアスなど)	上昇要因 (観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
90日死亡率	RCT/1	0	注1	0	0	注1		220	62	28.2	212	56	26.4	RR	0.94	0.69-1.28	弱(C)		7
ICU死亡率	RCT/4	0	0	0	0	-1		440	84	19.1	432	65	15.0	RR	0.79	0.59-1.06	中(B)		7
病室死亡率	RCT/3	-1	0	0	0	-1		370	90	24.3	362	68	18.8	RR	0.78	0.59-1.03	中(B)		9
ターゲット血中濃度達成率	RCT/2	0	-2	-1	0	-1		74	42	56.8	79	73	92.4	RR	1.88	0.89-3.98	弱(C)		7

注1：RCT1 件のため評価不能

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：院内死亡が本CQにおける最も重要と考えられるアウトカムであり、これらのエビデンスの強さがB（中）である。よってアウトカム全般のエビデンスの強さはB（中）と評価する。

(5) 益のまとめ

死亡率の低下が本介入により期待される益であるが、90日死亡率をはじめ、院内死亡率、ICU死亡率のいずれにおいても介入群と対照群において差を認めなかった。また、ターゲット血中濃度達成率についても有意な差を認めなかった。

(6) 害（副作用）のまとめ

評価されていない。

(7) 害（負担）のまとめ

集中治療患者ではβラクタム薬は経静脈的に投与され、介入群において考慮すべき負担はほとんどないと考える。

(8) 利益と害のバランスについて

益と害が拮抗している。

(9) 本介入に必要な医療コスト

βラクタム薬は持続投与、投与時間の延長、または間欠投与でも総投与量は同じなので、持続投与や投与時間の延長による医療コストが医療経済に与える影響は少ないと考える。

(10) 本介入の実行可能性

本介入を行うためにシリンジポンプの使用が必要であり、ICUにおいて、抗菌薬の間欠投与と比較して看護師の労働負担が増える可能性がある。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から、「敗血症に対してβラクタム薬の持続投与または投与時間の延長を行わないことを弱く推奨する」という推奨文が提案された。委員19名の全会一致により可決された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨特になし。

文献

- 1) Chytra I, Stepan M, Benes J, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. Crit Care 2012;16:R113.
- 2) Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2013;56:236-44.
- 3) Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β-Lactam Infusion in Severe Sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1298-305.
- 4) Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. Intensive Care Med 2016;42:1535-45.

**CQ5-5：敗血症，敗血症性ショックの患者に対する抗菌薬治療で，デエスカレーションは推奨されるか？**  
 推奨：敗血症，敗血症性ショックの患者に対する抗菌薬治療において，デエスカレーションを実施することを弱く推奨する（2D）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する（強い推奨）	実施しないことを弱く推奨する（弱い推奨）	実施することを弱く推奨する（弱い推奨）	実施することを推奨する（強い推奨）	患者の状態に応じて対処は異なる
0%	5.3%	84.2%	0%	10.5%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

ICUにおける敗血症診療では，初期に広域抗菌薬が投与されることが多いが，広域抗菌薬の使用は耐性菌の発生や医療コストの上昇に關与している。そのため，デエスカレーションにより広域抗菌薬を，患者の安全性を損なうことなく狭域抗菌薬に変更することができるのであれば，感染管理と医療経済の視点から推奨すべきプラクティスと位置づけることができる。

**(2) PICO**

- P（患者）：敗血症または敗血症性ショック
- I（介入）：デエスカレーションを行う
- C（対照）：デエスカレーションを行わない
- O（アウトカム）：死亡率，重複感染率

**(3) エビデンスの要約（Table 5-5-1）**

本推奨に使用した論文の提示：Leone M, 2014<sup>1)</sup>

90日死亡率（RR 1.34; 95%CI 0.72~2.47, *P* = 0.35），重複感染率（RR 2.58; 95%CI 1.08~6.12, *P* = 0.03）。90日死亡率については両群で有意差はなく，重複感染率ではデエスカレーション群で有意な上昇を認めた。ただし，信頼区間の幅が広くαエラーである可能性がある。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

D

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：RCTが1つしかなく，一貫性，出版バイアスなどの評価が不可能であり，また，結果の不精確性（信頼区間が大きい）も認められたため，エビデンスの強さはDとした。

**(5) 益のまとめ**

デエスカレーションにより期待される主たる益は，

耐性菌発生の予防であるが，今回のエビデンス総体ではこのアウトカムを評価することはできなかった。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

デエスカレーションは，死亡率を上昇させることはないが，重複感染率を上昇させる可能性のあることが今回のエビデンス総体から示された。ただし，信頼区間の幅が広いαエラーの可能性がある。

**(7) 害（負担）のまとめ**

デエスカレーションにより抗菌薬を変更する必要があるが，これは負担とはならない。

**(8) 利益と害のバランスについて**

おそらく益が害を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

デエスカレーションでは広域抗菌薬から狭域抗菌薬に変更されるため，医療コストは一般的に削減される傾向にある。また，耐性菌の発生を予防することができるのであれば，間接的にも医療コストは削減される。

**(10) 本介入の実行可能性**

デエスカレーションを行うためには，適切な培養検体の採取が必須であるが，これは敗血症診療で必ず行うべきものであり，デエスカレーションの実行可能性への負担とはならない。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

デエスカレーションは，順調な治療を変更するものであり，医師によっては抗菌薬の変更に抵抗を感じることもあるかもしれない。

**(12) 推奨決定工程**

本CQに関して，担当班から，「敗血症に対して抗菌薬のデエスカレーションを実施することを提案する」という推奨文が提案された。委員19名中の16名の同意により可決された。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

SSCG2012では，細菌の感受性が判明したら，抗菌薬をデエスカレーションすることをGrade 2Bで推奨している。

**文 献**

1) Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. Intensive Care Med 2014;40:1399-408.

**Table 5-5-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	エビデンス全体 研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版 バイアスな ど)	上昇要因 (観察研 究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性	コメント
								対照群分 母	対照群分 子	(%)	介入群分 母	介入群分 子	(%)						
90日死亡率	RCT/1	-1	注1	0	0	注1		57	13	22.8	59	18	30.5	RFR	1.34	0.72-2.47	非常に弱 (D)		9
重複感染率	RCT/1	-1	注1	-1	0	注1		57	6	10.5	59	16	27.1	RFR	2.58	1.08-6.12	非常に弱 (D)		7

注1：RCT1件のため評価不能

**CQ5-6：抗菌薬はプロカルシトニンを指標に中止してよいか？**

推奨：敗血症において、PCTを利用した抗菌薬の中止を行うことを弱く推奨する（2B）。

**委員会投票結果〔J-SSCG2016（2017/02/28 公開版）での投票〕**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	患者の状態に応じて異なる
0%	78.9%	15.8%	0%	5.3%

**委員会投票結果〔J-SSCG2016（2017/02/28 公開版）発表後に新たにRCTを加えた再解析を基にした推奨での投票〕**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)	患者の状態に応じて異なる
0%	21.1%	78.9%	0%	0%

**(1) 背景および本CQの重要度**

PCTは日常診療で計測可能となっており、感染症におけるPCTの利用に関する研究も増加し、PCTガイド下で抗菌薬を中止することを検討したRCTが行われるようになった。そのなかで、敗血症を対象としたRCTのエビデンスについての質の高いシステマティックレビューは乏しい。敗血症での抗菌薬中止基準について、特にRCTが蓄積しているPCTを利用した抗菌薬中止介入について妥当性を検討する必要がある。

**(2) PICO**

- P（患者）：敗血症患者
- I（介入）：PCTを利用した抗菌薬中止
- C（対照）：PCTを利用しない抗菌薬中止
- O（アウトカム）：死亡率、抗菌薬投与日数

**(3) エビデンスの要約（Table 5-6-1）**

本推奨に使用した論文の提示：Shehabi Y, 2014<sup>1)</sup>；Oliveira CF, 2013<sup>2)</sup>；Deliberato R, 2013<sup>3)</sup>；Annane D, 2013<sup>4)</sup>；Bouadma L, 2010<sup>5)</sup>；Schroeder S, 2009<sup>6)</sup>；Nobre V, 2008<sup>7)</sup>；Svoboda P, 2007<sup>8)</sup>；de Jong E, 2016<sup>9)</sup>  
コメント：de Jong E<sup>9)</sup>はJ-SSCG2016（2017/02/28 公開版）発表後に加えたものである。

ICU、院内、60日、90日死亡率では介入群と対照群で有意差は認めなかったが、新たにde Jong EらのRCTを加えたところ、28日死亡率は有意に改善した。また、抗菌薬投与日数は有意に短縮していた（投与日数平均値を明示した研究のみメタアナリシスを施行した。中央値で明示した研究でも抗菌薬投与日数の有意な短縮を認めている）。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

**B**

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：本CQにおいて重要度の最も高いアウトカムは死亡率（特に院内死亡率）であり、そのエビデンスの強さはB（中）である。よってアウトカム全般のエビデンスの強さはB（中）とする。

**(5) 益のまとめ**

ICU死亡率、院内死亡率、60日/90日死亡率では介入群と対照群で有意差は認められなかったが、de Jong EらのRCTを加えることにより28日死亡率は有意に改善した。また、抗菌薬投与日数については有意な短縮を認めており、益と考えられる。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

介入群において、対照群に比して有意な死亡率の増加や抗菌薬投与日数延長は認められなかった。その他の副作用については解析がなされておらず、評価困難である。

**(7) 害（負担）のまとめ**

PCT測定は他の採血項目と合わせて行われ、日常診療の採血の範疇に入るものであり、介入による負担はほばないものとする。

**Table 5-6-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	エビデンス総体					リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
			非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
90日死亡率	RCT/1	-1	注1	0	0	注1		198	31	15.7	196	35	17.9	RR	1.14	0.73-1.77	弱(C)	7	
ICU死亡率	RCT/3	-1	-1	0	0	-1		267	29	10.9	269	29	10.8	RR	0.86	0.40-1.87	中(B)	7	
病院死亡率	RCT/4	-1	0	-1	0	0		122	26	21.3	126	21	16.7	RR	0.8	0.48-1.33	中(B)	9	
28日死亡率	RCT/4	-1	0	0	0	0		785	196	25.0	761	149	19.6	RR	0.84	0.72-0.98	中(B)	5	
60日死亡率	RCT/1	0	注1	0	0	注1		314	82	26.1	307	92	30.0	RR	1.15	0.89-1.48	弱(C)	5	
抗菌薬投与日数	RCT/5	-1	0	-1	0	0								-2	-2.10-1.89	中(B)	8		

注1：RCT1件のため評価不能

(8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

PCT 測定による検査費用 (PCT 1 回の測定で保険点数 310 点) を要するが、同時に抗菌薬投与日数が短縮される結果は抗菌薬のコストを減少させることになる。ただし、すべての RCT で PCT を毎日測定しており、RCT と同様に毎日測定する場合の検査費用は大きい。

(10) 本介入の実行可能性

PCT を毎日測定することは、実際の保険診療においては実行性に懸念がある。また、PCT を院内で採用していない病院も多く、外注によるタイムラグが生じることから、研究結果を臨床現場にそのまま適用できない。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、担当班から「敗血症あるいは敗血症性ショックの患者において、マーカーを利用した抗菌薬の中止は行わないことを提案する」という推奨文が提案された。委員 19 名中の 15 名の同意により可決された。その後、表現法の統一、マーカーを PCT に限定し、「敗血症において PCT を利用した抗菌薬の中止は行わないことを弱く推奨する」と修正した。しかしながら、2016 年 2 月に新たに 1 件の大規模 RCT が online publish されており、J-SSCG2016 (2017/02/28 公開版) 発表後に本 RCT を加える必要があるとの合意に至り、再解析を行ったところ、28 日死亡率の改善を認めた。この結果を基に推奨文を、「敗血症において、PCT を利用した抗菌薬の中止を行うことを弱く推奨する (2B)」と変更し、委員 19 名中の 15 名の同意により可決された。ただし、当初推奨文に付帯させた注釈『ここでの「PCT を利用した抗菌薬の中止」とは、毎日のリアルタイムでの PCT 定量評価を指標とするものであり、連日測定ではない場合、外注である場合、定性評価である場合は本推奨の適用外である。』については、「削除すべきである」、「解説文の中に入れた方がよい」との強い意見が複数出たことを考慮し、注釈は削除とした。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

特になし。

文 献

1) Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*

2014;190:1102-10.  
 2) Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 2013;41:2336-43.  
 3) Deliberato R, Marra AR, Sanches PR, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:266-71.  
 4) Annane D, Maxime V, Faller JP, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013;3:e002186.  
 5) Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.  
 6) Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langesbecks Arch Surg* 2009;394:221-6.  
 7) Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.  
 8) Svoboda P, Kantorová I, Scheer P, et al. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery?. *Hepato-gastroenterology* 2007;54:359-63.  
 9) de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-27.

## CQ6：免疫グロブリン（IVIG）療法

IVIG (intravenous immunoglobulin) には種々の細菌や毒素、ウイルスに対する特異抗体が含まれ、抗原と結合するとオプソニン効果や補体活性化の他に、毒素・ウイルスに対する中和作用や炎症性サイトカインの抑制作用を有する<sup>1), 2)</sup>。血清 IgG と敗血症の重症度ならびに予後に関して、敗血症性ショック患者の約 60% が IVIG の産生抑制や漏出・消耗によって低ガンマグロブリン血症 (血清 IgG < 650 mg/dL) を呈し<sup>3)</sup>、ICU 入室時の血清 IgG がショック発症率や死亡率に関連するが<sup>4)</sup>、適切な循環管理、抗菌薬の早期投与とともに IVIG を投与することは死亡率を改善する可能性が指摘されている<sup>5)</sup>。

今回、グロブリン担当班では「成人敗血症患者に対する IVIG 投与を行うか」という CQ を立て、「敗血症」と「IVIG」をキーワードにシステマティックレビューにより 6 つの RCT 論文を抽出した<sup>6)~11)</sup>。新しい論文はなく、6 論文中 5 論文の研究開始時期が 1992 年の SIRS/敗血症の定義前で、6 論文すべてが敗血症の標準治療〔抗菌薬早期投与や EGDT (early goal-directed therapy) による循環管理：SSCG2004〕開始前の論文であった。大規模な RCT は、Masaoka 研究 (n = 682, 2000 年論文) と Werdan 研究 (n = 653, 1997 年学会発表, 2007 年論文) の 2 つが存在した。敗血症患者に低用量の IVIG を投与した Masaoka 研究<sup>6)</sup> では、臨床症状は改善し 28 日死亡率も低下したが、同時期に行われた重症の敗血症患者に高用量 IVIG を投与した Werdan 研究<sup>7)</sup> では、人工呼吸期間の短縮や ICU 死亡率の低下を認めたものの 28 日死亡率は低下しなかった。この 2 論文を含めた 6 論文をもとに、二重盲検やコンシールメントなどのバイアスリスクを、症例数の少なさや広い信頼区間から不精確さを、結果の方向性の不一致から非一貫性を、敗血症の定義や IVIG 投与量の違いなどの非直接性を評価した。統計学的検討を加えたエビデンス総体では、益である 28 日死亡率の低下と ICU 死亡率の低下/ICU 治療期間の短縮を認めしたが、害である皮疹など血液製剤投与による副作用の有意な増加を認めなかった。

この過程で、システマティックレビュー、エビデンス総体に疑義があり、SIRS/敗血症の定義に則ったものではないが対象を重症の敗血症に絞ったアカデミック班と、2013 年の Cochrane Review<sup>12)</sup> を提唱したエビデンス査読内部調査班から異なったエビデンス総体が提示された。グロブリン担当班では、推奨草案として「成人敗血症患者に対して IVIG を投与してもよい

(2C (弱))」を弱く推奨したが、ガイドライン作成委員会の一次投票の結果では同意は 63.2% に留まった。理由は、(1) 敗血症の定義や標準治療も現状と異なる古い RCT しかなく評価し得ない、(2) 提示された 3 つのエビデンス総体では ICU 死亡率は改善するものの、グロブリン担当班以外の 2 つのエビデンス総体では 28 日死亡率を改善しないなど、三者三様で確立したエビデンスとはいえない、であった。二次投票の結果でも同意は 63.2% であり、3 分の 2 以上必要な最終的合意は得られなかった。「成人敗血症患者に対する IVIG 投与の予後改善効果は現時点の RCT 結果では不明であり、ガイドライン委員会では IVIG 投与に関して明確な推奨を提示することはできない」とのエキスパートコンセンサスとなった。

本邦では、Masaoka 研究<sup>6)</sup> に基づき重症感染症に対する補助治療として IVIG 投与が保険収載されていることから、重症敗血症/敗血症性ショックに対して IVIG が投与される場合も多い。RCT ではないが、IVIG 投与と死亡率に関する大規模な後向き観察研究が報告されている。日本救急医学会 Sepsis Registry 特別委員会では、2011 年 5 月までの 2 年間の重症敗血症 624 例のデータをもとに、発症 48 時間以内の早期 IVIG 投与は敗血症性ショックの 28 日生存率に影響を及ぼすかについてロジスティック回帰分析したところ、早期 IVIG 投与は予後改善に関与する独立因子であることから (オッズ比 1.904, 95%CI 1.044~3.471,  $P = 0.036$ )<sup>13)</sup>、IVIG 投与の予後改善効果が示唆された。一方、Tagami らは DPC (diagnosis procedure combination) データを用い、人工呼吸を要した敗血症性ショックのうち下部消化管穿孔による緊急開腹術症例 (1,081 対)<sup>14)</sup> と、重症肺炎症例 (1,045 対)<sup>15)</sup> の 28 日死亡率についてプロペンシティ解析を用いて検討した報告では、IVIG 投与群に有意な改善はみられなかった〔緊急開腹：IVIG 群 20.6% vs. 対照群 19.3% (95%CI -2.0~4.5)、重症肺炎：IVIG 群 36.7% vs. 対照群 36.0% (95%CI -3.5~4.8)〕。ただし、DPC では調査し得ない敗血症の定義や APACHE II スコアなどの重症度評価に加え、発症から IVIG 投与までの時間との関係は不明である。このように大規模な後ろ向き観察研究による IVIG の予後改善効果を示唆する報告もあるが、未だ定まってはいない。

## 文 献

- 1) Negi VS, Elluru S, Sibénil S, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007;27:233-45.
- 2) Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intra-

- venous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008;26:513-33.
- 3) Venet F, Gebeile R, Bancel J, et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. *Int Immunopharmacol* 2011;11:2086-90.
  - 4) Taccone FS, Stordeur P, De Becker D, et al. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock* 2009;32:379-85.
  - 5) Rodríguez A, Rello J, Neira J, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005;23:298-304.
  - 6) Masaoka T, Hasegawa H, Takaku F, et al. The efficacy of intravenous immunoglobulin in combination therapy with antibiotics for severe infections. *Jpn J Chemother* 2000;48:199-217.
  - 7) Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-701.
  - 8) Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:333-40.
  - 9) De Simone C, Delogu G, Corbetta G. Intravenous immunoglobulins in association with antibiotics: a therapeutic trial in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1988;16:23-6.
  - 10) Dominioni L, Bianchi V, Imperatori A, et al. High-dose intravenous IgG for treatment of severe surgical infections. *Dig Surg* 1996;13:430-4.
  - 11) Grundmann R, Hornung M. Immunoglobulin therapy in patients with endotoxemia and postoperative sepsis - a prospective randomized study. *Prog Clin Biol Res* 1988;272:339-49.
  - 12) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD001090.
  - 13) 小谷 穰治, 齋藤大蔵, 丸藤 哲, 他. 日本救急医学会 Sepsis Registry 委員会報告 V . Severe Sepsis 治療データ解析結果. *日救急医学会誌* 2013;24:291-6.
  - 14) Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Intravenous immunoglobulin use in septic shock patients after emergency laparotomy. *J Infect* 2015;71:158-66.
  - 15) Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Intravenous immunoglobulin and mortality in pneumonia patients with septic shock: an observational nationwide study. *Clin Infect Dis* 2015;61:385-92.

## CQ6-1：成人の敗血症患者に免疫グロブリン (IVIG) 投与を行うか？

意見：成人の敗血症患者に対する IVIG 投与の予後改善効果は現時点の RCT では不明であり，当ガイドライン委員会では IVIG 投与に関して明確な推奨を提示できない（エキスパートコンセンサス / エビデンスの質「C」）。

### 推奨に対する委員会投票結果（一次投票）

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	36.8%	63.2%	0%

### 推奨に対する委員会投票結果（二次投票）

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	31.6%	57.9%	5.3%

※なお，残りの 5.3% は“患者の状態に応じて対処は異なる”に得票があった。

コメント：グロブリン担当班で作成した推奨文草案「成人の敗血症患者に対して IVIG を投与することを弱く推奨する（推奨 2C）」は，当ガイドライン委員会における 2 度の投票において 3 分の 2 以上の合意を得ることはなかった。

### (1) 背景および本 CQ の重要度

IVIG には種々の細菌や毒素，ウイルスに対する特異抗体が含まれ，抗原と結合するとオプソニン効果や補体の活性化の他，毒素・ウイルスの中和作用，炎症性サイトカインの抑制作用を有する<sup>1), 2)</sup>。重症敗血症患者では，産生抑制や漏出・消耗により発症早期から血清 IgG は低値となり<sup>3)</sup>，ショック発症率や死亡率は有意に増加するが<sup>4)</sup>，適切な循環管理と抗菌薬の早期投与とともに，IVIG 投与により予後が改善する可能性がある<sup>5)</sup>。

本 CQ では，敗血症患者に対する IVIG 投与の有効性を益として 28 日死亡率，ICU 死亡率，ICU 治療期間の短縮，害として IVIG 投与による副作用を検討することは極めて重要度が高いと考え取り上げた。

### (2) PICO

P（患者）：成人の敗血症 / 敗血症性ショック患者

I（介入）：IVIG 投与

C（対照）：プラセボ投与あるいは IVIG 非投与

O（アウトカム）：全原因死亡率，ICU 死亡率，

ICU 治療期間 / 副作用

(3) エビデンスの要約 (Table 6-1-1)

システマティックレビューでは調査期間や敗血症の重症度, IVIG の投与量を限定せず, 978 文献を一次抽出後, 抄録の査読により 6 論文を二次抽出した<sup>6)~11)</sup>。IVIG 投与により最も期待される益は死亡率の低下であるが, IVIG 群の全原因死亡率は対照群に比べ有意に低下し [n = 6, リスク比 0.7 (95%CI 0.56~0.95)], ICU 死亡率も有意に低下した [n = 1, リスク比 0.71 (95% CI 0.60~0.84)]。2 番目に重要・重大と考えられる益である ICU 治療期間も有意に短縮した [n = 3, 平均値差 -3.71 (95%CI -7.32~-0.09)]。IVIG 投与による副作用 (皮疹など軽微なもので重篤例, 死亡例の報告はない) の発生リスク比は 1.63 (95%CI 0.65~4.11) と有意な増加はなかった。成人の敗血症に対する IVIG 投与は, 全原因死亡率や ICU 死亡率を改善し ICU 治療期間も有意に短縮するが, 副作用の発生頻度は対照群に比べて増加しない。

①全原因死亡率, 直接性: RCT6 編中 5 編が 1992 年の敗血症定義以前に研究開始され (Darenberg J, 2003<sup>6)</sup> のみ 1995~1999 年の調査), 6 編すべてが 2004 年の敗血症の標準治療開始 (SSCG2004) 前であった。IVIG 投与量は, 本邦以外の 5 編で本邦の約 3 倍量であり, 非直接性のダウングレードを 1 段階行った。全体でも 1 段階ダウングレードした。バイアスリスク: 3 編 (De Simone, 1988<sup>7)</sup>; Grundmann, 1988<sup>9)</sup>; Masaoka, 2000<sup>10)</sup>) が二重盲検化されていなかったためダウングレードを 2 段階行った。全体ではバイアスリスクのダウングレードを 1 段階行った。不精確性, 非一貫性: 症例数が 100 以下と少ない論文では, 不精確性のため 1 段階のダウングレードを行った。ただし, 全体では症例数も多く (計 787 例),

ばらつきも少なかったため (95%CI 0.56~0.95), ダウングレードを行わなかった。なお, 研究間に中等度の異質性 (I<sup>2</sup> = 58.9%) を認めた。

コメント: IVIG 投与群の全原因死亡率は有意に改善したが, 研究間の異質性を中等度認めた。

②ICU 死亡率, 非直接性: 6 編中 1 編のみ (Werdan, 2007<sup>11)</sup>) の結果であり, ICU 死亡率は有意に低下した。上記の①と同様に, 定義, 標準治療, IVIG の投与量の相違により非直接性のダウングレードを 1 段階行った。

バイアスリスク: 封筒法を用いており, 選択バイアスで 1 段階のダウングレードを行った。

不精確性: 症例数は多く (624 例), ばらつきも少なかったため (95%CI 0.60~0.84), ダウングレードを行わなかった。

非一貫性, その他: 1 論文のため非一貫性を検討できなかった。

コメント: ICU 死亡率の検討は 1 論文であったが, RR 0.71 (95%CI 0.60~0.84) と有意に改善した。研究間の異質性は 1 論文のため検討し得なかった。

③ICU 治療期間, 非直接性: 3 編の RCT 中 2 編が敗血症定義 (1992 年) 以前から開始され (Darenberg J, 2003<sup>6)</sup> のみ 1995~1999 年の調査), 3 編すべてが敗血症の標準治療開始 (2004 年) 前であった。上記の①同様, 定義, 標準治療, IVIG の投与量の相違により非直接性のダウングレードを 1 段階行った。バイアスリスク: 3 編中 1 編 (Dominioni, 1996<sup>8)</sup>) では選択, 実行, 検出バイアスでダウングレードを 1 段階行った。

不精確性, 非一貫性: 症例数が 100 以下の論文では, 不精確性のため 1 段階のダウングレードを行った。ただし, 全体では症例数は多く (7,874 例), ばらつきも少なかったため (95%CI -7.32~-0.09) ダウン

Table 6-1-1 エビデンス総体評価

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント	
								対照群分子	介入群分子	(%)	介入群分子							
All cause mortality	RCT/6	-1	0	0	-1	0	608	229	37.7%	656	202	30.8%	RR	0.73	0.56-0.95	弱(C)	9	中程度の異質性(I <sup>2</sup> =59%)
ICU死亡率	RCT/1	-1	注1	0	-1	注1	303	168	55.4%	321	126	39.3%	RR	0.71	0.60-0.84	非常に弱(D)	7	
ICU治療期間	RCT/3	-1	0	0	-1	0	383			404		MD	-3.71	(-7.32)-(-0.09)	弱(C)	5	異質性が低い(I <sup>2</sup> =0%)	
合併症	RCT/3	-1	0	-1	-1	0	372	6	1.6%	390	11	2.8%	RR	1.63	0.65-4.11	弱(C)	5	異質性が低い(I <sup>2</sup> =0%)

注 1: RCT1 件のため評価不能

グレードを行わなかった。なお、研究間に中等度の異質性 ( $I^2 = 58.9\%$ ) を認めた。

コメント：IVIG 群の ICU 治療期間は 3.7 日間有意に短縮した。研究間の異質性も低かった。

④副作用（皮疹など軽微なもの）発生率、非直接性：副作用を検討した 3 編中 2 編が敗血症定義(1992 年)以前に研究開始され (Darenberg J, 2003<sup>6)</sup> のみ 1995～1999 年の調査), 3 編すべてが敗血症の標準治療開始 (2004 年) 前であった。定義, 標準治療, IVIG の投与量の相違により非直接性のダウングレードを 1 段階行った。

バイアスリスク：4 編中 2 編 (Dominioni 1996<sup>8)</sup>; Masaoka, T 2000<sup>10)</sup>) で盲検化されていないため, 選択, 実行, 検出バイアスに関して, 各々の論文ではダウングレードを 1～2 段階行い, 全体では 1 段階行った。

不精確性：症例数は多いが (1,285 例), ばらつきが多いため (95%CI 0.86～4.27), 1 段階のダウングレードを行った。

非一貫性, その他：研究間での異質性 ( $I^2 = 0\%$ ) はみられなかった。

コメント：副作用の発症率には 2 群間に有意な差はみられず, 研究間の異質性もみられなかった。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

本 CQ において全原因死亡率が最も重要なアウトカムで, 次に重要と考えられるアウトカムは ICU 死亡率, ICU 治療期間であり, バイアスリスクや非直接性がみられたためエビデンスの強さはともに C (弱) と判定した。そのためアウトカム全般のエビデンスの強さについても「C (弱)」と判定した。

#### (5) 益のまとめ

本 CQ においては, 死亡率の改善効果をもって治療介入の益を判断した。IVIG 投与による全原因死亡率の低下が最も期待される益であるが, 治療介入群では全原因死亡 [リスク比 0.7 (95%CI 0.56～0.95)] は 1,000 人あたり 113 人減少し (7～165 人の救命), 2 番目に重要と考えられる益である治療介入群の ICU 死亡 [RR 0.71 (95%CI 0.60～0.84)] は 1,000 人あたり 161 人減少することになる (89～222 人の救命)。

#### (6) 害 (副作用) のまとめ

本介入により発生する可能性のある害として, IVIG 投与群の副作用発生率 (皮疹など軽微なもので重篤な副作用はなし) が挙げられる。皮疹など血液製剤である IVIG 投与に伴う副作用は, 対照群 (非 IVIG 投与群, Alb 投与群) では生じないため, 介入群の合併症発生率のリスク比は 1.63 (95%CI 0.65～4.11) であり, 1,000

人あたり 10 人増加することになる (5 人減少～50 人の増加)。ただし, 対照群での合併症記載がなく, 論文間で発生率にばらつきが大きく, 95%CI が広く有意な増加を示さなかった。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

IVIG は 1 日 1 回の間欠的静脈内投与により行う薬物療法のみなので, 介入そのものに対する医師, 看護師などの身体的な負担はほとんどない。

#### (8) 利益と害のバランスについて

アウトカムとして益と害のバランスを考慮する際に合併症の増加はみられるものの, 重大なアウトカムである全原因死亡率の低下, ICU 死亡率の低下を重視し, 「おそらく益が害を上回る」と判断した。ただし, ガイドライン作成委員会では, 益のアウトカムに有意差がないとする委員からはバランスの評価について異なる意見もみられた。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

IVIG 製剤にかかる薬価 (献血製剤 5 g : 50,131～50,793 円, 輸入製剤 5 g : 43,655 円, 5 g/day × 3 日間で約 15 万円) は高価である。これまで IVIG 製剤に関する質の高い費用対効果研究は報告されていない。

#### (10) 本介入の実行可能性

重症感染症治療に携わっている多くの病院で採用されているため, 実行可能性に関して問題はないと考える。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

異なる。患者・家族にとって最も重視するのは, 死亡を回避することである。立場の違いによる価値観の相違は小さいと思われる。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して, グロブリン担当班としては「成人の重症敗血症に対して, IVIG を投与することを弱く提案する (推奨 2C)」という推奨文草案を提案した。その根拠は上記に示した通り, 厳格なシステマティックレビュー作業, および Minds 2014 システムに則ったエビデンスの質の評価に基づいたものであることである。エビデンス総体提示段階で, システマティックレビューに対するエビデンス総体に対して疑義を唱える委員により, アカデミック班よりエビデンス総体の再評価 (Table 6-1-2), エビデンス査読内部調査班より Cochrane Review 2013<sup>12)</sup> が提出された。

#### ①アカデミック班：

PICO に則り重症敗血症に限定した IVIG 治療の RCT を選択した。

グロブリン担当班との相違は, 対象患者を重症敗

血症とし、Masaokaの1論文<sup>10)</sup>(調査期間は1992年のSIRS/Sepsis定義前ではあるが、約80%が敗血症または敗血症疑いと記載)を除外した5論文で検討した点である。

3論文による28日死亡率のリスク比0.66(95%CI 0.31~1.42)で有意差はないものの、1論文でのICU死亡率のリスク比は0.71(95%CI 0.60~0.84)と有意に改善し、ICU治療期間のリスク比は-1.83(95%CI -6.17~-2.53)と有意に短縮した。

②エビデンス査読内部調査班:

システマティックレビューとしての質の高いCochrane Review 2013<sup>12)</sup>のデータを提示;10論文からJadadスコア5と質が高くバイアスリスクの低い3論文(Burns, 1991<sup>13)</sup>; Darenberg, 2003<sup>6)</sup>; Werdan, 2007<sup>11)</sup>)を検討したもの。ただし、Burnsの論文は血小板減少性敗血症患者だけを対象とし、一次アウトカムは血小板数の増加、二次アウトカムは9日死亡率を調べたもので、グロブリン担当班ではPICOのP(患者)の異常でシステマティックレビューから除外された論文であった。

グロブリン担当班との相違;グロブリン担当班の敗血症の全研究を対象とした検討と、Cochraneの質の高い研究に限定した検討の相違。

委員会投票: 推奨に対する一次投票結果

グロブリン担当班の推奨文草案「成人の重症敗血症に対してIVIGを投与することを弱く提案する」に対する当ガイドライン委員会による一次投票では、十分な賛同が得られず否定された(委員19名中の12名(63.2%)が同意、7名が「行わないことを弱く推奨する」)。グロブリン担当班では、すべての反対委員からのコメントに対して詳細な返答・修正を行った。その内容の全文を付録に転載した。賛同できない理由とし

て、(1)3名の委員はシステマティックレビュー抽出論文が古すぎて、敗血症の定義も標準治療も異なるRCT研究で評価し得ない、(2)4名の委員は、グロブリン担当班以外にも、同時に提示されたアカデミック班とエビデンス査読内部調査班(Cochrane Review<sup>12)</sup>)のエビデンス総体結果が三者三様であり確立した治療とはいえない、であった。

委員会投票: 推奨に対する二次投票結果

グロブリン担当班の推奨草案として「成人の敗血症患者に対して抗菌薬との併用療法としてIVIG投与を考慮してもよい(2C)」に対する二次投票でも、十分な賛同が得られず否定された。同意(強い推奨/弱い推奨)が得られた委員は19名中の12名(各々5.3%と57.9%,計63.2%)と変わらず、7名のうち1名(5.3%)が「患者の状態に応じて対処は異なる」に変わったが、他の6名は「行わないことを弱く推奨する」のままであった。一次投票と同様に、3分の2以上を必要とする最終的な合意形成には至らなかった。賛同できない理由は、前記理由と同様であった(二次投票時の委員からのコメントは付録参照)。

このような経緯により、委員会裁定として「成人の敗血症患者に対するIVIG投与の予後改善効果はRCTに基づくエビデンスに乏しく、現時点ではその効果は不明である。当ガイドライン委員会ではIVIG投与に関して明確な推奨を提示することはできない(エキスパートコンセンサス)」という表現に留めることになった。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症性ショックに対してIVIG投与について記載した診療ガイドラインとして、SSCG2012(2012年)<sup>14)</sup>、日本版敗血症診療ガイドライン(2013年)<sup>15)</sup>が存在する。

Table 6-1-2 エビデンス総体評価

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント 非一貫性	
								対照群分子	対照群分母	(%)	介入群分子							介入群分母
28日死亡率	RCT/3	-1	-2	-2	-1	-1		326	128	39.3%	343	132	38.5%	RR	0.66	0.31-1.42	非常に弱(D)	9 高度の異質性(I <sup>2</sup> =70%)
死亡率(期間不明)	RCT/5	-1	-2	-1	-2	-1		404	183	45.3%	424	168	39.6%	RR	0.71	0.50-1.01	非常に弱(D)	3 高度の異質性(I <sup>2</sup> =70%)
ICU死亡率	RCT/1	-1	注1	-1	0	注1		303	168	55.4%	321	126	39.3%	RR	0.71	0.60-0.84	弱(C)	7
ICU治療期間	RCT/2	-1	0	-1	-1	-1							Mean Difference	-1.83	-6.17-2.51	非常に弱(D)	5 異質性なし(I <sup>2</sup> =0%)	
合併症	RCT/1	-1	注1	-2	0	注1		303	6	2.0%	321	11	3.4%	RR	1.73	0.65-4.62	非常に弱(D)	5

注1: RCT1件のため評価不能

①SSCG2012 :

成人の重症敗血症または敗血症性ショック患者に対して IVIG を使用しない (Grade 2B)。

Cochrane Review 2002 以来, Werdan の 1997 年国際ショック学会抄録がメタアナリシスに引用されていた。SSCG では 2008 まで IVIG の記載はなかったが, 2007 年 Werdan の論文発表後の SSCG2012 から IVIG 投与を否定する報告に変化した。

②日本版敗血症診療ガイドライン

CQ1 : 敗血症患者における IVIG 投与の適応は?

A1 : 成人敗血症患者への IVIG 投与による予後改善効果は現時点でも根拠は不十分である (2B)。しかし, 人工呼吸期間の短縮や ICU 生存率の改善を認めるため IVIG の投与を考慮してもよい (2C)。

CQ2 : IVIG をいつ投与するか? A2 : 敗血症発症早期に IVIG の投与を考慮してもよい (2C)。

CQ3 : IVIG の投与量と投与期間は? A3 : IVIG の総投与量は 0.2 g/kg 以上, 投与期間は 3 日間以上行う (2C)。

- 13) Burns ER, Lee V, Rubinstein A. Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. *J Clin Immunol* 1991;11:363-8.
- 14) 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;41:580-637.
- 15) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.

文 献

- 1) Negi VS, Elluru S, Sibérial S, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007;27:233-45.
- 2) Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008;26:513-33.
- 3) Venet F, Gebeile R, Bancel J, et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. *Int Immunopharmacol* 2011;11:2086-90.
- 4) Taccone FS, Stordeur P, De Becker D, et al. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock* 2009;32:379-85.
- 5) Rodríguez A, Rello J, Neira J, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005;23:298-304.
- 6) Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:333-40.
- 7) De Simone C, Delogu G, Corbetta G. Intravenous immunoglobulins in association with antibiotics: a therapeutic trial in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1988;16:23-6.
- 8) Dominioni L, Bianchi V, Imperatori A, et al. High-dose intravenous IgG for treatment of severe surgical infections. *Dig Surg* 1996;13:430-4.
- 9) Grundmann R, Hornung M. Immunoglobulin therapy in patients with endotoxemia and postoperative sepsis – a prospective randomized study. *Prog Clin Biol Res* 1988;272:339-49.
- 10) Masaoka T, Hasegawa H, Takaku F, et al. The efficacy of intravenous immunoglobulin in combination therapy with antibiotics for severe infections. *Jpn J Chemother* 2000;48:199-217.
- 11) Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITs study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-701.
- 12) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD001090.

## CQ7：初期蘇生・循環作動薬

感染症に罹患すると、生体防御反応として種々のメディエータが放出され、そのメディエータの働きにより初期には末梢血管拡張に伴う相対的循環血液量減少が起こる。そのため、敗血症性ショックに対する治療戦略は、早期の感染症対策（抗菌薬投与、感染巣コントロール）と適切な循環管理（低下した心拍出量や酸素供給量の改善、組織の酸素需給バランスの維持）が中心となる。

敗血症性ショックに対し目標値を設定し循環管理を行う目標達成指向型管理法（goal-directed therapy, GDT）を検討したメタアナリシスによると、目標達成だけでは予後の改善はなく、早期（6時間以内）に達成した場合のみ死亡率を低下させることが報告されている<sup>1)</sup>。つまり、敗血症性ショックにおける初期蘇生には時間の因子が重要である。そのため、Riversら<sup>2)</sup>が提唱した6時間以内に組織酸素代謝バランスを改善させる早期目標達成指向型管理法（early goal-directed therapy, EGDT）は、SSCG2012<sup>3)</sup>や、日本版敗血症診療ガイドライン（第1版）<sup>4)</sup>においても強く推奨されてきた。しかし、2014年、2015年に相次いで報告された3つの大規模RCT（ProCESS<sup>5)</sup>、ARISE<sup>6)</sup>、ProMISE<sup>7)</sup>）では、EGDTの有用性を示すことができなかった。そこで本ガイドライン作成班は、「CQ7-1：初期蘇生にEGDTを用いるか？」を提示しシステムティックレビューを行った。ここで示したEGDTとは、Riversら<sup>2)</sup>が提唱した原法〔central venous pressure (CVP) 8~12 mmHg、平均血圧 $\geq$  65 mmHgを目標に、大量輸液と血管収縮薬を中心とした蘇生法を開始し、尿量 $\geq$  0.5 mL/kg/hr、ScvO<sub>2</sub>  $\geq$  70%を6時間以内に達成する〕ことである。

上記のRCT<sup>5)~7)</sup>を詳細に検討したところ、プロトコル開始前の段階で、既に大量の初期輸液（晶質液 30 mL/kg以上）が行われていることが判明した。そこで、本ガイドライン作成班は、EGDT介入の有無とは別に初期輸液蘇生に関する検討が必要と考え、「CQ7-2：敗血症性ショックにおいて初期蘇生における輸液量はどうか？」を提示し検討を行った。

一方、敗血症性ショックは、血管拡張に伴う相対的血管内容量減少によるショックだけでなく、sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD)と呼ばれる心機能障害によるショックを呈することもある<sup>8), 9)</sup>。そこで、「CQ7-3：敗血症の初期蘇生の開始時に心エコーを用いた心機能評価を行うか？」を提示したが、PICOに合致するRCTは存在しなかった。

初期輸液にどのような輸液製剤を投与するかに関し

ては、「CQ7-4：初期輸液として晶質液、人工膠質液のどちらを用いるか?」、「CQ7-5：敗血症性ショックの初期輸液療法としてアルブミンを用いるか?」の2つのCQを提示した。「CQ7-5：敗血症性ショックの初期輸液療法としてアルブミンを用いるか?」の1回目のパブリックコメントでは、死亡率に関するシステムティックレビュー結果の方向性と推奨が異なる点について指摘を受けた。当該班ではPICOに合致したRCTに限定して、再度エビデンスの評価を行ったが、アルブミン製剤投与による死亡率の改善傾向をわずかに認めるもののエビデンスの強さは弱く、効果は限定的と判断した。一方で、血液製剤による未知の感染症やアレルギーなどの合併症の可能性も考慮して推奨度を決定した。しかし、ショックの離脱までに大量の晶質液を要する患者や低アルブミン血症の患者の場合には状況が異なるため、個別の対応が必要と考え、エキスパートコンセンサスを加えた。

初期蘇生時のモニタリングに関しては、「CQ7-6：初期蘇生における輸液反応性のモニタリング方法として何を用いるか?」を提示し、PICOに合致する5本のRCTを最終解析対象とした。Passive leg raising (PLR)による評価を含む介入が4件、経肺熱希釈法による評価を含む介入が1件、stroke volume variation (SVV)による評価を含む介入が2件（重複含む）であり、それぞれの評価方法によってメタアナリシスを行ったが、本CQのシステムティックレビューでは予後の改善を示すことができなかった。経肺熱希釈法によるintrathoracic blood volume index<sup>10)</sup>や、SVV、pulse pressure variation (PPV)などの動的パラメータの方がCVPよりも輸液反応性の予測に有用との報告もある<sup>11)</sup>が、心房細動などの不整脈、自発呼吸のある患者やacute respiratory distress syndrome (ARDS)で換気量制限を行っている患者では信頼性に乏しく、PLRに関しても、腹腔内圧上昇の場合には信頼性が低い<sup>12)</sup>など、解釈には注意が必要である。

敗血症の初期蘇生の指標として、これまでのガイドライン<sup>3), 4)</sup>では、乳酸値測定的重要性を指摘している。本ガイドラインでも「CQ7-7：敗血症の初期蘇生の指標として乳酸値を用いるか?」、「CQ7-8：初期蘇生の指標としてScvO<sub>2</sub>と乳酸クリアランスのどちらが有用か?」を提示し、システムティックレビューを行ったが、合致するRCTはJonesら<sup>13)</sup>の1件のみであり、本CQの推奨度を提示することは困難と判断した。

敗血症性ショックの治療で使用する循環作動薬に関しては、昇圧薬（ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン、バソプレシン）と強心薬（ドブタミン）に

関して検討を行った。「CQ7-9: 初期輸液に反応しない敗血症性ショックに対する昇圧薬の第一選択としてノルアドレナリン, ドパミンのどちらを使用するか?」というCQに対し, システマティックレビューおよびメタアナリシスを行った。ノルアドレナリンの昇圧効果が十分でない場合の対応に関しては, 「CQ7-10: ノルアドレナリンの昇圧効果が十分でない場合, 敗血症性ショックに対して, アドレナリンを使用するか?」, 「CQ7-11: ノルアドレナリンの昇圧効果が不十分な敗血症性ショックに対して, バソプレシンを使用するか?」の2つのCQを提示した。

上記のCQとそれに対するエキスパートコンセンサスの内容には, アドレナリンとバソプレシンの使用法の違いが説明されていないため, 若干の補足をすると, 敗血症性ショックにおいて十分な輸液とノルアドレナリン投与を行っても循環動態の維持が困難な原因として, (1) 血管拡張に伴う末梢血管抵抗の制御困難(相対的循環血液量減少性ショック)<sup>14)</sup>と, (2) SIMD合併に伴う心機能低下(心原性ショック)<sup>8), 9)</sup>が考えられる。この病態の違いは, 心エコー評価によって比較的容易に鑑別できる。相対的循環血液量減少性ショック(血管拡張性ショック)を呈する病態に対して, 血管収縮作用のあるバソプレシンの少量追加投与(0.03 units/min)や, アドレナリン投与は有効である。一方, 心原性ショックを伴う場合, 心収縮力増強効果( $\beta_1$ 受容体刺激作用)のあるアドレナリンは有効であるが, その効果のないバソプレシンは, 心原性ショックの病態をさらに悪化させる可能性がある。このように, 敗血症性ショックにおいて, 十分な輸液とノルアドレナリン投与を行っても循環動態の維持が困難な場合には, 心エコーなどにより前負荷, 心収縮力などを評価してから適切な循環作動薬を選択すべきである。

一方, 敗血症性ショックでは初期より炎症性サイトカインなどの影響による心機能低下(SIMD)に対して, アドレナリン作動性 $\beta_1$ 受容体を介した細胞内情報伝達が障害を受け, ドパミンでは心機能を改善しにくい<sup>15), 16)</sup>ことが報告されており, 強心薬であるドパミンに関して, 「CQ7-12: 敗血症性ショックの心機能不全に対して, ドパミンを使用するか?」を提示しシステマティックレビューを行った。今回検討したRCT<sup>17), 18)</sup>では, 28日死亡率は対照群(アドレナリン投与)41.9%, 介入群(ドパミン投与)36.7% ( $P = 0.31$ )であり, アドレナリンと比較して同等または非劣性であった。敗血症性ショックに対するドパミン投与に関しては, SSCG2012<sup>3)</sup>では(a)心機能が低下している場合, (b)十分な血管内容量にもかかわらず

低灌流所見が続く場合に20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までのドパミン投与を推奨(Grade 1C)していたが, 日本版敗血症診療ガイドライン(第1版)<sup>4)</sup>では, 「敗血症性ショックで心機能が低下している場合は, ドパミンでは心機能の改善を得られ難く, ホスホジエステラーゼIII阻害薬やカルシウム感受性増強薬の併用を考慮するとよい」と記載している。近年, 敗血症患者に対するカルシウム感受性増強薬のRCT(LeoPARDS試験)が行われたが予後改善効果を認めなかった<sup>19)</sup>。これらの薬剤を積極的に推奨するエビデンスは現時点では乏しいと判断し, 本ガイドラインでCQを提示しなかった。一方, 敗血症性ショックに対する $\beta$ ブロッカーの有用性に関しては, Morelliら<sup>20)</sup>の超短時間作用型 $\beta$ ブロッカーの有用性を検討したRCTと, 超短時間作用型 $\beta$ ブロッカー+ホスホジエステラーゼIII阻害薬の併用効果を検討したWangら<sup>21)</sup>のRCTがあり, どちらも $\beta$ ブロッカーの使用により死亡率低下が認められ, rate controlにとどまらない作用の可能性が示唆されている。しかし, 敗血症性ショックに対する $\beta$ ブロッカーの有用性に関するエビデンスは未だ少なくcontroversialである<sup>22)</sup>ことなどから, 本ガイドラインでは $\beta$ ブロッカーの使用に関するCQを提示しなかった。

本ガイドラインで示した敗血症性ショックに対する初期蘇生・循環作動薬に関する推奨度やエキスパートコンセンサスは, これまで報告されたRCTやシステマティックレビューをもとに示した一般的な指針である。しかし, それは施設の治療レベル, 主治医やスタッフの知識やスキルの程度で大いに変わることもある。そのことも理解したうえで, 本ガイドラインで示した初期蘇生・循環作動薬の項をうまく活用していただきたい。敗血症性ショック治療において時間の概念は重要であり, “Sepsis is an emergency”を理解し, 常にスピード感を持って初期蘇生・循環作動薬を使いこなすことが重要である。

## 文 献

- 1) Gu WJ, Wang F, Bakker J, et al. The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis - earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014;18:570.
- 2) 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;345:1368-77.
- 3) 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;41:580-637.
- 4) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis. *日集中医誌* 2013;20:124-73.

- 5) ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
- 6) ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
- 7) Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11.
- 8) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-90.
- 9) Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J* 2012;33:895-903.
- 10) Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, et al. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:191-5.
- 11) Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009;37:2642-7.
- 12) Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, et al. The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. *Crit Care Med* 2010;38:1824-9.
- 13) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-46.
- 14) Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-95.
- 15) Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med* 2008;34:917-22.
- 16) Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:1599-608.
- 17) Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. *Lancet* 2007;370:676-84.
- 18) Mahmoud KM, Ammar AS. Norepinephrine supplemented with dobutamine or epinephrine for the cardiovascular support of patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2012;16:75-80.
- 19) Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 2016;375:1638-48.
- 20) Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683-91.
- 21) Wang Z, Wu Q, Nie X, et al. Combination therapy with milrinone and esmolol for heart protection in patients with severe sepsis: a prospective, randomized trial. *Clin Drug Investig* 2015;35:707-16.
- 22) Chacko CJ, Gopal S. Systematic review of use of  $\beta$ -blockers in sepsis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31:460-5.

### CQ7-1：初期蘇生に EGDT を用いるか？

推奨：敗血症，敗血症性ショックの初期蘇生に EGDT を実施しないことを弱く推奨する（2A）。

#### 委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	100%	0%	0%

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症治療における循環動態の把握・管理は，ショックの本態である末梢組織酸素代謝異常の評価・治療にほかならない。敗血症患者に対する初期輸液は，必須かつ最優先されるべきものである。Rivers ら<sup>1)</sup>の EGDT による予後改善効果が示されて以降，SSCG2012 をはじめとした敗血症診療に関するガイドライン<sup>2), 3)</sup>においても EGDT に準拠した早期の積極的な初期輸液が強く推奨されている。これまで EGDT の意義を検証した研究が数多く行われ，controversial な結果を示すなかで，近年の大規模臨床試験<sup>4)~6)</sup>では，EGDT の必要性を否定する結果であった。いずれにせよ，本 CQ は敗血症治療の中核をなす初期輸液において重要な項目であるため，本ガイドラインで取り上げ，検証を行った。

#### (2) PICO

- P (患者)：EGDT 以外の項目で SSCG に準拠した治療が行われた敗血症，敗血症性ショック
- I (介入)：Rivers ら<sup>1)</sup>の EGDT (modified EGDT は含めない)
- C (対照)：通常 (標準) 治療群 [通常 (標準) 治療とは，特別なモニターを必要としない (血圧，尿量など通常に使用するモニターであれば目標値の設定があっても良い) or 特別なモニターを使用していても目標値の設定がない]
- O (アウトカム)：死亡率，ショック離脱期間，ICU 滞在期間

#### (3) エビデンスの要約 (Table 7-1-1)

本 CQ に対する PubMed を用いた文献検索により 412 文献を抽出した。一次選別，二次選別を経て，PICO に合致する 3RCT<sup>4)~6)</sup>を最終解析対象とした。いずれの RCT も Rivers ら<sup>1)</sup>の EGDT に関する大規模試験結果をもとに作成された SSCG<sup>2)</sup>における初期蘇生法の臨床的効果を検証した大規模 RCT である。ProMISe<sup>4)</sup>および ARISE 試験<sup>5)</sup>は，EGDT 施行群と通常治療群の比較であるのに対し，ProCESS 試験<sup>6)</sup>は，

Table 7-1-1 エビデンス総体評価

アウトカム	エビデンス総体 研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイアスなど)	上昇要因 (観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデンスの 強さ	重要性	コメント
								対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)						
死亡率(90日)	RCT/3	0	0	0	0	0		1828	470	25.71	1820	460	25.27	Risk Ratio	0.98	0.88-1.10	強(A)	9	
死亡率(28日)	RCT/3	0	0	0	0	0		1418	279	19.68	1417	272	19.20	Risk Ratio	0.98	0.84-1.13	強(A)	9	
ショック離脱期間	0																	3	検討した 研究なし
ICU滞在期間	RCT/3	0	-1	0	0	0		1880			1857			Mean Difference	0.27	-0.33-0.87	中(B)	7	

EGDT 施行群, EGDT ほどの厳格ではないプロトコルを遵守した標準治療群, および通常治療群の 3 群比較試験である。90 日死亡率, 28 日死亡率, ICU 滞在期間に関しては, すべての RCT で評価されていたが, ショック離脱期間に関しては, いずれの RCT でも評価されていなかった。90, 28 日死亡率に関して, EGDT の施行は, 通常 (標準) 治療と比較し 90 日死亡率の改善効果を認めなかった [90 日死亡率: リスク比; 0.98 (95%CI 0.88~1.10), 28 日死亡率: リスク比; 0.98 (95%CI 0.84~1.13)]。バイアスリスクのダウングレードはなく, エビデンスの強さを「強 (A)」と判定した。ショック離脱期間に関しては, 上記のように, いずれの RCT においても検討されておらず, 評価困難であった。ICU 滞在期間に関して, EGDT 施行群と通常 (標準) 治療群との比較における mean difference (MD) は 0.27 (95%CI -0.33~0.87) であり有意差を認めなかった。非一貫性に 1 段階のダウングレードを行ったことからエビデンスの強さを「中 (B)」と判定した。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質  
強 (A)

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠: 重大なアウトカム (9 点) である 90 日死亡率, 28 日死亡率は 3 つの RCT すべてで報告されており, 効果推定値に関しては, 高い精確性で効果がないことが示されていたため, 不精確性のダウングレードは必要ないと考えた。以上の結果より, 90 日死亡率, 28 日死亡率におけるエビデンスの強さは「強 (A)」と判定した。ショック離脱期間は, 対象 RCT すべてで検討されておらず, エビデンスの強さは判定不能であった。ICU 滞在期間は, 非一貫性が -1 であるため, エビデンスの強さは「中 (B)」と判定した。以上より, 各アウトカムのエビデンスの強さを統合して本 CQ におけるエビデンスの強さは「強 (A)」と判定した。

(5) 益のまとめ

本 CQ において最も期待される益は死亡率の低下であるが, 90 日死亡率, 28 日死亡率に対する効果推定

値(リスク比)はそれぞれ, 0.98(95%CI 0.88~1.10), 0.98 (95%CI 0.84~1.13) であり, 標準治療と比較し EGDT 遵守による死亡率の改善は認めなかった。エビデンスの強さは, 質の高い 3 つの RCT (サンプルサイズも大きく, イベント数もそれなりにあり, 信頼区間も狭い) の結果であることを考慮し, 「強 (A)」と判定した。また, ICU 滞在期間においても EGDT 遵守による期間短縮は認めず [MD: 0.27 (95%CI -0.33~0.87)], EGDT 遵守の標準治療に対する有益性は見出せなかった。

(6) 害 (副作用) のまとめ

EGDT 遵守による害 (副作用) としては, 中心静脈カテーテル (ScvO<sub>2</sub> 測定用カテーテルも含め) 挿入による出血, 感染, 血栓形成などが考慮されるが, これらは本邦の ICU における標準的な敗血症, 敗血症性ショック患者管理の際にも使用されており, 介入による害が増加するとは考えにくい。しかし, EGDT 群では, 有意にドブタミンの使用量や輸血量が増加しており<sup>5), 6)</sup>, ドブタミン投与に伴う不整脈の発生頻度や, 輸血に伴う副作用のリスクが高くなることや, 輸血に伴うスタッフの作業量・時間増などのため, EGDT 遵守は害 (負担) を増大させる可能性がある。

(7) 害 (負担) のまとめ

EGDT 遵守は害 (負担) を増大させる可能性がある。

(8) 利益と害のバランスについて

おそらく害が益を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

ScvO<sub>2</sub> モニタリングに関しては, 中心静脈カテーテルによる間欠的測定でも, ScvO<sub>2</sub> 専用カテーテルを用いた連続的測定でも治療目標の達成に大きな差はない<sup>7)</sup>。間欠的測定を選択した場合, 材料費の軽減はできるが, 間欠的測定に伴うスタッフ作業量・時間増や血液ガス分析に使用する試薬などの費用が新たに発生するため, EGDT 遵守により医療コストの増大が考えられる。

(10) 本介入の実行可能性

EGDT 遵守は ICU を有する一般的な本邦の病院で

あれば、可能であると考える。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「敗血症、敗血症性ショックの初期蘇生にEGDTを実施しないことを弱く推奨する」という推奨文が提案された。委員19名の全会一致により可決された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>2)</sup>では、敗血症性組織低灌流（初期輸液チャレンジ後も持続する低血圧、または血清乳酸値 $\geq 4$  mmol/L）に対するRiversら<sup>1)</sup>のEGDTに準拠したプロトコル化された定量的蘇生法は強く推奨されている（Grade 1C）。

日本版敗血症診療ガイドライン（第1版）<sup>3)</sup>でも同様に強く推奨されている（1A）。

## 文 献

- 1) 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;345:1368-77.
- 2) 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;41:580-637.
- 3) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.
- 4) Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11.
- 5) ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
- 6) ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
- 7) Huh JW, Oh BJ, Lim CM, et al. Comparison of clinical outcomes between intermittent and continuous monitoring of central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) in patients with severe sepsis and septic shock: a pilot study. *Emerg Med J* 2013;30:906-9.

CQ7-2：敗血症性ショックにおいて初期蘇生における輸液量はどうか？

意見：敗血症性ショックにおいて血管内容量減少のある患者の初期輸液は、細胞外液補充液を30 mL/kg以上投与することを推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

コメント：血管内容量減少を評価した後に細胞外液補充液を30 mL/kg以上投与する。

## 委員会投票結果

すべての(P)に対し(I)を行う(強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない(強い意見)
100%	0%	0%

(1) 背景および本CQの重要度

Boydら<sup>1)</sup>は、発症12時間までの輸液バランスが4.2 L以上、4日間までに輸液バランスが11 L以上の症例で予後不良となることを示した。一方、Murphyら<sup>2)</sup>は、敗血症性ショックに対し発症6時間以内は20 mL/kg以上の初期輸液蘇生を行う管理（adequate initial fluid resuscitation, AIFR）と、その後、輸液バランスをゼロかマイナスで連続2日間行う管理（conservative late fluid management, CLFM）を組み合わせ死亡率を検討した。その結果、敗血症性ショックにおいては、初期大量輸液を行い、その後、マイナスバランスで管理することが予後に良好な結果をもたらすことを報告した（どちらも行わない場合（77.1%）、AIFRのみ（56.6%）、CLFMのみ（41.9%）、AIFR + CLFM（18.3%））。SSCG2012<sup>3)</sup>においても、「敗血症による組織低灌流と血管内容量減少のある患者に対し、初期輸液は晶質液を30 mL/kg以上投与する」と記載されている。これは、相対的に減少した循環血液量を補い、組織への酸素供給量をできるだけ早い段階で適正化しようとする概念である。しかし、近年行われた3つの大規模RCT（ProCESS<sup>4)</sup>、ARISE<sup>5)</sup>、ProMISe<sup>6)</sup>）の結果では、初期輸液蘇生を積極的に推奨するEGDT群において予後改善効果が認められなかったことが報告されている。そこで、本CQでは、敗血症性ショックにおける初期蘇生の輸液量と予後に関して評価した。

(2) PICO

P（患者）：敗血症および敗血症性ショック

I（介入）：初期大量輸液を行う

C（対照）：初期大量輸液を行わない

O（アウトカム）：死亡率、合併症発症率、ショック離脱期間、ICU滞在期間

(3) エビデンスの要約

採用された論文：PICO に一致した論文はなかった。

エビデンスの要約：該当するエビデンスはない。

本 CQ に対する PubMed を用いた文献検索により 801 文献を抽出したが、一次選別、二次選別を経て、PICO に合致する RCT は抽出されなかった。そこで、本 CQ に関する十分なエビデンスは存在しないと判断し、推奨ではなく、エキスパートコンセンサスを提示することとした。

★エビデンス総体評価

該当なし。

(4)アウトカム全般に関するエビデンスの質

該当なし。

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：該当なし。

(5) 益のまとめ

EGDT の有効性を検討した 3 つの大規模 RCT (ProCESS<sup>4)</sup>, ARISE<sup>5)</sup>, ProMISe<sup>6)</sup>) において、プロトコル開始前 (データ抽出前) の総輸液量を群間 (EGDT 群 vs. 通常治療群) で算出すると、ProCESS (2.3 ± 1.5 L vs. 2.1 ± 1.4 L), ARISE (2.5 ± 1.2 L vs. 2.6 ± 1.3 L), ProMISe (1.9 ± 1.1 L vs. 2.0 ± 1.1 L) であり、プロトコル開始前 (EGDT 群 or 通常治療群に割り付け前) に、どちらの群も初期輸液として晶質液 30 mL/kg 以上が既に投与されていた。つまり、ガイドラインの普及などに伴い、初期大量輸液療法 (30 mL/kg あるいは 2,000 mL を概ね 1 時間以内に投与する) の概念は常識化しているものであり、相対的に減少した循環血液量を補い、組織の酸素需給バランスをできるだけ早い段階で適正化しようとする概念を積極的に変えるエビデンスは現時点では存在しない。以上より、敗血症性ショックにおいて血管内容量減少のある患者の初期輸液は、細胞外液補充液を 30 mL/kg 以上投与することが敗血症の予後を改善する可能性がある。

(6) 害 (副作用) のまとめ

細胞外液補充液の過剰輸液で、心機能低下 (心不全) や肺機能低下 (肺水腫) を引き起こす可能性がある。

(7) 害 (負担) のまとめ

細胞外液補充液の過剰投与を避けるため、循環動態の評価を頻回に行う必要がある。

(8) 利益と害のバランスについて

明らかに益が害を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

細胞外液補充液のコストは介入群で負担になる。

(10) 本介入の実行可能性

特になし。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、合致する RCT は抽出されなかったため、「敗血症性ショックにおいて血管内容量減少のある患者の初期輸液は、細胞外液補充液を 30 mL/kg 以上投与することを推奨する」というエキスパートコンセンサスを提案したところ、委員 19 名の全会一致により、承認可決された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>3)</sup> では「敗血症による組織低灌流と血管内容量減少のある患者に対し、初期輸液は晶質液を 30 mL/kg 以上投与することを推奨する (Grade 1C)」と記載され、一方、日本版敗血症診療ガイドライン (第 1 版)<sup>7)</sup> では、「Fig IV-5-1 敗血症の初期蘇生の例」として、「晶質液 ≥ 2 L/hr」が記載されている。このように、両ガイドラインでは初期輸液蘇生 (細胞外液補充液を 30 mL/kg 以上投与) の重要性が指摘されているが、初期輸液開始時には血管内容量減少の有無を評価すべきである。

文 献

- 1) Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259-65.
- 2) Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009;136:102-9.
- 3) 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;41:580-637.
- 4) ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
- 5) ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
- 6) Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11.
- 7) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013;20:124-73.

### CQ7-3：敗血症の初期蘇生の開始時において心エコーを用いた心機能評価を行うか？

意見：敗血症の初期蘇生では、エコーを用いた心機能評価を行うことを推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

コメント：ここで示す「エコーを用いた心機能評価」とは、循環器専門医による詳細な心機能検査ではなく、ベッドサイドで簡易的に行うエコー検査で、心機能（心臓の動き）、血管内容量（下大静脈径、心腔内容量）を大まかに測定して初期蘇生の治療方針の決定に役立つことを目的とするものを指す。循環器専門医に限らず、敗血症診療に関わるすべての医師がその手技を習得することが望ましい。

#### 委員会投票結果

すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
100%	0%	0%

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性ショックでは血管内容量減少によるショックと SIMD と呼ばれる心機能障害によるショックが混在しており<sup>1), 2)</sup>、初期蘇生の開始に際して、病態をなるべく正確に把握することが重要である。本 CQ では、血管内容量と心機能を把握するために ICU、救急外来では広く行われている簡易的なエコー検査について、敗血症患者を対象として、その臨床的効果の評価した。

#### (2) PICO

- P (患者)：敗血症または敗血症性ショックの患者
- I (介入)：エコーを用いて心機能評価を行う
- C (対照)：エコーを用いた心機能評価は行わない
- O (アウトカム)：28 日死亡率、合併症発症率、ショック離脱期間、ICU 滞在期間

#### (3) エビデンスの要約

PICO に一致した論文はなかった。

エビデンスの要約：

該当するエビデンスはない。

#### ★エビデンス総体評価

該当なし。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

該当なし。

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：該当なし。

#### (5) 益のまとめ

エビデンスはないものの、敗血症の初期蘇生の開始時に、エコーを用いた心機能評価と血管内容量の評価を行うことは、輸液速度の決定やカテコラミン選択に有用であり、適切な輸液、薬剤使用につながると考えられる。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

エコーを行うことによる副作用はない。

#### (7) 害（負担）のまとめ

エコーを用いた評価は簡便で非侵襲的であり、介入そのものに対する身体的負担はほとんどない。エコーによる評価を日常的に行っていない施設では、評価に時間がかかり、初期蘇生を遅らせる一因になるかもしれない。

#### (8) 利益と害のバランスについて

明らかに益が害を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

エコー本体の価格は数百万円であり、新たに購入する場合は施設の経済的負担は大きい。しかし、汎用性は高く、使い方により十分、費用に見合う効果が得られると考える。

#### (10) 本介入の実行可能性

エコーを用いた心機能評価と血管内容量の評価は簡便で非侵襲的であるため、ICU や救急外来では広く行われている手技である。エコーによる循環評価を日常的に行っていない施設では、機器の準備、環境の整備が必要である。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

非侵襲的で簡便であり、得られる情報も多いため、立場の違いによる評価の差異はないと考える。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ では、敗血症患者の初期蘇生において、エコーを用いた心機能評価を行うことが患者の予後に影響を及ぼすかどうかの評価を試みて文献検索を行った。その結果、PICO に該当する RCT は存在せず、推奨を提示するためのエビデンスはないと判断して、エキスパートコンセンサスを提案することとした。

上記のエキスパートコンセンサスを提示して、委員会の投票では 19 名の全会一致の結果を得た。ただし、エコー評価を日常的に行っていない施設もあることを鑑み、コメントを付記した。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症の循環管理にエコーを用いることは SSCG2012<sup>3)</sup> では記載がない。

日本版敗血症診療ガイドライン（第 1 版）<sup>4)</sup> では、

初期蘇生のモニタリングの1つとして「エコーなどにより心機能と心前負荷を評価することで、輸液管理を適正化する(2D)」と記載されている。

文 献

- 1) Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. Crit Care Med 2009;37:441-7.
- 2) Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy. Curr Cardiol Rev 2011;7:163-83.
- 3) 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;41:580-637.
- 4) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013;20:124-73.

**CQ7-4：初期輸液として晶質液，人工膠質液のどちらを用いるか？**

推奨：敗血症，敗血症性ショックの初期蘇生に人工膠質液を投与しないことを弱く推奨する(2B)。

委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
10.5%	89.5%	0%	0%

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症の患者管理において初期輸液は必須のものである。SSCG2012<sup>11)</sup>においても早期の積極的な初期輸液が強く推奨されているが、様々な輸液製剤のメリットとデメリットを考慮して使用する必要がある。本 CQ は敗血症の初期輸液における晶質液，人工膠質液の効果を検討するものであり，その重要度は高いと考えられる。

(2) PICO

P (患者)：敗血症，敗血症性ショック

I (介入)：初期輸液に人工膠質液を用いる

C (対照)：初期輸液に晶質液を用いる

O (アウトカム)：死亡率，急性腎障害 (AKI) 発症率，血液濾過透析施行率，赤血球輸血率，新鮮凍結血漿投与率

(3) エビデンスの要約 (Table 7-4-1)

本 CQ に対するシステマティックレビュー<sup>1)</sup>より，9 の RCT<sup>2)~10)</sup>が抽出された。死亡率 (ICU, 28 日, 90 日) に関しては 4RCT が，AKI に関しては 3RCT，renal replacement therapy (RRT) に関しては 4RCT，赤血球投与率に関しては 3RCT，新鮮凍結血漿投与率に関しては 1RCT の報告があった。人工膠質液が死亡率に与える影響はリスク比で ICU 死亡率 0.56 (95%CI 0.34~0.94)，28 日死亡率 1.11 (95%CI 0.96~1.28)，90 日死亡率 1.14 (95%CI 1.04~1.26) であり，AKI 発症率への影響はリスク比 1.32 (95%CI 1.09~1.60)，RRT 施行率への影響はリスク比 1.46 (95%CI 1.21~1.77)，赤血球投与率への影響はリスク比 1.19 (95%CI 1.04~1.36)，新鮮凍結血漿投与率への影響はリスク比 1.18 (95%CI 0.94~1.49) であった。

人工膠質液を投与することで ICU 死亡率は減少したが，90 日死亡率，AKI 発症率，RRT 施行率，赤血球投与率は有意に増加した。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質  
中 (B)

Table 7-4-1 エビデンス総体評価

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
AKI	RCT/3	0	0	0	0	0		771	189	24.5	760	244	32.1	Risk Ratio	1.32	1.09-1.60	強(A)	7	
RRT	RCT/4	0	0	0	0	0		818	140	17.1	798	199	24.9	Risk Ratio	1.46	1.21-1.77	強(A)	8	
transfusion of RBC	RCT/3	0	0	0	0	0		771	382	49.5	760	448	58.9	Risk Ratio	1.19	1.04-1.36	強(A)	4	
transfusion of FFP	RCT/1	0	注1	-1	0	注1		400	96	24.0	398	113	28.4	Risk Ratio	1.18	0.94-1.49	非常に弱(D)	4	1つのRCTしか評価されておらずエビデンスの強さは非常に弱いとした。
ICU mortality	RCT/4	0	0	0	0	0		95	27	28.4	142	17	12.0	Risk Ratio	0.56	0.34-0.94	強(A)	9	
28-day mortality	RCT/4	0	0	-1	0	0		790	240	30.4	781	264	33.8	Risk Ratio	1.11	0.96-1.28	中(B)	9	95%CIが1をまたいでいるためグレードダウンした。
90-day mortality	RCT/4	0	0	0	0	0		1716	521	30.4	1736	596	34.3	Risk Ratio	1.14	1.04-1.26	強(A)	9	

注1：RCT1件のため評価不能

本CQでは、死亡率（ICU、28日、90日）、AKI発症率、RRT施行率、赤血球投与率、新鮮凍結血漿投与率を評価した。主たるアウトカムである死亡率に関するエビデンスの強さは、ICU死亡率、90日死亡率に関しては「強（A）」であったが、28日死亡率に関しては「中（B）」であった。「強（A）」であったICU死亡率はリスク比0.56（95%CI 0.34～0.94）であったのに対し、90日死亡率はリスク比1.14（95%CI 1.04～1.26）と相反する結果であり、アウトカム全般のエビデンスの強さを「中（B）」とした。

(5) 益のまとめ

初期輸液に人工膠質液を用いた群で、ICU死亡率がリスク比0.56（95%CI 0.34～0.94）と減少する。

(6) 害（副作用）のまとめ

初期輸液に人工膠質液を用いた群でリスク比が、それぞれ28日死亡率1.11（95%CI 0.96～1.28）、90日死亡率1.14（95%CI 1.04～1.26）、AKI発症率1.32（95%CI 1.09～1.60）、RRT施行率1.46（95%CI 1.21～1.77）、赤血球投与率1.19（95%CI 1.04～1.36）、と有意に上昇する。

(7) 害（負担）のまとめ

特になし。

(8) 利益と害のバランスについて

おそらく害が益を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

人工膠質液のコストは介入群で負担になる。

(10) 本介入の実行可能性

特になし。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して、初期輸液に人工膠質液を用いた群で、ICU死亡率がリスク比0.56（95%CI 0.34～0.94）と減少するが、28日死亡率1.11（95%CI 0.96～1.28）、90日死亡率1.14（95%CI 1.04～1.26）と増加し、AKI発症率1.32（95%CI 1.09～1.60）、RRT施行率1.46（95%CI 1.21～1.77）と効果以上に害が多いことから、担当班から「敗血症/敗血症性ショックの初期蘇生に人工膠質液を投与しないことを弱く推奨する」という推奨文が提案された。委員19名中の17名の同意により、可決された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

安価な晶質液でも十分量投与すれば膠質液と同等の効果があり、副作用も少ない<sup>11)</sup>。

おわりに（本領域における将来の展望）

日本人での臨床研究が望まれる。

文献

- 1) Serpa Neto A, Veelo DP, Peireira VG, et al. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature. J Crit Care 2014;29:185.e1-7.
- 2) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008;358:125-39.
- 3) McIntyre LA, Fergusson D, Cook DJ, et al. Fluid resuscitation in the management of early septic shock (FINESS): a randomized controlled feasibility trial. Can J Anaesth 2008;55:819-26.

- 4) Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.
- 5) Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care* 2010;25:659.e1-8.
- 6) Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care*. 2012;16:R94.
- 7) Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
- 8) Lv J, Zhao HY, Liu F, et al. The influence of lactate Ringer solution versus hydroxyethyl starch on coagulation and fibrinolytic system in patients with septic shock. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012;24:38-41.
- 9) Zhu GC, Quan ZY, Shao YS, et al. The study of hypertonic saline and hydroxyethyl starch treating severe sepsis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2011;23:150-3.
- 10) Basel Starch Evaluation in Sepsis (BaSES). Last verified January 2013. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00273728>; 2012.
- 11) 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;41:580-637.

## CQ7-5：敗血症性ショックの初期輸液療法としてアルブミンを用いるか？

**推奨と意見：**敗血症の初期蘇生における標準的輸液としてアルブミンを用いないことを弱く推奨する（2C）。

大量の晶質液を必要とする場合や低アルブミン血症がある場合には、アルブミン製剤の投与を考慮してもよい（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

### 1 回目委員会投票

**推奨文：**敗血症性ショックの初期輸液にアルブミン製剤を投与しないことを弱く推奨する（2B）。

**コメント：**背景に低アルブミン血症がある場合には、個別の評価，対応が必要である。

### 1 回目委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	94.7%	0%	0%

※エキスパートコンセンサス “患者の状態に応じて対処は異なる” に 5.3%の得票があった。

### 2 回目委員会投票

**推奨文：**敗血症の初期蘇生に標準的なアルブミン製剤の投与は行わないことを弱く推奨する（2C）。大量の晶質液を必要とする場合や低アルブミン血症がある場合には、アルブミン製剤の投与を考慮してもよい（エキスパートコンセンサス）。

### 2 回目委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	94.7%	0%	0%

※エキスパートコンセンサス “患者の状態に応じて対処は異なる” に 5.3%の得票があった。「標準的なアルブミン製剤の投与」の表現がわかりにくいとの指摘があり，投票の後に推奨文を修正した。

### (1) 背景および本 CQ の重要度

SAFE study<sup>1)</sup>の結果をもとに，SSCG2012<sup>2)</sup>，日本版敗血症診療ガイドライン（第1版）<sup>3)</sup>では，敗血症性ショックの初期蘇生において，相当量の晶質液を必要とする場合にアルブミン製剤を併用して投与することが勧められている [SSCG; Grade 2C, 日本版敗血症診療ガイドライン（第1版）; 2B]。その後，2013年にCRISTAL trial<sup>4)</sup>の結果が発表され，敗血症を含むICUの血管内容量減少性ショックの患者において，初

期蘇生輸液に膠質液を使用することによる 28 日死亡率改善効果は認められず、アルブミンに関してもその有効性は明らかでないとの見解が示された。この結果を含め、敗血症の初期蘇生輸液にアルブミンを用いるか否かの議論は、未だに続いている。

本ガイドラインでは、敗血症性ショックの初期蘇生において、アルブミン製剤を投与することの臨床的効果の評価することとした。

(2) PICO

- P (患者) : 敗血症性ショックの患者
- I (介入) : 初期輸液にアルブミンを用いる。
- C (対照) : 初期輸液にアルブミンを用いない。
- O (アウトカム) : 死亡率, ショック離脱期間, ICU 滞在期間

(3) エビデンスの要約 (Table 7-5-1)

採用された論文 :

- ・ Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. BMJ 2014;349:g4561<sup>5)</sup>.
- ・ SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, et al. Intensive Care Med 2011;37:86-96<sup>6)</sup>.

エビデンスの要約 :

PubMed を用いて, sepsis, septic shock, albumin をキーワードに RCT, メタアナリシスの検索を行った。その結果, SSCG2012<sup>2)</sup> 以後に 5 本のシステマティックレビューと, それらのいずれにも含まれない新規の RCT1 本 (CRISTAL trial<sup>4)</sup>) が抽出された。システマティックレビューの文献検索期間が最も新しく, AMSTAR 評価が高い (9 点) 上記のシステマティックレビュー<sup>5)</sup> と RCT<sup>4)</sup> を今回のエビデンスとして採用した。

この中から PICO に合致する RCT を抽出したところ, SAFE 2011<sup>6)</sup> のみが該当し, これに対してエビデンスの評価を行った。その結果, 死亡率に関してはリスク比 0.87 (95%CI 0.74~1.02), ICU 滞在期間ではリスク比 0.7 (95%CI -0.10~1.50) と, いずれも有意差は認められなかった。ショック離脱期間については評価が行われていなかった。

コメント 1 : 不精確性において信頼区間が 1 を跨いでいることから, 1 段階のダウングレードを行った。採用した 1 本の RCT において対象が severe sepsis だったため, 非直接性において 1 段階のダウングレードを行った。

コメント 2 : 不精確性において信頼区間が 1 を跨いでいることから, 1 段階のダウングレードを行った。採用した 1 本の RCT において対象が severe sepsis だったため, 非直接性において 1 段階のダウングレードを行った。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

弱 (C)

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠 : RCT が 1 本であり各アウトカムにおいてエビデンスの強さは弱 (C) から評価を開始した。死亡率, ICU 滞在期間ともに不精確性, 非直接性でそれぞれ 1 段階のダウングレードを行ったものの, 結果に影響する重大な要因とは考えられず, いずれもエビデンスの強さは弱 (C) と判断した。ショック離脱期間は評価されていなかった。死亡率が本 CQ における最も重要と考えられるアウトカムであり, ショック離脱期間は死亡率と比較して, 全体に与える影響は小さく, アウトカム全般のエビデンスの強さは弱 (C) と評価した。

(5) 益のまとめ

死亡率の低下が本介入により期待される益である。評価された死亡率においてアルブミン製剤の投与による死亡率の低下傾向は認めたものの, 介入群と対照群において有意差を認めず, 信頼区間も 1 を跨いでいたため, その効果は限定的と判断した。

(6) 害 (副作用) のまとめ

血液製剤を投与することによる合併症 (感染症, アレルギー) が本介入により生じる害であるが, 採用した文献ではこれらの合併症については評価されていなかった。

(7) 害 (負担) のまとめ

アルブミン製剤の投与については, 血液製剤という点で書類や手続きの煩雑さが現場の負担として考えら

Table 7-5-1 エビデンス総体評価

エビデンス総体		リスク人数 (アウトカム率)											効果指標 (種類)		効果指標 (統合値)		信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイアスなど)	上昇要因 (観察研究)	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)	RR	OR					
死亡率	RCT/1	0	注1	-1	-1	注1		615	217	39.3	603	185	36.6	RR	0.87	0.74-1.02	弱(C)	9	コメント1	
ショック離脱期間	評価なし																		3	
ICU滞在期間	RCT/1	0	注1	-1	-1	注1		7.5	6.7		8.2	7.5	MD	0.7	-0.10-1.50	弱(C)	7	コメント2		

注 1 : RCT1 件のため評価不能

れる。

#### (8) 利益と害のバランスについて

益である死亡率の改善効果は限定的と考えられるため、アルブミン製剤の標準的投与では「おそらく害が益を上回る」と評価した。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

アルブミン製剤はアルブミン 12.5 g/瓶の製剤で、国内産約 6,000 円/瓶、外国産約 5,000 円/瓶の薬価であり、本介入に必要な医療コストが医療経済に与える影響は大きいと考える。

#### (10) 本介入の実行可能性

現時点では多くの病院で採用、使用されている薬剤であり、実行可能性に関しては問題ないと考える。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

ヒトの血液を材料とした血液製剤であるため、実行に際し、輸血に対する不安や不信をもつ患者・家族への配慮が必要である。

献血から得られたヒトの血液を材料としているため、資源の有限性について考慮する必要がある。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ では、SSCG2012<sup>2)</sup> 以降のシステムティックレビューが数多く存在することから、当該班では当初、既存のシステムティックレビューと新規 RCT を用いたエビデンスの評価を行い、「推奨文:敗血症性ショックの初期輸液にアルブミン製剤を投与しないことを弱く推奨する (2B)。(コメント:背景に低アルブミン血症がある場合には、個別の評価、対応が必要である)」を提案した。これに対して、委員会の投票では 94.7% の賛同を得て採用され、1 回目のパブリックコメントを求めた。

1 回目のパブリックコメントにおいて、システムティックレビュー結果の方向性と推奨の方向性が異なる点について指摘を受けたため、委員会で再検討を行った。その結果、今回採用したシステムティックレビューに含まれる RCT には、敗血症に初期蘇生の目的以外でアルブミン製剤を投与した研究も含まれているため、より正確なエビデンス評価を行ったうえで推奨を提示するべきとの判断に至った。これを受けて当該班では PICO に合致した RCT に限定して再度、エビデンスの評価を行う方針とした。

エビデンスの再評価に際しては、採用していたシステムティックレビュー (BMJ 2014<sup>5)</sup>) の文献検索結果にその後の RCT 検索結果を加え、そこから PICO に合致する RCT (アルブミン値の目標がなく、初期蘇生としてアルブミン製剤が投与され、対照に晶質液

を用いている RCT) のみを抽出した。その結果、上記 RCT (SAFE 2011<sup>6)</sup>) 1 本が該当し、これをもとにエビデンスの評価を行った。なお BMJ 2014<sup>5)</sup> に含まれていない CRISTAL trial<sup>4)</sup> については、PICO に合致するサブ解析結果が示されているものの、死亡率以外の患者背景に関するサブ解析結果は示されておらず、バイアスが大きいと判断して再解析には加えなかった。

エビデンスの再評価では、アルブミン製剤投与による死亡率の改善傾向をわずかに認めるもののエビデンスの強さは弱く、効果は限定的と判断した。一方で、血液製剤による未知の感染症やアレルギーなどの合併症の可能性、さらに献血を材料とした血液製剤の有限性を考慮すると、敗血症性ショックの初期蘇生において、アルブミン製剤の標準的な投与は推奨できないという結論に至った。しかし、ショックの離脱までに大量の晶質液を要する患者や、もともと低アルブミン血症がある患者の場合には状況が異なるため、個別の対応が必要と考え、そのような場合にはアルブミン製剤の投与を考慮してもよい、とするエキスパートコンセンサスを加えた。

この推奨文に対し、委員会の 2 回目の投票では 19 名中の 18 名の賛成を得た。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症性ショックの初期蘇生におけるアルブミン製剤の投与は、SSCG2012<sup>2)</sup> では、「敗血症の初期蘇生において、相当量の晶質液を必要とする場合、アルブミン製剤の投与を推奨する (Grade 2C)」と記載されている。

日本版敗血症診療ガイドライン(第 1 版)<sup>3)</sup> では、「初期輸液には、晶質液だけではなく、アルブミン液と赤血球輸血を考慮する (2B)」と記載されている。

厚生労働省の「血液製剤の使用指針」(平成 24 年改訂版)<sup>7)</sup> では、アルブミン製剤の適正使用として「急性肺炎、腸閉塞などで循環血漿量の著明な減少を伴うショックを起こした場合には、等張アルブミン製剤を使用する」と記載され、投与量の計算式に基づいて得られたアルブミン量を患者の病状に応じて投与することが記載されている。

日本輸血・細胞治療学会の「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」<sup>8)</sup> では「1. 重症敗血症及び敗血症性ショックの患者へのアルブミン投与は、晶質液投与と比べた場合、死亡率を改善する効果はない (使用しないことについての強い推奨 1B)。2. 重症敗血症患者の初期治療において、アルブミン投与は循環動態を安定させる (2C)」と記載さ

れている。

## 文 献

- 1) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
- 2) 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;41:580-637.
- 3) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.
- 4) Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effect of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013;310:1809-17.
- 5) Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomized trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014;349:g4561.
- 6) SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011;37:86-96.
- 7) 厚生労働省医薬食品局血液対策課「血液製剤の使用指針」(改定版). Available from: <https://www.pref.saitama.lg.jp/b0708/documents/489859.pdf>
- 8) 日本輸血・細胞治療学会「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」. Available from: [http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/guidelines/1530\\_guidline.pdf](http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/guidelines/1530_guidline.pdf)

## CQ 7-6：初期蘇生における輸液反応性のモニタリング方法として何を用いるか？

意見：敗血症、敗血症性ショックの初期蘇生においては、用いる指標の限界を考慮して、必要に応じて複数のモニタリングを組み合わせて輸液反応性を評価することを推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」）。

コメント：敗血症の初期蘇生において、特定のモニタリングを推奨するには十分な根拠がなかった。

## 委員会投票結果

すべての(P)に対し(I)を行う(強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない(強い意見)
94.7%	5.3%	0%

## (1) 背景および本 CQ の重要度

Rivers ら<sup>1)</sup>が、敗血症の初期蘇生に EGDT を行うことで院内生存率を改善したと報告した。それ以降、様々な goal-directed therapy (GDT) が検討されてきているが、敗血症の初期蘇生においてどのモニタリングを使用すべきかわかっていない。本 CQ では敗血症の初期蘇生において、輸液反応性を評価するモニタリングが予後を改善するかシステマティックレビューを行った。様々なモニタリングが試みられているにもかかわらず、敗血症の初期蘇生での予後改善効果は不明であり、この問題の重要度は高い。

## (2) PICO

P (患者)：敗血症、敗血症性ショック

I (介入)：輸液反応性を評価するモニタリングを用いて初期蘇生を行う

C (対照)：特定のモニタリングを用いずに初期蘇生を行う

O (アウトカム)：28 日死亡率、合併症発症率、ショック離脱期間、ICU 滞在期間

## (3) エビデンスの要約 (Table 7-6-1)

採用された論文：

- ・ Kuan WS, Ibrahim I, Leong BS, et al. *Ann Emerg Med* 2016;67:367-78.e3.<sup>2)</sup>
- ・ Chen C, Kollef MH. *Chest* 2015;148:1462-9.<sup>3)</sup>
- ・ Zhang Z, Ni H, Qian Z. *Intensive Care Med* 2015;41:444-51.<sup>4)</sup>
- ・ Richard JC, Bayle F, Bourdin G, et al. *Crit Care* 2015;19:5.<sup>5)</sup>
- ・ Xu Q, Yan J, Cai G, et al. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:483-7.<sup>6)</sup>

エビデンスの要約：

敗血症および敗血症性ショック患者を対象に様々なモニタリング方法を用いて輸液管理を行い、生命予後を評価した RCT を検索し、270 件が抽出され、一次選別、二次選別を経て、PICO に合致する 5 本の RCT を最終解析対象とした。PLR による評価を含む介入が 4 件、経肺熱希釈法による評価を含む介入が 1 件、SVV による評価を含む介入が 2 件（重複含む）であり、それぞれの評価方法によってメタアナリシスを行った。

今回設定したアウトカム（死亡率、ICU 滞在期間、ショック離脱期間）は、3 つの評価方法いずれを用いても、改善を認めなかった。対照群のモニタリング方

法が様々であり、PICO の対照（C）として決めた「特定のモニタリングを用いずに初期蘇生を行う」にはなく、非直接性に深刻な問題があると判断した。盲検化は困難であり、サンプルサイズも少なく、バイアスリスク、不精確性でもグレードダウンしたため、エビデンスの強さは弱（C）または非常に弱（D）と評価した。

Median, IQR で示されていたアウトカムは、mean = median, SD = range/4 に換算してメタアナリシスを行った。

以上より、現時点では推奨を提示するための十分なエビデンスはないと判断して、意見提示（エキスパー

Table 7-6-1 エビデンス総体評価

1) SVV vs. その他

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
死亡	RCT/2	-1	0	-1	-1	0		58	18	31.03	60	12	20	RR	0.67	0.30-1.46	弱(C)	9	
ICU入院期間	RCT/2	-1	0	-1	-1	0		58			60			MD	0.86	0.02-1.70	弱(C)	6	
ショック離脱期間	RCT/1	-1	注1	-1	0	注1		30	2	1.41	30	2.3	3.1	MD	0.30	-0.92-1.52	非常に弱(D)	6	
合併症	RCT/1	-1	注1	-1	-1	注1		30	4	2.96	30	4	3.7	MD	0.00	-1.70-1.70	非常に弱(D)	6	
人工呼吸器期間	RCT/2	-1	-1	-1	-1	0		58			60			MD	1.38	-4.08-6.85	弱(C)	6	

注1：RCT1 件のため評価不能

2) PLR vs. その他

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
短期死亡	RCT/4	0	0	-1	-1	0		162	45	27.8	160	40	25	RR	0.9	0.60-1.36	弱(C)	9	
ICU滞在期間	RCT/2	0	-1	0	-1	-1		121			119			MD	-0.3	-1.15 to 0.56	非常に弱(D)	6	
VFD	RCT/2	0	0	-1	-1	-1		71			71			MD	1.92	-3.56 to 7.41	非常に弱(D)	6	
ショック離脱期間	RCT/2	0	0	-1	-1	0		71			71			MD	0.19	-0.79 to 1.17	弱(C)	6	

3) 経肺熱希釈法 vs. その他 (CVP)

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント	
								対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)							
死亡	RCT/1	-1	注1	-1	0	注1		168	83	49.4	182	90	49.5	RR	1	0.81-1.24	弱(C)	9		
ICU入室期間	RCT/1	-1	注1	-1	0	注1		168	9	5.9	182	7.5	8.2	MD	1.5	0.01-2.99	弱(C)	6		
ショック離脱期間	RCT/1	-1	注1	-1	0	注1		168	14.5	18.5	182	19	19.3	MD	-4.5	(-8.46, -0.54)	弱(C)	6		
合併症発生率	RCT/1		注1	注1	注1	注1		注1	注1	注1	注1	注1	注1	注1	注1	注1	注1	注1	注1	
人工呼吸器期間	RCT/1	-1	注1	-1	0	注1		168	6	6.7	182	5.5	6.7	MD	0.5	-2.8	弱(C)	6		

注1：RCT1 件のため評価不能

トコンセンサス)を行うこととした。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質弱 (C)

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠: 主たるアウトカムである死亡のエビデンスの強さに従い、アウトカム全般のエビデンスの強さを C (弱) とした。

#### (5) 益のまとめ

今回のシステマティックレビューでは、特定のモニタリングを推奨する根拠を示すことができなかった。CQ7-2 では、初期輸液に 30 mL/kg 以上の晶質液を投与することが提示されているが、なかにはそれ以上の輸液が必要なこともあり、また過剰なプラスバランスは予後不良と関係がある<sup>7)</sup>。

何らかのモニタリングを用い、輸液量を適正化することは予後を改善する可能性がある。

#### (6) 害 (副作用) のまとめ

経肺熱希釈法を用いる場合、冷却した生理食塩水の急速静注が必要であるが、重篤な副作用は考えにくい。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

中心静脈カテーテルや動脈ラインはほとんどの場合留置されている。経肺熱希釈法を用いる場合、大腿動脈からカテーテル挿入が必要なことがある。

#### (8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

モニタリング機器によっては、高額なものもある。

#### (10) 本介入の実行可能性

現時点では多くの病院で何らかの指標を用いた評価方法を行っていると考えられ、実行可能と考えられる。用いているモニタリングの特性、限界を考慮して使用するべきである。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

侵襲度の高いモニタリングにおいては、評価が異なる可能性がある。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ のシステマティックレビューでは、予後の改善を示すことができず、エビデンスの強さも低かった。これらをもとに推奨を示すのは困難と判断して、エキスパートコンセンサスを提示することとした。

輸液反応性の予測については、CVP は有用ではなく<sup>8), 9)</sup>、経肺熱希釈法による intrathoracic blood volume index の方が有用とする症例数の少ない観察研究<sup>10)</sup> がある。また、SVV や PPV などの動的パラメータの方が CVP よりも輸液反応性の予測に有用とする報告も

ある<sup>11)</sup> が、心房細動などの不整脈、自発呼吸のある患者や ARDS で換気量制限を行っている患者では信頼性に乏しい。PLR は調節呼吸の有無や不整脈の存在にかかわらず、輸液反応性を高い精度で予測できることが報告されている<sup>12)</sup> が、血圧だけではなく、心拍出量をリアルタイムでモニタリングできることが望ましい<sup>13)</sup>。さらに、腹腔内圧上昇の場合、信頼性が低い<sup>14)</sup> など、解釈には注意が必要である。

特定のモニタリングを推奨することは困難であり、いずれにおいても限界が存在することをふまえ、「敗血症、敗血症性ショックの初期蘇生においては、用いる指標の限界を考慮して、必要に応じて複数のモニタリングを組み合わせることで輸液反応性を評価する」ことを提示し、委員 19 名中の 18 名の同意により、可決された。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>15)</sup> では、「動的変数や静的変数に基づいた血行動態の改善が見られる限り輸液を継続するという fluid challenge technique を推奨する (UG)」と記載があり、日本版敗血症診療ガイドライン (第 1 版)<sup>16)</sup> では、乳酸値や心エコーについての記載があるが、いずれにおいても、特定の指標のみを推奨するものではない。

#### 文 献

- 1) 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;345:1368-77.
- 2) Kuan WS, Ibrahim I, Leong BS, et al. Emergency Department Management of Sepsis Patients: A Randomized, Goal-Oriented, Noninvasive Sepsis Trial. *Ann Emerg Med* 2016;67:367-78.e3.
- 3) Chen C, Kollef MH. Targeted Fluid Minimization Following Initial Resuscitation in Septic Shock: A Pilot Study. *Chest* 2015;148:1462-9.
- 4) Zhang Z, Ni H, Qian Z. Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2015;41:444-51.
- 5) Richard JC, Bayle F, Bourdin G, et al. Preload dependence indices to titrate volume expansion during septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015;19:5.
- 6) Xu Q, Yan J, Cai G, et al. Effect of two volume responsiveness evaluation methods on fluid resuscitation and prognosis in septic shock patients. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:483-7.
- 7) Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259-65.
- 8) Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;41:1774-81.
- 9) Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016;42:324-32.

- 10) Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, et al. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002;16:191-5.
- 11) Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. Crit Care Med 2009;37:2642-7.
- 12) Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. Crit Care Med 2016;44:981-91.
- 13) Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! Crit Care 2015;19:18.
- 14) Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, et al. The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. Crit Care Med 2010;38:1824-9.
- 15) 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;41:580-637.
- 16) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013;20:124-73.

### CQ7-7：敗血症の初期蘇生の指標に乳酸値を用いるか？

意見：敗血症の初期蘇生には、乳酸値を用いた経時的な評価を行うことを推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

#### 委員会投票結果

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
94.7%	0%	0%

※“実施することを提案する（弱い推奨）”に5.3%の得票があった。

コメント：“乳酸値上昇が必ずしも組織の低灌流を示すわけではなく、必要に応じてその他の指標を用いた方がよい”とのコメントも出された。

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症や敗血症性ショックの評価や初期蘇生において、動脈血ガス分析による乳酸値測定は多くの医療機関で行われている。

乳酸値の上昇は様々な原因で起こる<sup>1)</sup>が、敗血症の初期における乳酸値上昇は組織低灌流の可能性を示している。乳酸値の上昇は敗血症性ショックの指標の1つであり、血清乳酸値と敗血症の予後とは相関があり<sup>2)</sup>、生存患者では6時間の乳酸クリアランスが高い<sup>3)</sup>ことが報告されている。

本 CQ では、乳酸値の経時的評価を用いた初期蘇生による敗血症の予後改善効果を評価した。

#### (2) PICO

P（患者）：敗血症および敗血症性ショック

I（介入）：乳酸値の経時的評価を用いて初期蘇生を行う

C（対照）：乳酸値の経時的評価を用いずに初期蘇生を行う

O（アウトカム）：死亡率，合併症発症率，ショック離脱期間，ICU 滞在期間

#### (3) エビデンスの要約

採用された論文：

PICO に一致した論文はなかった。

エビデンスの要約：

該当するエビデンスなし。

CQ7-8 の検索によって該当した文献（174 文献）を一次選別，二次選別を行った。本 CQ に合致する（敗血症の初期蘇生に経時的な乳酸値評価と対照群を比較した）RCT はなかったため、推奨ではなく、エキスパートコンセンサスを提示することとした。

## ★エビデンス総体評価

該当なし。

## (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

該当なし。

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：該当なし。

## (5) 益のまとめ

乳酸値は敗血症の予後と関係があり、乳酸値測定によって、より重症な患者を同定できる可能性がある。また、Jansen ら<sup>4)</sup>の報告では、乳酸値が 3.0 mEq/L 以上の患者（敗血症は両群ともに約 40%）を対象とし、乳酸クリアランスを指標に初期治療を行った群と対照群を比較したところ、院内死亡率は単変量解析では有意差はなかったが、多変量解析では乳酸クリアランスを指標にした群で改善した。

経時的な乳酸値評価を用いた初期蘇生は敗血症の予後を改善する可能性がある。

## (6) 害（副作用）のまとめ

動脈穿刺や観血的動脈ライン挿入により血腫や塞栓などの機械的合併症や感染を起こす可能性があるが、血行動態のモニタリング目的に観血的動脈圧測定を行っている場合も多いと思われる。静脈血ガスで代用する場合は、解釈に注意が必要である<sup>5)</sup>。

ヘパリン入り生理食塩水を用いている場合は、ヘパリン起因性血小板減少症を発症するリスクがある。

## (7) 害（負担）のまとめ

乳酸クリアランスを確認するため、初期蘇生の間は頻回に血液ガス分析測定が必要になる。多くの患者で、観血的動脈圧測定が行われていると考えられ、1回の採血量も少なく、患者の負担は少ないと思われる。

## (8) 利益と害のバランスについて

明らかに益が害を上回る。

## (9) 本介入に必要な医療コスト

血液ガス分析装置のない医療機関の場合は、機器購入にコストがかかる。

## (10) 本介入の実行可能性

血液ガス分析装置の新規購入は高額であるが、敗血症診療を行う医療機関では行うことが望ましい。

## (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

観血的動脈圧測定で動脈ラインが留置されている場合は、特に差異はないと思われる。

## (12) 推奨決定工程

Jansen らが行った RCT<sup>4)</sup>のほか、敗血症の初期蘇生において、ScvO<sub>2</sub>と比較し、院内死亡率に有意差がないことを報告した RCT<sup>6)</sup>もあったが、本 CQ の

PICO に合致しないと考えた。よって、推奨に至る根拠はないと考え、エキスパートコンセンサスを提示し、委員 19 名中の 18 名の同意により可決された。

当初は「乳酸値の測定」としていたが、委員会での議論の結果、単回ではなく経時的な評価が必要であり、「経時的な評価」と追記された。

## (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>7)</sup>では「乳酸値の上昇した患者の組織低灌流の指標として、乳酸値が正常化するまで蘇生することを提案する（Grade 2C）」と記載され、日本版敗血症診療ガイドライン（第 1 版）<sup>8)</sup>では、「動脈血液ガス分析および血中乳酸値測定を行い、代謝性アシドーシスの改善と乳酸クリアランスを少なくとも 6 時間ごとに評価する（1A）」と記載されている。

推奨度は異なるものの、両ガイドラインにおいて乳酸値測定の重要性が指摘されている。

## 文 献

- 1) Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest* 2016;149:252-61.
- 2) Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-7.
- 3) Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
- 4) Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-61.
- 5) Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, et al. The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 2014;21:81-8.
- 6) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-46.
- 7) 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;41:580-637.
- 8) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.

**CQ7-8：初期蘇生の指標として ScvO<sub>2</sub> と乳酸クリアランスのどちらが有用か？**

意見：初期蘇生の指標として ScvO<sub>2</sub> と乳酸クリアランスのいずれを使用してもよい（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「D」）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	94.7%	0%

※“実施しないことを提案する（弱い推奨）”に5.3%の得票があった。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症患者の初期蘇生のゴールを定めることは困難である。一般的に、血行動態の目標としては、CVPで表される十分な前負荷、平均動脈圧で表される組織灌流圧を含むべきである。これらに追加して議論があるのが、組織の酸素運搬能の評価としての ScvO<sub>2</sub> と乳酸クリアランスである。ScvO<sub>2</sub> は特殊なカテーテルを挿入するか中心静脈からの採血が必須であり、コスト、感染に関する懸念が残る。

したがって、敗血症患者の初期蘇生のゴールの指標として ScvO<sub>2</sub> と乳酸クリアランスのどちらが優れているかは重要な問題と考えられる。

**(2) PICO**

- P (患者)：敗血症性ショック
- I (介入)：ScvO<sub>2</sub> を指標とした初期蘇生
- C (対照)：乳酸クリアランスを指標とした初期蘇生
- O (アウトカム)：院内死亡率, ICU 滞在期間, 入院期間, 合併症発症率

**(3) エビデンスの要約 (Table 7-8-1)**

・ Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. JAMA

2010;303:739-46.<sup>1)</sup>

ScvO<sub>2</sub> と乳酸値を比較した RCT は Jones ら<sup>1)</sup> の 1 件のみであり、ScvO<sub>2</sub> と乳酸クリアランスによる初期蘇生での院内死亡率は同等であった。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質 非常に弱 (D)

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：エビデンスの非常に弱い 1 つの RCT から本 CQ の推奨度を提示することは困難と判断し、エキスパートコンセンサスを提示することとした。

(5) 益のまとめ

組織の酸素運搬能の評価が可能となる。

(6) 害 (副作用) のまとめ

ScvO<sub>2</sub> を中心静脈からの採血で測定する際は、感染に関する懸念が残る。

(7) 害 (負担) のまとめ

ScvO<sub>2</sub> を中心静脈からの採血で測定する際、乳酸測定をする際には医療者の採血という負担が増える。

(8) 利益と害のバランスについて

「益が害を上回る」と考えられる。

(9) 本介入に必要な医療コスト

特殊なカテーテルを挿入し ScvO<sub>2</sub> を測定する際はコストがかかる。

(10) 本介入の実行可能性

多くの医療機関で行うことができると考えられる。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる介入である可能性は少ないと考えられる。

(12) 推奨決定工程

PubMed を用いて、検索式 ((systemic inflammatory response syndrome) OR (sepsis) OR (severe sepsis) OR (septic shock)) AND ((Lactic Acid) OR (central venous oxygen saturation)) AND (randomized OR randomised OR randomly) で検索を行い、174 文献を抽出した。

**Table 7-8-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
院内死亡率	RCT/1	注1		-1	注1			150	25	17	150	34	23				非常に弱(D)	9	
ICU入室期間	RCT/1	注1		-1	注1			150	5.9	8.46	150	5.6	7.39				非常に弱(D)	6	mean, SD
入院期間	RCT/1	注1		-1	注1			150	11.4	10.9	150	12.1	11.7				非常に弱(D)	6	mean, SD
合併症(多臓器不全)	RCT/1	注1		-1	注1			150	33	22	150	37	25				非常に弱(D)	6	

注 1：RCT1 件のため評価不能

このなかで ScvO<sub>2</sub> と乳酸値を比較した RCT は Jones ら<sup>1)</sup> の 1 件のみであり、ScvO<sub>2</sub> と乳酸クリアランスによる初期蘇生での院内死亡率は同等であった。予後は非盲検であったが、その他のバイアスのリスクは少なく、バイアスリスクでのグレードダウンは行わなかった。RCT1 編での評価となったため、出版バイアス、非一貫性はそれぞれ -1 としてグレードダウンした。また、不精確性についても臨床決断の閾値をまたぐことから -1 としてグレードダウンした。その結果、エビデンスの強さは D (非常に弱い) と判定した。以上のことを総合的に判定すると、エビデンスの非常に弱い 1 つの RCT から本 CQ の推奨度を提示することは困難と判断し、エキスパートコンセンサスを提示することとした。

採用した RCT では、ScvO<sub>2</sub> と乳酸クリアランスを指標とした初期蘇生は同等であったが、ScvO<sub>2</sub> 単独モニタリングでは十分な評価ができないことがあるため、乳酸値とセットで評価する必要がある。以上のことから、本 CQ に関して、「初期蘇生の指標として ScvO<sub>2</sub> と乳酸クリアランスは同等である」というエキスパートコンセンサスを提案した。そして、委員 19 名中の 18 名が患者の状態に応じて対処は異なると回答した。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

ScvO<sub>2</sub> が利用できないときは乳酸を組織低灌流のある患者の指標にしてもよい<sup>2)</sup>。

#### おわりに (本領域における将来の展望)

初期蘇生における ScvO<sub>2</sub> と乳酸の有用性を比較する RCT が行われることが望まれる。

#### 文 献

- 1) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-46.
- 2) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.

#### CQ7-9: 初期輸液に反応しない敗血症性ショックに対する昇圧薬の第一選択としてノルアドレナリン、ドパミンのどちらを使用するか?

推奨: 初期輸液に反応しない敗血症性ショックに対して、第一選択薬としてノルアドレナリンを投与することを推奨する (1B)。

#### 委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	0%	100%

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性ショックでは適切な輸液を行っても循環動態の改善が得られず、昇圧薬の使用を必要とする頻度が高い。頻用される昇圧薬にはノルアドレナリンとドパミンがあり、どちらも  $\alpha$  アドレナリン受容体を刺激し血管収縮作用を示す。ドパミンは  $\beta$  アドレナリン受容体刺激作用をノルアドレナリンより有することから、より心拍出量を増加させる可能性があるが、本作用による頻脈、不整脈出現、細胞代謝の増加による免疫能低下などが危惧される<sup>1), 2)</sup>。また、ドパミンは臓器 (とりわけ腎) 血流を増加させ得るが、本効果による臓器障害改善効果は示されていない<sup>3)</sup>。2010 年に報告された De Backer らの大規模 RCT では、両者の投与は死亡率などのアウトカムに有意差を認めず、ドパミン投与は有意に不整脈などの有害事象を多く認めた<sup>4)</sup>。本結果を受けて、敗血症診療に関する近年のガイドラインではノルアドレナリンの使用が推奨されている<sup>5), 6)</sup>。敗血症性ショック患者における昇圧薬の選択は日常診療でよく遭遇する状況であり、臨床上極めて重要と考えることから本 CQ として取り上げ、両昇圧薬の臨床的効果を検証した。

#### (2) PICO

P (患者): 敗血症性ショック

I (介入): 昇圧薬としてノルアドレナリンを使用する

C (対照): 昇圧薬としてドパミンを使用する。

O (アウトカム): 28 日死亡率, ショック離脱期間, ICU 滞在期間, 合併症発症率

#### (3) エビデンスの要約 (Table 7-9-1)

本 CQ を検証したシステマティックレビューとメタアナリシスは 2010 年以降 6 つの報告<sup>7)~12)</sup> があり、本ガイドラインにおいては最もシステマティックレビューとしての質が高かった (AMSTAR 9 点) Avni

ら<sup>7)</sup>の報告結果を採用することとした。本システムティックレビューは、成人敗血症性ショック患者に対する何らかの昇圧薬の臨床的効果を検討した32のRCTを最終的に選択している(計3,544例)。そのうち、ノルアドレナリンとドパミンの比較に関するRCTは計14編あり、28日死亡率に関しては11編、ICU滞在期間に関しては6編、合併症発症率に関しては3編で検討されており、これらを用いてメタアナリシスが行われている。ショック離脱期間に関しては、本システムティックレビューでは検討されていなかった。

28日死亡率に関して、ノルアドレナリンの投与はドパミンに比べ有意に改善させた[リスク比:0.89(95%CI 0.81~0.98)]。バイアスリスクにおいて、必ずしも二重盲検化されていないなどのことから1段階のダウングレードとしたため、エビデンスの強さを「中(B)」と判定した。ショック離脱期間に関しては、上記のように採用システムティックレビューにて検討されておらず、評価困難であった。ICU滞在期間に関して、ノルアドレナリンと他昇圧薬との比較におけるmean difference (MD)は1.01(95%CI -0.65~2.66)であり有意差を認めなかった。ドパミンとの比較ではないため非直線性に1段階のダウングレードを行ったことなどから、2段階のバイアスリスクにおけるダウングレードとし、エビデンスの強さを「弱(C)」と判定した。合併症発症率に関して、ノルアドレナリンの投与はドパミンに比べ有意に合併症発症率を軽減させた[リスク比:0.34(95%CI 0.14~0.84)]。不精確性に1段階のダウングレードを行い、3RCTの解析であることから、バイアスリスクにおいて2段階のダウングレードとしたため、エビデンスの強さを「弱(C)」と判定した。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

中(B)

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定し

た根拠:本CQでは28日死亡率が最も重要なアウトカムであり、このエビデンスの強さはB(中)である。ショック離脱、ICU滞在期間、合併症発症率は重要度が劣るアウトカムである。ショック離脱は採用したシステムティックレビューでは評価されておらず、エビデンスの強さは判定不能で、他のアウトカムは弱い(C)であった。しかし、これらのアウトカムは死亡率と比較して全体に与える影響は少なく、アウトカム全般のエビデンスの強さはB(中)と評価した。

(5) 益のまとめ

死亡率の低下が本介入(ノルアドレナリン)により期待される益であるが、評価された期間(観察された最長の期間で評価されている)の死亡率は、介入群(ノルアドレナリン)において対照群(ドパミン)と比較し有意に低率であった[効果推定値(リスク比):0.89(95%CI 0.81~0.98)]。

(6) 害(副作用)のまとめ

致死的不整脈(頻脈など)、心筋・脳・上下肢虚血/梗塞などが本介入(ノルアドレナリン)により生じる害であるが、これらの合併症は介入群(ノルアドレナリン)において対照群(ドパミン)と比較し有意に低率であった[効果推定値(リスク比):0.34(95%CI 0.14~0.84)]。

(7) 害(負担)のまとめ

経静脈に投与するノルアドレナリンによる介入においては、考慮すべき負担はほとんどないと考える。

(8) 利益と害のバランスについて

明らかに益が害を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

ノルアドレナリン注射液の薬価は92円/1mgであり、本介入に必要な医療コストが医療経済に与える影響は少ないと考える。

(10) 本介入の実行可能性

ほとんどの病院で採用されていると思われる、実行可

Table 7-9-1 エビデンス総体評価

アウトカム	エビデンス総体	リスク人数(アウトカム率)										効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント		
		研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直線性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群母	対照群分子	(%)							介入群母	介入群分子
28日死亡率	RCT/11	-1	0	0	0	0		886	450	50.8	832	376	45.2	RR	0.89	0.81-0.98	中(B)	9	NE vs DOP
ショック離脱期間																		7	選択したSRに記載がなく評価不能。
ICU滞在期間	RCT/6	-2	0	-1	-1	0		804			782			Mean Difference	1.01	-0.65-2.66	弱(C)	5	NE vs other
合併症発症率	RCT/3	-2	0	-1	0	0		186	16	8.6	170	5	2.9	RR	0.34	0.14-0.84	弱(C)	7	NE vs DOP

能性に懸念はない。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

死亡率の改善という点で、立場の違いによる評価の差異はないと考える。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「初期輸液に反応しない敗血症性ショック患者に対して、第一選択薬としてノルアドレナリンを投与することを強く推奨する」という推奨文が提案され、委員19名の全会一致により、可決された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症性ショックに対するノルアドレナリンの投与はSSCG2012<sup>5)</sup>では第一選択薬として推奨されている(Grade 1B)。

日本版敗血症診療ガイドライン(第1版)<sup>6)</sup>では、「敗血症初期の末梢が温暖な warm shock では、血管作動薬としてノルアドレナリン(0.05 μg/kg/min～)を第1選択とする(1A)」とされている。

文 献

- 1) van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, et al. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 1996;97:713-9.
- 2) Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006;34:589-97.
- 3) Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139-43.
- 4) De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779-89.
- 5) 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;41:580-637.
- 6) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.
- 7) Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0129305.
- 8) Oba Y, Lone NA. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2014;29:706-10.
- 9) Zhou F, Mao Z, Zeng X, et al. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1047-59.
- 10) Zhou FH, Song Q. Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil Med Res* 2014;1:6.
- 11) De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit*

Care Med 2012;40:725-30.

- 12) Xu B, Peter O. Dopamine versus noradrenaline in septic shock. *Australas Med J* 2011;4:571-4.

**CQ7-10：ノルアドレナリンの昇圧効果が十分でない場合，敗血症性ショックに対して，アドレナリンを使用するか？**

意見：十分な輸液とノルアドレナリン投与を行っても循環動態の維持が困難な敗血症性ショックには，アドレナリンを使用することを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

これまで，敗血症診療に関する国際ガイドラインにおいては，ノルアドレナリンあるいはドパミンにより十分な改善の認められない敗血症性ショックに対して，アドレナリンの投与が推奨されてきた<sup>1)~3)</sup>。輸液負荷と低用量ノルアドレナリン（5 μg/min 未満）のみでは十分な昇圧を得ることのできない敗血症性ショック患者を対象とした VASST study においても，その 50%以上は 15 μg/min を超えるノルアドレナリンの投与を要し，これらの多くの症例で他の昇圧薬を必要とすることが報告されている<sup>4)</sup>。

ノルアドレナリンにより十分な血圧の上昇が認められない敗血症性ショック患者では，SIMD 合併の可能性が考えられ，アドレナリンによる心収縮改善と循環動態改善の可能性があること，また徐脈を伴う症例に対しては心拍数増加も期待できることから，ノルアドレナリン投与により十分な循環動態の改善を認められない敗血症性ショックにおけるアドレナリンの投与を評価することとした。

**(2) PICO**

- P (患者)：敗血症性ショックの患者
- I (介入)：昇圧薬としてアドレナリンを使用する
- C (対照)：アドレナリンを使用しない
- O (アウトカム)：28 日死亡率，合併症発症率，ショック離脱期間，ICU 滞在期間

**(3) エビデンスの要約**

ノルアドレナリンにより十分な昇圧効果が認められない敗血症性ショックに対するアドレナリンに関して，文献検索を行った。365 編が選択され，一次抽出により 8 編が抽出された。しかし，本 CQ の PICO に一致する RCT は存在しなかった。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質  
評価対象となるエビデンスなし。

**(5) 益のまとめ**

第一選択の昇圧薬としてのアドレナリンは，ノルアドレナリンなどとの比較により有意な死亡率改善を示すことはできていない；ノルアドレナリン対アドレナリン<sup>14)</sup>，ノルアドレナリン+ドブタミン対アドレナリン<sup>8), 12), 13)</sup>。メタアナリシスにおいても同様である<sup>15), 16)</sup>。さらに，ノルアドレナリンにより十分な改善が認められない敗血症性ショックを対象として，アドレナリンの投与効果を検証した RCT は存在しない。

しかし，敗血症性ショックでは SIMD を 20~40% の患者に合併し，重症化との関連が示されている<sup>17)~21)</sup>。このような SIMD 合併例におけるアドレナリン投与は，心機能改善を得られることが示唆されている<sup>22)</sup>。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

アドレナリン投与による頻脈や組織灌流低下<sup>5)~8)</sup>，β<sub>2</sub> アドレナリン受容体刺激による乳酸アシドーシス<sup>9), 10)</sup>などの副作用があるものの，アドレナリン投与により転帰を悪化させることは示されていない<sup>8), 11)~14)</sup>。

**(7) 害（負担）のまとめ**

本 CQ の介入は，静脈投与により行う薬物療法のみであり，介入そのものに対する身体的負担はほとんどない。

**(8) 利益と害のバランスについて**

おそらく益が害を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

アドレナリンにかかる薬価は 92 円/1 mg であり，医療経済への影響は少ないと考える。

**(10) 本介入の実行可能性**

現時点ではほぼすべての病院で採用，使用されている薬剤であり，実行可能性に関しては問題ないと考ええる。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

死亡率の改善という点で，立場の違いによる評価の差異はないと考える。

**(12) 推奨決定工程**

本 CQ の PICO に合致する RCT は存在しなかったため，エキスパートコンセンサスを作ることになった。委員会での投票では 19 名全員が「患者の状態に応じて対処は異なる」に投票しており，反対意見は存在しなかった。

## (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>2)</sup>では、「適切な血圧を維持するため追加薬剤が必要な場合は、(ノルアドレナリンに追加, または潜在的代替薬として) アドレナリンを用いてもよい (Grade 2B)」との記載がある。

日本版敗血症診療ガイドライン<sup>23)</sup>: 推奨なし。

## 文 献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 2) 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;41:580-637.
- 3) Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
- 4) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
- 5) Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP, et al. Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1649-54.
- 6) Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:399-404.
- 7) De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-67.
- 8) Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282-7.
- 9) Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996;348:219-23.
- 10) Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997;25:1693-9.
- 11) Levy B, Perez P, Perny J, et al. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 2011;39:450-5.
- 12) Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007;370:676-84.
- 13) Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:381-8.
- 14) Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:2226-34.
- 15) Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0129305.
- 16) Zhou F, Mao Z, Zeng X, et al. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1047-59.
- 17) Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011;1:6.
- 18) Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, et al. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 1990;18:1055-60.
- 19) Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009;37:441-7.
- 20) Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev* 2011;7:163-83.
- 21) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-90.
- 22) Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al. Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: a preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 1997;23:664-70.
- 23) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.

**CQ7-11：ノルアドレナリンの昇圧効果が不十分な敗血症性ショックに対して、バソプレシンを使用するか？**

意見：十分な輸液とノルアドレナリン投与によっても昇圧効果が不十分な敗血症性ショックに対して、バソプレシンを追加で使用するを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「B」）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症性ショックに対しては、十分な輸液とカテコラミン（ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン、ドブタミン）の使用が蘇生戦略に使用されている。ドブタミンは臓器灌流を保ち平均動脈圧を維持するのに大変効果的であるが、死亡率を増加させる。一方<sup>1)</sup>、ノルアドレナリンは十分な灌流圧のもとでも心拍量、酸素運搬、臓器血流を下げる可能性<sup>2)</sup>が指摘されている。

バソプレシンは、敗血症性ショック患者に投与することで血管の緊張、血圧を保つことができ、これによりカテコラミンの使用量を減らすといわれている<sup>3)~5)</sup>。しかし死亡率、臓器障害、安全性については明確にされていないため本 CQ で検討することは重要であると考えられる。

**(2) PICO**

- P (患者)：ノルアドレナリンを使用している敗血症性ショック患者
- I (介入)：バソプレシンを使用する
- C (対照)：バソプレシンを使用しない

O (アウトカム)：28 日死亡率、合併症発症率、ショック離脱期間、ICU 滞在期間

**(3) エビデンスの要約 (Table 7-11-1)**

ノルアドレナリンにより十分な昇圧効果が認められない敗血症性ショックに対するアドレナリン、およびバソプレシンに関して文献検索を行った。365 編が選択され、一次抽出、二次抽出により 2 編 (Russell<sup>6)</sup>、Morelli<sup>7)</sup>) が抽出された。28 日死亡率、合併症発症率、ショック離脱期間、ICU 滞在期間いずれも 2RCT で報告があった。

死亡率に与える影響はリスク比 0.9 (95%CI 0.76~1.07) であり、合併症発症率に関しては、リスク比 0.73 (95%CI 0.24~2.23)、ICU 滞在期間への影響は -0.95 日 (95%CI -1.73~-0.17) であった。なお、ショック離脱期間に関しては記載がなかった。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質 中 (B)**

本 CQ では、死亡率・合併症発症率・ショック離脱期間・ICU 滞在期間を評価した。主たるアウトカムとした死亡率に関するエビデンスの強さは「中 (B)」であった。また、合併症発症率のエビデンスの強さも「中 (B)」であったが、ショック離脱期間については両 RCT とも記載がなくエビデンスの強さは判定できなかった。ICU 滞在期間は mean difference (MD) -0.95 (95%CI -1.73~-0.17) (P = 0.017) と平均 1 日程度短縮した。結果は median, IQR で示されていたため、メタアナリシスでは mean = median, SD = range/4 に換算して計算した。以上の結果より、ICU 滞在期間について、エビデンスの強さは「弱 (C)」と判定した。主たるアウトカムとした死亡率のエビデンスの強さに従い、アウトカム全般のエビデンスの強さを「中 (B)」とした。

**(5) 益のまとめ**

得られた 2 本の RCT では、いずれも十分な輸液を

**Table 7-11-1 エビデンス総体評価**

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)										効果指標(種類)		信頼区間		エビデンスの強さ		重要性		コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント	
死亡率(28日)	RCT/2	0	0	-1	0	-1		410	164	40	419	152	36.28	RR	0.9	0.76-1.07	中(B)	8		
合併症発症率	RCT/2	0	0	-1	0	-1		397	44	11.08	411	42	10.22	RR	0.73	0.24-2.23	中(B)	6		
ショック離脱期間	RCT/2	0			0	-1													6	記載なし。
ICU滞在期間	RCT/2	0	0	0	0	-1		410			419			MD	-0.95	-1.73, -0.17	弱(C)	5	mean=median, SD=range/4で計算。	

投与しても血圧が維持できず、血管作動薬の投与を要する状態でノルアドレナリンまたはノルアドレナリン+バソプレシンが投与されている。エビデンス総体からは、ノルアドレナリン投与群と比較して、バソプレシン投与群ではICU滞在期間が平均1日短縮しているが、28日死亡率に差を認めなかった。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

合併症発症率では、ノルアドレナリン単独の対照群とノルアドレナリン+バソプレシンを投与した介入群では差を認めなかった。

#### (7) 害（負担）のまとめ

本CQの介入は、静脈投与により行う薬物療法のみであり、介入そのものに対する身体的負担はほとんどない。

#### (8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

バソプレシン（20単位）1アンプルは800円程度の薬価であり、医療コストに大きな影響はない。

#### (10) 本介入の実行可能性

循環動態に与える影響が大きく、ICUなどでシリンジポンプを用いて持続投与のうえ、慎重な観察、モニタリングを要する。ノルアドレナリン単独投与に比べ、バソプレシンを加えることは医療スタッフの負担になり得る。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

循環動態への影響から、医師によっては評価が異なる可能性がある。

#### (12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「十分な輸液とノルアドレナリン投与によっても昇圧効果が不十分な敗血症性ショックに対して、バソプレシンを追加で投与することを弱く推奨する」というエキスパートコンセンサスが提案された。委員19名の全会一致により可決され、エキスパートコンセンサスに対する反対意見はなかった。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>8)</sup>では、「平均動脈圧を上げるもしくは、ノルアドレナリンを減量するためにバソプレシンを0.03単位/minで加えてもよい(UG)」との記載がある。

日本版敗血症診療ガイドライン<sup>9)</sup>：推奨なし

- 2) Bomzon L, Rosendorff C. Renovascular resistance and noradrenaline. *Am J Physiol* 1975;229:1649-53.
- 3) Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-95.
- 4) Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989-1002.
- 5) Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-82.
- 6) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
- 7) Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Critical Care* 2009;13:R130.
- 8) 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;41:580-637.
- 9) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.

## 文 献

- 1) Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.

**CQ7-12 : 敗血症性ショックの心機能不全に対して、ドブタミンを使用するか？**

意見：十分な輸液とノルアドレナリン投与を行っても循環動態の維持が困難であり、心機能が低下している敗血症性ショックにおいては、ドブタミンを使用することを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」）。

コメント：本CQは敗血症によって心機能が低下した状態を想定しており、基礎疾患に心不全や不整脈が存在する場合は、個別の評価、対応が必要である。

また、心機能が低下している敗血症性ショックの患者では循環管理が複雑になるため、集中治療や循環管理に慣れた施設で治療することが望ましい。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し(I)を行う(強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない(強い意見)
0%	94.7%	0%

※“実施しないことを提案する（弱い推奨）”に5.3%の得票があった。

**(1) 背景および本CQの重要度**

敗血症性ショックではSIMDと呼ばれる心機能障害が40%程度の患者に合併し、重症化との関連が示されている<sup>1), 2)</sup>。

SIMDを合併している敗血症性ショックでは、ノルアドレナリンに加えドブタミンを投与することにより心収縮能を改善し、徐脈を伴う症例では、心拍数を増加させることにより循環動態を改善させる可能性がある。これらのことから、敗血症性ショックで心機能低下を伴う場合は、ドブタミンの投与が行われてきたが、その効果に対しては、まだ議論も多い。本ガイドラインでは、心機能低下を伴う敗血症性ショックに対するドブタミン投与の効果を検証するため、対象を心機能低下を伴う敗血症性ショック患者に限定し、その臨床的効果を評価することとした。

**(2) PICO**

- P (患者) : 心機能低下を伴う敗血症性ショック患者
- I (介入) : ドブタミン投与を行う
- C (対照) : ドブタミン投与を行わない
- O (アウトカム) : 28日死亡率, 合併症発症率, ショック離脱期間, ICU滞在期間

**(3) エビデンスの要約 (Table 7-12-1)**

採用された論文：

- ・ Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Lancet

2007;370:676-84.<sup>3)</sup>

- ・ Mahmoud KM, Ammar AS. Indian J Crit Care Med 2012;16:75-80.<sup>4)</sup>

**エビデンスの要約：**

PubMedを用いて、検索式 (sepsis AND dobutamine AND randomized) で検索を行い、99文献を抽出した。一次選別、二次選別を経て、PICOに合致する2本のRCT<sup>3), 4)</sup>を最終解析対象とした。2本のRCTの中で、Annaneら<sup>3)</sup>の報告では、アドレナリン投与を対照群、ドブタミン+ノルアドレナリン投与を介入群として比較検討している。また、Mahmoudら<sup>4)</sup>の報告では、アドレナリン+ノルアドレナリン投与を対照群、ドブタミン+ノルアドレナリン投与を介入群として比較検討している。いずれも、十分な輸液とノルアドレナリンの投与を行っても血圧が維持できない敗血症性ショック、かつ心機能は正常または低下している症例を対象としており、対照群にはアドレナリンが投与されている。28日死亡率に対するリスク比は0.88 (95%CI 0.69~1.13)であり、不精確性について1段階のダウングレードを行い、アドレナリンとの比較であることから、非直接性に2段階のダウングレードを行った。以上の結果より、28日死亡率について、エビデンスの強さ「弱 (C)」と判定した。合併症発症率に対するリスク比は0.87 (95%CI 0.62~1.22)であり、不精確性について1段階のダウングレードを行い、アドレナリンとの比較であることから、非直接性に2段階のダウングレードを行った。以上の結果より、合併症発症率について、エビデンスの強さは「弱 (C)」と判定した。ショック離脱期間については、Mahmoud<sup>4)</sup>の報告のみであり、MDは-1.00 (95%CI -1.89~-0.11)であった。アドレナリンとの比較であることから、非直接性に2段階のダウングレードを行った。結果はmedian, IQRで示されていたため、メタアナリシスではmean = median, SD = range/4に換算して計算した。以上の結果より、ショック離脱期間について、エビデンスの強さは「非常に弱 (D)」と判定した。ICU滞在期間は、MD 1.00 (95%CI 0.33~1.67)であり、不精確性について1段階のダウングレードを行った。アドレナリンとの比較であることから、非直接性に2段階のダウングレードを行った。結果はmedian, IQRで示されていたため、メタアナリシスではmean = median, SD = range/4に換算して計算した。以上の結果より、ICU滞在期間について、エビデンスの強さは「弱 (C)」と判定した。

- (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質 弱 (C)

Table 7-12-1 エビデンス総体評価

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
28日死亡率	RCT/2	0	0	-1	-2	-1		191	80	41.9	199	73	36.7	RR	0.88	0.69-1.13	弱(C)	8	
合併症発症率	RCT/2	0	0	-1	-2	-1		191	53	27.7	199	48	24.1	RR	0.87	0.62-1.22	弱(C)	6	
								リスク人数(アウトカム率)											
								対照群母	Mean	SD	介入群母	Mean	SD	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
ショック離脱期間	RCT/2	0			-2	-1		30	5	1.75	30	4	1.75	MD	-1.00	-1.89,-0.11	非常に弱(D)	6	mean=median, SD=range/4で計算。
ICU滞在期間	RCT/2	0	0	-1	-2	-1		191			199			MD	1.00	0.33, 1.67	弱(C)	4	mean=median, SD=range/4で計算。

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：アウトカムの重要性は28日死亡率8点、合併症発症率とショック離脱期間6点、ICU滞在期間4点と評価しており、以上より、本CQにおけるエビデンスの強さは「弱(C)」と判定した。

(5) 益のまとめ

ドブタミン、アドレナリンとも非投与のデータはなく、本CQについて、推奨を提示するための十分なエビデンスはないと判断した。

今回行ったシステマティックレビューでは、MD -1.00 (95%CI -1.89~-0.11) (Mahmoud<sup>4)</sup>の報告のみ)、ICU滞在期間はMD 1.00 (95%CI 0.33~1.67)といずれも差を認めていない。アドレナリンに対するドブタミンの優位性は認められないが、両群とも28日死亡率は約40%に留まっていた(対照群41.9%、介入群36.7%、 $P = 0.31$ )。通常の初期蘇生(十分な輸液とノルアドレナリン投与)を行っても循環動態の維持が困難であり、心機能が正常または低下している敗血症性ショックにおいては、その死亡率が極めて高いことを鑑みると、通常の初期蘇生に加えてドブタミンを投与することは、投与しない場合に比べて益があると考えられる。

(6) 害(副作用)のまとめ

ドブタミン、アドレナリンとも非投与のデータはなく、推奨を提示するための十分なエビデンスはないと判断した。

今回行ったシステマティックレビューでは、不整脈などの合併症発症率に対するリスク比は0.87 (95%CI 0.62~1.22)であり、アドレナリン投与と比較して差は認めなかった。

(7) 害(負担)のまとめ

本CQの介入は、静脈投与により行う薬物療法のみなので、介入そのものに対する身体的負担はほとんどない。

(8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

ドブタミンにかかる薬価は300円/100mgであり、医療経済への影響は少ないと考える。

(10) 本介入の実行可能性

現時点では多くの病院で採用、使用されている薬剤であり、実行可能性に関しては問題ないと考える。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

死亡率の改善という点で、立場の違いによる評価の差異はないと考える。

(12) 推奨決定工程

本CQのシステマティックレビューでは、敗血症性ショックによって心機能が低下している症例を対象にドブタミンを投与したRCTを検索した。その結果、通常の初期蘇生(十分な輸液とノルアドレナリン投与)を行っても循環動態が維持できず、心機能は正常または低下した状態で、ドブタミンまたはアドレナリンの追加投与を行っている2本のRCTが抽出された。対照群にはアドレナリンが投与されており、本CQが想定したドブタミンの効果に直接答えるRCTではないため、これらをもとに推奨を示すのは困難と判断して、エキスパートコンセンサスを提示することとした。

今回のシステマティックレビューでは、対照群(アドレナリン投与)と介入群(ドブタミン投与)の益と

害のバランスは同等であり、アドレナリンに対するドブタミンの優位性は認められないが、両群とも28日死亡率は約40%に留まった（対照群41.9%，介入群36.7%， $P = 0.31$ ）。この結果より、通常の初期蘇生（十分な輸液とノルアドレナリン投与）を行っても循環動態の維持が困難であり、心機能が正常または低下している敗血症性ショックにおいては、その死亡率が極めて高いことが予想されるため、通常の初期蘇生に加えてドブタミンを投与することを提案する。

なお、本CQは敗血症によって心機能が低下した状態を想定しており、基礎疾患に心不全や不整脈が存在する場合は、個別の評価、対応が必要である。

### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症性ショックに対するドブタミンの投与はSSCG2012<sup>5)</sup>では、(a)心機能が低下している場合、(b)十分な血管内容量にもかかわらず低灌流所見が続く場合に20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までのドブタミンを投与することが勧められている（Grade 1C）。

日本版敗血症診療ガイドライン（第1版）<sup>6)</sup>では、ドブタミンに関する推奨は示されていない。解説の中で、「敗血症性ショックで心機能が低下している場合は、ドブタミンでは心機能の改善を得られ難く、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬やカルシウム感受性増強薬の併用を考慮するとよい」と記載されている。

いずれも推奨を示すためのエビデンスが乏しく、解釈には注意を要する。

## 文 献

- 1) Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009;37:441-7.
- 2) Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev* 2011;7:163-83.
- 3) Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007;370:676-84.
- 4) Mahmoud KM, Ammar AS. Norepinephrine supplemented with dobutamine or epinephrine for the cardiovascular support of patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2012;16:75-80.
- 5) 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;41:580-637.
- 6) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.

## CQ8：敗血症性ショックに対するステロイド療法

生体内に存在する生理的ステロイドであるコルチゾールは「ストレスホルモン」といわれるように、生体に侵襲が加わった際に分泌され、生体の恒常性維持に重要な役割を担う。アジソン病や急性副腎不全のようなコルチゾール分泌不全ではショックに陥ることから、ステロイドはショックの補助治療として用いられてきた。

敗血症性ショック患者ではコルチゾールの分泌不全(相対的副腎不全)に加え、糖質コルチコイド受容体の減少や組織反応性の低下により、糖質コルチコイド活性が低下する「重症関連コルチコステロイド障害(critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI)」を生じる<sup>1)</sup>。「相対的副腎不全」という概念を用いると、ステロイド投与は病態生理に即した選択肢となり SSCG2004 に採用された<sup>2)</sup>。しかしその後、迅速 ACTH (adrenocorticotrophic hormone) 負荷試験による総コルチゾール濃度測定では、実際に生体内で活性を示すフリーコルチゾール濃度を正確に評価できないため、ステロイドが有効な症例を選別できないことから、SSCG2008 では迅速 ACTH 負荷試験は「推奨されない」(class 2B) となった<sup>3)</sup>。敗血症の重症度別の低用量ステロイド投与の効果を検討した研究では、ショックを伴う重症患者でのみ有効であった<sup>4), 5)</sup>。また Keh らは、ショックを伴わない重症敗血症患者に対してステロイドを投与しても、ショック発生率や死亡率を減少させなかったとの RCT (HYPRESS RCT) を 2016 年に報告した<sup>6)</sup>。これらの結果よりショックを伴わない、または初期輸液と循環作動薬によりショックから回復した敗血症患者の治療にステロイドを投与すべきではなく、初期輸液蘇生に不応性で高用量のカテコラミンを投与しても、ショック状態(収縮期血圧 90 mmHg 以下)が 1 時間以上続くような成人の敗血症性ショック患者が少量ステロイド療法の対象となっている。

ステロイドの投与は、補充療法としての効果以外にも、NF- $\kappa$ B の活性化抑制などによる炎症性サイトカインの産生抑制やカテコラミン受容体の機能回復などの効果もあることが示されている。

敗血症性ショックに対するステロイド投与は 1940 年代から行われ、ショック治療の救世主として脚光を浴びる時代もあったが、1987 年 Bone らは、RCT で「薬理学的用量」といわれる高用量ステロイド [methylprednisolone (MPSL) 30 mg/kg  $\times$  4 /day] の効果を検討

したが、死亡率は低下せず、合併症である消化管出血や高血糖が増加した<sup>7), 8)</sup>。2000 年以降のステロイド投与量は「ストレス量」といわれる低用量ステロイド [hydrocortisone (HC) 200~300 mg/day] の投与が主流となってきた。ショック離脱率の改善やショック期間の短縮はみられるものの、死亡率低下に関しては賛否両論が報告されている。2004 年のメタアナリシス (フランス試験)<sup>4)</sup> では、ショック離脱率の改善、昇圧薬投与期間の短縮に加え、28 日死亡率も有意に低下したが、感染症や消化管出血、高血糖などの合併症は増加せず、低用量ステロイドの有効性が報告された。しかし 2008 年に報告された RCT である CORTICUS study (n = 499) では<sup>5)</sup>、28 日死亡率は改善せず、しかも合併症である感染症や高血糖、高 Na 血症の発生が有意に増加した。CORTICUS study では患者の重症度が低く、ステロイド投与開始までの時間が長かった。

このようにショックに対するステロイド治療は古くから行われてきたが、敗血症の定義や敗血症の標準的治療の有無、使用するステロイドの種類/投与量も様々で、評価法が一定していない時代の研究もある。1992 年に敗血症/重症敗血症/敗血症性ショックの定義が確立したこと、敗血症に対するステロイド投与量は 2000 年を境に高用量から低用量へと大きく変わったこと、SSCG2004 によって敗血症に対する標準的治療が開始されたことから、今回の CQ では、2004 年以降の敗血症性ショックに対する低用量ステロイド治療の RCT を対象に検討することとした。CQ の 1 番目として、「(初期輸液に反応せず高用量の循環作動薬を投与しても収縮期血圧 90 mmHg 以下が 1 時間以上続くような)成人の敗血症性ショック患者に低用量ステロイド (HC) を投与するか?」を検討した<sup>9), 10)</sup>。続いて、実践に即した CQ として、「ステロイドの投与時期は早期投与か晚期投与か?」「ステロイドの至適投与量、投与期間は?」「使用するステロイドはハイドロコルチゾン投与するか?」の 3 つを取り上げ検討した。

現在、オーストラリア・ニュージーランド (ANZICS) やヨーロッパを中心に敗血症性ショック 3,800 例に対して低用量ステロイド投与 [ハイドロコルチゾン (HC) 200 mg/day 持続静脈内投与  $\times$  7 日間] の 90 日後死亡率を評価する最大規模の二重盲検法による RCT が行われており (ADJunctive coRticosteroid treatment in Critically ill Patients With Septic Shock (ADRENAL))<sup>11)</sup>、その結果が注目されている。

文 献

- 1) Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008;36:1937-49.
- 2) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858-73.
- 3) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
- 4) Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2004;329:480.
- 5) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358:111-24.
- 6) Keh D, Trips E, Marx G, et al; SepNet-Critical Care Trials Group. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:1775-85.
- 7) Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 1987;317:653-8.
- 8) Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N Engl J Med 1987;317:659-65.
- 9) Wang C, Sun J, Zheng J, et al. Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Anesth Analg 2014;118:346-57.
- 10) Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial. Crit Care Med 2014;42:1325-33.
- 11) Venkatesh B, Myburgh J, Finfer S, et al. The ADRENAL study protocol: adjunctive corticosteroid treatment in critically ill patients with septic shock. Crit Care Resusc 2013;15:83-8.

**CQ8-1：初期輸液と循環作動薬に反応しない成人の敗血症性ショック患者に低用量ステロイド（ハイドロコルチゾン；HC）を投与するか？**

**推奨：**敗血症性ショック患者が初期輸液と循環作動薬によりショックから回復した場合は、ステロイドを投与すべきでない。初期輸液と循環作動薬に反応しない成人の敗血症性ショック患者に対して、ショックの離脱を目的として低用量ステロイド（HC）を投与することを弱く推奨する（2B）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを提案する (弱い推奨)	実施することを提案する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	5.3%	94.7%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症性ショック患者では相対的副腎機能低下がショック形成に関与している。補充目的のステロイド投与は急性副腎不全の改善、炎症性サイトカインの産生抑制、昇圧薬への反応性改善などの作用により、ショック離脱率の改善、ショック期間の短縮、死亡率の低下が期待されている。しかし、ステロイド投与は、免疫機能を抑制し、感染症や消化管出血、高血糖などの合併症を増加させる可能性がある。

本 CQ では、成人の敗血症性ショック患者に対して低用量ステロイドを投与すべきかについて、28 日死亡率の低下、7 日ショック離脱率の増加という益と、合併症（感染症 / 消化管出血 / 高血糖）の増加という害について検討する極めて重要度の高いものと考えられる。なお、SSCG2012<sup>1)</sup> の CQ で取り上げられている「ショックを伴わない、または初期輸液と循環作動薬により敗血症性ショックから回復した敗血症患者に対するステロイド投与」、ならびに SSCG2012 と日本版敗血症診療ガイドライン<sup>2)</sup> の CQ で取り上げられている「ステロイド投与の基準として迅速 ACTH 負荷試験を行うか否か」については解説文の中で述べた。

**(2) PICO**

- P (患者)：初期輸液と循環作動薬に反応しない成人の敗血症性ショック患者
- I (介入)：低用量ハイドロコルチゾン
- C (対照)：非投与
- O (アウトカム)：28 日死亡率 / 7 日ショック離脱率 / 合併症（感染症 / 消化管出血 / 高血糖）

**(3) エビデンスの要約 (Table 8-1-1)**

本推奨に使用した論文の提示：

本 CQ では、Dellinger RP 2013<sup>1)</sup>、日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会 2013<sup>2)</sup>、Bollaert PE 1998<sup>3)</sup>、Briegel J 1999<sup>4)</sup>、Chawla K 1999<sup>5)</sup>、Annane D 2002<sup>6)</sup>、Oppert M 2005<sup>7)</sup>、Mussack T 2005<sup>8)</sup>、Sprung CL 2008<sup>9)</sup>、Arabi YM 2010<sup>10)</sup>、Wang C 2014<sup>11)</sup> Gordon AC 2014<sup>12)</sup> の 12 論文を推奨決定に使用した。

エビデンス要約のまとめ：

本 CQ に対して、1992 年に「感染症を伴う SIRS = 敗血症」と定義され、さらに SSCG2004 により標準的治療が開始された 2004 年以降の文献を敗血症性ショック、低用量ステロイドを Key Words に文献検索式によりシステマティックレビューしたところ 8 つの RCT が抽出された (Bollaert<sup>3)</sup>、Briegel<sup>4)</sup>、Chawla<sup>5)</sup>、Annane<sup>6)</sup>、Oppert<sup>7)</sup>、Mussack<sup>8)</sup>、Sprung<sup>9)</sup>、Arabi<sup>10)</sup>)。Wang<sup>11)</sup> のメタアナリシス論文はこの 8 論文を検討したもので、システマティックレビューの質の評価を示す AMSTER で 10 項目を満たしていたため、システマティックレビューとして採用した。その後、調査期間を 2015 年 12 月末日まで延長し再検索した結果、新たに Gordon<sup>12)</sup> の 1 論文が選択されたため、追加し再度メタアナリシスを行った。

28 日死亡率、7 日ショック離脱率は各々 9 つ、6 つの RCT が存在し、合併症である感染症、消化管出血、高血糖に関しては各々 6 つ、6 つ、3 つの RCT で報告があった。28 日死亡率、7 日ショック離脱率、合併症のいずれにおいてもバイアスリスク、非一貫性、非直接性に問題はなかったが、合併症 (感染症、消化管出血) の不精確さは治療効果の信頼区間が広くグレードを 1 段階下げた。低用量ステロイド投与が 28 日死亡率を低下させるリスク比 (RR) は 0.96 (95%CI 0.81~1.13) で、7 日ショック離脱率を増加させる RR は 1.32 (95%CI 1.19~1.46) であった。感染症、消化管出血、

高血糖の発生率増加に関して、各々 RR は 1.09 (95%CI 0.88~1.35)、1.35 (95%CI 0.85~2.13)、1.15 (95%CI 1.07~1.25) であり、高血糖のみ有意に増加した。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

28 日死亡率の低下と 7 日ショック離脱率の増加が、本 CQ における益として 1 番目、2 番目に重要と考えられるアウトカムであり、害として合併症 (感染症、消化管出血、高血糖) の増加が次に重要と考えられるアウトカムである。28 日死亡率と 7 日ショック離脱率、合併症として高血糖のエビデンスの強さを強 (A) と評価した。合併症として感染症、消化管出血に不精確性がみられたため、エビデンスの強さを中 (B) と評価した。アウトカム全般のエビデンスの強さを中 (B) と評価した。

(5) 益のまとめ

低用量ステロイドによる 28 日死亡率の低下が最も期待される益である。介入群の 28 日死亡率 [RR 0.96 (95%CI 0.81~1.13)] は、1,000 人あたり 17 人が減少し (82 人の救命~56 人の死亡)、2 番目に重要と考えられる益である 7 日ショック離脱率 [RR 1.32 (95%CI 1.19~1.46)] は 137 人も増加した (81~198 人の増加)。

(6) 害 (副作用) のまとめ

低用量ステロイドによる合併症発生率の増加が本介入の害であるが、介入群の感染症発生率 [RR 1.09 (95%CI 0.88~1.35)] は 1,000 人あたり 23 人の増加 (31 人の減少~93 人の増加)、消化管出血発生率 [RR 1.35 (95%CI 0.85~2.13)] は 21 人の増加 (9 人の低下~68 人の増加)、高血糖発生率 [RR 1.15 (95%CI 1.07~1.25)] は 103 人が増加した (62~172 人の増加)。

(7) 害 (負担) のまとめ

低用量ステロイド (HC) は 1 日 3 回の間欠的静脈

Table 8-1-1 エビデンス総体評価

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイアスなど)	上昇要因 (観察研究)	リスク人数 (アウトカム率)						効果指標 (種類)	効果指標 (統合値)	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント (非一貫性)
								対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
28日死亡率	RCT /9	0	0	0	0	0		560	244	43.6	572	238	41.6	RR	0.96	0.81-1.13	強(A)	9	軽度の異質性(I2=23%)
7日ショック離脱率	RCT /8	0	0	0	0	0		548	253	43	560	351	62.7	RR	1.32	1.19-1.46	強(A)	7	軽度の異質性(I2=0%)
合併症(感染症)の発生率	RCT /6	0	0	-1	0	0		477	127	26.6	488	143	29.3	RR	1.09	0.88-1.35	中(B)	5	軽度の異質性(I2=8%)
合併症(消化管出血)の発生率	RCT /7	0	0	-1	0	0		507	30	6	519	42	8	RR	1.35	0.85-2.13	中(B)	5	軽度の異質性(I2=0%)
合併症(高血糖)の発生率	RCT /3	0	0	0	0	0		400	275	68.8	406	319	78.8	RR	1.15	1.07-1.25	強(A)	5	軽度の異質性(I2=0%)

合併症 (感染、消化管出血) の不精確さ：治療効果の信頼区間が広くグレードを 1 段階下げた。

内投与，または持続静脈内投与で行う薬物療法であるので，介入群における考慮すべき医師，看護師などの身体的な負担はほとんどない。

#### (8) 利益と害のバランスについて

アウトカムとして益と害のバランスを考慮する際に，合併症の増加はみられるものの，重大なアウトカムである 28 日死亡率の低下，7 日ショック離脱率の増加を重視し「おそらく益が害を上回る」と判断した。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

HC の薬価（ソルコーテフ®100 mg：336 円，サクシゾン®100 mg：307 円）を低用量，長期間使用しても（100 mg × 3 /day，5 日間），5,000 円程度である。合併症である高血糖の治療薬であるインスリンの薬価も 350 円/100 単位であり，本介入に伴う必要な医療コストが医療経済に与える影響は少ない。

#### (10) 本介入の実行可能性

本介入を行うには薬剤と血糖の測定が必要であるが，多くの病院で採用されているため実行可能性は十分高い。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

本介入に関して患者や家族で価値観や好みにばらつきが存在しないと考えられ，上記 4 者間での「本介入に関する評価は異ならない」と思われる。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して，担当班から「成人の敗血症性ショックに対して，低用量のヒドロコルチゾン投与することを弱く推奨する」という推奨文が提案された。委員 19 名中 18 名の同意により可決された。投与を支持するとして 2 名の委員からステロイド投与の目的を明確にすべきとの意見があり，「低用量のヒドロコルチゾン」の前に「ショックの（早期）離脱を目的として」の一文を追加することになった。反対した 1 名の委員からは「ショックからの離脱を速やかにするためという理由でのステロイド投与の提案（推奨）には反対だが，ショックの早期回復を目的に使用する場合，高血糖などの合併症の危険性も考慮することが必要」との意見であり，本内容は解説文に付記しているため推奨文の変更を行わなかった。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症性ショックに対して，ステロイド投与について記載した診療ガイドラインとして，SSCG2012（2012 年）<sup>1)</sup>，日本版敗血症診療ガイドライン（2013 年）<sup>2)</sup>が存在する。

SSCG2012：血行動態が安定しない成人の敗血症性ショック患者では，ヒドロコルチゾン 200 mg/day

の静脈内投与を推奨する（Grade 2C）。

日本版敗血症診療ガイドライン：初期輸液と循環作動薬に反応しない成人敗血症性ショック患者に対し，ショックからの早期離脱目的に投与する（2B）。

#### 文 献

- 1) 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;41:580-637.
- 2) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.
- 3) Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
- 4) Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
- 5) Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1999;27:A33.
- 6) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 7) Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2457-64.
- 8) Mussack T, Briegel J, Schelling G, et al. Effect of stress doses of hydrocortisone on S-100B vs. interleukin-8 and polymorphonuclear elastase levels in human septic shock. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:259-68.
- 9) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- 10) Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182:1971-7.
- 11) Wang C, Sun J, Zheng J, et al. Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28-day mortality: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2014;118:346-57.
- 12) Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2014;42:1325-33.

## CQ8-2：ステロイドの投与時期は早期投与か晩期投与か？

意見：成人の敗血症性ショック患者に対してステロイドを投与する場合、ショック発生6時間以内に投与開始することを推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

### 委員会投票結果

すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
94.7%	5.3%	0%

### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性ショックとステロイド投与（早期投与 vs. 晩期投与）について、28日死亡率の低下、7日ショック離脱率の増加という益と、合併症（感染症/消化管出血/高血糖）の増加という害のバランスを十分に考慮した管理が必要である。この点において、低用量ステロイドの投与時期に関する本 CQ を検討することは極めて重要度が高いと考えられる。

### (2) PICO

P（患者）：成人の敗血症性ショック患者

I（介入）：ステロイドの早期投与

C（対照）：ステロイドの晩期投与

O（アウトカム）：28日死亡率/7日ショック離脱率/合併症（感染症/消化管出血/高血糖）

### (3) エビデンスの要約

成人の敗血症性ショック患者に対して、低用量ステロイドの投与時期（早期投与 vs. 晩期投与）により治療効果や副作用が異なるか否かを比較検討した RCT は存在しなかった。ショック発症後8時間以内にステロイドを投与したフランスの RCT<sup>1)</sup>の方が、ショック発症72時間以内に投与した CORTICUS Study<sup>2)</sup>に比べて、ショック離脱率の改善のみならず28日死亡率も低かった。最近、敗血症性ショックに対するステロイドの投与時期に関する2つの観察研究が報告された。2012年 Park らは、敗血症性ショック患者に対するステロイド投与の後向き研究（178例）として時間依存の Cox 回帰モデルを用いて検討したところ、ショック発生6時間以内のステロイド早期投与群は、6時間以降の晩期投与群に比べて、28日死亡率は有意に低下した（51% vs. 32%, RR 0.63, 95%CI 0.42~0.93,  $P = 0.002$ ）<sup>3)</sup>。2014年 Katsenos らの前向き研究（170例）でも循環作動薬投与開始9時間以内の早期投与群では9時間以降の晩期投与群に比べて、循環作動薬を早期に中止でき

（log-rank: 18.248,  $P = 0.000019$ ）、28日死亡率も低下した（52.2% vs. 30.6%, Fisher exact test:  $P = 0.012$ ）<sup>4)</sup>。

以上から、敗血症性ショックに対してステロイドを投与する場合、ショック発生6時間以内の早期ステロイド投与を推奨する。

### ★文献検索式

(sepsis OR severe sepsis OR septic shock) AND (glucocorticoid OR steroid OR hydrocortisone) AND timing AND humans [mh] AND (english OR japanese) AND ((controlled clinical trial OR randomized controlled trial OR systematic OR meta-analysis))

### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICO に合致する RCT は存在しない。

### (5) 益のまとめ

敗血症性ショックに対する早期ステロイド投与は、ショックの遷延化による不可逆的臓器障害が起こる前にショックから早期回復させることによって死亡率の低下が期待される。

### (6) 害（副作用）のまとめ

敗血症性ショックに対するステロイドの投与時期による合併症増加に関する報告はないが、いずれの群においても十分留意する必要がある。

### (7) 害（負担）のまとめ

ステロイドの投与時期（早期投与、晩期投与）により医療従事者の仕事量が増加することはない。

### (8) 利益と害のバランスについて

PICO に合致する RCT は存在せず、利益と害のバランスは不明である。

### (9) 本介入に必要な医療コスト

ステロイドの薬価は、早期投与、晩期投与で差は生じない。

### (10) 本介入の実行可能性

ステロイドは広く使用されている薬剤投与であり、実行利用可能である。

### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、担当班から「敗血症性ショックに対してステロイドを投与する場合、ショック発生6時間以内にステロイドの投与を開始することを弱く推奨する」という推奨文が提案された。委員19名中18名の同意があり可決された。1名の反対委員は「早期投与群と晩期投与群との間で他の治療法が標準化できているかは不明であることから、患者の状態に応じて対応が異なるとする」との意見であった。本 CQ に対し

て、早期投与群と晩期投与群の2群を直接比較検討した RCT は存在せず、バックグラウンドは調整されていないメタアナリシスと2つの観察研究による結果である。したがって、今回は、エキスパートコンセンサスとして提案した。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

敗血症性ショックに対するステロイドの投与時期に関して記載した診療ガイドラインとして、日本版敗血症診療ガイドライン (2013 年)<sup>5)</sup> が存在する。

日本版敗血症診療ガイドライン：初期輸液と循環作動薬に反応しない成人敗血症性ショック患者に対し、ショック発症早期に投与する (2C)。

**文 献**

- 1) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-71.
- 2) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358:111-24.
- 3) Park HY, Suh GY, Song JU, et al. Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock: a retrospective observational study. Crit Care 2012;16:R3.
- 4) Katsenos CS, Antonopoulou AN, Apostolidou EN, et al. Early administration of hydrocortisone replacement after the advent of septic shock: impact on survival and immune response. Crit Care Med 2014;42:1651-7.
- 5) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013;20:124-73.

**CQ8-3 : ステロイドの至適投与量, 投与期間は?**

**意見:** 敗血症性ショック患者に対してステロイドを投与する場合, HC 300 mg/day 相当量以下の量で, ショック離脱を目安に (最長7日間程度) 投与することを推奨する (エキスパートコンセンサス/エビデンスなし)。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
94.7%	5.3%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

成人の敗血症性ショック患者に対して低用量ステロイドの投与量と投与期間について, 28 日死亡率の低下, 7 日ショック離脱率の増加という益と, 合併症 (感染症 / 消化管出血 / 高血糖) の増加という害のバランスを十分に考慮した管理が必要である。この点において, 低用量ステロイドの投与量と投与期間に関する本 CQ を検討することは極めて重要度が高いと考えられる。

**(2) PICO**

P (患者): 成人の敗血症性ショック患者

I (介入): 少量長期投与

C (対照): 大量短期投与

O (アウトカム): 28 日死亡率 / 7 日ショック離脱率 / 合併症 (感染症 / 消化管出血 / 高血糖)

**(3) エビデンスの要約**

成人の敗血症性ショック患者に対して, ステロイドの投与量と投与期間により治療効果や副作用が異なるか否かを比較検討した RCT は存在しなかった。1990 年代まで行われていた高用量ステロイド投与は2つの RCT と1つのメタアナリシスから無効または有害であると結論づけられた<sup>1), 2)</sup>。2000 年代に入って HC の低用量長期投与が行われ, ショック離脱率 / 離脱時間の改善に加え, 死亡率の改善も報告されるようになった。Annane ら<sup>3)</sup>, Sprung ら<sup>4)</sup> の大規模 RCT では HC 200 mg/day, 4 分割の低用量ステロイド投与により, ともにショックから早期離脱できたが, 28 日死亡率は前者で有意な低下, 後者では低下しなかった。Annane ら<sup>5)</sup> は, 17 の RCT を HC 投与量 300 mg/day を境に高用量 / 低用量, 投与期間 5 日間を境に長期 / 短期の計 4 分割で投与方法をメタアナリシスしたところ, 低用量長期投与群でのみショック離脱率の改善と 28 日死亡率の低下をともに認めた。ステロイド群の

投与量/投与期間と予後を検討した最新の Annane らの Cochrane Review によるメタアナリシス<sup>6)</sup>でも、低用量長期投与群 (HC  $\leq$  300 mg/day, 5日間投与) では 28 日死亡率は RR 0.87 (95%CI 0.78~0.97) と有意に改善したが、高用量短期投与群では改善しなかった。

血糖管理上 100 mg 静注後に 10 mg/hr の持続静注を推奨する報告もみられるが<sup>7)</sup>, 半減期が長いステロイドの持続静注の有用性は明らかではない。投与期間は 5 日間と固定したものではなく、漫然と投与を続ける意味はない。ただし、ステロイドを中止する場合は循環動態や免疫機能のリバウンド防止の観点から、突然、断薬するのではなく漸減していく方が安全である。

以上から、敗血症性ショックに対してステロイドを投与する場合、HC 300 mg/day 相当量以下の量で、ショック離脱を目安に (最長 7 日間程度) 投与することを推奨する。

#### ★文献検索式

- ① (shock [MH] OR septic [all fields] OR septic [MH] OR septic [all fields]) AND (steroid [MH] OR steroid [all fields] OR steroids [MH] OR steroids [all fields]) AND (dose [MH] OR dose [all fields] OR duration [MH] OR duration [all fields]) AND randomized controlled trial [pt] AND humans [mh] AND (english [la] OR japanese [la]) AND abstract [tw]
- ② (“shock, septic” [MeSH Terms] OR (“shock” [All Fields] AND “septic” [All Fields]) OR “septic shock” [All Fields] OR (“septic” [All Fields] AND “shock” [All Fields])) AND (“steroids” [MeSH Terms] OR “steroids” [All Fields] OR “steroid” [All Fields]) AND (“randomized controlled trial” [Publication Type] OR “randomized controlled trials as topic” [MeSH Terms] OR “randomized controlled trial” [All Fields] OR “randomised controlled trial” [All Fields])
- ③ RCT (“septic shock” [All Fields] AND (((“steroids” [MeSH Terms] OR “steroids” [All Fields] OR “steroid” [All Fields]) OR (“adrenal cortex hormones” [Pharmacological Action] OR “adrenal cortex hormones” [MeSH Terms] OR (“adrenal” [All Fields] AND “cortex” [All Fields] AND “hormones” [All Fields]) OR “adrenal cortex hormones” [All Fields] OR “corticosteroid” [All Fields])) OR (“hydrocortisone” [MeSH Terms] OR “hydrocortisone” [All Fields]) OR (“glucocorticoids” [Pharmacological Action] OR “glucocorticoids” [MeSH Terms] OR “glucocorticoids” [All Fields] OR “glucocorticoid” [All Fields])) OR (“prednisolone” [MeSH Terms] OR

“prednisolone” [All Fields])) AND (dose [All Fields] OR duration [All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial [ptyp] AND “humans” [MeSH Terms] AND (Japanese [lang] OR English [lang]))

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質  
PICO に合致する RCT は存在しない。

(5) 益のまとめ

低用量ステロイドをショック離脱期まで投与する低用量長期ステロイドは、ショック離脱率の増加、死亡率の低下が期待される。

(6) 害 (副作用) のまとめ

高用量短期ステロイド投与は、非投与群に比して高血糖や消化管出血の増加によって予後の悪化を来した。低用量長期ステロイド全体の評価では合併症の増加を認めないが、高血糖や消化管出血、感染症の発生には十分留意する必要がある。

(7) 害 (負担) のまとめ

ステロイドの投与時期、投与期間による医療従事者の仕事量が増加することは考えられない。

(8) 利益と害のバランスについて

PICO に合致する RCT は存在せず、利益と害のバランスは不明である。

(9) 本介入に必要な医療コスト

ステロイドの薬価は、少量長期投与でも大量短期投与でも大差はない。

(10) 本介入の実行可能性

ステロイドは、少量長期投与でも大量短期投与でも利用可能であると考えられる。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

異なる。

(12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、担当班から「成人の敗血症性ショックに対してステロイドを投与する場合、HC を 300 mg/day 以下の量で 5 日間という少量長期ステロイド投与を行うことを推奨する」という推奨文が提案された。投与期間に関して「ショック離脱後速やかに減量、中止すべきで、5 日間と限定する理由はない」ため「5 日間の文言を削除」し、漫然と投与することを避けるため「最長 7 日間程度」という文言を追加した。また CQ8-4 との兼ね合いから、投与するステロイドを HC に限定しないのであれば、HC「相当量」とした方が良いと提案された。委員 19 名中の 18 名の同意により可決された。「患者の状態に応じて対応が異なる」を選択した 1 名の委員からは「全例に 5 日間継続投与することに同意できない。昇圧薬が不要となれば

taper-off を選択できるのではないのか？」との意見があり、「投与期間を固定する必要はなくショックが改善した時点でステロイドを漸減、中止し、漫然と長期間投与しないように最長7日間程度を推奨」することに改定した。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症性ショックに対するステロイド投与について記載した診療ガイドラインとして、SSCG2012<sup>8)</sup>と日本版敗血症診療ガイドライン(2013年)<sup>9)</sup>が存在する。

SSCG2012: 適切な輸液と昇圧薬によって血行動態が安定しない場合、HC 200 mg/day の静脈内投与を推奨する (Grade 2C)。

日本版敗血症診療ガイドライン: HC で 300 mg/day 以下、5 日以上少量・長期投与が推奨される (1A)。HC 換算量で 200 mg/day を 4 分割、または 100 mg ポーラス投与後に 10 mg/hr の持続投与 (240 mg/day) を行う (2B)。

文 献

- 1) Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-8.
- 2) Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987;317:659-65.
- 3) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 4) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- 5) Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009;301:2362-75.
- 6) Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis (Review) . *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library*, 2015, issue 12, Wiley.
- 7) Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
- 8) 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;41:580-637.
- 9) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.

CQ8-4: ハイドロコルチゾン投与するか?

意見: 敗血症性ショック患者に対してステロイドを投与する場合、ハイドロコルチゾン (HC) または代替としてメチルプレドニゾロン (MPSL) を投与することを推奨する (エキスパートコンセンサス/エビデンスなし)。

委員会投票結果

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
100%	0%	0%

(1) 背景および本 CQ の重要度

成人の敗血症性ショック患者に対してステロイドを投与する場合、HC を投与するか? について、他のステロイドと比較して 28 日死亡率の低下、7 日ショック離脱率の増加という益と、合併症 (感染症 / 消化管出血 / 高血糖) の増加という害のバランスを十分に考慮した管理が必要である。この点において、他のステロイドと比較検討することは極めて重要度が高いと考えられる。

(2) PICO

P (患者): 成人の敗血症性ショック患者

I (介入): HC 投与

C (対照): 他のステロイド投与

O (アウトカム): 28 日死亡率 / 7 日ショック離脱率 / 合併症 (感染症 / 消化管出血 / 高血糖)

(3) エビデンスの要約

成人の敗血症性ショック患者に対して、投与するステロイドの種類により治療効果や副作用が異なるか否かを比較検討した RCT は存在しなかった。

ステロイドによるショック離脱率の増加や 28 日死亡率の低下は、糖質コルチコイド作用によって効果が発揮される。生理的なコルチゾールの薬理的形態である HC が大規模な RCT で最も一般的に使用されているが、HC は短時間作用型で糖質コルチコイド作用が強いものの鉱質コルチコイド作用も有する。一方、Meduri らは、ARDS 同様、敗血症性ショックに対しても、中時間作用型で鉱質コルチコイド作用のない MPSL を 1 mg/kg 投与後に 1 mg/kg/day を 14 日間投与している<sup>1)</sup>。MPSL の糖質コルチコイドの力価は HC の 5 倍、半減期は 1.3 倍であるが、実際の MPSL の投与量は HC の約 2 分の 1 量が用いられている<sup>2)</sup>。

HC と MPSL を同力価で比較検討した後向き観察研究<sup>3)</sup>では (HC 21 例: 50 mg × 4 /day, MPSL 19 例: 20

mg × 2/day), 両群間に 28 日死亡率やショック離脱時間, 合併症発生率に差を認めていない。

なお, フルドロコルチゾン併用投与について検討した RCT<sup>4)</sup> では, HC 単独と比較し予後を改善せず, 尿路感染症などの感染症罹患率を有意に増加させたため投与すべきでない。またデキサメサゾン<sup>5)</sup> は力価が高く半減期も長い<sup>5)</sup> ため, 即時かつ遷延性に視床下部-脳下垂体-副腎皮質系を抑制するため投与すべきでない<sup>5)</sup>。

以上から, 敗血症性ショックに対してステロイドを投与する場合, HC または代替として MPSL を投与することを推奨する。

#### ★文献検索式

①(("shock, septic"[MeSH Terms] OR "septic shock"[All Fields]) OR ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields])) AND ("steroids"[MeSH Terms] OR "steroid"[All Fields] OR "methylprednisolone"[All Fields] OR "hydrocortisone"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp]): "humans"[MeSH Terms])と(("shock, septic"[MeSH Terms] OR "septic shock"[All Fields]) OR ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields])) AND ("steroids"[MeSH Terms] OR "steroid"[All Fields] OR "methylprednisolone"[All Fields] OR "hydrocortisone"[All Fields]) AND comparing

②Intensive care /critically ill /infection / sepsis/ septic shock [Mesh/all field]) and (fludrocortisone / methylprednisolone /glucocorticoid /steroid [Mesh/all field]) and (mortality /resuscitation /complication [Mesh/all field])

③(("shock, septic"[MeSH Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "septic"[All Fields]) OR "septic shock"[All Fields] OR ("septic"[All Fields] AND "shock"[All Fields])) OR ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields])) AND ("steroids"[MeSH Terms] OR "steroids"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp]) AND "2010/07/28"[PDat]: "2015/07/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICO に合致する RCT は存在しない。

#### (5) 益のまとめ

敗血症性ショックに対して, HC または代替として MPSL を投与してもよい。

#### (6) 害(副作用)のまとめ

HC または代替として MPSL を投与しても, 両群間

に高血糖や消化管出血, 感染症の発生に有意差はないものの, 両群とも長期予後をかえって悪化させる可能性があることを十分留意する必要がある。

#### (7) 害(負担)のまとめ

投与するステロイドの種類によって, 医療従事者の仕事量が増加することは考えられない。

#### (8) 利益と害のバランスについて

PICO に合致する RCT は存在せず, 利益と害のバランスは不明である。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

ステロイドの注射料金で, 両者のコストの差はほとんどない。

#### (10) 本介入の実行可能性

いずれにしても, 本介入の実行可能性は十分ある。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して, 担当班から「敗血症性ショックに対してステロイドを投与する場合, HC または代替として MPSL を投与することを推奨する」という推奨文が提案され, 委員全員の同意により可決された。ただし, 2 名の委員から「MPSL のエビデンスは限定的で, あえて言及する必要がない」との意見も出されたが, 参加委員の 2 割の施設で MPSL を使用していることから, 変更せずに「代替としての」の前に「または」を追加することになった。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症性ショックに対して HC を投与すべきかどうかについて記載した診療ガイドラインとして, 日本版敗血症診療ガイドライン (2013 年)<sup>6)</sup> がある。

日本版敗血症診療ガイドライン (2013 年) の推奨: ステロイドとして HC を使用する (1A)。代替として MPSL も使用できる (2B)。デキサメサゾン (2B) やフルドロコルチゾンは投与すべきでない (2B)。

#### 文献

- 1) Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954-63.
- 2) Moran JL, Graham PL, Rockliff S, et al. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a Bayesian meta-analytic perspective. *Crit Care* 2010;14:R134.
- 3) Yu TJ, Liu YC, Yu CC, et al. Comparing hydrocortisone and methylprednisolone in patients with septic shock. *Adv Ther* 2009;26:728-35.
- 4) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 5) Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone

reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 1999;27:723-32.

- 6) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013;20:124-73.

## CQ9：輸血療法

本邦の敗血症診療において、血液製剤は、血液成分製剤（赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿、血小板濃厚液）と血漿分画製剤（アルブミン製剤、免疫グロブリン製剤、アンチトロンビン製剤）が用いられている。これらの血液製剤の中で、血液成分製剤と血漿分画製剤のアルブミン製剤については、献血による限られた医療資源という観点と、ヒトの血液を投与することによる副作用という観点から、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」（平成28年一部改正版）<sup>1)</sup>において投与基準が定められ、それに基づいた投与を行うことが保険診療上も勧められている。しかし、この「血液製剤の使用指針」が敗血症診療においても妥当な指針であるかどうかの検証は行われておらず、敗血症における凝固障害や低アルブミン血症に対し、積極的に血液製剤を投与するという考えもある。このような背景を踏まえ、本項では敗血症診療における適切な血液製剤の使用について検討し、現時点での答えを出すべくCQを立案した。

日本版敗血症診療ガイドライン（初版）<sup>2)</sup>において、血液成分製剤は独立した項目ではなく、初期蘇生の項目の中で赤血球輸血が、DICの項目の中で新鮮凍結血漿と濃厚血小板が取り上げられている。また、血漿分画製剤のうち、アルブミン製剤は初期蘇生の項目で、免疫グロブリン製剤は独立した項目として、アンチトロンビン製剤はDICの項目で取り上げられている。今回、血漿分画製剤については、初版と同様に各項目で取り上げて検討することになったが、血液成分製剤については、敗血症におけるエビデンスと厚生労働省の「血液製剤の使用指針」を踏まえたガイドラインを作成するため、独立した「輸血」項目で扱うこととなった。

「輸血」班では、血液成分製剤（赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿、血小板濃厚液）それぞれにCQを立案した。ただし、赤血球輸血については、ショックを離脱し循環動態が安定した状態においてヘモグロビン値7g/dL未満で輸血することが日本版敗血症診療ガイドライン（初版）、SSCG2012<sup>3)</sup>で共通しており、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」とも矛盾しない。一方、敗血症性ショックの初期蘇生では、SSCG2012において、ヘマトクリット30%を目標に赤血球輸血を行うことが、組織への酸素供給を維持するための一手段として記載されており、その是非について議論が生じている。以上より、今回のガイドラインでは、循環動態が安定した状態における赤血球輸血については、

一定のコンセンサスが得られていると判断して取り上げず、敗血症性ショックの初期蘇生における赤血球輸血に注目して「CQ9-1：敗血症性ショックの初期蘇生において赤血球輸血はいつ開始するか？」を立案した。また、新鮮凍結血漿と血小板濃厚液の輸血については、敗血症における凝固因子補充の必要性和、外科処置を要する場合や出血傾向が出現した場合の投与適応について検討が必要と判断して、それぞれ「CQ9-2：敗血症に対して、新鮮凍結血漿の投与を行うか？」「CQ9-3：敗血症に対して、血小板輸血を行うか？」を立案した。

## 文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局血液対策課。「血液製剤の使用指針」（平成28年一部改正）。Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000127995.pdf>
- 2) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会。日本版敗血症診療ガイドライン。日集中医誌 2013;20:124-73.
- 3) 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;41:580-637.

**CQ9-1：敗血症性ショックの初期蘇生において赤血球輸血はいつ開始するか？**

**推奨：**敗血症性ショックの初期蘇生において、赤血球輸血はヘモグロビン値 7 g/dL 未満で開始することを推奨する (1B)。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	5.3%	94.7%

**コメント：**本 CQ では、敗血症性ショックの初期蘇生における赤血球輸血を対象としており、循環動態が安定した後の輸血は対象としていない。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

SSCG2012<sup>1)</sup> では、敗血症性ショック患者の初期蘇生において最初の 6 時間以内に ScvO<sub>2</sub> 70% 以上または SvO<sub>2</sub> 65% 以上を維持することを推奨しており (Grade 1C)、一手段としてヘマトクリット 30% 以上を目標に赤血球輸血を行うことが option として挙げられている。ショックを離脱した後は、SSCG2008<sup>2)</sup> より継続して、心筋虚血や重度の低酸素血症、出血がない場合は、ヘモグロビン値 7.0 g/dL 未満の場合において、7.0 ~ 9.0 g/dL を目標に赤血球輸血を行う (Grade 1B) ことが推奨されている。

一方、日本版敗血症診療ガイドライン (第 1 版)<sup>6)</sup> では、初期蘇生においてもヘモグロビン値 7.0 g/dL を上回るように赤血球輸血を行うことを推奨している (2B)。また、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」(平成 28 年一部改正版)<sup>3)</sup> では、通常、ヘモグロビン値が 7~8 g/dL 程度あれば、末梢組織への十分な酸素の供給が可能であるとしており、慢性の貧血ではヘモグロビン値 7 g/dL が赤血球輸血の開始基準とされ、急性出血に対してもヘモグロビン値 10 g/dL を超える必要はないとされている。

SSCG2012 では、敗血症性ショック期における組織の低酸素血症や心筋障害を考慮して、より高いヘモグロビン値を目標とした赤血球輸血が提案されたが、その必要性については議論がある。したがって、我々は、本ガイドラインにおいて敗血症性ショック患者の初期蘇生における赤血球輸血の開始時期に注目した解析を行い、その違いによる臨床的效果を評価することとした。なお、循環動態が安定した後の輸血は、今回の解析対象としていない。

**(2) PICO**

**P (患者)：**敗血症性ショックの患者 (初期蘇生の段階を対象)

**I (介入)：**ヘモグロビン値 7 g/dL 未満で赤血球輸血を行う

**C (対照)：**ヘモグロビン値 10 g/dL 未満で赤血球輸血を行う

**O (アウトカム)：**28 日死亡率, 臓器障害

**(3) エビデンスの要約 (Table 9-1-1)**

採用された論文：

- ・ Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381-91<sup>4)</sup>.
- ・ Mazza BF, Freitas FG, Barros MM, et al. Blood transfusions in septic shock: is 7.0 g/dL really the appropriate threshold?. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015;27:36-43<sup>5)</sup>.

エビデンスの要約: PubMed を用いて、検索式 (shock or septic shock or sepsis) AND (transfusion or blood or erythrocytes) AND randomized で検索を行い、207 文献を抽出した。一次選別、二次選別を経て、PICO に合致する 2 本の RCT を最終解析対象とした。

Holst ら、Mazza らとも、敗血症性ショック患者を対象としており、ヘモグロビン値 9 g/dL 以下で輸血する群 (C 群) と 7 g/dL 以下で輸血する群 (I 群) を比較検討している。Holst らでは 30 日、60 日、90 日の死亡率、Mazza らではショック離脱までの死亡率が評価されている。

28 日死亡率について、2 論文合わせて対照 (C 群) 520 例、介入 (I 群) 524 例のメタアナリシスを行った。その結果、I 群の C 群に対する 28 日死亡のリスク比は 0.95 (95%CI 0.80~1.11) であった。Holst らでは、介入の対象期間が敗血症性ショックの初期蘇生期だけでなく、ICU 滞在期間中であること、Mazza らでは、ショック離脱までの期間で死亡率を評価していること、両論文とも対照群のヘモグロビン値が 9 g/dL であることより、非直接性において 1 段階のダウングレードを行った。以上の結果より、28 日死亡率について、エビデンスの強さは「中 (B)」と判定した。

臓器障害は、Holst らのみで急性心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血、四肢虚血を含む虚血性合併症の発症率が報告されており、対照 (C 群) 489 例、介入 (I 群) 488 例のメタアナリシスを行った。その結果、I 群の C 群に対する臓器障害のリスク比は 0.9 (95%CI 0.58~1.39) であった。敗血症の初期蘇生だけでなく、ICU 滞在中を介入の対象期間としていること、対照のヘモ

Table 9-1-1 エビデンス総体評価

アウトカム	エビデンス総体	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確性	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
									対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
死亡率(28日)	RCT/2	0	0	0	-1	-1			520	188	36.2	524	179	34.2	RR	0.95	0.80-1.11	中(B)	8	
臓器障害	RCT/1	0	注1	-1	-1	注1			489	39	8.0	488	35	7.2	RR	0.9	0.58-1.39	弱(C)	6	

注1：RCT1件のため評価不能

グロビン値が9 g/dLであることより、非直接性において1段階のダウングレードを行った。以上の結果より、臓器障害について、エビデンスの強さは「弱 (C)」と判定した。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質 中 (B)

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：アウトカムの重要性は、28日死亡率を8点、臓器障害を6点として評価した。各アウトカムのエビデンスの強さを統合して、本CQにおけるエビデンスの強さは「中 (B)」と判定した。

#### (5) 益のまとめ

介入群と対照群を比較した28日死亡に対するリスク比は0.95 (95%CI 0.80~1.11)であり、非直接性において1段階のダウングレードを行ったうえで、エビデンスの強さは「中 (B)」と判定している。敗血症の初期蘇生において、ヘモグロビン値7 g/dL未満で赤血球輸血を行うことは、ヘモグロビン値10 g/dL未満で輸血した場合と比べて、益において差はなかった。

#### (6) 害 (副作用) のまとめ

急性心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血、四肢虚血を含む臓器障害のリスク比は、介入群は対照群に対して0.9 (95%CI 0.58~1.39)であり、非直接性において1段階のダウングレードを行ったうえで、臓器障害のエビデンスの強さは「弱 (C)」と判定している。敗血症の初期蘇生において、ヘモグロビン値7 g/dL未満で赤血球輸血を行う場合と10 g/dL未満で輸血を行う場合では、虚血性臓器障害の発症率は変わらない。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

ヘモグロビン値7 g/dL未満で赤血球輸血を行った場合と10 g/dL未満で行った場合を比較すると、ヘモグロビン値10 g/dL未満で輸血を行った方が7 g/dL未満で行う場合より、多くの赤血球輸血を要するため、輸血に伴うアレルギーや感染症のリスクは高まる。

#### (8) 利益と害のバランスについて

明らかに益が害を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

赤血球輸血は、2016年現在、約8,000円/単位(血液200 mLに由来する赤血球：約140 mL)である。ヘモグロビン値10 g/dL未満で輸血を行うことで、より多くの赤血球輸血を要し、その分、医療コストが増加する。

#### (10) 本介入の実行可能性

赤血球輸血は、一般的な本邦の病院であれば可能である。しかし、敗血症の初期蘇生に限定すると、夜間・休日の緊急輸血が困難な病院、地域もある。

また、実施に際しては献血由来の限られた製剤であることを考慮する必要がある。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

輸血に対する考え方は個人により様々であり、宗教上などの理由により、輸血を拒む患者、家族もいる。

#### (12) 推奨決定工程

敗血症性ショックの初期蘇生における赤血球輸血について、ヘモグロビン値7 g/dL未満で輸血を開始した場合と10 g/dL未満で輸血を開始した場合を比較したシステマティックレビューを行った。その結果、28日死亡率、虚血性合併症の発症率において両群で差を認めず、ヘモグロビン値7 g/dL未満または10 g/dL未満で輸血を開始することを支持するエビデンスはともに得られなかった。

一方、高いヘモグロビン値を目標とすることは、より多くの赤血球輸血を要し、感染、アレルギーなど輸血に伴う副作用・合併症のリスクを高める。さらに、医療経済、献血由来の製剤であることを考慮すると、ヘモグロビン値10 g/dL未満で輸血を開始することは有害リスクの点で推奨されず、ヘモグロビン値7 g/dL未満で赤血球輸血を開始することを推奨するに至った。

ただし、基礎疾患として、心不全や虚血性心疾患がある場合は、敗血症性ショックの初期蘇生において赤血球輸血を開始するヘモグロビン値は変わる可能性があるため、今後の検討を要する。

以上の推奨案に対し、委員会では委員 19 名中の 18 名の賛同を得て推奨文が決定した。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

前述のように、SSCG2012 では、敗血症性ショックの初期蘇生において、最初の 6 時間以内に ScvO<sub>2</sub> 70% 以上または SvO<sub>2</sub> 65% 以上を維持することを推奨しており (Grade 1C)、その方法の一手段としてヘマトクリット 30% 以上を目標に赤血球輸血を行うことが勧められている。ショックを離脱した後については、SSCG2008<sup>2)</sup> より継続して、心筋虚血や重度の低酸素血症、出血がない場合は、ヘモグロビン値 7.0 g/dL 未満の場合において、7.0~9.0 g/dL を目標に赤血球輸血を行う (Grade 1B) ことが推奨されている。

日本版敗血症診療ガイドライン (第 1 版)<sup>6)</sup> では、初期蘇生においてもヘモグロビン値 7.0 g/dL を上回るように赤血球輸血を行うことを推奨している (2B)。

本邦の厚生労働省の「血液製剤の使用指針」(平成 28 年一部改正版)<sup>3)</sup> では、通常はヘモグロビン値が 7~8 g/dL 程度あれば、末梢組織への十分な酸素の供給が可能であるとしており、慢性の貧血ではヘモグロビン値 7 g/dL が赤血球輸血の開始基準とされ、急性出血に対してもヘモグロビン値 10 g/dL を超える必要はないとされている。ただし、冠動脈疾患などの心疾患あるいは肺機能障害や脳循環障害のある患者では、ヘモグロビン値を 10 g/dL 程度に維持することも推奨されている。

**文 献**

- 1) 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;41:580-637.
- 2) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
- 3) 厚生労働省医薬食品局血液対策課. 「血液製剤の使用指針」(平成 28 年一部改正). Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000127995.pdf>
- 4) Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med 2014;371:1381-91.
- 5) Mazza BF, Freitas FG, Barros MM, et al. Blood transfusions in septic shock: is 7.0 g/dL really the appropriate threshold?. Rev Bras Ter Intensiva 2015;27:36-43.
- 6) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013;20:124-73.

**CQ9-2: 敗血症に対して、新鮮凍結血漿の投与を行うか?**

**意見:** 出血傾向がなく外科的処置も要しない場合、凝固異常値を補正する目的では新鮮凍結血漿の投与は行わないことを弱く推奨する (エキスパートコンセンサス/エビデンスなし)。

**コメント:** 出血傾向が出現した場合または外科的処置が必要な場合は、本邦の血液製剤の使用指針<sup>1)</sup>に沿って新鮮凍結血漿の投与を考慮する。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

本邦では、敗血症患者の治療において一般的に出血傾向が出現した場合や、外科的処置が必要な場合に新鮮凍結血漿の投与が行われているが、凝固異常値の改善を目的として行われることもある。敗血症患者における凝固異常値の改善を目的として新鮮凍結血漿を投与することが、臨床的にどのような影響を与えるかという結論は得られていない。また、新鮮凍結血漿を投与することによる害として、輸血関連急性肺傷害 (transfusion-related acute lung injury, TRALI) の発症 (新鮮凍結血漿による致死性 TRALI の頻度; 1:2-300,000 products<sup>2)</sup>) などの危険性がある。そこで我々は、敗血症患者に対する新鮮凍結血漿投与の適応は重要な臨床課題であると考え、CQ として取り上げた。

**(2) PICO**

- P (患者): 敗血症患者
- I (介入): 凝固異常改善を目的とした新鮮凍結血漿投与を行う
- C (対照): 凝固異常改善を目的とした新鮮凍結血漿投与は行わない
- O (アウトカム): 28 日死亡率, 臓器障害

**(3) エビデンスの要約 (Table 9-2)**

採用された論文: 該当なし。

エビデンスの要約: 我々が検索した限りでは、重症敗血症患者における凝固異常値の改善を目的とした新鮮凍結血漿投与を行うかどうかを検討した RCT はない。

新鮮凍結血漿投与の臨床的な有効性を検討した RCT のシステマティックレビューは 1 つ存在する<sup>3)</sup>。この中では、凝固異常患者に対する新鮮凍結血漿投与

の効果を検討したRCTが2つ採用されている。しかし、1つの論文は新生児DIC患者を、もう1つの論文はDIC、希釈性凝固障害、外傷患者を対象としており、成人の敗血症を対象としたRCTは採用されていない。また、いずれも小規模な研究であり、DIC離脱率や凝固能、生存率の改善などの臨床的な有効性は示されなかった<sup>4), 5)</sup>。敗血症患者に対する凝固異常改善を目的とした新鮮凍結血漿投与に関しては、現時点ではPICOに合致する十分なエビデンスがないため、本CQに関する推奨は示さず、エキスパートコンセンサスとした。

#### ★エビデンス総体評価

該当なし。

#### (4)アウトカム全般に関するエビデンスの質

該当なし。

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：該当なし。

#### (5) 益のまとめ

出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、凝固異常値を補正する目的で新鮮凍結血漿を投与することの益は証明されていない。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、凝固異常値を補正する目的で新鮮凍結血漿を投与することの害は証明されていないが、血液製剤投与に伴うアレルギーや感染症のリスクは高まる。

#### (7) 害（負担）のまとめ

出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、凝固異常値を補正する目的で新鮮凍結血漿を投与することの害は証明されていないが、血液製剤投与に伴い循環への負荷になり得る。

#### (8) 利益と害のバランスについて

明らかに害が益を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

新鮮凍結血漿にかかる医療コストは、2016年現在、約9,000円/単位（血液200mLに相当する血漿：約120mL）である。出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、凝固異常値を補正する目的で新鮮凍結血漿を投与することで、医療コストが増加する。

#### (10) 本介入の実行可能性

新鮮凍結血漿の投与は、一般的な本邦の病院であれば可能である。しかし、夜間・休日の緊急輸血が困難な病院、地域もある。

また、実施に際しては献血由来の限られた製剤であることを考慮する必要がある。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

輸血に対する考え方は個人により様々であり、宗教上などの理由により、輸血を拒む患者、家族もいる。

#### (12) 推奨決定工程

敗血症患者に対する凝固異常改善を目的とした新鮮凍結血漿投与に関しては、現時点ではPICOに合致する十分なエビデンスがないため、本CQに関する推奨は示さず、エキスパートコンセンサスとした。

過去のガイドライン、本邦の血液製剤の使用指針<sup>1)</sup>を参考に、想定される害を考慮して、上記のエキスパートコンセンサスとした。

以上の意見案に対し、委員会では委員19名の全会一致により意見文が決定した。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>6)</sup>では、新鮮凍結血漿投与は、出血が存在しない、または侵襲的な処置を行わない状態で、凝固異常値を補正する目的で新鮮凍結血漿は用いないことが提案されている（Grade 2D）。SSCG2012以降に、重症敗血症患者における凝固異常改善を目的とした新鮮凍結血漿投与に関するエビデンスの追加はない。また、本邦の血液製剤の使用指針（平成28年一部改正版）<sup>1)</sup>では、通常、PT、APTTの延長〔(1)PTは、(i)INR 2.0以上、(ii)30%以下 / (2)APTTは、(i)各医療機関における基準の上限の2倍以上、(ii)25%以下とする〕のほかフィブリノゲン値が100mg/dL未満の場合に、新鮮凍結血漿の適応となるとされている。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局血液対策課。「血液製剤の使用指針」（平成28年一部改正）。Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000127995.pdf>
- 2) Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD. Transfusion-related acute lung injury: from bedside to bench and back. *Blood* 2011;117:1463-71.
- 3) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004;126:139-52.
- 4) Gross SJ, Filston HC, Anderson JC. Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. *J Pediatr* 1982;100:445-8.
- 5) Beck KH, Mortelsmans Y, Kretschmer VV, et al. Comparison of Solvent/Detergent-Inactivated Plasma and Fresh Frozen Plasma under Routine Clinical Conditions. *Infusionsther Transfusionsmed* 2000;27:144-8.
- 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;41:580-637.

**CQ9-3 : 敗血症に対して、血小板輸血を行うか？**

**意見：**敗血症において、出血傾向が出現した場合または外科的処置が必要な場合は、本邦の血液製剤の使用指針<sup>1)</sup>に沿って血小板輸血を行うことを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

本邦では、敗血症患者の治療において一般的に出血傾向がある、または外科的処置が必要な場合に、本邦の血液製剤の使用指針に沿って血小板の投与が行われていることが多い<sup>1)</sup>。しかし、血小板輸血が敗血症患者の臨床経過にどのように影響するかを検討したエビデンスはない。また、血小板を投与することによる害として、TRALIの発症（血小板による致死性 TRALI の頻度; 1:3~400,000 products<sup>2)</sup>）などの危険性がある。そこで我々は、敗血症患者に対する血小板投与の適応は重要な臨床課題であると考え、CQとして取り上げた。

**(2) PICO**

- P (患者) : 敗血症患者
- I (介入) : 血小板輸血を行う
- C (対照) : 血小板輸血を行わない
- O (アウトカム) : 28 日死亡率, 臓器障害

**(3) エビデンスの要約**

採用された論文：該当なし。

エビデンスの要約：我々が検索した限りでは、重症敗血症患者に対する血小板投与を行うかどうかを検討した RCT はない。成人敗血症患者を対象とはしていないが、新生児の DIC 患者に対して、血小板投与とともに新鮮凍結血漿を同時に投与する RCT が 1 つ存在するが、小規模な研究であり、DIC 離脱率や凝固能、生存率の改善などの臨床的な有効性は示されなかった<sup>3)</sup>。以上より、敗血症患者に対する血小板投与に関しては、現時点では PICO に合致する十分なエビデンスがないため、本 CQ に関する推奨は示さず、エキスパートコンセンサスとする。

**★エビデンス総体評価**

該当なし。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

該当なし。

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：該当なし。

**(5) 益のまとめ**

出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、血小板を投与することの益は証明されていない。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、血小板を投与することの害は証明されていないが、血液製剤投与に伴うアレルギーや感染症のリスクは高まる。

**(7) 害（負担）のまとめ**

出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、血小板を投与することの害は証明されていないが、血液製剤投与に伴い循環への負荷になり得る。

**(8) 利益と害のバランスについて**

明らかに害が益を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

血小板は、2016 年現在、約 80,000 円 /10 単位 (200 mL) である。出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、血小板を投与することで、医療コストが増加する。

**(10) 本介入の実行可能性**

一般的な本邦の病院であれば、血小板の投与は可能である。しかし、夜間・休日の緊急輸血が困難な病院、地域もある。

また、実施に際しては献血由来の限られた製剤であることを考慮する必要がある。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

輸血に対する考え方は個人により様々であり、宗教上などの理由により、輸血を拒む患者、家族もいる。

**(12) 推奨決定工程**

敗血症患者に対する血小板投与に関しては、現時点では PICO に合致する十分なエビデンスがないため、本 CQ に関する推奨は示さず、エキスパートコンセンサスとした。

過去のガイドライン、本邦の血液製剤の使用指針<sup>1)</sup>を参考に、想定される害を考慮して、上記のエキスパートコンセンサスとした。

以上の意見案に対し、委員会では委員 19 名の全会一致により意見文が決定した。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

SSCG2012<sup>4)</sup>では、重症敗血症患者において、血小板投与は明らかな出血がない場合は 10,000 /mm<sup>3</sup> 以下、深刻な出血のリスクがある場合は 20,000 /mm<sup>3</sup> 以下であれば予防的投与を行うことが提案されている。また、活動性の出血がある手術や侵襲的な処置をする

場合は 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上にすることを提案している (Grade 2D)。SSCG2012 以降に、重症敗血症患者における血小板投与に関するエビデンスの追加はない。また、本邦の血液製剤の使用指針 (平成 28 年一部改正版)<sup>1)</sup> では、出血傾向の強く現れる可能性のある DIC (基礎疾患が白血病, 癌, 産科的疾患, 重症感染症など) で、血小板数が急速に 50,000 / $\mu$ L 未満へと低下し、出血症状を認める場合には、血小板輸血の適応 (血栓による臓器症状が強く現れる DIC では、血小板輸血には慎重であるべきである) とされている。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局血液対策課. 「血液製剤の使用指針」 (平成 28 年一部改正). Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000127995.pdf>
- 2) Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD. Transfusion-related acute lung injury: from bedside to bench and back. *Blood* 2011;117:1463-71.
- 3) Gross SJ, Filston HC, Anderson JC. Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. *J Pediatr* 1982;100:445-8.
- 4) 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;41:580-637.

## CQ10 : 人工呼吸管理

敗血症による障害臓器として呼吸器系の頻度は高く、重症例では低酸素血症が進行し、ARDSの形態を示す。その病態は、敗血症における臓器障害の典型であり、ARDSを多臓器不全における肺の一分画症ととらえればその病態は理解しやすい。ARDSの発症原因として、敗血症は重症肺炎とともに重要な基礎疾患とされる<sup>1)</sup>。近年では、重症肺炎を「肺を病巣とする敗血症」と定義する向きもあり、これに従えばARDSの約80%が敗血症に起因する<sup>2), 3)</sup>。しかし、敗血症症例全体におけるARDSの発症頻度は意外に少なく、6~7%程度ではないかとの報告も散見される<sup>4), 5)</sup>。したがって、敗血症患者の管理に関して人工呼吸管理は重要な役割を担うが、呼吸機能がさほど悪化しない症例や、何らかの処置によって悪化を防止できる可能性がある症例も存在することを銘記すべきである。

2012年に新しいARDSの定義が提唱されて以来、重症度に応じた治療介入という概念が導入されており<sup>6), 7)</sup>、軽症ARDS例での酸素療法、高流量経鼻カニューラ酸素療法 (high flow nasal therapy, HFNT)、非侵襲的陽圧換気療法 (noninvasive positive pressure ventilation, NPPV) などの有用性についても、近年多くの報告がなされている<sup>8)~11)</sup>。低酸素血症を呈する敗血症患者に、何らかの形で酸素投与を行うことは広く一般に行われており、ARDSに至る急性呼吸不全を予防する効果もあると考えられるが、現時点では明瞭なエビデンスは存在しない。一方、人工呼吸管理を要する敗血症患者において、人工呼吸器の換気戦略は、原疾患である敗血症の治療とともに非常に重要である。具体的には、肺傷害を軽減するための「肺保護換気」戦略が重要視されており、ひとたび人工呼吸療法を開始した後は、人工呼吸器関連肺傷害 (ventilator-associated lung injury, VALI)、人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) の予防および治療も視野に入れる必要がある。

以上のような背景から、本ガイドラインでは、日本集中治療医学会、日本呼吸療法医学会、日本呼吸器学会が公表している「ARDS診療ガイドライン2016」<sup>12)</sup>で取り上げた13のCQの中から、一般的な人工呼吸管理を対象とした肺保護換気戦略に関する4つのCQを抜粋して掲載することとし、人工呼吸管理中の合併症予防のための適切な体位や、重篤な低酸素血症に対する腹臥位換気、筋弛緩薬投与などの課題については、本ガイドラインの目的に鑑み、「ICU以外での、一般臨床医には無縁もしくは施行が危険な介入法は記載し

ない」こととした。さらに、専門的知識を得たい場合は、「ARDS診療ガイドライン2016」<sup>12)</sup>をあわせて参照していただきたい。

CQ10-1では、一回換気量の設定について取り上げた。ARDS患者に対する人工呼吸管理に際し、従来の比較的大容量一回換気 (12 mL/kg・予測体重) を行った群と、低容量一回換気 (6 mL/kg・予測体重) を行った群を比較した大規模多施設RCTで、30日死亡率が有意に減少することが2000年に報告された<sup>13)</sup>。この報告を境に、人工呼吸管理法の概念は大きく変更され、VALIを防ぎ得る肺保護換気戦略が集中治療の世界に導入された。2006年以降、低容量一回換気量と従来の換気量を比較したRCTは発表されていない。ただ、目標換気量を6 mL/kg (予測体重) と決定する根拠は未だ示されておらず、さらなる検討が必要であろう。

CQ10-2では、プラトー圧の設定について取り上げた。成人ARDS患者における人工呼吸管理では、肺コンプライアンス低下に伴いVALIを来しやすい。VALIは、人工呼吸器装着期間の延長のみならず死亡率上昇につながるものが危惧されるが<sup>14)</sup>、その要因として、人工呼吸管理中の一回換気量の増加と気道内圧上昇が挙げられ、プラトー圧を制限することにより両者を抑制することが期待される<sup>15)</sup>。一方で、プラトー圧を制限することは有益性ばかりでなく、高二酸化炭素血症などの有害事象を招くこともある<sup>16)</sup>。よって、VALIを来さず、有益性を示す最適なプラトー圧は定かではなく、その検証が必要である。

CQ10-3では、PEEP設定について取り上げた。PEEPを用いることで無気肺を防ぎ、酸素化が改善されることが広く知られている。特にARDS患者に対するPEEPは、低酸素血症の是正だけではなく、炎症および滲出液などで虚脱した肺胞をリクルートすることにより、さらなるVALIの進行を防ぐ可能性が示唆されている<sup>17), 18)</sup>が、至適PEEP値は不明である。

これらに加えて、現在、駆動圧、経肺圧、横隔膜電気的活動などの新しい概念に基づいた肺保護換気が提唱されており、今後の研究が期待される<sup>19)~21)</sup>。

最後に、CQ10-4では敗血症管理とも密接な関係となる水分管理について取り上げた。ARDSにおける肺水腫は、血管内皮障害や血管透過性亢進によって起こるとされる<sup>1)</sup>。ARDS患者の輸液におけるプラスパランスは死亡率を上昇させ<sup>22)</sup>、肺血管外水分量は重症度や死亡率と関係しているとされる<sup>23)</sup>。一方で、敗血症性ショック患者では、ガイドラインにおいても比較的大量輸液が推奨されている。したがって、敗血症初期のショック状態を乗り切ったのち、水分を制限し

た管理を行うことが求められる。

本項は、「ARDS 診療ガイドライン 2016」<sup>12)</sup> の抜粋である。

#### 文 献

- 1) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
- 2) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353:1685-93.
- 3) Pierrakos C, Vincent JL. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. *Eur Respir J* 2012;40:589-95.
- 4) Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:462-70.
- 5) Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock* 2013;40:375-81.
- 6) Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-82.
- 7) Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
- 8) Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care* 2015;3:15.
- 9) Frat JP, Brugiere B, Ragot S, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care* 2015;60:170-1.
- 10) Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care* 2010;55:1653-60.
- 11) Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2011;56:1583-8.
- 12) 日本集中治療医学会, 日本呼吸療法医学会, 日本呼吸器学会 ARDS 診療ガイドライン 2016 作成委員会. ARDS 診療ガイドライン 2016. 東京: 総合医学社; 2016. Available from: <http://www.jsicm.org/ARDSGL/ARDSGL2016.pdf>
- 13) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- 14) Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:170-7.
- 15) Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1332-47.
- 16) Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be?. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1722-37.
- 17) Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
- 18) Gattinoni L, Caironi P. Refining ventilatory treatment for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2008;299:691-3.
- 19) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747-55.
- 20) Mauri T, Yoshida T, Bellani G, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med* 2016;42:1360-73.
- 21) Mauri T, Bellani G, Grasselli G, et al. Patient-ventilator interaction in ARDS patients with extremely low compliance undergoing ECMO: a novel approach based on diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med* 2013;39:282-91.
- 22) Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, et al. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med* 2009;24:35-46.
- 23) Martin GS, Eaton S, Mealer M, et al. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care* 2005;9:R74-82.

**CQ10-1 : 成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際、一回換気量を低く設定すべきか？**

**推奨:**成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際、一回換気量を 6~8 mL/kg (予測体重) に設定することを推奨する (1B : ARDS 診療ガイドラインより引用)。  
**コメント:**一回換気量の計算に関しては、実測体重ではなく、身長から計算される予測体重を用いる [男性:  $50 + 0.91$  [身長 (cm) -152.4]], 女性:  $45.5 + 0.91$  [身長 (cm) -152.4]]。10 mL/kg 以下の低容量一回換気量が有益であると考えますが、実際にどの程度の換気量が最も良いのかは明らかでない。本 CQ で採用された RCT では、低容量一回換気群は約 6.2~7.6 mL/kg 程度で換気されていたため、一回換気量としては 6~8 mL/kg (予測体重) を推奨する。過大な自発呼吸により目標値と実測値に差異が生じることもあり、注意を要する。駆動圧・経肺圧などを考慮した一回換気量の設定も考慮される。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

ARDS 患者における人工呼吸器の換気戦略は、原疾患の治療とともに非常に重要である。特に人工呼吸の設定は、ARDS 患者にとっては最も優先順位が高い。具体的には、ARDS 患者のさらなる肺傷害を軽減するための肺保護換気として一回換気量を制限し、気道内圧を制限するような換気戦略に関して研究が進められてきた。

**(2) PICO**

- P (患者) : 成人 ARDS 患者
- I (介入) : 低一回換気量
- C (対照) : 通常 (従来) 換気量
- O (アウトカム) : 死亡率, 圧損傷, 人工呼吸器フリー日数 (ventilator free days, VFD)

**(3) エビデンスの要約**

システマティックレビューの結果、これまでに低容量一回換気量を中心とした肺保護換気を成人 ARDS 患者に使用した RCT は、2013 年の Cochrane review に採用された 6 件のみが見つかり、それ以外に追加された RCT はなかった<sup>1)</sup>。死亡に関しては 6 件すべてで報告されており (n = 1,305), フォローアップ期間に差はあったが、低容量一回換気量群で減少する傾向がみられた (RR 0.84, 95%CI 0.67~1.07)。圧損傷 (気道内圧上昇による気胸など) に関しても 6 件すべてで報告されていたが、有意な減少はみられなかった (RR 0.82, 95%CI 0.48~1.41)。VFD については 3 件の RCT を統合したが、平均差 2.52 日 (95%CI 0.53~4.51) 有意に増加した。

**★エビデンス総体評価**

ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

(5) 益のまとめ

低一回換気量で VFD が増加する。

(6) 害 (副作用) のまとめ

低一回換気量で高二酸化炭素血症, 呼吸性アシドーシスがみられる。

(7) 害 (負担) のまとめ

人工呼吸管理の設定変更のみであり、必要とする資源に変わりはない。

(8) 利益と害のバランスについて

明らかに益が害を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

一般的な人工呼吸管理の設定の違いであり、すべての人工呼吸器で実践できる基本的な設定であるため、新たな資源は必要とせず、コストも増加しない。

(10) 本介入の実行可能性

人工呼吸器の設定の変更のみなので、容易に実行可能である。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本推奨は ARDS 診療ガイドライン 2016 からの抜粋である。ARDS 診療ガイドライン 2016 本文を参照のこと。

**文 献**

1) Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD003844.

**CQ10-2：成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際、プラトー圧をどう設定すればよいか？**

**推奨：**成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際、プラトー圧は 30 cmH<sub>2</sub>O 以下となるように設定することを弱く推奨する（2B：ARDS 診療ガイドラインより引用）。

**コメント：**最適なプラトー圧は不明であり、今後の検討を要する。

### (1) 背景および本 CQ の重要度

成人 ARDS 患者における人工呼吸管理では、肺コンプライアンス低下に伴い人工呼吸器関連肺傷害を来しやすい。人工呼吸器関連肺傷害は、人工呼吸装着期間の延長のみならず、死亡率上昇につながるものが危惧される。人工呼吸器関連肺傷害を来す要因として、人工呼吸管理中の一回換気量の増加と気道内圧上昇が挙げられ、プラトー圧（吸気終末に回路内の気流が一時的に停止した状態における気道内圧）を制限することにより、両者を抑制することが期待される。一方で、プラトー圧を制限することは有益性ばかりでなく、高二酸化炭素血症などの有害事象を招くこともある。よって、人工呼吸器関連肺傷害を来さず、有益性を示す最適なプラトー圧は定かではなく、その検証が必要であり、その優先順位は高い。

### (2) PICO

**P（患者）：**人工呼吸中の成人 ARDS 患者

**I（介入）：**プラトー圧 ≤ 30 cmH<sub>2</sub>O に維持した陽圧人工呼吸

**C（対照）：**プラトー圧 > 30 cmH<sub>2</sub>O の陽圧人工呼吸

**O（アウトカム）：**死亡率，人工呼吸器フリー日数（VFD），圧損傷

### (3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果，4つの RCT（患者 1,132 人）<sup>1)~4)</sup> が見つかった。人工呼吸管理開始後 5~7 日間は，プラトー圧を 30 cmH<sub>2</sub>O 以下に設定することにより VFD の延長（平均 2.5 日，95%CI 0.51~4.49）を認めたが，死亡（RR 0.84，95%CI 0.62~1.15）と圧損傷（RR 0.92，95%CI 0.65~1.31）は減少する傾向を示したが統計学的に有意ではなかった。

#### ★エビデンス総体評価

ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

### (5) 益のまとめ

プラトー圧を 30 cmH<sub>2</sub>O 以下に制限することにより VFD が延長する。

### (6) 害（副作用）のまとめ

人工呼吸設定変更により予想される害は，低酸素血症・高二酸化炭素血症・呼吸仕事量増加であると思われるが，どれも許容範囲が広く，介入による害は低いと考えられる。

### (7) 害（負担）のまとめ

人工呼吸管理の設定変更のみであり，必要とする資源に変わりはない。

### (8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

### (9) 本介入に必要な医療コスト

人工呼吸管理の設定変更のみであり，必要とする資源に変わりはない。よって，必要資源の増分はないと思われるので，コストも最小限で利益のほうが勝ると思われる。

### (10) 本介入の実行可能性

人工呼吸器の設定の変更のみなので，容易に実行可能である。

### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

### (12) 推奨決定工程

ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本推奨は ARDS 診療ガイドライン 2016 からの抜粋である。ARDS 診療ガイドライン 2016 本文を参照のこと。

2014 年に報告された Scandinavian clinical practice guideline<sup>5)</sup> では，2013 年の Petrucci ら<sup>6)</sup> の Cochrane review を引用し，「ARDS 患者において気道内圧，一回換気量を抑えることを強く推奨する」としている。なお，このガイドラインではプラトー圧の上限を定めていないことに注意を要する。また，SSCG2012<sup>7)</sup> では，「ARDS においてはプラトー圧を測定し，受動的肺拡張時の初期のプラトー圧の目標を 30 cmH<sub>2</sub>O 以下とすることを推奨する（1B）」と記載されている。

#### ★今後の研究

最適なプラトー圧は不明確であり，様々なプラトー圧をカットオフとした研究が必要である。また，近年は経肺圧が注目されており，自発呼吸による陰圧呼吸が加わった場合を考慮したプラトー圧の比較を検討する必要がある。

### 文 献

- 1) Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on

- Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-8.
- 2) Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492-8.
  - 3) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
  - 4) Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311-8.
  - 5) Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I, et al. Scandinavian clinical practice guideline on mechanical ventilation in adults with the acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:286-97.
  - 6) Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD003844.
  - 7) 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;41:580-637.

### CQ10-3 : 成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際、PEEP をどう設定すればよいか？

**推奨:**成人 ARDS 患者において人工呼吸を実施する際、PEEP 値はプラトー圧が 30 cmH<sub>2</sub>O 以下となる範囲内および循環動態に影響を与えない範囲内で設定することを弱く推奨する (2B : ARDS 診療ガイドラインより引用)。また、中等度以上の ARDS には、高めの PEEP を用いることを弱く推奨する (2B : ARDS 診療ガイドラインより引用)。

**コメント:** PEEP の上昇によってプラトー圧の上昇、血圧の低下、一回換気量の低下などが起こり得る。高めの PEEP を用いるときは、各呼吸パラメータおよび循環状態に十分に注意を払うべきである。また、高めの PEEP と低めの PEEP の設定は各研究で異なっており、明確な定義はない。

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

PEEP は虚脱した肺胞をリクルートすることにより、低酸素血症を是正し、さらなる人工呼吸器関連肺傷害の進行を防ぐ可能性が示唆されているが、その至適値は明らかではない。

#### (2) PICO

- P (患者) : 敗血症を含む人工呼吸中の成人 ARDS 患者
- I (介入) : 高めの PEEP
- C (対照) : 低めの PEEP
- O (アウトカム) : 死亡率, 圧損傷, 人工呼吸器フリー日数 (VFD)

#### (3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、7つのランダム化比較試験が採用され、院内死亡、圧損傷、人工呼吸器に依存していない日数は、高 PEEP 群と低 PEEP 群の間に有意差は認められなかった (院内死亡 RR 0.93, 95%CI 0.83~1.04, 圧損傷 RR 0.97, 95%CI 0.66~1.42, VFD RR1.89, 95%CI -3.58~7.36)。なお、院内死亡の解析には、介入群において PEEP の値以外にアウトカムに影響を与え得る介入を行っている研究を除外したため、Brower 2004<sup>1)</sup>, Meade 2008<sup>2)</sup>, Mercat 2008<sup>3)</sup> の3つの論文のみが用いられた。PEEP 以外の介入の影響が無視できない研究<sup>4)~7)</sup> を含めたメタアナリシスを行った結果、高 PEEP 群は低 PEEP 群と比較して死亡率に有意差が認められなかった (RR 0.87, 95%CI 0.74~1.02)。また、中等度以上 (P/F 比 ≤ 200) の ARDS のみを対象とした場合、PEEP 以外の介入の影響が無視できない研究を含めたサブ解析およびそれらの研究を除外したサブ解析の両方で、高 PEEP 群は低

PEEP 群と比較して有意に死亡率が低かった（それぞれ RR 0.82, 95%CI 0.73~0.92 ; RR 0.85, 95%CI 0.75~0.96）。

★エビデンス総体評価

ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

(5) 益のまとめ

明確な利益は明らかではない。

(6) 害（副作用）のまとめ

明確な害は明らかではない。

(7) 害（負担）のまとめ

人工呼吸器の設定の変更のみなので、負担はない。

(8) 利益と害のバランスについて

益と害が拮抗しているか不確か。

(9) 本介入に必要な医療コスト

人工呼吸器の設定の変更のみなので、付加的なコストは発生しない。

(10) 本介入の実行可能性

人工呼吸器の設定の変更のみなので、容易に実行可能である。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

ARDS 診療ガイドライン 2016 本文を参照のこと。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本推奨は ARDS 診療ガイドライン 2016 からの抜粋である。ARDS 診療ガイドライン 2016 本文を参照のこと。

★今後の研究

どのようなサブグループが、高い PEEP または低い PEEP によってアウトカムの改善が認められるかを、さらに明らかにする必要がある。また、高 PEEP または低 PEEP という分類ではなく、「各患者にとって最も適した PEEP 値の決定法」を比較する研究が今後必要である。

- respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:646-55.
- 4) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998;338:347-54.
  - 5) Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. N Engl J Med 2008;359:2095-104.
  - 6) Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. Crit Care Med 2006;34:1311-8.
  - 7) Huh JW, Jung H, Choi HS, et al. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2009;13:R22.

文 献

- 1) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2004;351:327-36.
- 2) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:637-45.
- 3) Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute

**CQ10-4 : 成人 ARDS 患者において、日々の水分バランスをどのように維持すればよいか？**

**推奨 :** 成人 ARDS 患者において、水分を制限した管理を行うことを弱く推奨する (2B : ARDS 診療ガイドラインより引用)。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

ARDS における肺水腫は、血管内皮障害や血管透過性亢進によって起こるとされる。ARDS 患者のプラスバランスは死亡率を上昇させ、肺血管外水分量は重症度や死亡率と関係している。

しかしながら、ARDS の水分管理に対する介入が死亡率を改善した RCT は報告されていない。体液量の適正化を図ることは、他の病態においても日常的に試みられ、重要視されているにもかかわらず、ARDS 患者において水分バランスをどのように管理すればよいかについてはよくわかっていない。したがって、この問題の優先度は高く、現時点では日々の水分バランスをできるだけプラスバランスにしない管理が勧められる。

**(2) PICO**

- P (患者) : 敗血症を含む人工呼吸中の成人 ARDS 患者
- I (介入) : 輸液制限
- C (対照) : 通常の輸液管理
- O (アウトカム) : 死亡率, 人工呼吸器フリー日数 (VFD), 腎代替療法 (60 日間)

**(3) エビデンスの要約**

システマティックレビューの結果、成人 ARDS を対象として、何らかの水分制限する管理を受けた患者と、特に制限しない管理とを比較した RCT が 3 件見つかった。ARDS に加え、ショックに対する患者に輸液負荷を調整した研究は除いた。FACTT (Fluid and Catheter Treatment Trial) 2006<sup>1)</sup> の症例数が多かったが、その他 2 つの研究<sup>2), 3)</sup> の症例数は少なかった。短期死亡には有意差はなく、28 日間における人工呼吸器フリー日数 (VFD) は有意に延長した (+ 2.5 日間)。60 日間における腎代替療法についても差がなかった。なお、水分管理の指標については、肺血管外水分量と PAWP (pulmonary artery wedge pressure)<sup>4)</sup> や CVP<sup>5)</sup> と比較した RCT があるものの、両研究ともに死亡率の改善は認めず、前者では人工呼吸器期間を短縮したが、後者では特に有用性を示すことができなかった。

**★エビデンス総体評価**

ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質  
ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

**(5) 益のまとめ**

輸液量の制限により VFD の短縮が期待できる。

**(6) 害 (副作用) のまとめ**

利尿薬を用いる場合に、電解質異常のリスクがある。

**(7) 害 (負担) のまとめ**

評価するための標準的な指標は明らかではないが、多くの施設で循環動態を評価する何らかの指標を用いており、普段のプラクティスで達成可能である。新たな指標を追加する必要性は低いと考えられる。

**(8) 利益と害のバランスについて**

利益は害を大きく上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

増加するコストは小さく、利益が上回ると考えられる (FACTT 2006 では 7 日間にフロセミド 600 mg の使用増加を認めたが、それはおよそ 1,800 円程度であり、コスト増はわずか)。

**(10) 本介入の実行可能性**

特別な医療施設・資器材を必要とせず、実行可能性は十分と考えられる。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

ARDS 診療ガイドライン 2016 を参照のこと。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

本推奨は ARDS 診療ガイドライン 2016 からの抜粋である。ARDS 診療ガイドライン 2016 本文を参照のこと。

**★今後の研究**

どの測定項目を用い、目標値をどのように設定するかについて、さらなる検討が必要である。また、利尿薬や輸液製剤の種類についても検討が必要であるかもしれない。

FACTT 2006 の患者を 12 ヶ月までフォローした研究では、水分を制限した管理が認知機能障害のリスクになることが示唆されており<sup>6)</sup>、長期アウトカムへの影響について検討すべきである。

**文 献**

- 1) Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
- 2) Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002;30:2175-82.
- 3) Mojtahedzadeh M, Vazin A, Najafi A, et al. The effect of

- furosemide infusion on serum epidermal growth factor concentration after acute lung injury. *J Infus Nurs* 2005;28:188-93.
- 4) Hu W, Lin CW, Liu BW, et al. Extravascular lung water and pulmonary arterial wedge pressure for fluid management in patients with acute respiratory distress syndrome. *Multidiscip Respir Med* 2014;9:3.
  - 5) Zhang Z, Ni H, Qian Z. Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2015;41:444-51.
  - 6) Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1307-15.

## CQ11：鎮痛・鎮静・せん妄管理

救急・集中治療の進歩により、かつては救命困難であった重症患者の救命率は次第に改善し、生存退院が可能となる患者数が増加するに伴い、近年では集中治療後の患者の長期的予後という新たな問題が注目されるようになってきている<sup>1)</sup>。

集中治療を受けた患者の中に、心的外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder, PTSD)、抑うつ、強度の不安感などの精神障害の発生が高率に認められたり、集中治療後患者の退院時～1年後には高率に認知機能障害が発生しており、2年後でもほとんど改善することなく<sup>2)</sup>、6年後でも依然として多くの患者で持続している<sup>3)</sup> ことなどが示されている。さらに、従来から長期臥床や長期人工呼吸管理後などの後遺症として指摘されていた四肢や呼吸筋を中心とした筋力低下の発生が、ICU患者に発生した場合は、intensive care unit acquired weakness (ICU-AW) と呼ばれ、特にALI/ARDS患者の退院後の日常生活動作 (activities of daily living, ADL) の大きな障害となっている<sup>4)</sup> こともすでに確認されている。

このように、重症患者の集中治療後に発生するPTSDをはじめとする種々の精神障害や認知機能障害、ICU-AWによる身体機能障害などは、生存退院した患者の長期的予後を複合的に悪化させているが、一般社会のみならず、医療関係者の間でもまだまだ認知度が低い。近年では「pos-intensive care syndrome (PICS)」なる用語が提唱され、これらの病態の啓発が始まっている。PICSの詳細については他項(CQ18)を参照されたい。

かつては、「ICU症候群」などと呼称されていた重症患者に発生する様々な精神症状の多くが、精神医学的にはせん妄であり、その発症には必ず何らかの身体的原因がある<sup>5)</sup> ことが指摘されて以来、ICUせん妄に対する関心が急速に高まった<sup>6), 7)</sup>。

そもそもせん妄とは、一般病棟においても日常臨床上しばしば遭遇する精神障害であり、何らかの身体疾患や全身状態の変化に伴って種々の精神症状(意識、注意、知覚障害)を呈し、基本的には原因となった身体疾患が改善すれば精神症状も回復するとされている。多くの場合、時間単位もしくは日単位で比較的急速に発症し、症状が動揺する(変動する)ことが特徴とされ、精神医学的には、軽度の意識混濁に種々の程度の意識変容を伴う意識障害の一型で、多彩な症状を呈する症候群であり、出現する症状によって過活動型、低活動型、混合型の3重型に分類される。これらの中

で、過活動型せん妄はその症状の激しさから一般医療者にも認識されやすく、治療の妨げともなりやすいこともあって、以前から治療介入の対象とされることが多かった。これに対して、低活動型せん妄は一般的に危険行動を呈することは少なく、看護上もそれほど手がかかることがなく、一見すると「安静が保持」されている状態に見えることもあり、これまでは積極的に診断されることが少なかった。しかし、特にICUなどの重症患者管理領域では、せん妄は実際には圧倒的に低活動型が多く、ICUせん妄の多くが医療者に気づかれることなく見過ごされ放置されてきたことが指摘され<sup>8)</sup>、さらに人工呼吸管理を要する重症患者に発生するせん妄は、患者予後を大きく悪化させる独立危険因子であることが報告<sup>9)</sup> されている。現在では、ICUせん妄は、重症患者に発生する多臓器障害のうちの中樞神経系に発生する急性脳機能障害であり、さらに中樞神経系は重症患者に発生する機能障害臓器として、呼吸器系や循環器系と並んで頻度の高い標的臓器である、という考え<sup>10)</sup> が一般的である。したがって、SpO<sub>2</sub>や血液ガス分析、血圧や心電図をモニターすることで呼吸状態や循環動態を経時的に監視するのと同列に、重要臓器としての中樞神経系の経時的なモニタリングも重要であることが推奨されるようになってきている。

前述した集中治療後患者に発生する様々な精神障害の原因や発症機序、危険因子などについては未だに不明な点が多いが、最も報告の多いPTSDに関しては、集中治療中の患者に発生する幻覚や妄想的記憶との関連が注目されており、幻覚や妄想的記憶の原因となり得るせん妄についても、入院中のせん妄罹病期間の長期化が、生存退院後の長期認知機能障害発生の独立危険因子として重要である<sup>11)</sup> ことが確認されている。現在では、前述のICU-AWと合わせ、せん妄発症は重症患者の生存退院後の長期的予後を大きく悪化させる要因であり、これらは医療者側の管理の拙さからくる2つの医原性リスクである、とする考え<sup>12)</sup> が一般的で、せん妄対策の重要性が強調されている。

せん妄診断の基本は、アメリカ精神医学会の診断基準を用いた精神科専門医による診断であり、例えば、気管挿管などで発語が不能もしくは困難な重症患者では、問診を重要視する従来の精神医学的診断法を適用することがむずかしく、このことがこれまでの重症患者領域でのせん妄診断の最大の障害となっていたといってもよい。しかし、近年では精神医学的トレーニングを受けていない一般医や看護師にも使用可能で、なおかつ患者の発語を必要としないせん妄評価ツール

が開発されており、日常臨床に広まりつつある。なかでも、confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)<sup>9)</sup> と intensive care delirium screening checklist (ICDSC)<sup>13)</sup> は、既に日常臨床での有用性、信頼性、妥当性が詳細に検討され、一定の評価を得ているせん妄評価ツールである。前述の通り、精神医学的なトレーニングを受けていない一般臨床医にとって、臨床的なせん妄評価は極めて困難であり、特に低活動型せん妄はこれらのツールを用いた適切な評価を行わないと見逃されやすいことが指摘<sup>14), 15)</sup> されている。これらの評価ツールを積極的に活用することでせん妄のモニタリングを行い、必要に応じて精神科専門医へのコンサルタントを行うことが重要である。

従来、せん妄に対する薬物療法としては、ハロペリドールや非定型抗精神病薬が用いられてきたが、術後せん妄を含めたICUせん妄に対する有効性を証明した報告はなく<sup>16)~21)</sup>、わずかにクエチアピンの効果が期待できる少数例の検討<sup>22)</sup>があるのみである。現時点では、抗精神病薬によってせん妄発症はやや減少する可能性はあるが、最終的な患者予後の改善には結びつかず、抗精神病薬のもつ副作用（錐体外路症状の出現やtorsade de pointesなどの心室性不整脈の誘発など）を考慮するとルーチンに推奨できる方策ではない<sup>23)</sup>、とするのが一般的な考え方である。一方、自然睡眠の誘発に近い鎮静作用を持つデクスメドミジンに対するせん妄対策薬としての期待は以前から大きく、これまでも様々な臨床試験が行われてきているが、方法的な欠点などから、その評価は確定していない。したがって、少なくとも現時点では、せん妄対策として有効性が証明された薬物はないといわざるを得ない。しかし、せん妄発症が中枢神経系の臓器障害の発現型であり、患者予後を悪化させる独立危険因子である以上、何らかの対応は必須であり、薬理的対応に十分な効果が期待できないのであれば、非薬理的な対応が重要であることになる。

せん妄に対する対処法の基本原則は原因因子の同定とその除去であり、薬剤によらないせん妄対策の第1歩は、環境調整によって患者のストレスをいかに取り除くか、言い換えれば、患者の療養環境をいかに入院前の日常生活に近づけることができるか、ということである。これらの非薬理的対応のなかで、近年特に注目されているのが夜間睡眠の促進と早期離床である。睡眠促進に関しては、現時点では残念ながら総じてエビデンスレベルの高い研究はないが、睡眠の質改善が患者に不利益をもたらすことは一般的には考えにくいとして、これを推奨する意見が多い<sup>24)</sup>。一方、

早期離床の促進は、重症患者においても一定のエビデンスが得られており<sup>25), 26)</sup>、現時点でICUせん妄に対する有効性が確認されている非薬理的対応は早期からのリハビリテーションのみであるとして、その施行が強く推奨されている。

既にこれまで、重症患者のせん妄発症や集中治療後の精神障害発症対策として多くの報告で指摘されているのが鎮痛・鎮静の問題である。過度の持続鎮静が人工呼吸器関連肺炎の発生やウィーニングトライアルの遅れなどから不必要に人工呼吸期間を延長させることは明らか<sup>27)~30)</sup>で、かつての「催眠重視の鎮静法」から「必要最低限の鎮静法」へと移行しつつあるのが現在の潮流である。さらに、幻覚や妄想的記憶を残さず、せん妄発症を予防するためにも「不必要な鎮静は避け、必要なければ鎮静しない」ことが重要とされている。また、重症患者に対する早期リハビリテーションの安全性は以前から指摘されている<sup>31)</sup>が、同時にリハビリテーション実施率の低さも報告されており<sup>32), 33)</sup>、その理由の1つとして「過鎮静」の問題が挙げられている。鎮静が深すぎてせん妄評価すら行えないような状況では、リハビリテーションの実施は困難であるのは当然である。せん妄評価のルーチン化のためにも、また、早期からのリハビリテーション実施の観点からも、「不必要な鎮静は避け、必要なければ鎮静しない」ことを基本方針とする必要がある。Richmond agitation-sedation scale (RASS)<sup>34)</sup> や sedation-agitation scale (SAS)<sup>35)</sup> などの鎮静深度評価スケールを用い、患者ごとに目標鎮静深度を明確に定め、鎮静薬投与量をこまめに調節するなどして、状況に応じた至適鎮静深度を維持するよう心がける。

もちろん、人工呼吸中などの重症患者を「必要最低限の鎮静で、必要なければ鎮静しない」で管理するためにはそれなりの工夫が必要であるが、その中心となるのが「十分な痛み対策」である。現在国内で人工呼吸中の患者に使用可能な鎮静薬（ミダゾラム、プロポフォール、デクスメドミジン）には、単独では臨床的に満足できる鎮痛効果はなく、患者の痛みの訴えに対し、鎮静を深めることで対応するのは本末転倒である。逆にオピオイドなどによって痛み対策が十分であれば、人工呼吸中の重症患者でも「no sedation」で管理可能<sup>36)</sup>である。鎮痛薬を投与する場合は、その効果が確実であるオピオイドが第一選択となり、本邦ではフェンタニルが主流であるが、モルヒネを用いてもよい。一方、本邦で使用量の多い麻薬拮抗性鎮痛薬については、オピオイドとの併用を避けるなど、鎮痛機序を十分理解したうえで使用することが望ましい。ま

た、アセトアミノフェンやNSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) などの併用も、オピオイド使用量を削減できるなど、効果的である。この場合も、behavioral pain scale (BPS)<sup>37)</sup> や critical-care pain observation tool (CPOT)<sup>38)</sup>, numeric rating scale (NRS) などの鎮痛スケールを用いて、系統的な鎮痛を行うよう心がける。

敗血症患者を含む重症患者管理の基本原則は、いまや「十分な痛み対策を基盤とした必要最低限の鎮静管理と頻回のせん妄評価、可及的速やかなリハビリテーションの実施」であり、その概念は既に「ABCDEバンドル」<sup>12)</sup> としてまとめられている。また、その概略は日本集中治療医学会がガイドライン (J-PAD ガイドライン)<sup>39)</sup> として公表している。前述した各種ツールやスケールなどの詳細については、J-PAD ガイドラインを参照していただきたい。本項は、J-PAD ガイドラインからの抜粋である。

#### 文 献

- Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012;40:502-9.
- Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:340-7.
- Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Stoll C, et al. The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:90-6.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:683-93.
- McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, et al. Intensive care unit syndrome: a dangerous misnomer. *Arch Intern Med* 2000;160:906-9.
- Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:115-26.
- McNicol L, Pisani MA, Zhang Y, et al. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:591-8.
- Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:479-84.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286:2703-10.
- Stevens RD, Nyquist PA. Types of brain dysfunction in critical illness. *Neurol Clin* 2008;26:469-86.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306-16.
- Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, et al. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness--crossing the quality chasm. *Chest* 2010;138:1224-33.
- Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001;27:859-64.
- Devlin JW, Fong JJ, Schumaker G, et al. Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007;35:2721-4.
- Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, et al. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009;35:1276-80.
- Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010;38:428-37.
- van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010;376:1829-37.
- Kalivaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1658-66.
- Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010;51:409-18.
- Marcantonio ER, Palihnich K, Appleton P, et al. Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:S282-8.
- Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:1762-8.
- Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010;38:419-27.
- Gilmore ML, Wolfe DJ. Antipsychotic prophylaxis in surgical patients modestly decreases delirium incidence--but not duration--in high-incidence samples: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:370-5.
- Litton E, Carnegie V, Elliott R, et al. The Efficacy of Earplugs as a Sleep Hygiene Strategy for Reducing Delirium in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2016;44:992-9.
- Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.
- Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:536-42.
- Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.

- 30) Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study. *Crit Care Med* 2013;41:1983-91.
- 31) Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010;38:2089-94.
- 32) Berney SC, Harrold M, Webb SA, et al. Intensive care unit mobility practices in Australia and New Zealand: a point prevalence study. *Crit Care Resusc* 2013;15:260-5.
- 33) Nydahl P, Ruhl AP, Bartoszek G, et al. Early mobilization of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in Germany. *Crit Care Med* 2014;42:1178-86.
- 34) Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-44.
- 35) Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-9.
- 36) Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.
- 37) Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001;29:2258-63.
- 38) Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, et al. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care* 2006;15:420-7.
- 39) 日本集中治療医学会 J-PAD ガイドライン作成委員会. 日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン. *日集中医誌* 2014;21:539-79.

## CQ11-1：成人 ICU 患者のせん妄に関連した臨床的アウトカムはどうか？

推奨：

①せん妄は ICU 患者の予後を増悪させる（A；J-PAD ガイドラインより引用）。

②せん妄は ICU 入室期間や入院期間を延長させる（A；J-PAD ガイドラインより引用）。

③せん妄は ICU 退室後も続く認知機能障害に関連する（B；J-PAD ガイドラインより引用）。

### (1) 背景および本 CQ の重要度

序文で述べた通り、重症患者に発生するせん妄は、多臓器機能障害の 1 つとして中枢神経系に発生する急性脳機能障害であり、他の重要臓器障害と同様に、短期的にも長期的にも患者予後を悪化させる。数多くの観察研究から、ICU せん妄の発生は、ICU 入室期間や入院期間を延長させ、長期的にも認知機能障害や精神障害の原因となり得ることが示されており、ICU せん妄の影響を正しく認識することは重要である。

### (2) PICO

P（患者）：

I（介入）：

C（対照）：

O（アウトカム）：

### (3) エビデンスの要約

数多くの質の高い観察研究において、成人重症患者に発生するせん妄は臨床的アウトカムを悪化させることが示されている。なかでも、敗血症は重症患者に発生するせん妄の背景疾患として頻度的にも重要であるが、背景疾患を問わず、重症患者のせん妄発症は、予後不良の独立危険因子である。

### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

J-PAD ガイドライン参照のこと。

### (5) 益のまとめ

### (6) 害（副作用）のまとめ

### (7) 害（負担）のまとめ

### (8) 利益と害のバランスについて

### (9) 本介入に必要な医療コスト

### (10) 本介入の実行可能性

### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

### (12) 推奨決定工程

J-PAD ガイドライン参照のこと。

### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本推奨は J-PAD ガイドラインからの改変引用である。

**CQ11-2 : 成人 ICU 患者に対し、非薬物的せん妄対策プロトコルはせん妄の発症や期間を減少させるために使用すべきか？**

**推奨：**

①せん妄の発症と持続期間を減らすために、可能な場合はいつでも早期離床を促すことを推奨する（1B；J-PAD ガイドラインより引用）。

②鎮静薬の必要量と患者の不安を減らすために、可能な場合はいつでも音楽を使った介入を行うことを弱く推奨する（2C；J-PAD ガイドラインより引用）。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

序文で述べた通り、せん妄に対する対処法の基本原則は原因因子の同定とその除去であり、薬剤によらないせん妄対策の第 1 歩は、環境調整によって患者のストレスを取り除くことである。ICU せん妄に対する非薬理学的対応のなかで、近年特に注目されているのが夜間睡眠の促進と早期離床である。睡眠促進に関しては、現時点では残念ながら総じてエビデンスレベルの高い研究はないが、睡眠の質改善が患者に不利益をもたらすことは一般的には考えにくく、これを推奨する意見が多い。一方、早期離床の促進は、重症患者においても一定のエビデンスが得られており、現時点で ICU せん妄に対する有効性が確認されている非薬理学的対応は早期からのリハビリテーションのみであるとして、その施行が強く推奨されている。

**(2) PICO**

P (患者) : 成人の ICU 患者

I (介入) : 非薬物的せん妄対策

C (対照) : 通常管理

O (アウトカム) : せん妄頻度、生存率、ICU 日数、入院日数

**(3) エビデンスの要約**

成人重症患者を対象とした早期離床の介入研究<sup>1), 2)</sup>では、せん妄発症率の低下、過鎮静の減少、ICU 入室期間および入院期間の有意な短縮が中等度のエビデンスレベルで示されている。一方、音楽を使った介入については、人工呼吸器装着患者を対象とした RCT<sup>3)</sup>があるが、本邦では医療現場に音楽セラピストが存在しないため、これらの方法をそのまま導入することは困難と考えられる。音楽を使った介入の効果に影響すると推察される楽曲の種類や音質、雑音を減らし効果的に音楽を聴くための器材の選択などを、医療スタッフ間で吟味する必要がある。しかし、音楽を使った介入が患者にとって有害になるとは考えにくく、エビデンスレベルは低くても日常的な援助として取り入れることを考慮してもよいと考えられる。また、

この領域での敗血症患者に限定した研究はほとんどないが、いずれの報告も敗血症患者に適用可能と判断できる。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

J-PAD ガイドライン参照のこと。

**(5) 益のまとめ**

早期離床によってせん妄の発症頻度が減少し、ICU 日数や入院日数が短縮する。海外では、音楽を使った介入で不安の強さ、鎮静薬の投与量と投与頻度が減少するという報告がある。

**(6) 害 (副作用) のまとめ**

深鎮静患者では早期離床の試みは危険かもしれない。早期離床に不慣れな施設では、合併症が増えるかもしれない。

**(7) 害 (負担) のまとめ**

頻回の痛み評価、鎮静深度評価、せん妄評価などにより、特に看護師の負担が増えるかもしれない。理学療法士の負担が増えるかもしれない。

**(8) 利益と害のバランスについて**

本介入によって得られることが期待できる益は、予想される害を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

本介入を行うこと自体で生じるコストはない。

**(10) 本介入の実行可能性**

治療上、深鎮静が必要な場合を除き、医療者が鎮静深度評価法を正しく理解し、かつ痛みに対する対応が適切であれば、実行可能性は高い。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

一部の患者・家族は、ICU 入室中のリハビリテーションを拒否するかもしれない。

**(12) 推奨決定工程**

J-PAD ガイドライン参照のこと。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

本推奨は J-PAD ガイドラインからの改変引用である。

**文 献**

- 1) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.
- 2) Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:536-42.
- 3) Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2335-44.

**CQ11-3：成人ICU患者に対し、せん妄の発症や期間を減少させるために、薬理的せん妄予防プロトコルを使用すべきか？**

**推奨：**成人ICU患者のせん妄の発症や期間を減少させるために、薬理的せん妄予防プロトコルを使用すべきとはいえない（データ不足）（0C；J-PADガイドラインより引用）。

**(1) 背景および本CQの重要度**

せん妄に対する薬物療法としては、従来、ハロペリドールや非定型抗精神病薬が用いられてきたが、術後せん妄を含めたICUせん妄に対する有効性を証明した報告は極めて少ない。現時点では、抗精神病薬によってせん妄発症はやや減少する可能性はあるが、最終的な患者予後の改善には結びつかず、抗精神病薬のもつ副作用（錐体外路症状の出現やtorsade de pointesなどの心室性不整脈の誘発など）を考慮するとルーチンに推奨できる方策ではない、とする認識は未だ一般的とはなっておらず、本CQの重要度は高い。

**(2) PICO**

- P（患者）：成人ICU患者
- I（介入）：薬理的せん妄予防
- C（対照）：通常管理
- O（アウトカム）：せん妄頻度，生存率，ICU日数，入院日数

**(3) エビデンスの要約**

成人の重症患者の薬理的せん妄対策の効果を検証したメタアナリシス<sup>1)</sup>では、外科系ICU患者に対する抗精神病薬の予防投与，人工呼吸患者に対するデクスメトミジンの予防投与はせん妄頻度を低下させるかもしれないが，せん妄治療に用いられる薬物で，死亡率を含む患者の臨床アウトカムを変えるものはない，と結論づけられている。さらに，解析対象となった研究は敗血症に限定したものではないため，敗血症患者に対する推奨はさらに困難である。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

J-PADガイドライン参照のこと。

**(5) 益のまとめ**

重症度の低い成人ICU患者に対するハロペリドールの予防投与が，せん妄発症を低下させるかもしれないが，成人ICU患者全般に対する効果は不明である。デクスメトミジンのせん妄予防効果は，データが不足しており，結論づけることができない。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

ハロペリドールの催不整脈作用は，致命的となり得る。

**(7) 害（負担）のまとめ**

定型・非定型抗精神病薬のせん妄に対する保険適応はない。

**(8) 利益と害のバランスについて**

本介入による利益は，予想される害を上回ることはないと想定できる。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

定型・非定型抗精神病薬のせん妄に対する保険適応はない。

**(10) 本介入の実行可能性**

本介入を実行する際の障害は想定できない。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

評価できない。

**(12) 推奨決定工程**

J-PADガイドライン参照のこと。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

本推奨はJ-PADガイドラインからの改変引用である。

文 献

1) Gilmore ML, Wolfe DJ. Antipsychotic prophylaxis in surgical patients modestly decreases delirium incidence--but not duration--in high-incidence samples: a meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry 2013;35:370-5.

**CQ11-4：人工呼吸管理中の成人患者では、「毎日鎮静を中断する」あるいは「浅い鎮静深度を目標とする」プロトコルを使用すべきか？**

推奨：人工呼吸管理中の成人患者では、「毎日鎮静を中断する」あるいは「浅い鎮静深度を目標とする」プロトコルのいずれかをルーチンに用いることを推奨する（1B；J-PAD ガイドラインより引用）。

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

序文で述べた通り、過度の持続鎮静が、人工呼吸器関連肺炎の発生やウィーニングトライアルの遅れなどから、不必要に人工呼吸期間を延長させることは既に明らかである。ルーチンのせん妄モニタリングのためにも、重症患者の意識レベルは可能な限りせん妄評価を行い得るレベルにある必要があり、その方策についての臨床的重要度は高い。

#### (2) PICO

P（患者）：人工呼吸中の成人患者

I（介入）：毎日鎮静を中断する、もしくは浅めの鎮静深度を維持する鎮静法

C（対照）：深鎮静

O（アウトカム）：鎮静レベル、ventilator free days（VFD）、ICU 日数

#### (3) エビデンスの要約

人工呼吸中の成人重症患者において、持続鎮静よりもプロトコルに従って「毎日鎮静を中断する」鎮静法が患者予後を改善することが、中等度のエビデンスレベルで示されている。同様に、「浅い鎮静深度を目標とする」プロトコルが、深い鎮静深度を維持する鎮静法よりも患者予後が改善することが、中等度のエビデンスレベルで示されている。一方、「毎日鎮静を中断する」鎮静法と「浅い鎮静深度を目標とする」鎮静法の優劣については、現時点では明らかではない。したがって、現時点では、「毎日鎮静を中断する」あるいは「浅い鎮静深度を目標とする」プロトコルのいずれかをルーチンに用いるべきであると考えられる。その根拠となった研究の多くは、一般の成人重症患者を対象としたもので、敗血症患者に限定した研究はほとんどないが、いずれの報告も敗血症患者に適用可能と考えられる。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

J-PAD ガイドライン参照のこと。

#### (5) 益のまとめ

治療上、深鎮静が必要な場合を除き、「毎日の鎮静中断」も「浅い鎮静」も、過鎮静の頻度を減らすことによって人工呼吸期間や ICU 日数を短縮させる。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

アルコール離脱患者や不穏患者には「毎日の鎮静中断」は危険かもしれない。

#### (7) 害（負担）のまとめ

頻回の痛み評価、鎮静深度評価、せん妄評価などにより、特に看護師の負担が増えるかもしれない。また、浅い鎮静管理に不慣れな施設では、鎮静薬減量・中断時の興奮や体動による点滴ルート・気管チューブの事故抜去の可能性があるが、医療スタッフの負担が増える可能性がある。

#### (8) 利益と害のバランスについて

本介入によって得られることが期待できる益は、予想される害を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

本介入を行うこと自体で生じるコストはない。

#### (10) 本介入の実行可能性

治療上、深鎮静が必要な場合を除き、医療者が鎮静深度評価法を正しく理解し、かつ痛みに対する対応が適切であれば、実行可能性は高い。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

一部の患者家族は、人工呼吸中の患者には深鎮静を希望するかもしれない。

#### (12) 推奨決定工程

J-PAD ガイドライン参照のこと。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本推奨は J-PAD ガイドラインからの改変引用である。

CQ11-5：人工呼吸中の成人患者では、「鎮痛を優先に行う鎮静法」と「催眠重視の鎮静法」のどちらを用いるべきか？

推奨：人工呼吸中の成人患者では、鎮痛を優先に行う鎮静法（analgesia-first sedation）を行うことを弱く推奨する（2B；J-PAD ガイドラインより引用）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

序文で述べた通り、ルーチンのせん妄モニタリングのためにも、重症患者の意識レベルは可能な限りせん妄評価を行い得るレベルにある必要があるが、多くのストレス下にある重症患者の鎮静レベルを必要最低限に保つために重要となるのが「十分な痛み対策」であり、その臨床的重要性は高い。

(2) PICO

P（患者）：人工呼吸中の成人患者

I（介入）：鎮痛を優先に行う鎮静法

C（対照）：催眠重視の鎮静法

O（アウトカム）：鎮静薬投与量，ventilator free days（VFD），生存率，ICU 日数

(3) エビデンスの要約

人工呼吸中の成人重症患者では、鎮痛を優先に行う鎮静法が、催眠重視の鎮静法よりも患者予後を改善することが、中等度のエビデンスレベルで示されており、鎮痛・鎮静・せん妄管理に関する米国のガイドラインおよび本邦のガイドラインでも、鎮痛優先の鎮静法（analgesia-first sedation）が推奨されている。その根拠となった研究の多くは、一般の成人重症患者を対象としたもので、敗血症患者に限定した研究はほとんどないが、いずれの報告も敗血症患者に適用可能と考えられる。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

J-PAD ガイドライン参照のこと。

(5) 益のまとめ

鎮痛優先の鎮静法により、鎮静薬投与量が減少し、28 日間の VFD が延長し、ICU 日数が短縮する。生存率に関するデータは不十分である。

(6) 害（副作用）のまとめ

鎮痛目的で投与するオピオイド量が増加し、消化管運動抑制などの副作用が増えるかもしれない。

(7) 害（負担）のまとめ

頻回の痛み評価、鎮静深度評価、せん妄評価などにより、特に看護師の負担が増えるかもしれない。

(8) 利益と害のバランスについて

本介入によって得られることが期待できる益は、予想される害を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

本介入を行うこと自体で生じるコストはない。

(10) 本介入の実行可能性

医療者が痛みの評価法を正しく理解していれば、実行可能性は高い。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

患者の痛みに対して適切に対応するために、痛みの評価を行うこと自体に難色を示す事態は想定しにくい。

(12) 推奨決定工程

J-PAD ガイドライン参照のこと。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本推奨は J-PAD ガイドラインからの改変引用である。

## CQ12: 急性腎障害・血液浄化療法

2004年にAcute Dialysis Quality Initiative (ADQI)によって提唱されたRIFLE (Risk・Injury・Failure・Loss・End stage kidney disease)分類は<sup>1)</sup>, 初めて国際的に統一された, 具体的かつ誰しもが容易に使える急性腎不全の定義として広く受け入れられた。RIFLE基準による予後予測などの臨床的な有用性は, 既にメタアナリシスにて示されている<sup>2)</sup>。その後, わずかな血清クレアチニン値の上昇が予後と大きく関係することが報告され<sup>3)</sup>, 2007年にAcute Kidney Injury Network (AKIN)は, このごく軽度の血清クレアチニン値 (sCre)の上昇も含め, ①  $\Delta$ sCre  $\geq$  0.3 mg/dL (48時間以内), ② sCreの基礎値から1.5倍上昇 (7日以内), ③尿量0.5 mL/kg/hr以下が6時間以上持続, のいずれかを満たす病態をacute kidney injury (AKI)と定義付けた。同時にRIFLE基準の修正版にあたるAKIN基準を提唱している<sup>4)</sup>。さらに2012年には, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)がこれまでのエビデンスをまとめたAKI診療ガイドラインを発表し, RIFLE基準とAKIN基準を統合したKDIGO基準を提唱した<sup>5)</sup>。現在, 急性期の腎障害の評価としてこのKDIGO基準が広く用いられるようになり, 様々な臨床研究のエントリー基準にも採用されている。

このように国際的に統一されたAKIの定義が用いられるようになったことで, その後数多くの疫学研究が報告されるようになった。AKIの中でも敗血症により引き起こされたAKI (敗血症性AKI)は, 集中治療を要する患者に生じるAKIにおいて最も頻度が高く, AKIの30~70%を占めるといわれる<sup>6)</sup>。また, 全ICU患者の約10~20%に生じるとの報告もある<sup>7)</sup>。さらにこの敗血症性AKIは, 炎症性メディエータの過剰産生が持続することで, 重要臓器の障害が連鎖的に引き起こされる中の1つとして発症することが多いため, その他の病態に起因するAKIに比べ重症化しやすく, 死亡率も高いことが指摘されている。一方で, 全身状態の改善が得られれば腎機能の回復もまた得られやすいという特徴もある<sup>6)</sup>。これらのことから, 敗血症診療においてはAKIを早期に診断し, その進展を予防することが極めて重要となる。このため, この章のCQとしてまず敗血症性AKIの診断基準を取り上げた。

次にAKIに対する治療であるが, 現時点でAKIに対する特異的かつ有効な治療法は確立していない。これまでいくつかの薬剤 (フロセミド, ドパミン, カルペリチド)の有用性が検討されており, これを

CQ12-6からCQ12-8に取り上げた。フロセミドは, ナトリウム再吸収能を抑制し利尿作用をもたらすことで尿細管内の脱落細胞による閉塞を予防し, また髄質内の酸素濃度を上昇させることや腎髄質の血流を増加させることなどから, AKIに対する有用性が期待されてきた。ドパミンは, 特に低用量 (1~3  $\mu$ g/kg/min)において腎血管拡張, ナトリウム再吸収抑制を来すことから腎保護効果が期待され, カルペリチド (心房性ナトリウム利尿ペプチド: atrial natriuretic peptide, ANP)は血管拡張作用, ナトリウム再吸収抑制作用, 輸入細動脈拡張および輸出細動脈収縮による糸球体濾過量増加作用などを有し, 利尿や糸球体濾過量増加により腎保護効果が期待されていた。しかし, これらの薬剤はいずれも救命率, 透析導入率低下, といったアウトカムを改善しないことが数多く報告されている一方で, フロセミドは耳鳴りや難聴, ドパミンは不整脈の頻度の増加, カルペリチドは低血圧といった副作用を認めることがある。そこで, CQとして取り上げこれらの有用性を検討した結果, 敗血症性AKIの予防や治療を目的とした投与は行わないことを (弱く) 推奨することとした。

AKIが進行し腎機能が極めて低下した際には, 生命危機を回避するために血液透析や血液濾過透析といった急性血液浄化療法が導入される。血液浄化療法は腎臓の機能を代行する補助療法であり, 障害を受けた腎臓に対する根治的な治療ではない。生命を脅かす高カリウム血症や高度のアシドーシス, 溢水などの病態において, この血液浄化療法を緊急導入することの有用性については議論の余地はないと思われる。しかし, 電解質や酸塩基平衡, 体液量の調整といったホメオスタシスの維持を目的に, より早期に血液浄化療法を導入することや, 治療量などの施行方法を調節し, より強力にこの異常を改善することが救命率や腎機能の改善に繋がるのではないかと, との考えから, これまで様々な検討が行われてきた。これについてはKDIGOの作成したAKI診療ガイドラインでもいくつかCQとして取り上げられている。

一方, 敗血症性AKIでは, 前述したように各種炎症性メディエータの高値が持続することで, 重要臓器の障害が連鎖的に引き起こされる中の臓器障害の1つとしてAKIが発症することが多い。そのため, 急性血液浄化療法が電解質や酸塩基平衡, 体液量の調整といった本来の腎補助としての目的だけでなく, 炎症性メディエータの除去, 制御を介して臓器障害を予防, 治療することも目的として施行されるようになってきた。敗血症性AKIでは, 早期に導入することや, 施

行方法を変更することにより、さらなる救命率の向上や腎機能の改善が期待できるかどうかについての検討が数多く行われてきたが、腎補助とそれ以外の目的の2つが混在している研究が多く、エビデンスの構築においては注意深い解釈が必要であることも強調したい。

急性血液浄化療法については、そもそもモダリティの選択や導入・終了基準、施行方法など、施行のすべての点において標準化されたものが存在しないと言っても過言ではない。このためモダリティや導入・終了基準だけでなく、施行方法としては血液浄化量、透析と濾過を同時に行う場合にはその割合、補充液の投与経路、透析器・濾過器の種類、これらの交換の頻度、抗凝固剤の種類など、実際の施行に際しては様々な病態別にどのような方法が最も有用なのか、明らかにしなければならない項目は数多い。今回のCQの選定にあたっては、これらの中から重要かつある程度のエビデンスが存在すると思われる項目3つを選択した。CQ12-2 早期導入を行うか、CQ12-3 持続か間欠か、そしてCQ12-4 血液浄化量を増やすか、の3つである。そして今回の検討では既存のAKI診療ガイドラインなどでの報告通り、このいずれについても特定の方法を推奨する高いレベルでのエビデンスは存在しないことが確認された。この中でも早期導入については2016年5月に2つの大規模なRCTが報告され<sup>8), 9)</sup>、その結論が異なっていたことから新たなメタアナリシスを施行した。結果的には既存の報告を覆すことなく、早期導入の有用性は認められない、という結論に至ったが、比較したRCTの片方の早期導入のタイミングはもう一方のRCTでの晩期導入にあたるなど明らかに異なるものであり、また導入した血液浄化療法のモダリティも異なるなど、そもそも直接比較することに無理があった可能性もある。これについては、現在さらに2つのRCTが進行中であり(STARRT-AKI study<sup>10)</sup>、IDEAL-ICU study<sup>11)</sup>)、結論が変わってくる可能性も残されている。

敗血症性AKIに対して、本邦では特に、いわゆる“non-renal indication”などの表現で、急性腎不全を発症していなくとも、炎症性メディエータの除去・制御を目的とした血液浄化療法が一部の施設で積極的に行われてきた歴史がある。今回これをCQに取り上げることの議論がなされたが、早期導入を行う際に、血液浄化療法に期待する効果が、このnon-renal indicationで期待する効果とほぼ同一であると考え、新たなCQ立てはしないことになった。しかし、最近新たに発売されたAN69ST膜を用いた濾過器である

SepXiris<sup>®</sup>は、その保険適応が重症敗血症、敗血症性ショックであり、急性腎不全であることは必須ではない。これまでnon-renal indicationは、いわゆる保険適応からは外れた特殊な治療法であったが、今後は保険適応内となることから、新たなエビデンスを作るための環境は整えられたといえる。

この炎症性メディエータの除去・制御に特化した特殊な急性血液浄化療法として、以前より用いられているのがpolymyxin B-immobilized direct hemoperfusion (PMX-DHP)である。1994年にエンドトキシンを吸着するカラムとして本邦で開発・保険収載され、敗血症性ショックに対する支持療法の1つとして広く施行されていることからCQ12-5に取り上げた。このPMX-DHPの有用性については、質の高いRCTが3つ抽出されたため新たなメタアナリシスを行っている<sup>12)~14)</sup>。エビデンスを収集する段階では、これ以外にも主に本邦から小規模のRCTまたはRCTに近い報告がいくつかピックアップされたが、JADAD scoreで3点以上の質の高いRCTであること、また、アウトカムとして死亡率が検討されていることを抽出の基準とし、3編が残ることとなった。ただし、今回抽出したRCTはすべて腹腔内感染症による敗血症性ショックに対するものであり、他の敗血症性ショック患者に対するRCTは存在しない。このため、腹腔内感染症以外では、現時点では研究が不十分で評価ができない。現在大規模RCTであるEUPHRATES trialが行われており<sup>15)</sup>、2016年中には終了する予定である。このRCTは肺炎など腹腔内感染症以外の敗血症性ショック患者も含まれること、重症症例に特化しているなどの特徴をもっており、この結果が注目される。

## 文 献

- 1) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
- 2) Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538-46.
- 3) Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597-605.
- 4) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- 5) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
- 6) Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and

- outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:431-9.
- 7) Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. Crit Care Med 2007;35:1837-43.
  - 8) Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2190-9.
  - 9) Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. N Engl J Med 2016;375:122-33.
  - 10) Smith OM, Wald R, Adhikari NK, et al. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2013;14:320.
  - 11) Barbar SD, Binquet C, Monchi M, et al. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2014;15:270.
  - 12) Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. Shock 2005;23:400-5.
  - 13) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. JAMA 2009;301:2445-52.
  - 14) Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. Intensive Care Med 2015;41:975-84.
  - 15) Klein DJ, Foster D, Schorr CA, et al. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2014;15:218.

## CQ12-1：敗血症性 AKI の診断において KDIGO 診断基準は有用か？

**意見：**敗血症性 AKI の診断・重症度分類に KDIGO 診断基準を用いることは有用である（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「D」）。

### 委員会投票結果

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
100%	0%	0%

**コメント：**敗血症に限定した観察研究は1つのみであった。

### (1) 背景および本 CQ の重要度

従来、複数の基準により診断・分類されてきた急性腎不全（ARF）に対して、国際的に統一した診断基準を作成しようという機運が高まり、2004年にRIFLE基準が<sup>1)</sup>、その後、2007年にAKIN基準が<sup>2)</sup>、2013年にはKDIGO診断基準が提案された（Table 12-1-1）<sup>3)</sup>。敗血症の合併症として頻度の高いAKIを、どの診断基準を用いて診断するのがよいのかについてのCQであり、重要度は高いと考えられる。

### (2) PICO

- P（患者）：敗血症患者
- I（介入）：AKI診断・重症度分類を行う
- C（対照）：AKI診断・重症度分類を行わない
- O（アウトカム）：死亡率

### (3) エビデンスの要約

KDIGO診断基準とAKINおよびRIFLE基準を比較した検討で、アウトカムとして死亡が評価された観察研究が7個抽出され（Luo 2014<sup>4)</sup>、Fujii 2014<sup>5)</sup>、Levi 2013<sup>6)</sup>、Shinjo 2014<sup>7)</sup>、Zeng 2014<sup>8)</sup>、Nisula 2013<sup>9)</sup>、Peng 2014<sup>10)</sup>）、KDIGO診断基準によるAKI診断とRIFLEあるいはAKIN基準を比較したものでは、KDIGOはRIFLE、AKINよりも高い精度あるいは同等に院内死亡率を反映することが示されている。敗血症症例に絞った検討はPeng 2014のみであるが、現時点でKDIGO診断基準は敗血症AKIの予後予測に有用であると考えられる。ただし、腎予後の予測についてはほとんど検討が行われておらず現時点では不明である。

### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

#### D

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：2008年のシステムティックレビュー論文<sup>11)</sup>

**Table 12-1-1** KDIGO ガイドラインによる AKI 診断基準と重症度分類

定義	1. $\Delta$ sCr $\geq$ 0.3 mg/dL (48 hr 以内) 2. sCr の基礎値から 1.5 倍上昇 (7 日以内) 3. 尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 6 hr 以上持続	
	sCr 基準	尿量基準
Stage1	$\Delta$ sCr > 0.3 mg/dL or sCr 1.5-1.9 倍上昇	0.5 mL/kg/hr 未満 6 hr 以上
Stage2	sCr 2.0-2.9 倍上昇	0.5 mL/kg/hr 未満 12 hr 以上
Stage3	sCr 3.0 倍上昇 or sCr > 4.0 mg/dL までの 上昇 or 腎代替療法開始	0.3 mL/kg/hr 未満 24 hr 以上 or 12 hr 以上の無尿

注) 定義 1 ~ 3 の 1 つを満たせば AKI と診断する。sCr と尿量による重症度分類では重症度の高い方を採用する。

が RIFLE 基準について評価をしており、その後新たに発表された論文のうち KDIGO 診断基準を評価したものをエビデンスとして採用した。すべての論文は観察研究であり、診断基準を介入手段とした研究は存在しない。

#### (5) 益のまとめ

診断基準により正確に予後が予測され、適切な治療を受けられる可能性がある。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

診断基準の誤りにより適切な治療を受けられない可能性がある。

#### (7) 害（負担）のまとめ

特になし。

#### (8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

血中クレアチニン濃度測定，時間尿量測定

#### (10) 本介入の実行可能性

ほとんどの ICU において実行可能である。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して担当班から意見文が提案され，委員 19 名の全会一致により可決された。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

KDIGO による AKI 診療ガイドライン<sup>3)</sup>：

2.1.1：AKI は以下のうちのいずれかにより定義される。(Grade なし)；48 時間以内に sCr 値が  $\geq$  0.3 mg/dL 上昇した場合；または sCr 値がそれ以前 7 日以内にわかってきたか，予想される基礎値より  $\geq$  1.5 倍の増加があった場合；または尿量が 6 時間にわたって < 0.5 mL/kg/ 時間に減少した場合

2.1.2：AKI は Table 12-1-1 の基準により重症度分類する (Table 12-1-1)。

#### 文献

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004;8:R204-12.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007;11:R31.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1-138.
- Luo X, Jiang L, Du B, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. Crit Care 2014;18:R144.
- Fujii T, Uchino S, Takinami M, et al. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:848-54.
- Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva 2013;25:290-6.
- Shinjo H, Sato W, Imai E, et al. Comparison of kidney disease: improving global outcomes and acute kidney injury network criteria for assessing patients in intensive care units. Clin Exp Nephrol 2014;18:737-45.
- Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:12-20.
- Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. Intensive Care Med 2013;39:420-8.
- Peng Q, Zhang L, Ai Y, et al. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients based on the KDIGO guidelines. Chin Med J 2014;127:1820-6.
- Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Kidney Int 2008;73:538-46.

**CQ12-2 : 敗血症性 AKI に対する血液浄化療法の早期導入を行うか？**

推奨：敗血症性 AKI に対する血液浄化療法は、高度な代謝性アシドーシス、高カリウム血症や溢水など緊急導入が必要な場合を除き、早期導入は行わないことを弱く推奨する（2C）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	100%	0%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症性 AKI に対する血液浄化療法は、単に腎補助としてだけでなく、炎症性メディエータの除去、制御を介して臓器障害を予防、治療することも目的として施行されるようになってきた。早期に血液浄化療法を導入することは、この炎症性メディエータの除去、制御の目的を達成しやすいと考えられ、最近、数多くの RCT が行われていることから、この重要度は高いと考えられる。実際には腎補助と炎症性メディエータの除去の2つの目的が混在した検討がほとんどであるが、そもそもこれを分けて検討を行うことは現実的ではない。2016年5月に2つの大規模な RCT が報告され、新たにメタアナリシスを施行した。

**(2) PICO**

- P (患者) : 敗血症性 AKI 患者
- I (介入) : 血液浄化療法の早期導入
- C (対照) : 血液浄化療法の通常導入
- O (アウトカム) : 死亡率, ICU 滞在日数, 慢性透析への移行

**(3) エビデンスの要約 (Table 12-2-1)**

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ガイドライン<sup>1)</sup> より 1 編の RCT が抽出された (Bouman 2002<sup>2)</sup>)。その後、質の高い RCT は出ておらず当初はこれを用いてエビデンスとする予定であったが、ガイドライン作成中に RCT が 2 つ報告されたため (Gaudry 2016<sup>3)</sup>, Zarbock 2016<sup>4)</sup>)、当初の

1 編と合わせた 3 つの RCT を用いて、重要性が高いアウトカムと考えられる「死亡率」、「慢性透析への移行」について新規にメタアナリシスを行った。

メタアナリシスでは、早期導入が 28 日あるいは 30 日死亡率に与える影響はリスク比 0.83 (95%CI 0.64~1.09) であり、60 日目における透析依存率に与える影響はリスク比 0.51 (95%CI 0.25~1.06) であった。統計学的に有意差はなく、早期開始の有用性は認めなかった。ただし、透析依存率については有意差こそないものの、早期導入が有用な可能性を期待させる結果となった。2016 年 6 月現在、多施設 RCT である STARRT-AKI Study<sup>5)</sup> が進行中であり、また、フランスにおいては敗血症性 AKI に対する早期血液浄化療法導入の有用性を評価する多施設 RCT (IDEAL-ICU Study<sup>6)</sup>) が行われている。どちらの RCT もこれまでの検討に比べ規模が大きいため、これらの結果が得られれば、この早期導入については結論が変わる可能性もある。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

C

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：28 日死亡率が本 CQ における最も重要と考えられるアウトカムであり、これらのエビデンスの強さが C である。よって、アウトカム全般のエビデンスの強さは C と評価する。

**(5) 益のまとめ**

死亡率の低下が本介入により期待される益であるが、28 日死亡率をはじめ ICU 滞在日数、慢性透析への移行においても介入群と対照群において差を認めなかった。

**(6) 害 (副作用) のまとめ**

一般に出血性合併症などが害として認識されているが、2 つの RCT において両者に差を認めなかった。

**(7) 害 (負担) のまとめ**

介入により医療スタッフの負担は確実に増加する。

**(8) 利益と害のバランスについて**

おそらく害が益を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

急性血液浄化療法を施行するために必要な資器材の

**Table 12-2-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫 性	不精確	非直接 性	その他(出 版バイアス など)	上昇要因 (観察研究)	リスク人数(アウトカム率)				効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデンス の強さ	重要性	コメント	
								対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母							介入群 分子
28日死亡率	RCT/3	-2	-1	-2	-1	0		483	209	0.45	458	187	0.41	OR	0.83	0.64-1.09	弱(C)	9
慢性透析への移行	RCT/2	-2	-1	-1	-1	0		228	22	0.10	244	14	0.06	OR	0.51	0.25-1.06	弱(C)	7

コストは高額であり、また、本介入による臨床工学士、看護師の労働負担も無視できない。

(10) 本介入の実行可能性

本介入を行うためには、人的資源が豊富にある施設あるいは実施に慣れた施設以外では実行可能性に重大な懸念がある。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して、当初の担当班からの推奨文の案は、「敗血症性AKIに対して早期の血液浄化療法導入が予後を改善するエビデンスは乏しく、広く臨床症状や病態を考慮して開始のタイミングを検討することを提案する」であったが、単に臨床症状や病態を考慮、という表現は具体性に欠けわかりにくいとの意見があり、最終的に「敗血症性AKIに対する血液浄化療法は、高度な代謝性アシドーシス、高カリウム血症や過剰水など緊急導入が必要な場合を除き、早期導入は行わないことを弱く推奨する」という推奨文となった。委員19名の全会一致により、可決された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

KDIGO 診療ガイドライン<sup>7)</sup>：

5.1.1：体液量、電解質、酸塩基平衡の致死的になり得る変化がある場合は速やかに腎代替療法（renal replacement therapy, RRT）を開始する（Gradeなし）。

5.1.2：RRTを開始する決定を下す場合は、単にBUNとsCrの閾値だけでなく、広く臨床症状やRRTによって改善される病態や臨床検査値の変化の傾向を考慮する（Gradeなし）。

NICE ガイドライン<sup>1)</sup>：

38. Refer adults, children and young people immediately for renal replacement therapy if any of the following are not responding to medical management: hyperkalaemia, metabolic acidosis, symptoms or complications of uraemia (for example, pericarditis or encephalopathy), fluid overload, pulmonary oedema.

39. Base the decision to start renal replacement therapy on the condition of the adult, child or young person as a whole and not on an isolated urea, creatinine or potassium value.

文 献

1) National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. UK: National Clinical Guideline Centre; 2013.

2) Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tjissen JG, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30:2205-11.

3) Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2016;375:122-33.

4) Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2190-9.

5) Smith OM, Wald R, Adhikari NK, et al. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:320.

6) Barbar SD, Binquet C, Monchi M, et al. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit) : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:270.

7) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.

**CQ12-3：敗血症性 AKI に対する血液浄化療法は持続，間欠のどちらが推奨されるか？**

推奨および意見：敗血症性 AKI に対する血液浄化療法は，循環動態が安定した症例に対しては，持続，間欠のどちらを選択しても構わない（2B）。循環動態が不安定な症例に対しては持続が望ましい（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会二次投票結果（循環動態が安定した症例）**

実施しないことを推奨する（強い推奨）	実施しないことを弱く推奨する（弱い推奨）	実施することを弱く推奨する（弱い推奨）	実施することを推奨する（強い推奨）
0%	94.7%	0%	0%

※“エキスパートコンセンサス；患者の状態に応じて対処は異なる”に 5.3%の得票があった。

**委員会二次投票結果（循環動態が不安定な症例）**

賛同	反対
84.2%	15.8%

※“反対”に 15.8%の得票があったが、「持続→持続的血液浄化療法のほうがわかりやすい」「循環動態が不安定な症例では，現実的には持続しかできないのではないか」「不安定＝持続がよいとする根拠も乏しいので，あえて書かなくてもいい」といった賛同に近い内容のコメントであった。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

持続と間欠的血液浄化療法の選択については，そもそもスタッフが対応可能かどうか，対応する設備があるのか，といった問題がある。敗血症性 AKI 患者に対してどちらも選択可能である場合，持続を選択するのか，間欠を選択するのかは臨床医が疑問に思うポイントであり，その重要度は高いと考えられる。

**(2) PICO**

- P（患者）：敗血症性 AKI 患者
- I（介入）：持続的血液浄化療法
- C（対照）：間欠的血液浄化療法
- O（アウトカム）：死亡率，ICU 滞在日数，慢性透析への移行，血圧低下

**(3) エビデンスの要約（Table 12-3-2）**

本 CQ に対するシステムティックレビューにより，

計 13 の RCT が抽出された。しかし既存のシステムティックレビュー<sup>1)</sup>の後に新規の RCT は 1 つしか存在せず，この RCT もシステムティックレビューの結果と変わらないものであった。このため，この既存のシステムティックレビューを用いて評価した。「院内死亡率」「慢性透析への移行」「血圧低下」を重要性が高いアウトカムとした。既存のシステムティックレビューでは計 15 の study が検討され，「院内死亡率」が 7 つの RCT<sup>2)~8)</sup>をまとめて検討されており，リスク比 1.01 (95%CI 0.92~1.12) で持続，間欠に差を認めなかった。また「慢性透析への移行」は 3 つの RCT<sup>2), 4), 7)</sup>が検討され，リスク比 0.99 (95%CI 0.92~1.07) で差を認めず，これらの結果から持続，間欠のどちらを選択しても差を認めないと考えられた。

「血圧低下」についても 3 つの RCT<sup>7), 8), 9)</sup>が検討され，リスク比 0.92 (95%CI 0.72~1.16) と差を認めなかった。しかし，システムティックレビューで抽出した中で 2 つの RCT<sup>4), 6)</sup>では，循環動態が不安定な症例は初めから除外されるプロトコルになっていた。前回の日本版敗血症診療ガイドラインでも推奨されたように，循環動態が不安定な症例については，持続的血液浄化療法が既に標準的治療法であると思われる。そして，循環動態が不安定な症例において持続と間欠を比較した RCT は存在しない。以上より，今回エキスパートコンセンサスとして循環動態の不安定な症例に対しては持続が望ましい，とした。ただ，持続と間

**Table 12-3-1**

	利点	欠点
間欠	急速に体液異常の是正が可能 患者の拘束時間が短い 抗凝固暴露が少ない コストが安い	循環変動が大きい 治療終了後のリバウンド現象
持続	循環動態が安定 ホメオスタシスを維持しやすい	体液異常の是正が遅い 持続的に抗凝固薬の投与が必要 長時間患者を拘束する コストが高い 24 時間監視可能なマンパワーと設備が必要

**Table 12-3-2 エビデンス総体評価**

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	エビデンス総体					リスク人数(アウトカム率)										効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデンス の強さ	重要性	コメント
			非一貫性	不精確	非直接性	その他(出 産バイアス など)	上昇要因 (観察研究)	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)										
28日死亡率	RCT/7	-1	0	0	-1	注1	648	413	63.7346	597	376	62.9816	注1	1.01	0.92-1.12	中(B)	9	注1					
慢性透析への移行	RCT/3	-1	0	-1	-1	注1	79	66	83.5443	82	70	85.3659	注1	0.99	0.92-1.07	弱(C)	7	注1					

注 1：評価不能

欠の血液浄化療法はそれぞれ明らかに異なる特徴を持っている (Table 12-3-1)。例えば循環動態が不安定であっても、出血があり抗凝固剤の使用をなるべく控えたい症例などでは、抗凝固剤なしでの短時間の施行を考慮するなど、持続、間欠の選択時にはこの特徴を熟知した集中治療医、腎臓内科医などが判断すべきであると考えられる。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

##### B

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：主たるアウトカムである院内死亡率のエビデンスの強さがBである。よって、アウトカム全般のエビデンスの強さはBとした。

#### (5) 益のまとめ

院内死亡率、慢性透析への移行において介入群と対照群において差を認めなかった。以上より持続的血液浄化療法と間欠的血液浄化療法は同等と評価される。

#### (6) 害 (副作用) のまとめ

エビデンス総体では害の指摘はできない。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

エビデンスはないものの、持続的血液浄化療法では間欠的血液浄化療法と比較して抗凝固剤を長時間使用することによる出血のリスク増加や、長時間施行によるコスト増などが考えられる。

#### (8) 利益と害のバランスについて

益と害が拮抗している。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

急性血液浄化療法を長時間施行するための抗凝固剤に、メシル酸ナファモスタットを用いた場合のコストは高額である。

#### (10) 本介入の実行可能性

本介入による臨床工学技士、看護師の労働負担は確実に増加する。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本CQの推奨に関して、一次投票の時点では「敗血症性AKIに対する持続的および間欠的血液浄化療法の施行は、どちらかを強く推奨するエビデンスはない。このため循環動態や出血傾向など広く臨床症状や病態を考慮して両者を使い分けることを提案する (2B)」としていた。この際の委員による一次投票結果は「実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨) 94.7%、患者の状態に応じて対処は異なる 5.3%」であった。

しかし、その後委員より「循環動態が不安定な患者

では持続血液浄化療法を行うことが良いということ、重要な情報であり、意見あるいは推奨として提示すべき」との意見があり、「循環動態が安定した症例に対しては、持続、間欠のどちらを選択しても構わない (2B)」「循環動態が不安定な症例に対しては持続が望ましい (エキスパートコンセンサス)」と分けて記載することとし、これについて再度投票を行った。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨 SSSC 2012<sup>10)</sup> :

Continuous renal replacement therapies and intermittent hemodialysis are equivalent in patients with severe sepsis and acute renal failure. (Grade 2B)

Use continuous therapies to facilitate management of fluid balance in hemodynamically unstable septic patients. (Grade 2D)

#### KDIGO 診療ガイドライン<sup>11)</sup> :

5.6.1 : AKI 患者には持続的または間欠的な RRT を相互補完的に使い分けて採用する (Grade なし)。

5.6.2 : 血行動態が不安定な患者に対しては標準的な間欠的 RRT を施行するよりむしろ持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy, CRRT) が望ましい (2B)。

#### 文 献

- 1) Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD003773.
- 2) Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1000-7.
- 3) Gasparovic V, Filipović-Grcić I, Merkle M, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) - what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003;25:855-62.
- 4) Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154-63.
- 5) Noble JS, Simpson K, Allison ME. Long-term quality of life and hospital mortality in patients treated with intermittent or continuous hemodialysis for acute renal and respiratory failure. *Ren Fail* 2006;28:323-30.
- 6) Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:512-8.
- 7) Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1630-7.
- 8) Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-85.
- 9) John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic

haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:320-7.

- 10) 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;41:580-637.
- 11) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.

#### CQ12-4 : 敗血症性 AKI に対して血液浄化量を増やすことは有用か？

推奨および意見：国際的標準量（20～25 mL/kg/hr）から血液浄化量を増やさないことが推奨される（1B）。

また、本邦の保険診療内での血液浄化量（10～15 mL/kg/hr 程度）についてのエビデンスは乏しい（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

#### 委員会投票結果（国際標準量に対して）

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
89.4%	5.3%	0%	0%

※“エキスパートコンセンサス；患者の状態に応じて対処は異なる”に5.3%の得票があった。

#### 委員会投票結果（本邦の保険診療内での血液浄化量に対して）

賛同	反対
73.7%	26.3%

※“反対”に26.3%の得票があった。「本邦の保険診療内での血液浄化量が妥当か否かはエビデンスが乏しく、言及できない」「伝えたいことがわからない」といった意見内容であった。

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性 AKI に対して、血液浄化量（濾過液量＋透析液量）を増やすことが転帰を改善させる可能性があるか、という疑問に対して、海外では積極的に RCT が行われてきた背景がある。一方、本邦の保険診療では浄化量の上限が定められている。これらの点より本 CQ を設定し、現時点でのエビデンスを再確認することとした。

#### (2) PICO

P（患者）：敗血症性 AKI 患者にて血液浄化療法を受けた患者

I（介入）：血液浄化量の多寡（高用量 40 mL/kg/hr 程度，国際的標準量 20～25 mL/kg/hr）

C（対照）：国際的標準量（20～25 mL/kg/hr），本邦の保険診療の量（10～15 mL/kg/hr 程度）

O（アウトカム）：死亡率，ICU 滞在日数，慢性透析への移行，電解質異常合併症（K，P）

#### (3) エビデンスの要約（Table 12-4-1）

既存のシステムティックレビュー<sup>1)</sup>以降，新規の RCT は存在しない，このためこのシステムティックレビューを用いて評価した。「死亡率」，「慢性透析への移行」を重要性が高いアウトカムとした。介入群（高用量 40 mL/kg/hr）と対照群（国際的標準量 25 mL/kg/hr）を比較した 8 つの RCT が「28 日死亡率」の評価

Table 12-4-1 エビデンス総体評価

エビデンス総体							リスク人数(アウトカム率)												
アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出 版バイアス など)	上昇要因 (観察研究)	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデンス の強さ	重要性	コメント
28日死亡率	RCT/8	-1	-1	-1	-1	0		1878	904	48.1	1963	904	46.1	RR	0.89	0.76-1.04	中(B)		9
慢性透析への移行	RCT/8	-1	-1	-1	-1	0		1878	710	37.8	1963	784	39.9	RR	1.12	0.95-1.31	中(B)		7

を行っていた。また「慢性透析への移行」は「腎不全の回復」の評価を用いた。「28日死亡率」のリスク比は0.89(95%CI 0.76~1.04)、「腎不全の回復」のリスク比は1.12(95%CI 0.95~1.31)である。血液浄化量を増やしても効果は同等と評価される。残念ながら本邦の保険診療の量と国際的標準量の比較についてはエビデンスがなく、評価不能である。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

##### B

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：28日死亡率、慢性透析への移行ともにエビデンスの強さが中(B)であり、アウトカム全般のエビデンスの強さは中(B)が妥当と考えられた。

#### (5) 益のまとめ

28日死亡率、慢性透析への移行において、介入群(高用量40 mL/kg/hr)と対照群(国際的標準量25 mL/kg/hr)において差を認めなかった。以上より血液浄化量を増やしても効果は同等と評価される。残念ながら、本邦の保険診療の量と国際的標準量の比較についてはエビデンスがなく、評価不能である。

#### (6) 害(副作用)のまとめ

エビデンスはないものの、本邦で透析液、補充液として広く用いられている血液濾過用補充液を選択する場合、浄化量を増加することにより低カリウムや低リン血症などの電解質異常が容易に発症し得る。

#### (7) 害(負担)のまとめ

介入により医療スタッフの負担は増加する。

#### (8) 利益と害のバランスについて

おそらく害が益を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

浄化量を増加した場合に透析液、補充液のコストが増加する。

#### (10) 本介入の実行可能性

本介入により補充液バッグの交換にかかる臨床工学技士、看護師の労働負担は確実に増加するが、実行は可能と考える。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない。

#### (12) 推奨決定工程

本CQの推奨に関して、当初担当班から「血液浄化量を国際的標準量(25 mL/kg/hr)より増やしても生命予後や腎予後は変わらないため、不要に血液浄化量を増やすことは推奨されない。ただし、本邦の保険診療の量と国際的標準量の比較についてはエビデンスが存在せず、評価が困難である」という推奨が提案されたが、委員から、国際標準量と本邦の保険診療の量は明確に分けて記載すべきとの意見があり、最終的に「国際的標準量(20~25 mL/kg/hr)から血液浄化量を増やさないことが推奨される(1B)。また、本邦の保険診療内での血液浄化量(10~15 mL/kg/hr程度)についてのエビデンスは乏しい(エキスパートコンセンサス/エビデンスなし)」という推奨文が提案された。投票を行い、国際的標準量については委員19名中の17名の同意により、本邦の保険診療内での血液浄化量については19名中16名の同意により可決された。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

##### KDIGO 診療ガイドライン<sup>2)</sup>：

5.8.3：AKIにおける間欠的または長時間RRTでは、Kt/Vが3.9/週になるように実施することを推奨する(1A)。

5.8.4：AKIにおけるCRRTでは、濾過液流量が20~25 mL/kg/hrを達成するよう施行することを推奨する(1A)。これにはたいてい通常よりも多い濾過液流量を必要とする(Gradeなし)。

#### 文献

- 1) Jun M, Heerspink HJ, Ninomiya T, et al. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:956-63.
- 2) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1-138.

**CQ12-5：敗血症性ショック患者に対してPMX-DHPの施行は推奨されるか？**

**推奨：**敗血症性ショックに対しては、標準治療としてPMX-DHPを実施しないことを弱く推奨する（2C）。

**コメント：**これまでのRCTは、すべて腹腔内感染症による敗血症性ショックに対して行われた。腹腔内感染症以外の病態については研究が不十分であるため、各患者の臨床症状や病態、重症度を考慮して判断することが望ましい。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	84.2%	10.5%	0%

※“エキスパートコンセンサス；患者の状態に応じて対処は異なる”に5.3%の得票があった。

**(1) 背景および本CQの重要度**

本邦では保険収載された治療法だが、有効性に対するエビデンスは十分に検討されていない。近年、欧米においてRCTが報告され始めており、敗血症性ショック患者への血液浄化療法の1つとしてPMX-DHPに対する評価と推奨は必要である。

**(2) PICO**

- P (患者)：敗血症性ショック患者
- I (介入)：PMX-DHP 施行あり
- C (対照)：PMX-DHP 施行なし
- O (アウトカム)：死亡率、平均血圧、ショック離脱率

**(3) エビデンスの要約 (Table 12-5-1)**

本CQに対するシステムティックレビューによりRCT 3報が抽出された (Vincent 2005<sup>1)</sup>, Cruz 2009<sup>2)</sup>, Payen 2015<sup>3)</sup>)。ただし、患者背景はすべてのRCTとも敗血症性ショック患者全体ではなく、腹部緊急手術を要する腹腔内感染症による敗血症性ショック患者であった。死亡率に関してはすべてのRCTで、平均血

圧に関しては2つのRCTで上昇幅の報告があったが、ショック離脱率に関してはすべてのRCTともに記載されていなかった。

PMX-DHPの施行が死亡率に与える影響はオッズ比1.1 (95%CI 0.68~1.79) であり、生存率の改善はみられなかった。血圧に関しては Vincent 2005<sup>1)</sup> および Cruz 2009<sup>2)</sup> で平均血圧の上昇幅で検討した。Mean difference 4.59 (95%CI -1.71~10.90) と血圧の有意な改善は認められなかった。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質 C**

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：28日死亡率が本CQにおける最も重要なアウトカムであり、このエビデンスの強さは弱 (C) である。また、平均血圧の上昇幅のエビデンスの強さは非常に弱い (D) であり、ショック離脱率に関してはRCTで検討されておらず、評価不能である。よって、アウトカム全体のエビデンスの強さは弱 (C) と評価する。

**(5) 益のまとめ**

死亡率の低下および平均血圧の上昇については、介入群と対照群において差を認めなかった。また、ショック離脱率については、RCTからは評価不能であった。

**(6) 害 (副作用) のまとめ**

血小板減少に関しては、Vincent 2005<sup>1)</sup> および Cruz 2009<sup>2)</sup> (EUPHAS) では有害事象として認められないが、Payen 2015 では、PMX-DHP 施行群で有意に3日目の血小板減少が生じると報告されている。ただし、血小板の減少の程度については言及されていない。

**(7) 害 (負担) のまとめ**

本介入による臨床工学技士、看護師の労働負担は増加する。

**(8) 利益と害のバランスについて**

おそらく害が益を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

PMXのカラムは1本35万円と高額である。

**Table 12-5-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	エビデンス総体	リスク人数(アウトカム率)											効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント	
		研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他 (出版バイアスなど)	上昇要因 (観察研究)	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母							介入群 分子
死亡率	RCT/3	-1	-1	-1	-1	0		161	43	26.7	170	49	28.8	OR	1.1	0.68, 1.79	弱(C)	9	
平均血圧の変化	RCT/2	-1	-1	-2	-1	0		48			51			MD	4.59	[-1.71, 10.90]	非常に弱(D)	7	注1

注1：平均血圧の変化については Cruz 2009<sup>2)</sup> では72時間値、Vincent 2005<sup>1)</sup> では48時間値を採用した。

## (10) 本介入の実行可能性

本介入により臨床工学技士や看護師の労働負担は増加するが、直接還流法（direct hemoperfusion, DHP）であり、血液浄化装置がある施設であれば比較的 safely 施行可能である。

## (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

## (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して担当班から「腹部緊急手術を要する腹腔内感染症による敗血症性ショックに対しては、PMX-DHP の施行により生命予後の改善は期待できない。血小板減少を生じる可能性を考慮すると実施しないことを提案する。その他の病態については、各患者の臨床症状や病態、重症度を考慮して判断することが望ましい」という推奨文が提案された。委員 19 名中の 16 名の同意により、可決された。しかし、RCT が少なく、エビデンスが不十分であること、EUPHRATES trial<sup>4)</sup> の結果がそろそろ出ることなどの意見が委員より寄せられた。委員会により修正され、「敗血症性ショックに対しては、標準治療として PMX-DHP を実施しないことを弱く推奨する (2C)」とした。

## (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨特になし。

## 文 献

- 1) Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005;23:400-5.
- 2) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445-52.
- 3) Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015;41:975-84.
- 4) Klein DJ, Foster D, Schorr CA, et al. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:218.

## CQ12-6 : 敗血症性 AKI の予防・治療目的にフロセミドの投与は行うか？

推奨：敗血症性 AKI の予防および治療を目的としたフロセミド投与は行わないことを弱く推奨する (2B)。コメント：体液過剰に対するフロセミド使用を否定するものではない。

## 委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
5.3%	94.7%	0%	0%

## (1) 背景および本 CQ の重要度

フロセミドはナトリウム再吸収能を抑制し利尿作用をもたらすが、尿量の確保によって AKI が予防、改善することが期待され、多くの臨床研究が行われてきた。Ho らが行ったメタアナリシスによると、フロセミド投与は院内死亡率および血液浄化療法の必要性に対して効果を示していない<sup>1)</sup>。同様に AKI の予防あるいは腎機能障害の回復についても、フロセミドの有効性は認められていない。血液浄化療法を受けている AKI 患者に限定した 2 つの RCT でも、フロセミド投与群における血液浄化療法の施行日数の有意な低下は示されず、腎機能障害からの早期の回復も示されなかった。加えて、AKI で使用されることが多い高用量のフロセミドは、耳鳴りや難聴などの症状が対象群と比較して有意に増加することが 1 つのメタアナリシスで示された<sup>2)</sup>。一方、実際の臨床においてはフロセミド投与により、体液過剰の是正や高カリウム血症などの電解質異常の改善が認められることも事実である。しかし、このような臨床的徴候を伴った AKI 患者に限定した RCT は現状では報告されていない。

## (2) PICO

- P (患者)：敗血症性 AKI 患者  
I (介入)：フロセミド投与  
C (対照)：フロセミド非投与  
O (アウトカム)：死亡率、透析必要性

## (3) エビデンスの要約 (Table 12-6-1)

2 つのメタアナリシス、11 の RCT が抽出された。どちらのメタアナリシスでもフロセミド投与は院内死亡率および血液浄化療法の必要性に対して効果を示しておらず、その後新規の RCT はない。

## (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

## B

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定し

Table 12-6-1 エビデンス総体評価

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)																		
アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出 版バイアス など)	上昇要因 (観察研究)	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデンス の強さ	重要性	コメント	
死亡率	RCT/9	-2	0	-1	-1	0		423	119	28%	453	149	33%	RR	1.12	0.93-1.34	中(B)		9注1	
透析必要性	RCT/9	-2	0	0	-1	0		284	84	30%	288	83	29%	RR	1.02	0.90-1.16	中(B)		7	

注1：敗血症が主たる対象ではなく、AKIが対象となっている。

た根拠：死亡率および透析必要性が本CQにおける最も重要と考えられるアウトカムであり、これらのエビデンスの強さが中(B)である。よって、アウトカム全般のエビデンスの強さは中(B)と評価する。

(5) 益のまとめ

死亡率低下と透析必要性は本介入によって期待される益であったが、院内死亡率と透析必要性において、予防あるいは治療を目的としたフロセミドによる介入群と対照群では有意な差を認めなかった。

(6) 害(副作用)のまとめ

フロセミド高用量投与(1~3.4 g/day)は一時的な聴力低下および耳鳴りと関連していた<sup>2)</sup>(リスク比3.97, 95%CI 1.00~15.78)。

(7) 害(負担)のまとめ

薬価は57~61円/20mgと安価であり、負担は少ない。

(8) 利益と害のバランスについて

おそらく害が益を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

フロセミドは安価であり、本介入に必要な医療コストが医療経済に与える影響は極めて軽微であると考えられる。

(10) 本介入の実行可能性

静脈内投与を必要とするのみであり、実行可能性は極めて高い。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

異なる。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から推奨文が提案され、委員19名中の18名の同意により、可決された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨KDIGO診療ガイドライン<sup>3)</sup>：

3.4.1: AKIを予防する目的での利尿薬の投与は行わないことを推奨する(1B)。

3.4.2: 体液過剰の治療以外では、AKIを治療する目的での利尿剤の投与は行わないことが望ましい(2C)。

NICEガイドライン<sup>4)</sup>：

33. Do not routinely offer loop diuretics to treat acute kidney injury.

34. Consider loop diuretics for treating fluid overload or oedema while: an adult, child or young person is awaiting renal replacement therapy, or renal function is recovering in an adult, child or young person not receiving renal replacement therapy.

文 献

- 1) Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010;65:283-93.
- 2) Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333:420.
- 3) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
- 4) National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. UK: National Clinical Guideline Centre; 2013.

**CQ12-7：敗血症性 AKI の予防・治療目的にドパミンの投与は行うか？**

**推奨：**敗血症性 AKI の予防および治療を目的としたドパミン投与は行わないことを推奨する (1A)。

**コメント：**本推奨はいわゆる低用量ドパミンについて検討した臨床研究に基づいている。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
100%	0%	0%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

ドパミンは、特に低用量 (1~3 μg/kg/min) においては、腎血管拡張、ナトリウム利尿を来すため腎保護効果が期待されていたが、これまでその有用性は証明されていない。一方、頻脈、心筋虚血、腸管血流の減少といった副作用を来しうることがドパミン投与には懸念されている。臨床上も不整脈/心・四肢・皮膚虚血という合併症が生じるが、AKI を対象としたメタアナリシスでは有意な増加ではなかった。ただし、敗血症に対する治療としてのドパミン投与は、不整脈の頻度を有意に増加させるとも報告されている<sup>1)</sup>。以上より、敗血症性 AKI に対する低用量ドパミンの有用性を明らかにすることは重要であると考えられる。

**(2) PICO**

- P (患者)：敗血症性 AKI 患者
- I (介入)：ドパミン投与
- C (対照)：ドパミン非投与
- O (アウトカム)：死亡率、透析必要性、不整脈/心・四肢・皮膚虚血

**(3) エビデンスの要約 (Table 12-7-1)**

2つのメタアナリシスが抽出され<sup>1), 2)</sup>、低用量ドパミンの生存期間延長、透析導入率低下、いずれのアウトカムも改善しないことが明らかとされている。その後敗血症患者を対象とした新規の RCT はない。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

**A**

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：死亡率、透析必要性が本 CQ における最も重要と考えられるアウトカムであり、これらのエビデンスの強さが A (強) である。重要な合併症である不整脈のエビデンスの強さは B (中) であった。よって、アウトカム全般のエビデンスの強さは A (強) と評価する。

**(5) 益のまとめ**

死亡率低下と透析必要性は本介入によって期待される益であったが、死亡率と透析必要性において、介入群と対照群では有意な差を認めなかった。

**(6) 害 (副作用) のまとめ**

不整脈と虚血所見に関する副作用はリスク比 1.13 (95%CI 0.90~1.41) であり、統計学的に有意ではなかった。

**(7) 害 (負担) のまとめ**

特になし。

**(8) 利益と害のバランスについて**

おそらく害が益を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

比較的安価な薬剤であり、本介入に必要な医療コストが医療経済に与える影響は軽微である。

**(10) 本介入の実行可能性**

静脈内投与を必要とするのみであり、実行可能性は極めて高い。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

本 CQ に関して、担当班から推奨文が提案され、委員 19 名の全会一致により、可決された。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨 KDIGO 診療ガイドライン<sup>3)</sup>：**

3.5.1: AKI の予防または治療目的では低用量ドパミンを使用しないことを推奨する (1A)。

**Table 12-7-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
死亡率	RCT/16	0	0	0	-1	0		688	105	15%	701	109	16%	RR	0.96	0.78-1.19	強(A)	5	
透析必要性	RCT/13	0	0	0	-1	0		610	93	15%	606	91	15%	RR	0.93	0.76-1.15	強(A)	9	
不整脈/心・四肢・皮膚虚血	RCT/18	0	-1	-1	-1	-1								RR	1.13	0.90-1.41	中(B)	7	

NICE ガイドライン<sup>4)</sup> :

35. Do not offer low-dose dopamine to treat acute kidney injury.

文 献

- 1) De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. Crit Care Med 2012;40:725-30.
- 2) Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 2005;142:510-24.
- 3) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1-138.
- 4) National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. UK: National Clinical Guideline Centre; 2013.

**CQ12-8 : 敗血症性 AKI の予防・治療目的に心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の投与は行うか?**

推奨 : 敗血症性 AKI の予防および治療を目的とした心房性ナトリウム利尿ペプチド投与は行わないことを弱く推奨する (2B)。

委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
5.3%	94.7%	0%	0%

(1) 背景および本 CQ の重要度

心房性ナトリウム利尿ペプチド (カルペリチド, ANP) は, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide, BNP) や C 型ナトリウム利尿ペプチド (C-type natriuretic peptide, CNP) とともに本邦で発見された循環ホルモンであり, 血管拡張作用, ナトリウム再吸収抑制作用, 輸入細動脈拡張および輸出細動脈収縮による糸球体濾過量増加作用などを有する。AKI の予防あるいは治療において, 利尿や糸球体濾過量増加により腎保護効果が期待され, 多くの臨床研究が行われてきた。ただし, 高用量の ANP 投与は低血圧や不整脈などの有害事象を増やすことが指摘されている。以上より, 敗血症性 AKI に対する ANP の有用性を明らかにすることは重要であると考えられる。

(2) PICO

P (患者) : 敗血症性 AKI 患者

I (介入) : ANP 投与

C (対照) : ANP 非投与

O (アウトカム) : 死亡率, 透析必要性, 低血圧

(3) エビデンスの要約 (Table 12-8-1)

2つのメタアナリシスが抽出され, いずれも腎代替療法の頻度を減少させなかった。その後新規の RCT はない。有意に低血圧の合併症が増加するが (リスク比 1.69, 95%CI 1.29~2.22), 低用量については低血圧と有意な関連は示されなかった (リスク比 1.25, 95%CI 0.87~1.81)。また, 低用量による AKI 予防効果については主に心臓術後 AKI において検証されており, メタアナリシス<sup>1)</sup> においても有用な可能性があると考えられているが, 敗血症における検討は不十分である。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

B

Table 12-8-1 エビデンス総体評価

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
死亡率	RCT/9	-1	0	-1	-1	-1		533	161	30%	517	166	32%	RR	1.06	0.90-1.27	中(B)		9注1
透析必要性	RCT/9	-1	-1	0	-1	-1		556	278	50%	547	245	45%	RR	0.86	0.68-1.08	中(B)		7
低血圧	RCT/9	-1	0	0	-1	-1		556	148	27%	547	266	49%	RR	1.69	1.29-2.22	強(A)		5

注1：敗血症が主たる対象ではない、また予防は対象外とした。

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：死亡率および透析必要性が本CQにおける最も重要と考えられるアウトカムであり、これらのエビデンスの強さがB（中）である。重要な合併症である低血圧のエビデンスの強さはA（強）であった。ただし、低用量に限定した比較では低血圧の発症は対照群よりも有意に高いわけではないことも同時に示されている。よって、アウトカム全般のエビデンスの強さはB（中）と評価する。

#### (5) 益のまとめ

死亡率低下と透析必要性は本介入によって期待される益であったが、院内死亡率と透析必要性において、介入群と対照群では有意な差を認めなかった。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

全体として低血圧の合併症が有意に多く、低用量については低血圧と有意な関連は示されなかった。

#### (7) 害（負担）のまとめ

特になし。

#### (8) 利益と害のバランスについて

おそらく害が益を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

2,159 円/1,000  $\mu$ g、と比較的高価な薬剤であり、本介入に必要な医療コストが医療経済に与える影響は少なからずある。

#### (10) 本介入の実行可能性

静脈内投与を必要とするのみであり、実行可能性は極めて高い。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から推奨文が提案され、委員19名中の18名の同意により、可決された。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

KDIGO 診療ガイドライン<sup>2)</sup>：

3.5.3：AKIの予防(2C)または治療(2B)目的ではANPを使用しないことが望ましい。

## 文 献

- 1) Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, et al. Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD006028.
- 2) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1-138.3

### CQ13 : 栄養管理

外傷、熱傷、敗血症などの重症病態では、神経-内分泌の賦活化 [視床下部-下垂体-副腎系, hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) 軸], サイトカインなどの炎症性メディエータによる免疫応答により代謝変動を来し、異化が亢進する<sup>1)~3)</sup>。異化亢進により栄養障害が進行すると、易感染性および生体機能の低下を来し、感染率、人工呼吸器装着期間、死亡率、在院日数などが増加する<sup>4)</sup>。適切な栄養介入は、これらの生体反応を制御し、予後を改善することが示されている<sup>5)</sup>。

本ガイドラインでは、敗血症患者に栄養投与を行う場合の基本的な5つのCQに絞り、取り上げることとした。CQ13-1, 3, 4, 5は日本版重症患者の栄養療法ガイドライン<sup>6)</sup>の作成過程で行ったシステマティックレビューとメタアナリシスを踏襲し、またはその対象RCTから本CQに対応するRCTを抽出してメタアナリシスを行い、推奨を作成した。CQ13-2は、日本版重症患者の栄養療法ガイドラインでは既存の国際ガイドラインを踏襲したが、今回は改めて文献収集とシステマティックレビュー、メタアナリシスを行った。なお、どのCQにおいても敗血症患者に限定したエビデンスは少なく、敗血症に見合う程度の重症患者を対象にしたRCTに基づいて推奨を行っている。

栄養管理の項における最初のCQは、栄養投与ルート、すなわち経腸と経静脈のどちらを優先するべきかに関する推奨である。栄養の経腸投与が、腸内細菌叢と腸管粘膜の構造を維持し、腸管付随免疫組織 (gut-associated lymphoid tissue, GALT) の機能を維持することにより、bacterial translocation (生菌のみならず菌体成分を含む) を抑制すると考えられている。ヒトでは、生きた腸内細菌が腸管外へ translocation する病態は多くないが、死菌でもその菌体成分は自然免疫に関するレセプター (toll-like receptor など) を介して生体に免疫応答を引き起こすことがわかっている [病原体分子関連パターン (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)]。経腸栄養と静脈栄養を比較する研究は、外傷、外科手術、急性膵炎、熱傷など様々な病態を対象として、死亡率や感染率、ICU・病院滞在日数などのアウトカムに対する影響を比較した36編のRCTと、これらを解析した6つのメタアナリシスがある。重症患者の栄養療法ガイドライン<sup>6)</sup>では、これらのRCTを対象としてシステマティックレビューを行っているが、敗血症のみを対象とした研究は1編だけである。したがって、本ガイドラインにお

ける対象文献は、敗血症に見合う程度の重症患者として、「ICU管理を要する重症患者」を対象としたRCTに限定した。言い換えれば、術後や軽症患者、慢性疾患などを対象とした文献は対象から除外した。

CQ13-2は、経腸栄養を開始する時期に関する推奨である。上記と同じ理由で、早期の経腸栄養開始は免疫を維持・向上すると考えられている。メタアナリシスでは、24時間以内の経腸栄養導入により有意な死亡率の低下<sup>7), 8)</sup> または低下傾向<sup>9)</sup>、感染性合併症の有意な低下<sup>7), 8)</sup> または低下傾向<sup>9)</sup>、入院日数の短縮<sup>10)</sup> が示されている。ただし、これらのメタアナリシスが対象としているRCTは小規模で、研究の質も低いものが多い。死亡率低下の効果が報告されているRCTの多くは、選択バイアスや実行バイアスの危険度が高く、バイアスの危険度が低いものだけで検討すると、早期経腸栄養開始による死亡率低下の効果が無いことが最新のメタアナリシスで示されている<sup>11)</sup>。本CQで対象とした研究は、敗血症を対象としたものが少ないために、当初は重症患者を対象とした研究としたが、その中には一般的な重症症例が対象とは言いにくい研究も含まれた。そのため、相互査読の意見を受け、静脈栄養が投与された可能性がある研究、および一般的な重症症例以外が対象である研究を除外し、さらにICU入室後24時間以内に経腸栄養が開始された症例を早期群とした研究のみを対象に、感度分析を6RCTで行った。

CQ13-3は、至適な経腸栄養投与量に関する推奨である。このテーマの研究における投与量制限群の設定は様々であり、投与量の制限の評価には注意が必要である。投与量制限は概ね以下のように分類できる。(1) 低容量投与：いわゆる trophic feeding を指す。消費エネルギー量の4分の1や500 kcal/day (20 kcal/hr) 程度である。腸管粘膜の維持、免疫能の維持を目的とすることが多い。(2) 軽度エネルギー制限投与：いわゆる permissive underfeeding や hypofeeding と表現されている。消費エネルギー量の60~70%程度が投与されている。酸化ストレスやオートファジー障害などを避ける目的で、消費エネルギー量よりやや少ない量を投与することを指す。(3) 標準投与：少量の投与から開始し、最終的に消費エネルギー量に見合う量を投与する。(4) 消費エネルギー量を最初から投与：投与開始時から消費エネルギー量に見合う量の投与を目指し、胃残量の増加や下痢などの不耐性が出現したら減量する。エネルギー負債を極力少なくする目的で行われる。本CQに対する推奨は、作成ルールに従って直近のメタアナリシスである日本版重症患者の栄養療法ガイド

ラインを引用した。このガイドラインでは、まず、(1) trophic feeding, (2) permissive underfeeding または hypofeeding, そして (3) と (4) を合わせて full feeding 群の 3 群でメタアナリシスを行ったが、各群の論文数が少なく、どのアウトカムでも有意差やその傾向が認められなかった。そこで、(1) と (2) を合わせて underfeeding 群として、full feeding 群と比較し、やはり死亡率、感染性合併症発生率に有意差はなかったことを示した。Full feeding では胃残渣量が増えるため誤嚥の恐れが生じ、下痢も多くなり、腎代替療法が必要になる可能性も高くなることから、経腸栄養開始時の投与量は消費エネルギー量を目指さないことを推奨した。本ガイドラインでも、日本版重症患者の栄養療法ガイドラインにおけるこの推奨を踏襲している。では、至適投与エネルギー量は、Rice ら<sup>12)</sup> の研究に基づけば 15% または 25% 程度でも十分ということになるが、対象患者の BMI (body mass index) が 30 近く、平均年齢も 53 歳であり、高齢者で普通体型の患者が多い本邦の ICU 患者には、そのエビデンスをそのまま適応するには問題がある。一方で、栄養障害のある症例を対象にした RCT はなく、至適な投与量は不明である。しかし、エネルギー負債が多くなれば合併症が増えるという背景も考慮して推奨を作成した<sup>13)</sup>。

CQ13-4 および CQ13-5 は、静脈栄養開始の時期と至適な投与量の推奨である。言い換えれば、消費エネルギーと投与された経腸栄養エネルギー量の差、すなわちエネルギー負債を静脈栄養で補うこと、または経腸栄養が施行できない症例に対する早期からの静脈栄養投与を行うことの是非を問うものである。CQ13-4 の静脈栄養開始の時期では、日本版重症患者の栄養療法ガイドライン作成過程で抽出された 6RCT (Doig 2013, Langouche 2013, Heidegger 2013, Casaer 2011, Singer 2011, Bauer 2000, 各文献の詳細は CQ 解説を参照のこと) を対象に新たにメタアナリシスを行った。一方で、栄養障害患者では、低栄養患者を対象にした本 CQ に関する研究がなく、国際ガイドラインおよび委員のエキスパートオピニオンとして推奨を作成した。CQ13-5 の静脈栄養の至適な投与量に関しては、推奨の根拠となる結果を示した論文は検出し得なかったことから、日本版重症患者の栄養療法ガイドラインの当該項目作成にあたり推奨に影響を及ぼすと考え選択した 3 編の重要論文 (Doig 2013, Heidegger 2013, Casaer 2011, 各文献の詳細は CQ 解説を参照のこと) と、同じ検索式によって再検索を行い、新たに該当した RCT1 編 (文献の詳細は CQ 解説を参照のこと) を

対象に、委員の意見として本 CQ に対する推奨を作成した (エキスパートコンセンサス)。

本ガイドラインでは CQ として取り上げていないが、投与エネルギー量を考えるときに、エネルギー消費量を推定することは必須である。侵襲下ではエネルギー消費量が増加するが、病態や治療介入によってその値は刻々と変化する。一般的には、間接熱量計による測定、推算式 (Harris-Benedict の式など)、25~30 kcal/kg/day の簡易式が推奨されるが、それぞれに長所と短所がある。詳細は、日本版重症患者の栄養療法ガイドライン<sup>6)</sup> を参照していただきたい。

## 文 献

- 1) Hasselgren PO. Catabolic response to stress and injury: implications for regulation. *World J Surg* 2000;24:1452-9.
- 2) Demling RH, Seigne P. Metabolic management of patients with severe burns. *World J Surg* 2000;24:673-80.
- 3) Hill AG, Hill GL. Metabolic response to severe injury. *Bri J Surg* 1998;85:884-90.
- 4) Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:261-8.
- 5) Elamin EM, Camporesi E. Evidence-based nutritional support in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin* 2009;47:121-38.
- 6) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. *日集中医誌* 2016;23:185-281.
- 7) Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009;35:2018-27.
- 8) Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury* 2011;42:50-6.
- 9) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
- 10) Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001;29:2264-70.
- 11) Koretz RL, Lipman TO. The presence and effect of bias in trials of early enteral nutrition in critical care. *Clin Nutr* 2014;33:240-5.
- 12) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011;306:1574-81.
- 13) Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005;24:502-9.

**CQ13-1：栄養投与ルートは、経腸と経静脈のどちらを優先するべきか？**

推奨：ICU 管理を要する敗血症に対して、静脈栄養より経腸栄養を優先することを推奨する（1B）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	5.3%	94.7%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症など重症患者では、侵襲に加えて絶食による腸粘膜の萎縮や透過性亢進のために、腸管の免疫防御機能の低下だけでなく、病原微生物や産生された毒素などによって全身性に過剰な炎症を引き起こし、予後を悪化させる原因となる。経腸栄養は、腸管機能と腸内細菌叢を正常に維持することで免疫防御機構を改善させる。経静脈栄養よりも死亡率や感染症発症率を改善させることができ、さらに安価なため医療費の削減にもなる。本 CQ は、敗血症などの重症患者では経腸栄養が経静脈栄養よりも有益であるかを明確にするために重要性が高いと考えられる。

**(2) PICO**

- P (患者)：ICU 管理を要する重症患者
- I (介入)：経腸栄養を行う
- C (対照)：経静脈栄養を行う
- O (アウトカム)：死亡率、感染症発症率

**(3) エビデンスの要約 (Table 13-1-1)**

日本版重症患者に対する栄養療法ガイドラインより、ICU 管理を要する重症患者を対象とした研究を抽出した。死亡率に関しては 11 編の RCT<sup>1)~3), 5)~12)</sup>、感染症発症率に関しては 7 編の RCT<sup>3), 4)~8), 11)</sup>であった。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

B

対象となった研究の患者群は、敗血症だけでなく外傷や重症急性膵炎、定期および緊急手術後、内因性重症例が含まれているため、ICU 管理を要する重症患者

と定義した。

本 CQ で抽出された研究は、本邦の報告よりも若年で BMI も高い。また、小規模で OPEN ラベルの研究を多く認めた。さらに、対象患者は ICU 管理を要する重症患者と定義したが、敗血症は 1 編のみで、外傷 7 編、膵炎 1 編、術後 1 編、内因性重症例 2 編を含んでいることや、実施期間にも違いがある。以上より、エビデンスの強さは B (中) とした。

**(5) 益のまとめ**

外傷 7 編、敗血症 1 編、膵炎 1 編、手術や内因重症例 2 編を対象とした検討では死亡率の改善を認めなかった。しかし、外傷 5 編、敗血症 1 編、膵炎 1 編を対象とした感染症発症率の検討では、経腸栄養の有益性を認めた。ただし、感染症発症率の検討のうち、Harvey ら<sup>12)</sup>の研究は全感染症発症率が記載されていなかったの、含めない解析を施行している。

**(6) 害 (副作用) のまとめ**

予後に影響する明確な合併症は認めていない。

**(7) 害 (負担) のまとめ**

医療費の検討では、経腸栄養で負担削減効果を認める<sup>13)</sup>。

**(8) 利益と害のバランスについて**

明らかに益が害を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

経腸栄養は経静脈栄養よりも医療コストを削減できる。

**(10) 本介入の実行可能性**

実行可能性については問題ない。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

本 CQ に関して、担当班から「ICU 管理を要する敗血症に対して静脈栄養より経腸栄養を優先することを強く推奨する (1B)」という推奨文が提案された。委員 19 名中の 18 名の同意により可決された。1 名からバイアスリスクや非直接性も高く、死亡率、人工呼吸器期間など益を示すエビデンスにも欠け、弱い推奨と

**Table 13-1-1 エビデンス総体**

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)										効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント	
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母							介入群分子
死亡率	RCT/11	-1	0	0	-1	0		1432	464	32	1448	486	34	RR	1.04	0.94-1.15	中(B)	8 注1
感染症発症率	RCT/7	-1	0	0	-1	0		191	45	24	190	26	14	RR	0.56	0.37-0.86	中(B)	9

注 1：死亡率は栄養ではおそらく改善しないと考えられる。

すべきではないかとの意見もあった。しかし、経腸栄養の感染症発症率に対する有益性を認めたことや、経腸栄養の有害事象は少なく、医療コストの面でも経静脈栄養より安価なことからも、推奨文に変更を行わなかった。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

①日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. 日集中医誌 2016;23:185-281.

②ASPEN/SCCM guideline

McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2016;40:159-211.

③ESPEN guideline

Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr 2006;25:210-23.

④Canadian guideline

Heyland DK, Critical Care Nutrition, Canadian Clinical Practice Guideline [serial on the Internet] 2016 May [cited on march 2015]. Available from: <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/CPGs%202015/1.0%202015.pdf>

1994;37:459-68.

- 10) Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, et al. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1545-8.
- 11) McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997;21:14-20.
- 12) Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al; CALORIES Trial Investigators. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. N Engl J Med 2014;371:1673-84.
- 13) Doig GS, Chevrou-Séverac H, Simpson F. Early enteral nutrition in critical illness: a full economic analysis using US costs. Clinicoecon Outcomes Res 2013;5:429-36.

文 献

- 1) Rapp RP, Young B, Twyman D, et al. The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients. J Neurosurg 1983;58:906-12.
- 2) Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ, et al. Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. J Trauma 1986;26:882-91.
- 3) Young B, Ott L, Twyman D, et al. The effect of nutritional support on outcome from severe head injury. J Neurosurg 1987;67:668-76.
- 4) Peterson VM, Moore EE, Jones TN, et al. Total enteral nutrition versus total parenteral nutrition after major torso injury: attenuation of hepatic protein reprioritization. Surgery 1988;104:199-207.
- 5) Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, et al. Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. Surgery 1988;104:727-33.
- 6) Moore FA, Moore EE, Jones TN, et al. TEN versus TPN following major abdominal trauma--reduced septic morbidity. J Trauma 1989;29:916-23.
- 7) Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. Ann Surg 1992;215:503-13.
- 8) Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, et al. Gut failure--predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients?. J Trauma 1994;37:30-4.
- 9) Borzotta AP, Pennings J, Papasadero B, et al. Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. J Trauma

**CQ13-2 : 経腸栄養の開始時期はいつが望ましいか？**

推奨：敗血症発症後、数日のうちに経口摂取で十分な量のエネルギーを摂取できない見込みである場合は、早期（48時間以内）に経腸栄養を開始することを推奨する（1C）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	5.3%	94.7%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

以前より、敗血症などの重症患者は早期経腸栄養により予後が改善すると考えられており、広く知られるところである。経腸栄養の施行は腸管絨毛に対し消化管内腔からのエネルギー補充、腸管血流の増加により、エネルギー補充のみならず腸管の免疫組織を保持、刺激し、これらが全身の免疫賦活につながり、その結果、感染症発症を防ぐことで予後を改善すると考えられている。

多くの症例が長期に経口摂取以外のエネルギー投与を受けることになるが、早期に経腸栄養を始めることは効果も大きいと考えられ、加えて難易度およびコストも高くなく、かつ時期が遅れると効果がなくなると考えられるため、非常に重要度が高いと考えられる。

**(2) PICO**

P (患者) : 敗血症患者 (重症患者)

I (介入) : 早期経腸栄養

C (対照) : 晩期経腸栄養

O (アウトカム) : 死亡率, 感染症発症率, 人工呼吸器日数, ICU 滞在日数, 在院日数

**(3) エビデンスの要約 (Table 13-2-1, 13-2-2)**

本 CQ に対するシステマティックレビューより 9RCT が抽出された (Chiarelli 1990<sup>1)</sup>, Eyer 1993<sup>2)</sup>, Minard 2000<sup>3)</sup>, Peck 2004<sup>4)</sup>, Kompan 2004<sup>5)</sup>, Dovorak 2004<sup>6)</sup>, Nguyen 2008<sup>7)</sup>, Chourdakis 2012<sup>8)</sup>, Nguyen 2012<sup>9)</sup>). 死亡率に関しては 8 編の RCT, 感染症発症率に関しては 7 編の RCT, ICU 滞在日数に関しては 7 編の RCT, 在院日数に関しては 4 編の RCT, 人工呼吸器日数に関しては 7 編の RCT で報告があった。早期経腸栄養開始が死亡率に与える影響はリスク比 0.9 (95%CI 0.52~1.41), 感染症発症率への影響はリスク比 0.7 (95%CI -0.51~1.02), ICU 滞在日数への影響は -2 日 (95%CI -5.25~1.18), 在院日数への影響は 0 日 (95%CI -17.18~16.53), 人工呼吸器日数への影響は -1 日 (95%CI -4.82~2.49) であった。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

C

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：対照群は重症患者全般とならざるを得なかった。小規模の研究が多く、介入法、対照群も非常に多様であった。以上より、エビデンスの強さは C (弱)

**Table 13-2-1 エビデンス総体評価**

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)														エビデンスの強さ	重要性	
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値			信頼区間
死亡率	RCT/8	-1	0	-1	-1	0		135	18	13	144	14	9.7	RR	0.86	0.52-1.41	弱(C)	9
感染症発症率	RCT/7	-1	0	-1	-1	0		122	58	48	130	45	35	RR	0.72	0.51-1.02	弱(C)	9
ICU滞在日数	RCT/7	-1	-2	-1	-1	-1		125			134			MD	-1.69	[-5.25, 1.88]	弱(C)	7
在院日数	RCT/4	-1	-2	-1	-1	-1		48			43			MD	-0.32	[-17.18, 16.53]	弱(C)	7
人工呼吸器日数	RCT/7	-1	-2	-1	-1	-2		110			107			MD	-1.16	[-4.82, 2.49]	弱(C)	6

**Table 13-2-2 感度分析のエビデンス総体**

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)														エビデンスの強さ	重要性	
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値			信頼区間
死亡率	RCT/6	-1	0	-1	-1	0		107	9	8%	118	9	8%	RR	0.97	[0.54, 1.75]	弱(C)	9
感染症発症率	RCT/6	-1	0	-1	-1	0		107	51	48%	118	39	33%	RR	0.67	[0.46, 0.98]	弱(C)	9
ICU滞在日数	RCT/5	-1	-1	-1	-1	-1		97			108			MD	-4.41	[-5.15, -3.67]	弱(C)	7
人工呼吸器日数	RCT/4	-1	-2	-2	-1	-2		72			74			MD	-3.17	[-5.84, -0.5]	非常に弱(D)	7

とした。

#### (5) 益のまとめ

ICU 入室後 48 時間以内の経腸栄養開始により、死亡率、人工呼吸日数、在院日数に差はなかった。しかしながら、感染症発症率は早期群で低い傾向にあり、ICU 入室後 24 時間以内の経腸栄養開始を早期介入として感度分析を行って、24 時間以内の経腸栄養開始を介入群としていることを条件としたところ、感染症発症率は早期群で有意に低下し、ICU 在室日数も短縮した。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

明確な副作用は示されていない。

#### (7) 害（負担）のまとめ

経腸栄養剤は安価であり、早期経腸栄養による経済効果は明らかに高いと考えられる。

#### (8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

経腸栄養剤は安価であり、早期に経腸栄養を開始することはコスト的に問題はない。

#### (10) 本介入の実行可能性

症例群にもよるが、ある程度安定した症例であれば投与可能と考えられる。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、担当班から「重症敗血症、敗血症性ショックの発症後、数日のうちに経口摂取で十分な量のエネルギーを摂取できない見込みである場合は、24～48 時間以内に経腸栄養を開始することを推奨する（1C）」という推奨文が提案された。委員 19 名中の 18 名の同意により可決された。

しかし、委員会での検討の際、バイアスリスクや非直接性も高く、死亡率、人工呼吸期間など益を示すエビデンスにも欠けるため、弱い推奨とすべきではないかとの意見もあったが、対象 RCT を再検討し、重症脊髄損傷症例、脳梗塞症例など、一般的な重症症例と背景が異なる RCT および静脈栄養が投与された可能性がある研究を除外し、かつ ICU 入室後 24 時間以内に経腸栄養を開始した症例を早期経腸栄養と定義した研究に絞り、計 6RCT<sup>1), 2), 5), 7)~9)</sup> で感度分析を行った。その結果、感染症発症率および ICU 在室日数は早期経腸栄養群で有意に低下していた。また、早期経腸栄養を行うことでのコストおよび安全面でのリスクは低いと考えられ、推奨文の変更は敗血症の定義、お

よび 24 時間の表記を削除するにとどめた。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

##### ①日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. 日集中医誌 2016;23:185-281.

##### ②Canadian guideline

Heyland DK, Critical Care Nutrition, Canadian Clinical Practice Guideline [serial on the Internet] 2016 May [cited on march 2015]. Available from: <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/CPGs%202015/2.0%202015.pdf>

##### ③ASPEN/SCCM guideline

McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr; 2016;40:159-211.

##### ④ESPEN guideline

Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr 2006;25:210-23.

#### おわりに（本領域における将来の展望）

本研究領域では、経腸栄養が開始しにくい症例群が対象となった研究がなく、カテコラミンが複数必要な症例群での早期経腸栄養が効果的であるのか、安全であるのかは、まだ不明確である。そして、どのような状態であれば早期経腸栄養が開始できるのかなども明確な指標がない。以上の内容が示される研究が今後求められる。

#### 文 献

- 1) Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al. Very early nutrition supplementation in burned patients. Am J Clin Nutr 1990;51:1035-9.
- 2) Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al. Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. J Trauma 1993;34:639-43.
- 3) Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2000;24:145-9.
- 4) Peck MD, Kessler M, Cairns BA, et al. Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. J Trauma 2004;57:1143-8.
- 5) Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia?. Clin Nutr 2004;23:527-32.
- 6) Dvorak MF, Noonan VK, Bélanger L, et al. Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury: a pilot study. Spine (Phila Pa 1976) 2004;29:E175-80.

- 7) Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al. The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. Crit Care Med 2008;36:1469-74.
- 8) Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T, et al. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012;36:108-16.
- 9) Nguyen NQ, Besanko LK, Burgstad C, et al. Delayed enteral feeding impairs intestinal carbohydrate absorption in critically ill patients. Crit Care Med 2012;40:50-4.

### CQ13-3：入室後早期の経腸栄養の至適投与エネルギー量は？

推奨と意見:敗血症発症以前に栄養障害がない場合は、初期（1週間程度）はエネルギー消費量に見合う量を投与しないことを弱く推奨する（2C）。

栄養障害がある症例群には、投与量を制限しないことを提案するが、同時にリフィーディング症候群発症リスクに注意しながらエネルギーを投与すべきである（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

#### 委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	89.5%	0%

※「患者の状態に応じて対処は異なる」に10.5%の得票があった。

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症を含む重症患者では、エネルギー負債が高いことと合併症増加、予後悪化が関連することは以前から知られており、かつ消費エネルギーが増加していることから、かつては重症患者に対して高エネルギー投与が行われていた。しかし、消費エネルギーの亢進、除脂肪体重の低下は高エネルギー投与によって抑制はされないことが知られるようになり、さらに高エネルギー負荷による代謝負荷、高血糖による予後悪化なども指摘されてきた。

それらに対し、投与エネルギーを抑えることによって酸化障害を抑え、予後が改善できるとする報告も出現した。これらの研究の結果、近年のガイドラインではICU入室初期のエネルギー投与量はむしろ積極的に減らすことを推奨することもある。しかし、エネルギー投与量が少なければ1年後の機能予後が悪化することを示唆する報告もあり、また、いつまで消費エネルギーよりも少ない投与量を続けるべきかなどは未だ明確ではない。

エネルギー投与量が少ないことは生死にも影響するが、筋肉量にも影響し、機能予後に影響すると考えられている。長期管理になると栄養療法はすべての症例に必要であり、そのため重要度は高い。

エネルギー制限投与に関するRCTを対象として、日本版重症患者の栄養療法ガイドラインで行ったメタアナリシスの結果からは、消費エネルギーに見合った量（消費エネルギーの70～90%程度）を投与することは、その25～70%程度投与することに比して、死亡率や感染率などの重要な予後に関して利益を示さなかった。

ただし、持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 施行率は、エネルギー制限投与により有意な改善を示した。CRRT 施行率を下げられるのであれば有益であると推察される。

しかし、対象となった症例群と本邦 ICU の症例群に BMI, 年齢, そして人種の乖離があり、適用には注意を要する。

(2) PICO

- P (患者) : 重症患者
- I (介入) : Underfeeding (エネルギー制限療法)
- C (対照) : Full feeding (消費エネルギー投与)
- O (アウトカム) : 死亡率, 感染症発症率, 人工呼吸期間, ICU 滞在日数入院日数

(3) エビデンスの要約 (Table 13-3-1)

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン作成過程におけるシステマティックレビューにより、6RCT が抽出された<sup>1)~6)</sup>。死亡率に関しては 6RCT, 感染症発症率に関しては 3RCT, 人工呼吸期間に関しては 2RCT, ICU 滞在日数に関しては 2RCT, 入院日数に関しては 2RCT, VAP 発症率に関しては 4RCT, CRRT 施行率に関しては 2RCT の報告があった。投与エネルギー制限の死亡率に与える影響はリスク比 0.93 (95%CI 0.83~10.7), 感染症発症率に与える影響は 1.08 (95%CI 0.83~1.41), 人工呼吸期間に与える影響は -1.04 日 (95%CI -3.29~1.20), ICU 滞在日数に与える影響は -1.78 日 (95%CI -4.42~0.86), 入院日数に与える影響は -0.84 日 (95%CI -19.2~17.5), VAP 発症率に及ぼす影響は 0.9 (95%CI 0.68~1.17), CRRT 施行率に及ぼす影響は 0.64 (95%CI 0.45~0.91) であった。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質弱 (C)

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定し

た根拠: 本 CQ にて採用された研究は選択バイアスとして、本邦の症例群より BMI が高値であり、若年であり、エネルギー負債を耐え得るであろう症例群であること、実行バイアスとして、ほとんどの場合オープンラベルになることが挙げられる。

栄養療法の量の推奨作成に関して、研究対象がエネルギー負債に強い症例群であることは、本 CQ への影響が強いと考え、エビデンスの強さは弱とした。

(5) 益のまとめ

CRRT 施行率がエネルギー制限群で低い。

(6) 害 (副作用) のまとめ

明確な害はない。ただ、低容量経腸栄養 (trophic feeding) による悪影響 (退院よりも転院が多いなど) を報告している研究もある。

(7) 害 (負担) のまとめ

経腸栄養は高額ではないため負担は低く、栄養剤が少量になるため安価になる。

(8) 利益と害のバランスについて

益と害が拮抗している、または不確か。

(9) 本介入に必要な医療コスト

エネルギー制限により、医療コストがかかることは近視眼的にはない (さらに、CRRT 施行率が 40% 低下するのであれば、医療経済への負担はかなり減る可能性がある)。Trophic feeding に関しては、退院よりも転院が多いとの報告もあり、医療コストはエネルギー制限により上がる可能性がある。

(10) 本介入の実行可能性

実行可能性に関しては問題ない。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

異なる。

Table 13-3-1 エビデンス総体評価

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
死亡率	RCT/6	0	0	0	-1	0		1241	340	27.3	1255	326	26	FR	0.93	0.83-1.07	中(B)	8	
感染症発症率	RCT/3	-1	-2	-2	-1	0		589	227	38.5	587	226	38.5	FR	1.08	0.83-1.41	弱(C)	9	注1
人工呼吸期間	RCT/2	0	-1	-2	-1	-1								MD	-1.04	[-3.29, 1.20]	弱(C)	7	注2
ICU滞在日数	RCT/2	0	0	-2	-1	-1								MD	-1.78	[-4.42, 0.86]	弱(C)	7	注3
入院日数	RCT/2	0	0	-2	-1	-1								MD	-0.84	[-19.2, 17.5]	弱(C)	7	注4
VAP発症率	RCT/4	-1	-1	-2	-1	0		1081	159	14.7	1095	158	14.4	FR	0.9	0.68-1.17	弱(C)	7	注5
CRRT施行率	RCT/2	-1	0	0	-1	-1		516	68	13.2	526	44	8.36	FR	0.64	0.45-0.91	弱(C)	7	注6

注1: オープンラベルであり判断に影響した可能性あり。

注2: 2研究のみ

注3: 2研究のみ

注4: 2研究のみ

注5: オープンラベルであり判断に影響した可能性あり。

注6: 2研究のみ, かつ同著者。オープンラベルであり判断に影響した可能性あり。

## (12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「重症敗血症、敗血症性ショックの発症以前に栄養障害がない場合は、初期(1週間程度)はエネルギー消費量に見合う量を投与しないことを提案する(2C)。栄養障害がある症例群には、投与量を制限しないことを提案する(エキスパートコンセンサス)」という推奨文が提案された。委員19名中の17名の同意により可決された。

## (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

### ①日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. 日集中医誌 2016;23:185-281.

### ②Canadian guideline

Heyland DK, Critical Care Nutrition, Canadian Clinical Practice Guideline[serial on the Internet]2016 May[cited on march 2015]. Available from: <http://www.criticalcare-nutrition.com/docs/CPGs%202015/3.3a%202015.pdf>

### ③ASPEN/SCCM guideline

McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2016;40:159-211.

### ④ESPEN guideline

Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr 2006;25:210-23.

- controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. Crit Care Med 1999;27:2525-31.
- 5) Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2011;93:569-77.
  - 6) Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. N Engl J Med 2015;372:2398-408.

## おわりに (本領域における将来の展望)

本領域では、低いBMI群での研究が未だ組まれておらず、本邦の症例群のような高齢、BMI 22程度の症例群での研究が求められるところである。また、重症化後何日目からエネルギー充足率を上げていくべきか、その指標なども未だ不明確である。

## 文 献

- 1) Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. Crit Care Med 2011;39:967-74.
- 2) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. JAMA 2012;307:795-803.
- 3) Desachy A, Clavel M, Vuagnat A, et al. Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients. Intensive Care Med 2008;34:1054-9.
- 4) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized,

**CQ13-4：経静脈栄養をいつ始めるか？**

**推奨と意見：**敗血症，敗血症性ショックの発症以前に栄養障害がなく，入院1週間以内に経腸栄養が開始できている場合は，入院1週間以内の静脈栄養を行わないことを弱く推奨する（2D）。

重症化以前に栄養障害を認める，または入院1週間以内に経腸栄養が開始できない場合は，リフィーディング症候群に注意しながら静脈栄養の開始を考慮する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	84.2%	0%	0%

すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
0%	10.5%	0%

※担当班の提示した推奨タイプに反対したものの，良いと思われる推奨タイプの提示がない委員が1名（5.3%）いた。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

経腸栄養が可能なICU患者に対しては早期経腸栄養が推奨されているが，経腸栄養が使用できない患者に対する静脈栄養の開始時期は定まっていない。静脈栄養を行うことで目標エネルギー量の充足ができる一方で，感染リスク，血糖コントロールの問題が生じる可能性がある。そのため，本CQにおいて経腸栄養が使用できない患者に対して1週間以内に静脈栄養を開始することに関するメリット，デメリットを明らかにすることは重要である。

**(2) PICO**

- P（患者）：重症患者
- I（介入）：1週間以内の静脈栄養を行う
- C（対照）：1週間以内の静脈栄養を行わない
- O（アウトカム）：死亡率，血流感染，呼吸器感染，尿路感染

**(3) エビデンスの要約 (Table 13-4-1)**

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン（日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会<sup>1)</sup>）により抽出された6RCT（Doig 2013<sup>2)</sup>，Langouche 2013<sup>3)</sup>，Heidegger 2013<sup>4)</sup>，Casaer 2011<sup>5)</sup>，Singer 2011<sup>6)</sup>，Bauer 2000<sup>7)</sup>）に対してメタアナリシスを行ったところ，死亡率に関しては6RCTが，血流感染に関しては4RCT，呼吸器感染に関しては4RCT，尿路感染に関しては5RCTで報告があった。1週間以内の静脈栄養が死亡率に与える影響はリスク比0.95（95%CI 0.81～1.11），血流感染への影響はリスク比1.22（95%CI 1.02～1.46），呼吸器感染への影響はリスク比1.07（95%CI 0.87～1.32），尿路感染への影響はリスク比1.12（95%CI 0.84～1.49）で血流感染が有意に増加した。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

D

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：本CQにて採用された研究は選択バイアスとして，本邦の症例群よりBMIが高値であり，ICU入室前に栄養障害を認める症例を除外しており，研究対象がエネルギー負債に強い症例群になっている。さらに，両群ともに7割を占めるEPaNIC studyは心外術後患者が半数を超えている。実行バイアスとして，多数の論文でOPENラベルになることがバイアスとして挙げられる。以上の理由で，敗血症診療ガイドラインとしてのエビデンスの強さは非常に弱いとした。

**(5) 益のまとめ**

特になし。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

1週間以内に中心静脈栄養を開始した群で，血流感染がリスク比1.22（95%CI 1.02～1.46）と上昇する。

**(7) 害（負担）のまとめ**

静脈栄養のコストは施行群で負担になる。

**(8) 利益と害のバランスについて**

おそらく害が益を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

静脈栄養のコストは施行群で負担になる。

**Table 13-4-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク*	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版 バイアスなど)	上界要因 (観察研究)	リスク人数(アウトカム率)				効果指標 (種類)	効果指標統 合値	信頼区間	エビデンス の強さ	重要性		
								対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母						介入群 分子	(%)
死亡率	RCT/6	-1	0	0	0	0		3408	295	8.7	3397	280	8.2	RR	1	0.81-1.11	弱(C)	8
血流感染	RCT/4	-1	0	0	0	0		3227	202	6.3	3211	245	7.6	RR	1.2	1.02-1.46	中(B)	9
呼吸器感染	RCT/5	-1	-1	-1	0	0		3287	596	18	3271	651	20	RR	1.1	0.87-1.32	弱(C)	7
尿路感染	RCT/5	-1	0	-1	0	0		3287	85	2.6	3271	96	2.9	RR	1.1	0.84-1.49	弱(C)	7

(10) 本介入の実行可能性

特になし。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「重症化以前に栄養障害を認める、または入院1週間以内に経腸栄養が開始できない場合は、リフィーディング症候群に注意しながら静脈栄養の開始を考慮する。敗血症、敗血症性ショックの発症以前に栄養障害がなく、入院1週間以内に経腸栄養が開始できている場合は、入院1週間以内の静脈栄養を行わないことを提案する」という推奨文が提案された。委員19名中の16名の同意により、可決された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SCCM/ASPEN 2016<sup>8)</sup>では、エキスパートオピニオンとして、低栄養がない〔NRS (nutritional risk screening) 3以下, NUTRIC (nutrition risk in critically ill) 5以下〕患者では1週間を超えたら静脈栄養を開始する。低栄養 (NRS 5以上, NUTRIC 5以上) 患者に対しては、なるべく早期に静脈栄養を開始する。

おわりに (本領域における将来の展望)

本領域では、低いBMI群での研究が未だ組み立ておらず、本邦の症例群のような高齢、BMI 22程度の症例群での研究が求められる。

文 献

- 1) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. 日集中医誌 2016;23:185-281.
- 2) Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. JAMA 2013;309:2130-8.
- 3) Langouche L, Vander Perre S, Marques M, et al. Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1006-13.
- 4) Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. Lancet 2013;381:385-93.
- 5) Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med 2011;365:506-17.
- 6) Singer P, Anbar R, Cohen J, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. Intensive Care Med 2011;37:601-9.
- 7) Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, et al. Parenteral with enteral

nutrition in the critically ill. Intensive Care Med 2000;26:893-900.

- 8) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2016;40:159-211.

**CQ13-5：経静脈栄養の至適投与エネルギー量は？**

推奨と意見：敗血症，敗血症性ショックの発症後1週間以内に経腸栄養が開始できない場合，および栄養障害のある場合には，経静脈栄養を開始することを提案する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。その場合にも設定エネルギー量の100%投与は行わないことを弱く推奨する（2C）。しかし，至適投与量は不明である（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	0%	0%

すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
0%	94.7%	0%

※担当班より提示された推奨タイプに賛成するものの，「至適投与量は不明である」と明記するべきとの意見を述べた委員が1名(5.3%)あった。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

経腸栄養が使用できない患者に対する静脈栄養の開始時期(CQ13-4)，および至適投与エネルギー量は定まっていない。静脈栄養を行うことで目標エネルギー量の充足ができる一方で，感染リスク，血糖コントロールの問題が生じる可能性がある。また，入院時栄養リスクのある症例では，総投与エネルギー量負債による不利益がより明確になる可能性は否定できない。そのため，本CQにおいて経腸栄養が使用できない患者，もしくは経腸栄養の増量が困難な症例に対しての経静脈栄養の投与エネルギー量設定の多寡に関するメリット，デメリットを明らかにすることは重要である。

**(2) PICO**

P (患者)：重症患者

I (介入)：1週間以内に静脈栄養である程度のエネ

ルギー量を投与する

C (対照)：1週間以内に静脈栄養を行わない

O (アウトカム)：死亡率，感染症発症率，人工呼吸器期間，ICU 滞在日数入院日数

**(3) エビデンスの要約 (Table 13-5-1)**

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン<sup>1)</sup>作成にあたり，静脈栄養の至適投与エネルギー量の探索のためにまず，検索式((Parenteral) AND (randomized OR randomised) AND ((acute AND (ill OR illness)) OR (critically ill) OR (ICU) OR (sepsis) OR (intensive care)) で972論文が抽出された。その中から，英語文献ではない論文83編，Review168編，およびLetter19編を削除し，最終的に700の論文を検討対象として，2名の委員が各抄録を確認し，ヒトを対象にしたRCTであり，かつ静脈栄養の栄養投与量あるいは開始時期を検討した研究を選別し，最終的に117編が抽出された。117編のfull textを取り寄せ，委員6名で対象患者構成，組み込み人数，静脈栄養の介入方法(開始時期，投与量，組成など)，結果(死亡率，感染症発生率，人工呼吸器装着日数，ICU および在院日数など)を一覧表としてデータベース化した。しかし「経静脈栄養の至適投与エネルギー量」に関して根拠となる検討をした論文は検出し得なかった。そのため，日本版重症患者の栄養療法ガイドラインの当該項目作成にあたり，委員会では，推奨に影響を及ぼすと考えられる3編の重要論文<sup>2)~4)</sup>を参考とすることで合意し，3論文間の栄養療法差異，その結果を検討し，それを本委員の意見としてまとめることで，本CQに対する推奨を作成した(エキスパートコンセンサス)。追加検索として，2014年4月1日から2016年4月30日まで，同じ検索式によって再検索を行い，対象RCT1編<sup>5)</sup>が該当した。

検討対象とした最初の3編は，初期エネルギー投与量設定では，Harris-Benedictの計算式，もしくは簡易計算式，栄養療法開始後間接熱量測定値を用いているが，その各々の設定法による有効性の検討はなされておらず，推奨はエキスパートコンセンサスとせざるを得なかった。詳細は，日本版重症患者の栄養療法ガイ

**Table 13-5-1 エビデンス総体**

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版 バイアスな 点)	上昇要因 (観察研 究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデンス の強さ	重要性	コメント
								対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)						
死亡率	RCT/1	-2			-1	-1	注1	22	4	18.2	24	2	8.3				弱(C)		7
カテーテル 感染	RCT/1	-2			-1	-1	注1	22	3	13.6	24	1	4.2				弱(C)		9
肺炎	RCT/1	-2			-1	-1	注1	22	6	27.3	24	2	8.3				弱(C)		8
尿路感染症	RCT/1	-2			-1	-1	注1	22	2	9.1	24	0	0				弱(C)		8

注1：RCT1件のため評価不能

ドラインの静脈栄養の章を参照されたい。

新たに検索された RCT<sup>5)</sup> は、症例数が 50 症例と小規模であり、消化器疾患症例を中心とした検討である。5 日以上の栄養療法を必要とし、経静脈栄養が適応である連続 50 症例を Schofield の推算式から算出された投与エネルギーの 100% 投与群と 60% 投与群で敗血症発生率を比較した。結果は、敗血症発生率 (3 例 vs. 12 例;  $P = 0.003$ ), SIRS 発症率 (9 例 vs. 16 例;  $P = 0.017$ ), 栄養関連合併症 (2 例 vs. 9 例;  $P = 0.016$ ) とともに 60% 投与群で有意に低下した。この結果から、急性期では、少なくとも設定エネルギー量の 100% 投与は投与しない提案とした。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

エキスパートコンセンサス / C

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：検討対象とした 3 編の研究は、本 CQ に直接的に答え得る RCT ではなく、各論文の投与エネルギー量と予後を個別、かつ子細に検討・評価したものであり、エビデンスレベルはエキスパートコンセンサスである。その 3 編の論文は、いずれも本邦の症例群より BMI が高値であり、ICU 入室前に栄養障害を認める症例を除外しており、研究対象がエネルギー負債に強い症例群になっている。さらに、両群ともに 7 割を占める EPaNIC study は、心外術後患者が半数を超えている点で注意が必要である。

追加 1 論文は、対象症例は両群で 50 例に過ぎず、消化器疾患を対象とした検討であり、敗血症診療ガイドラインとしてのエビデンスの強さは弱いとした。

#### (5) 益のまとめ

栄養障害症例では特に、経静脈栄養を早期に開始することで、栄養負債の増大による各種合併症を防ぐことが期待される。

#### (6) 害 (副作用) のまとめ

経静脈栄養時に設定投与エネルギー量の 100% を投与すると感染性合併症が増加する可能性を否定できない。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

静脈栄養時に設定投与エネルギー量の 100% を投与する群で合併症の増加によるコスト負担になる可能性を否定できない。

#### (8) 利益と害のバランスについて

急性期 1 週間以内に経静脈栄養を設定値の 100% 投与することは、おそらく害が益を上回る。しかしながら、至適投与エネルギー量は不明である。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

静脈栄養時に設定投与エネルギー量の 100% を投与

する群では、軽度のコスト増加になる。

#### (10) 本介入の実行可能性

TPN (total parenteral nutrition) 施行時には中心静脈カテーテルが投与エネルギー量の多寡に関係なく挿入される。そのもとでの実行可能性に関しては問題ない。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

委員 19 名中の 18 名が、本 CQ に対し、そのエネルギー投与量は「患者の状態に応じて対処は異なる」との点に関し同意のうえ可決された。その後 1 編の RCT が検索され、その結果に基づき「設定エネルギー量の 100% 投与は行わないこと」を追加提案した。また、「至適投与量は不明である」と明記すべきとの意見を述べた委員が 1 名 (5.3%) おり、これを反映して意見文に加えた。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SCCM/ASPEN 2016<sup>6)</sup> では、CQ13-4 に関しては、栄養リスクが低い (ex. NRS 2002  $\leq 3$  or NUTRIC score  $\leq 5$ ) 症例では、自己の経口摂取、早期経腸栄養が実施不能の場合でも、ICU 入室後の最初の 7 日間には、静脈栄養のみの投与は保留することを推奨 (エビデンスの質: Very low) し、高度の栄養リスク (ex. NRS 2002  $\geq 5$  or NUTRIC score  $\geq 5$ ) もしくは重度の栄養障害があり経腸栄養が実施できない場合には、ICU 入室次第、可及的に静脈栄養を開始すべきであると推奨 (エビデンスの質: エキスパートコンセンサス) している。その場合、最初の 1 週間では低エネルギー ( $\leq 20$  kcal/kg/day もしくは、算出値の 80%) と適切なタンパク投与 (タンパク投与量  $\geq 1.2$  /kg/day) を提言している (エビデンスの質: Low)。

さらに、症例ごとの栄養リスクの程度にかかわらず、経腸栄養の投与エネルギー量もしくはタンパクが目標値に達しない場合の、SPN (supplemental parenteral nutrition) 開始の至適タイミングに関しては、経腸栄養でエネルギーおよびタンパク投与が必要量の 60% 以下の場合において、栄養リスクの高低にかかわらず、その状態が 7~10 日に及ぶ場合には静脈栄養が考慮されるべきである。しかし、7~10 日以前に SPN を開始すると、予後を改善せず、患者に有害な可能性がある」と提言している (エビデンスの質: Moderate)。

#### おわりに (本領域における将来の展望)

侵襲下の至適エネルギー投与量に関しては、「過剰栄養回避」以外の点では一定の結論を得ていない。現

状では、投与エネルギーを控える栄養療法が本邦 ICU 症例（欧米に比して、痩せ、高齢）の予後（短期の死亡率、感染症発生率のみならず、回復後の ADL 回復に至るまで）に与える影響の検討が必要である。

今後の課題は、敗血症症例の栄養療法において予後を反映する栄養評価指標を見つけ出すことである。それを用いることで初めて患者個別性を反映した、至適投与エネルギー量、組成の提言が可能になる。これが今後の目指すところである。

#### 文 献

- 1) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. 日集中医誌 2016;23:185-281.
- 2) Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-17.
- 3) Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:2130-8.
- 4) Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013;381:385-93.
- 5) Owais AE, Kabir SI, Mcnaught C, et al. A single-blinded randomised clinical trial of permissive underfeeding in patients requiring parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2014;33:997-1001.
- 6) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159-211.

### CQ14 : 血糖管理

高血糖の発生は、免疫能に影響を与え感染症を憎悪させるなど予後を悪化させる可能性があり、敗血症患者における血糖管理は重要な治療法の1つと考えられている。インスリンを使用した血糖管理の重要な害として低血糖があり、低血糖の発生は重症患者の予後悪化と関連する。したがって、目標血糖値の設定には益と害のバランスを考慮する必要がある。また、誤った血糖測定はインスリンの不適切な使用の要因となる。以上から、本項では目標血糖値と血糖測定方法を中心に解説する。

解説：心臓外科ICUでの単独施設RCTは、目標血糖値を80~110 mg/dLとする強化インスリン療法を行うことで、ICUでの死亡率が低下することを報告した<sup>1)</sup>。引き続いて、内科系ICUでICU滞在期間が3日以上と見積もられた患者を対象としたRCTが行われたが、強化インスリン療法の使用で、全患者群の死亡率は減少しなかった<sup>2)</sup>。ICU患者における血糖管理の目標値を検証したRCTのうち、最大規模の研究であるNICE-SUGAR trialでは、強化インスリン療法は90日死亡率を増加させた<sup>3)</sup>。Friedrichらのメタアナリシスでは、外科系・内科系いずれのICU患者を対象とした場合でも、強化インスリン療法は有益ではないと報告している<sup>4)</sup>。敗血症患者を対象にしたSongらのメタアナリシスでも、強化インスリン療法は低血糖の危険性が高いと報告している<sup>5)</sup>。これらの知見より、現在、敗血症患者に対して強化インスリン療法を施行することは推奨できないと考えられている。SSCG2012や先のガイドラインにおいてはNICE-SUGAR trialの結果をもとに、血糖値180 mg/dL以上でインスリンプロトコルを開始することや144~180 mg/dLを目標血糖値とすることとしている<sup>6), 7)</sup>。

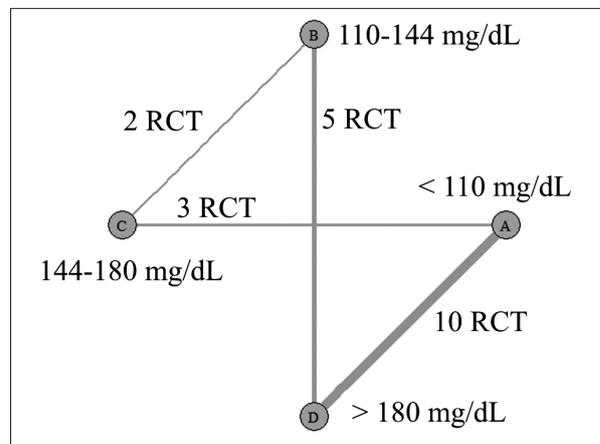
しかし、右図に示すように2つの目標血糖値が死亡率に与える影響を比較したRCTの中で、目標血糖帯110 mg/dL以下と180 mg/dL以上の比較は多くあるものの、それ以外の目標血糖帯間を比較した直接のエビデンスは少ない(特に、< 110 mg/dL vs. 110~144 mg/dL, 110~144 mg/dL vs. 144~180 mg/dLは存在しない)。したがって、110~144 mg/dL, 144~180 mg/dLの2つの目標血糖値のいずれの目標血糖値がより至適であるかは不明であった。そこで、本委員会は目標血糖値110 mg/dL以下、110~144 mg/dL, 144~180 mg/dL, 180 mg/dL以上のいずれが最も益と害のバランスにおいて優れているかについて直接比較の存在しない比較帯については、ネットワークメタアナリ

シス (network meta analysis, NMA) の手法<sup>8)</sup> を用いて間接的に比較し検討した。

血糖管理の益である病院死亡率、感染症発生率は、直接比較可能な4群間において差を認めなかった(110 mg/dL以下 vs. 144~180 mg/dL, 110 mg/dL以下 vs. 180 mg/dL以上, 110~144 mg/dL vs. 144~180 mg/dL, 110~144 mg/dL vs. 180 mg/dL以上)。直接比較の存在しない144~180 mg/dLと180 mg/dL以上の比較では、NMAにおいて144~180 mg/dLが180 mg/dL以上と比較して有意に死亡率が低かった(オッズ比0.82, 95%CrI (95% credible intervals) 0.69~0.96; オッズ比0.69, 95%CrI 0.52~0.92)。

血糖管理の害である低血糖については直接比較において、110 mg/dL以下と110~144 mg/dLは、144~180 mg/dLと180 mg/dL以上と比較して有意に危険性が高かった。NMAの結果では、144~180 mg/dLと180 mg/dL以上の間では有意差を認めなかった(オッズ比1.0, 95%CrI 0.30~2.70)。これらの結果より、本委員会は144~180 mg/dLを目標とすることを弱く推奨する。

ICUにおける血糖測定は簡易血糖測定器、動脈血血液ガス分析器を使用して行われることが多いが、使用機器や採血法によって結果が異なることがある。多くのICUで簡易血糖測定が行われるが、その測定値は不正確でしばしば高く見積もられるため、低血糖の発生を見逃す可能性がある<sup>9)</sup>。毛細管血を使用した簡易血糖測定は、静脈血を使用した簡易血糖測定、あるいは血液ガス分析器による血糖測定と比較して有意に不正確である<sup>10)</sup>。特に低血糖帯(血糖値72 mg/dL以下)では、この毛細管血を使用した簡易血糖測定の測定誤差は臨床で大きな問題となり、血液ガス分析器による



急性期患者を対象とし、2つの目標血糖帯が死亡率に与える影響を検討した無作為化比較試験；検討した目標血糖帯の分布

血糖測定の方がより正確である<sup>9)</sup>。血糖値の測定誤差は、採血部位と測定器の種類以外にも、サンプルのヘマトクリットや酸素分圧、薬剤などの様々な要因により影響を受ける。特に血糖測定範囲を逸脱した患者<sup>9)</sup>、貧血を呈した患者<sup>11)</sup>、低血圧患者<sup>11)</sup>、カテコラミン使用中の患者<sup>12)</sup>、中心静脈カテーテルからの採血<sup>13)</sup>では、血糖値の測定誤差が大きくなりやすい。測定時間を考慮すると、血糖測定は動脈血血液ガス分析器の実施を推奨し、動脈血・静脈血を用いた簡易血糖測定の実施を弱く推奨する。また、毛細管血を用いた簡易血糖測定を実施しないことを推奨する。しかし、これらの方法であっても測定誤差が生じ得るため、適宜、中央検査室での血糖測定を行い、その正確性を確認する必要がある。

ICU入室以前の血糖管理が不良であった患者の目標血糖値については、議論の余地がある。ICU領域における観察研究では、糖尿病患者は非糖尿病患者より目標血糖値が高い可能性が示唆されている<sup>14)</sup>、<sup>15)</sup>。また、重症化以前の血糖管理が不良な患者であるほど、低血糖発生率が高くなることも報告されている<sup>16)</sup>。したがって、ICU入室前の血糖管理が不良であった糖尿病患者で低血糖のリスクが高いと判断した場合には、目標血糖値は180 mg/dL以上で設定する必要があるかもしれない<sup>17)</sup>。また、血糖値の変動が大きいことがICU患者における予後を悪くする可能性が示唆されている<sup>18)</sup>、<sup>19)</sup>。敗血症患者においても、単施設の後方視的研究で血糖変動と予後との関連が指摘されている<sup>20)</sup>。しかし、血糖変動の明確な目標やその達成方法などは検討されていない。

海外では血糖値の単位として、mmol/Lを用いる国がある。1 mmol/L = 18 mg/dLであり、上記の144, 180 mg/dLは、8, 10 mmol/Lから算出されている。血糖測定値の誤差は後述の通り大きいので、血糖コントロールを行う際には、140~180 mg/dLなど利用しやすい数値を使用してもよい。

通常の血糖管理と比べて、人工膵臓を用いた持続血糖管理は、術後患者を対象とした単施設研究において、低血糖の減少、インスリン使用量の減少、在院日数の短縮、感染発生率の低下などが報告されている<sup>21)</sup>、<sup>22)</sup>。しかし、人工膵臓を用いた持続血糖管理の有効性を敗血症患者で検討した研究は存在しない。どの頻度で血糖測定を行うべきかは明確でないが、過去の急性期血糖管理の研究では、血糖値は少なくとも4時間ごとに測定されている。病態が変化している場合や栄養投与の予期せぬ中断時などはさらなる注意が必要となるが、少なくとも4時間ごとの血糖測定が望ま

しいといえる。

## 文 献

- 1) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- 2) Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
- 3) Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
- 4) Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK. Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010;14:324.
- 5) Song F, Zhong LJ, Han L, et al. Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2014;2014:698265.
- 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;41:580-637.
- 7) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013;20:124-73.
- 8) 相原守夫. 第6章追加資料 13 ネットワークメタアナリシスへのGRADE適用. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム - 第2版 Kindle版. 青森: 凸版メディア; 2015.
- 9) Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005;33:2778-85.
- 10) Inoue S, Egi M, Kotani J, et al. Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care* 2013;17:R48.
- 11) Ghys T, Goedhuys W, Spincemaille K, et al. Plasma-equivalent glucose at the point-of-care: evaluation of Roche Accu-Chek Inform and Abbott Precision PCx glucose meters. *Clin Chim Acta* 2007;386:63-8.
- 12) Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, et al. Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:87-91.
- 13) Pereira AJ, Corrêa TD, de Almeida FP, et al. Inaccuracy of Venous Point-of-Care Glucose Measurements in Critically Ill Patients: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2015;10:e0129568.
- 14) Krinsley JS, Egi M, Kiss A, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care* 2013;17:R37.
- 15) Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med* 2011;39:105-11.
- 16) Egi M, Krinsley JS, Maurer P, et al. Pre-morbid glycemic control modifies the interaction between acute hypoglycemia and mortality. *Intensive Care Med* 2016;42:562-71.
- 17) Kar P, Jones KL, Horowitz M, et al. Management of critically ill patients with type 2 diabetes: The need for personalised therapy. *World J Diabetes* 2015;6:693-706.
- 18) Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244-52.
- 19) Krinsley JS. Glycemic control in the critically ill: What have we learned since NICE-SUGAR? *Hosp Pract (1995)* 2015;43:191-7.
- 20) Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008;36:2316-21.
- 21) Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, et al. Continuous postoperative blood glucose monitoring and control by artificial pancreas in patients having pancreatic resection: a prospective

randomized clinical trial. Arch Surg 2009;144:933-7.  
 22) Okabayashi T, Nishimori I, Maeda H, et al. Effect of intensive insulin therapy using a closed-loop glycemic control system in hepatic resection patients: a prospective randomized clinical trial. Diabetes Care 2009;32:1425-7.

**CQ14-1 : 敗血症患者の目標血糖値はいくつにするか？**

**推奨**：敗血症患者に対して，144～180 mg/dL を目標血糖値としたインスリン治療を行うことを弱く推奨する（2C）。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

高血糖の発生は，感染症の増加などから予後を悪化させる懸念がある一方で，低血糖の発生も予後を悪化させる可能性が指摘されている。特に，ICU 患者では鎮静下の場合が多く，低血糖の発見が困難である。死亡率，感染症発生率の減少という血糖管理の益と，低血糖の危険という害のバランスを十分に考慮した管理が必要である。この点において，目標血糖値に関する本 CQ は重要であるといえる。

**(2) PICO**

- P (患者)：敗血症患者あるいは ICU 患者
- I (介入)：目標血糖値 110 mg/dL 以下，110～144 mg/dL，144～180 mg/dL
- C (対照)：目標血糖値 180 mg/dL 以上
- O (アウトカム)：病院死亡率，感染症発生率，低血糖発生率

**(3) エビデンスの要約 (Table 14-1-1)**

本推奨に使用した論文の提示：本 CQ では，van den Berghe 2001<sup>1)</sup>，Grey 2004<sup>2)</sup>，Bilotta 2007<sup>3)</sup>，Bilotta 2008<sup>4)</sup>，Bland 2005<sup>5)</sup>，van den Berghe 2006<sup>6)</sup>，Walters 2006<sup>7)</sup>，Bruno 2008<sup>8)</sup>，Mitchell 2006<sup>9)</sup>，Brunkhorst 2008<sup>10)</sup>，Iapichino 2008<sup>11)</sup>，De La Rosa 2008<sup>12)</sup>，Arabi 2008<sup>13)</sup>，Chan 2009<sup>14)</sup>，Gray 2007<sup>15)</sup>，Farah 2007<sup>16)</sup>，Henderson 2009<sup>17)</sup>，COITSS Study 2010<sup>18)</sup>，Savioli 2009<sup>19)</sup>，NICE-SUGAR 2009<sup>20)</sup>，Cappi 2012<sup>21)</sup>，Preiser 2009<sup>22)</sup>，McMullin 2007<sup>23)</sup>，Oksanen 2007<sup>24)</sup>，de Azevedo 2010<sup>25)</sup>，Mackenzie 2008<sup>26)</sup>，Davies 1991<sup>27)</sup> の 27 論文を推奨決定に使用した。

エビデンスの要約のまとめ：27 論文 14,495 名のデータを推奨決定に使用した。深刻なバイアスのリスクを有した研究はなかった。対照群である目標血糖値 180 mg/dL 以上と 144～180 mg/dL で比較したものがないため，NMA で結果を補完した。直接比較の結果，目標血糖帯 110～144 mg/dL は，144～180 mg/dL と

180 mg/dL 以上と比較して、死亡率と感染症の危険性に差異がない一方で、低血糖の危険性が有意に高いことが示された。直接比較の存在しない目標血糖値間で検討した NMA の結果は、目標血糖値 144~180 mg/dL では有意差をもって病院死亡率、感染症発生率が低下し、180 mg/dL 以上では、病院死亡率、感染症発生率が増加した。また、144~180 mg/dL と 180 mg/dL 以上の両者間で低血糖発生率に差がないことが示された。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質  
C

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠: 本 CQ の介入群を目標血糖値 110 mg/dL 以下, 110~144 mg/dL, 144~180 mg/dL に分けて検討を行った。死亡率および低血糖発生率が、本 CQ における最も重要と考えられるアウトカムである。直接比較におけるエビデンスの強さは B (中) ~C (弱) であった。しかし、対照群である目標血糖値 180 mg/dL 以上と 144~180 mg/dL で比較したものがいないため、NMA で結果を補完し、そのエビデンスの強さは C (弱) ~D (非常に弱) であった。110~144 mg/dL については、直接エビデンスの結果を元に推奨の是非を判断し、144

Table 14-1-1 エビデンス総体評価

病院死亡率 (文献番号 1, 2, 4, 6, 8~13, 15, 16, 18~23, 26, 27 を解析に使用)

病院死亡率	直接エビデンス						直接エビデンス			NMA			重要性	コメント
	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	効果指標統合値	信用区間	エビデンスの強さ		
110以下 vs 180以上	RCT/10	-1	-1	0	-1	-1	1	0.83-1.14	中(B)	0.91	0.77-1.14	中(B)	9	
110以下 vs 110-144	RCT/0	ネットワークメタアナリシスのみ						0.83	0.63-1.11	非常に弱(D)	9			
110以下 vs 144-180	RCT/3	0	0	0	-1	-1	1.14	0.83-1.47	中(B)	1.12	0.83-1.45	中(B)	9	
110-144 vs 144-180	RCT/2	-1	0	-1	-1	-1	1.25	0.38-3.23	弱(C)	1.33	0.83-2.04	非常に弱(D)	9	
110-144 vs 180以上	RCT/5	-1	0	-1	-1	-1	1.11	0.77-1.59	中(B)	1.14	0.77-1.59	中(B)	9	
144-180 vs 180以上	RCT/0	ネットワークメタアナリシスのみ						0.82	0.69-0.96	非常に弱(D)	9			

感染症発生率 (文献番号 1~4, 11~14, 16~18, 20, 25 を解析に使用)

感染症発生率	直接エビデンス						直接エビデンス			NMA			重要性	コメント
	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	効果指標統合値	信用区間	エビデンスの強さ		
110以下 vs 180以上	RCT/5	-1	-1	0	-1	-1	0.83	0.38-2.00	中(B)	0.77	0.40-1.69	中(B)	6	
110以下 vs 110-144	RCT/0	ネットワークメタアナリシスのみ						1.1	0.71-1.80	非常に弱(D)	6			
110以下 vs 144-180	RCT/1	0	注1	0	-1	注1	1.05	0.21-5.56	弱(C)	1.2	0.38-4.35	弱(C)	6	
110-144 vs 144-180	RCT/1	-1	注1	-1	-1	注1	1.25	0.20-8.33	弱(C)	0.91	0.26-3.33	非常に弱(D)	6	
110-144 vs 180以上	RCT/6	-1	-2	0	-1	0	0.56	0.24-1.30	弱(C)	0.63	0.29-1.28	弱(C)	6	
144-180 vs 180以上	RCT/0	ネットワークメタアナリシスのみ						0.69	0.52-0.92	非常に弱(D)	6			

注1: RCT1 件のため評価不能

低血糖発生率 (文献番号 1, 2, 5~14, 17, 18, 20~26 を解析に使用)

	直接エビデンス						直接エビデンス			NMA			重要性	コメント
	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	効果指標統合値	信用区間	エビデンスの強さ		
110以下 vs 180以上	RCT/10	-1	-1	0	-1	0	6.25	3.70-11.36	中(B)	6.67	3.84-11.11	中(B)	9	
110以下 vs 110-144	RCT/1	-1	注1	注1	-1	注1	1	0.30-2.70	非常に弱(D)	9				
110以下 vs 144-180	RCT/3	0	-2	-1	-1	-1	5.88	2.00-14.93	弱(C)	5.88	2.27-12.98	弱(C)	9	
110-144 vs 144-180	RCT/2	-1	0	-1	-1	-1	5.56	1.33-25.00	中(B)	5.88	2.08-18.18	弱(C)	9	
110-144 vs 180以上	RCT/5	-1	0	-1	-1	0	8.33	2.27-38.46	中(B)	6.67	2.44-21.74	弱(C)	9	
144-180 vs 180以上	RCT/0	ネットワークメタアナリシスのみ						0.76	0.49-1.11	弱(C)	9			

注1: RCT1 件のため評価不能

～180 mg/dL については NMA の結果をもとに判断したため、アウトカム全般のエビデンスの強さは C (弱) と評価する。

#### (5) 益のまとめ

病院死亡率、感染症発生率の低下が血糖管理により期待される益である。

病院死亡率：直接比較可能な 4 群間において差を認めなかった (110 mg/dL 以下 vs. 144～180 mg/dL, 110 mg/dL 以下 vs. 180 mg/dL 以上, 110～144 mg/dL vs. 144～180 mg/dL, 110～144 mg/dL vs. 180 mg/dL 以上)。144～180 mg/dL と 180 mg/dL 以上の比較において、NMA の結果、144～180 mg/dL は有意に病院死亡率が低かった (オッズ比 0.82, 95%CrI 0.69～0.96)。

感染症発生率：直接比較可能な 4 群間において差を認めなかった (110 mg/dL 以下 vs. 144～180 mg/dL, 110 mg/dL 以下 vs. 180 mg/dL 以上, 110～144 mg/dL vs. 144～180 mg/dL, 110～144 mg/dL vs. 180 mg/dL 以上)。NMA の結果では、144～180 mg/dL は 180 mg/dL 以上より有意に感染症発生率が低かった (オッズ比 0.69, 95%CrI 0.52～0.92)。しかし、その他の比較検討では差を認めなかった。

以上より、目標血糖値 180 mg/dL 以上と比較して、目標血糖値 110 mg/dL 以下、110～144 mg/dL のいずれにおいても病院死亡率、感染症発生率低下効果は認められない、あるいは不確かである。144～180 mg/dL では有意差をもって病院死亡率、感染症発生率が低下する。目標血糖値 180 mg/dL 以上では、病院死亡率、感染症発生率がおそらく増加するといえる。

#### (6) 害 (副作用) のまとめ

低血糖発生率の上昇が本介入により生じる害である。

直接比較において、110 mg/dL 以下と 110～144 mg/dL で、144～180 mg/dL と 180 mg/dL 以上に比して有意に危険性が高かった。NMA では、144～180 mg/dL ではオッズ比 0.76 [95%CrI 0.49～1.11] と目標値 180 mg/dL 以上と比較して差がないことが示された。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

ICU 患者におけるインスリン投与は、静脈投与が一般的である。介入群における考慮すべき負担はほとんどないと考ええる。

#### (8) 利益と害のバランスについて

110 mg/dL 以下、110～144 mg/dL は、益と害が拮抗している、あるいは不確か。

144～180 mg/dL は、おそらく益が害を上回る。

180 mg/dL 以上は、明らかに害が益を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

インスリンの薬価は 350 円 /100 単位程度であり、本介入に必要な医療コストが医療経済に与える影響は少ないと考える。

#### (10) 本介入の実行可能性

本介入を低血糖なく行うためには、最大で 30 分に 1 回の血糖測定を必要とする可能性がある。看護師の労働負担を考えると、特に夜勤帯においては実行可能性に懸念がある。目標血糖値が下がれば下がるほど、インスリン使用率が増加し、仕事量が増加することが予想される。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

インスリンはインシデントの多い薬剤である。また、鎮静患者での低血糖発見は困難である。したがって、インスリン治療に伴う血糖測定、インスリン変更回数増加、低血糖発生率の増加は看護師の精神的・身体的な負担増になる可能性がある。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、担当班から「敗血症患者に対して、144～180 mg/dL を目標血糖値としたインスリン治療を行うことを弱く推奨する」という推奨文が提案された。委員 19 名の全会一致により可決された。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>28)</sup>、日本版重症患者の栄養療法ガイドライン<sup>29)</sup> においては、血糖値が 180 mg/dL 以上でインスリンを開始し、目標血糖値の上限は 110 mg/dL 以下ではなく、180 mg/dL 以下とするべきであると推奨されている。

#### おわりに (本領域における将来の展望)

ICU 入室以前の血糖管理が不良であった患者の目標血糖値、血糖変動の敗血症患者の予後への影響は、今後、臨床研究で明らかにされることが望まれる。また、持続血糖モニタリング装置の有効性、安全性についても今後の課題である。

#### 文 献

- 1) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- 2) Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2004;10 Suppl 2:46-52.
- 3) Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, et al. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg*

- Anesthesiol 2007;19:156-60.
- 4) Bilotta F, Caramia R, Cernak I, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care* 2008;9:159-66.
  - 5) Bland DK, Fankhanel Y, Langford E, et al. Intensive versus modified conventional control of blood glucose level in medical intensive care patients: a pilot study. *Am J Crit Care* 2005;14:370-6.
  - 6) Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
  - 7) Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:116-22.
  - 8) Bruno A, Kent TA, Coull BM, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke* 2008;39:384-9.
  - 9) Mitchell I, Knight E, Gissane J, et al. A phase II randomised controlled trial of intensive insulin therapy in general intensive care patients. *Crit Care Resusc* 2006;8:289-93.
  - 10) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
  - 11) Iapichino G, Albicini M, Umbrello M, et al. Tight glycemic control does not affect asymmetric-dimethylarginine in septic patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1843-50.
  - 12) De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2008;12:R120.
  - 13) Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3190-7.
  - 14) Chan RP, Galas FR, Hajjar LA, et al. Intensive perioperative glucose control does not improve outcomes of patients submitted to open-heart surgery: a randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:51-60.
  - 15) Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
  - 16) Farah R, Samokhvalov A, Zviebel F, et al. Insulin therapy of hyperglycemia in intensive care. *Isr Med Assoc J* 2007;9:140-2.
  - 17) Henderson WR, Dhingra V, Chittock D, et al. The efficacy and safety of glucose control algorithms in intensive care: a pilot study of the Survival Using Glucose Algorithm Regulation (SUGAR) trial. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:439-46.
  - 18) Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:341-8.
  - 19) Savioli M, Cugno M, Polli F, et al. Tight glycemic control may favor fibrinolysis in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:424-31.
  - 20) Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
  - 21) Cappi SB, Noritomi DT, Velasco IT, et al. Dyslipidemia: a prospective controlled randomized trial of intensive glycemic control in sepsis. *Intensive Care Med* 2012;38:634-41.
  - 22) Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009;35:1738-48.
  - 23) McMullin J, Brozek J, McDonald E, et al. Lowering of glucose in critical care: a randomized pilot trial. *J Crit Care* 2007;22:112-8;discussion 118-9.
  - 24) Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 2007;33:2093-100.
  - 25) de Azevedo JR, de Araujo LO, da Silva WS, et al. A carbohydrate-restrictive strategy is safer and as efficient as intensive insulin therapy in critically ill patients. *J Crit Care* 2010;25:84-9.
  - 26) Mackenzie IM, Ercole A, Ingle S, et al. Glycaemic control and outcome in general intensive care: the East Anglian GLYCOGENIC study. *Br J Intensive Care* 2008;18:121-6.
  - 27) Davies RR, Newton RW, McNeill GP, et al. Metabolic control in diabetic subjects following myocardial infarction: difficulties in improving blood glucose levels by intravenous insulin infusion. *Scott Med J* 1991;36:74-6.
  - 28) 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;41:580-637.
  - 29) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. *日集中医誌* 2016;23:185-281.

**CQ14-2：敗血症患者の血糖測定はどのような機器を用いて行うか？**

推奨：敗血症患者の血糖測定では、毛細管血を用いた簡易血糖測定を実施しないことを推奨する（1B）。

敗血症患者の血糖測定では、動脈血・静脈血を用いた簡易血糖測定の実施を弱く推奨し（2B），動脈血血液ガス分析器の実施を推奨する（1C）。

**委員会投票結果**

	実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
毛細管血を用いた簡易血糖測定	94.7%	0%	0%	0%
動脈血・静脈血を用いた簡易血糖測定	0%	0%	94.7%	0%
動脈血血液ガス分析器	0%	0%	0%	94.7%

※「エキスパートコンセンサスとすべき」に5.3%の得票があった。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

ICUにおける血糖測定は、簡易血糖測定器、動脈血血液ガス分析器を使用して行われることが多いが、使用機器や採血法によって結果が異なることがある。誤った測定方法はその不正確性から、低血糖の発生を見逃す可能性がある。この点において血糖測定に関する

本 CQ は重要性が高いといえる。

**(2) PICO**

P (患者)：敗血症患者あるいは ICU 患者

I (介入)：簡易血糖測定器（毛細管血），簡易血糖測定器（動脈血）

C (対照)：簡易血糖測定器（動脈血）/ 血液ガス分析器（動脈血），血液ガス分析器（動脈血）

O (アウトカム)：誤差発生率

**(3) エビデンスの要約 (Table 14-2-1)**

本推奨に使用した論文の提示：本 CQ では、Inoue 2013<sup>1)</sup> のシステマティックレビューを推奨決定に使用した。

エビデンスの要約のまとめ：毛細管血を用いた簡易血糖測定器による測定〔簡易血糖測定器（毛細血）〕と動脈血を用いた血液ガス分析器による測定〔血液ガス分析器（動脈血）〕の比較では、血液ガス分析器（動脈血）が有意に許容範囲外の測定誤差を来す危険性が低かった（オッズ比 0.04, 95%CI 0.01~0.14）。簡易血糖測定器（毛細血）と簡易血糖測定器（動脈血）では、簡易血糖測定器（動脈血）が有意に測定誤差の危険性が低かった（オッズ比 0.36, 95%CI 0.25~0.52）。簡易血糖測定器（動脈血）と血液ガス分析器（動脈血）では測定方法間に有意差はなかったが、血液ガス分析器（動脈血）の測定誤差が低い傾向にあった（オッズ比 0.17, 95%CI 0.01~2.46）。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

本 CQ は、検査機器の測定誤差に関する CQ である

**Table 14-2-1 エビデンス総体評価**

**Comparison 1：簡易血糖測定器（毛細血） vs. 血液ガス分析器（動脈血）**

エビデンス総体							リスク人数(アウトカム率)												
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
誤差発生率	観察研究/3	-1	0	0	0	0		912	2	0.2	1888	79	4.2	OR	0.04	0.01-0.14	中(B)		9注1

**Comparison 2；簡易血糖測定器（毛細血） vs. 簡易血糖測定器（動脈血）**

エビデンス総体							リスク人数(アウトカム率)												
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
誤差発生率	観察研究/6	-1	0	0	0	0		2847	79	2.8	2501	204	8.2	OR	0.36	0.25-0.52	中(B)		9注1

**Comparison 3；簡易血糖測定器（動脈血） vs. 血液ガス分析器（動脈血）**

エビデンス総体							リスク人数(アウトカム率)												
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
誤差発生率	観察研究/3	-1	-2	-1	0	-1	なし	912	2	0.2	2275	28	1.2	OR	0.17	0.01-2.46	弱(C)		9注1

注1：Inoue S, Egi M, Kotani J, et al. Crit Care 2013;17:R48.

Saltzer-MacLean 2008 は Favours Glucometer となっているが、残り2つの研究は Favours ABG となっているため、非一貫性：-2とした。

ため、観察研究を使用して検討した。観察研究を使用しているが、治療介入に対するCQではないため、エビデンスの強さの評価はAより開始し、各バイアスを考慮のうえ、ダウングレードし、以下のようにエビデンスの強さを決定した。

- ・簡易血糖測定器（毛細血）vs. 血液ガス分析器（動脈血）「B」
- ・簡易血糖測定器（毛細血）vs. 簡易血糖測定器（動脈血）「B」
- ・簡易血糖測定器（動脈血）vs. 血液ガス分析器（動脈血）「C」

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：中央検査値の血糖値を基準とした誤差発生率が、本CQにおける最も重要と考えられるアウトカムである。本研究は観察研究のシステマティックレビューであり、一部の研究では後ろ向きに検討されている。また簡易血糖測定器・血液ガス分析器・中央検査室における血糖測定機器は各研究で異なっているため、バイアスリスクを-1とした。

以上のように、“簡易血糖測定器（毛細血）vs. 血液ガス分析器（動脈血）”および“簡易血糖測定器（毛細血）vs. 簡易血糖測定器（動脈血）”の比較検討ではリスクバイアスが高いため、B（中）とした。簡易血糖測定器（動脈血）vs. 血液ガス分析器（動脈血）では不精確性が高いためC（弱）とした。

#### (5) 益のまとめ

特になし。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

- ①簡易血糖測定器（毛細血）は、測定誤差が生じやすい。
- ②血液ガス分析器（動脈血/静脈血）は、測定誤差が生じにくい。
- ③簡易血糖測定器（動脈血/静脈血）は簡易血糖測定器（毛細血）より有意に測定誤差が生じにくい。血液ガス分析器（動脈血/静脈血）と比較すると有意ではないが測定誤差が増える傾向がある。

#### (7) 害（負担）のまとめ

動脈血血液ガス分析器を診療スペース内に有している場合には、介入群における考慮すべき負担はほとんどないと考える。しかし、中央検査室にのみ動脈血血液ガス分析器がある場合、頻回の血液ガス分析装置での測定は、検体の輸送に伴う医療従事者の負担は考慮する必要はある。

#### (8) 利益と害のバランスについて

簡易血糖測定器（毛細血）は、明らかに害が益を上回る。

簡易血糖測定器（動脈血/静脈血）は、おそらく益が害を上回る。

血液ガス分析器（動脈血）は、明らかに益が害を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

本介入に必要な医療コストが医療経済に与える影響は少ないと考える。

#### (10) 本介入の実行可能性

敗血症診療を行う医療機関においては、動脈血血液ガス分析器を院内に有していることがほとんどであると考えられる。また、ない場合でも動脈血・静脈血を用いた簡易血糖測定の実施を代替手段として提示しており、実行可能性は高いといえる。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「毛細管血を用いた簡易血糖測定を実施しないことを推奨する、動脈血・静脈血を用いた簡易血糖測定の実施を弱く推奨する、動脈血・静脈血を用いた動脈血血液ガス分析器の実施を推奨する」という3つの推奨文が提案された。委員19名中の18名の同意により可決された。このとき、委員より推奨文をまとめた方がわかりやすい旨の指摘があり、最終的に現行の推奨文となった。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>2)</sup>においては、毛細管血を用いた簡易血糖測定は解釈に注意を要するとの記載がある。また、日本版重症患者の栄養療法ガイドライン<sup>3)</sup>では、本委員会の推奨と同様に、毛細管血を使用した簡易血糖測定法は血液ガス分析器による血糖測定と比較して測定誤差が大きく、正確性に欠けるため、血液ガス分析器による血糖測定の使用を推奨するとしている。

#### おわりに（本領域における将来の展望）

近年、持続血糖モニタリング装置についての研究が行われるようになってきているが、まだエビデンスに乏しい。今後、敗血症患者において動脈血液ガス分析器や中央検査室の測定値との比較などの研究が進むことが期待される。

#### 文 献

- 1) Inoue S, Egi M, Kotani J, et al. Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. Crit Care 2013;17:R48.
- 2) 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;41:580-637.

- 3) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. 日集中医誌 2016;23:185-281.

## CQ15：体温管理

体温は、全身状態を把握するうえで重要な指標である。低体温あるいは発熱を契機に新たな診療が開始されることは稀ではない<sup>1)</sup>。体温は測定部位により正確性が異なるため、可能な限り信頼度の高い部位で測定する必要がある。脳・肺・心臓・肝臓・腎臓など主要臓器の温度が生体活動には重要であり、深部体温測定が推奨される。現在のところ、深部体温のゴールドスタンダードは血液温度であるとされているが、血液温度測定には肺動脈カテーテルなどの挿入が必要であり、日常的には測定できない。American College of Critical Care Medicine と Infectious Diseases Society of America のガイドラインでは、血液温度・膀胱温度・食道温度・直腸温度が深部温度をより正確に反映するとして、これらの使用を推奨している<sup>1)</sup>。一方、鼓膜温度・腋窩温度・末梢血管温度（末梢動脈カテーテルで測定される血液温度）は、信頼性が低く、ICUでの使用は推奨されていない。膀胱温度は、尿道カテーテルを挿入する患者のほぼ全例で測定可能であるとともに、正確性が高いため、重症患者での体温測定に適している。

発熱は、外因性の刺激に対して産生された内因性 IL-1 や TNF- $\alpha$  などが、アラキドン酸カスケードにおけるシクロオキシゲナーゼを介するプロスタグランジン E2 (PGE2) の産生を促進することによって生じる<sup>2)</sup>。発熱は感染の存在を示唆する重要な指標であるが、手術<sup>3)</sup>、輸血<sup>4)</sup>、薬剤<sup>5)</sup>、<sup>6)</sup>、急性拒絶<sup>7)</sup> など、感染症以外の要因でも生じる。さらに、重症患者の発熱の原因は単一でないことも多い。日韓両国の 25 施設で行われた多施設前向き観察研究である FACE study では、38.5°C 以上の発熱は ICU 患者の 40.5% で生じ、39.5°C 以上の発熱は 11.5% の患者で生じた<sup>8)</sup>。発熱は、患者不快感、呼吸需要および筋酸素需要の増大<sup>9)</sup>、中枢神経障害などを生じる。一方、発熱は、抗体産生の増加、T 細胞の活性化、サイトカインの合成、好中球およびマクロファージの活性化を惹起させる防御反応でもある。

発熱患者に対する解熱療法によって体温が低下すると、患者の脈拍や酸素消費量低下が期待できる。また、分時換気量減少や不快感軽減も期待されるため、重症患者に対する解熱療法は一般的に施行されていると考えられる。解熱療法は、このような発熱に関連する有害事象を軽減あるいは予防する目的に行われることもあるが、日常的には解熱そのものを目的に施行されている<sup>8)</sup>。一方、解熱療法により、生体に有益な自己防

衛反応が抑制される可能性もある。また、解熱薬には胃腸障害、肝障害、腎障害などの副作用もある<sup>10)</sup>。

発熱患者に解熱処置を考慮する際、その方法は大きく“薬物による解熱”と“冷却による解熱”に分けられる。薬物による解熱では、非ステロイド性抗炎症薬あるいはアセトアミノフェンが使用される。両者は PGE2 合成阻害を介して、視床下部体温調節中枢のセットポイントを低下させることで解熱効果を得る。

冷却による解熱には、体表クーリングや氷嚢を体幹部にあてる表面冷却が使用される。鎮静は寒冷反応(シバリング・立毛筋収縮)を抑制し、冷却による解熱に併用することで効果的な体温低下をもたらすとされている<sup>11)</sup>、<sup>12)</sup>。しかし、患者が鎮静下でない場合、冷却による解熱は寒冷反応を惹起する。寒冷反応を生じた場合、特に表面冷却での解熱は困難となり、むしろ、酸素消費量や分時換気量は増加する<sup>13)</sup>。解熱療法の目的が、患者の酸素消費量・脈拍・分時換気量の低下あるいは寒冷反応に伴う不快感の軽減である場合、鎮静下でない状態での表面冷却は逆効果であり、避けるべきである。一方、薬物による解熱では、鎮静あるいは麻酔下でなくても体温低下が期待できる。

体温管理の項における 1 つ目の CQ は、“発熱した敗血症患者に解熱療法を行うか?” である。解熱療法が患者予後に与える影響を検討した研究は未だ多くないため、文献検索の対象は重症患者とした。また、冷却による解熱、薬物による解熱のサブグループ解析は不可能であった。加えて、解熱療法開始の閾値となる体温も様々であり、どの体温で解熱療法を開始すべきかに関しても未だ明確な回答は得ることができない。少なくとも“38.5°C 以上であるから解熱療法を開始する”といった、一律に選択する標準的処置としての施行は望ましくないものと考えられる。

敗血症患者の体温低下は、生体の体温維持機能の喪失や鎮静・筋弛緩・体外循環の施行などによって生じると考えられ、発熱と比較してより重篤な患者で生じやすい。APACHE II スコア<sup>14)</sup>、Sepsis<sup>15)</sup>、あるいは感染関連性人工呼吸器関連合併症 (Infection-related Ventilator-Associated Complication, IVAC)<sup>16)</sup> の定義においては、36°C 未満が異常値とされている。また、本邦における敗血症レジストリーによる解析でも、敗血症患者のうち入室 24 時間以内に 36.5°C 以下の低体温を呈した患者は死亡率が高いことが報告されている<sup>17)</sup>。

低体温は、徐脈、心収縮力の低下、不整脈、換気応答の低下、高血糖、高カリウム血症、易感染性などの副作用がある。また、低体温は止血機能にも影響があ

ることが知られている。35℃以下の低体温では凝固機能が低下し、33℃以下では血小板数の低下が生じる<sup>18), 19)</sup>。

体温管理の項における2つ目のCQは、“低体温の敗血症患者を復温させるか?”である。低体温の敗血症患者に対する復温が、患者予後に与える影響を検討した研究は未だない。また、低体温患者をそのまま自然経過に任せる群と積極的に復温させる群に分け、比較検討するような介入試験は倫理的に実行が困難と考えられる。低体温からの復温の際には、血圧低下・循環血液量の相対的減少などにより、循環動態が不安定化する可能性があることを十分留意する必要がある。したがって、低体温そのものの副作用と復温の危険性を考慮して判断する必要がある。復温を試みる際には、体外循環、受動的保温、ブランケットなどで緩徐に復温すべきである。

#### 文 献

- 1) O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-49.
- 2) Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 5:S157-61.
- 3) Badillo AT, Sarani B, Evans SR. Optimizing the use of blood cultures in the febrile postoperative patient. *J Am Coll Surg* 2002;194:477-87;quiz 554-6.
- 4) Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, et al. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication versus placebo for the prevention of transfusion reactions. *Transfusion* 2008;48:2285-91.
- 5) Roush MK, Nelson KM. Understanding drug-induced febrile reactions. *Am Pharm* 1993;NS33:39-42.
- 6) Tabor PA. Drug-induced fever. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:413-20.
- 7) Hawksworth JS, Leiser D, Jindal RM, et al. New directions for induction immunosuppression strategy in solid organ transplantation. *Am J Surg* 2009;197:515-24.
- 8) Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R33.
- 9) Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med* 2009;37:S273-8.
- 10) Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic therapy: physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch Intern Med* 2000;160:449-56.
- 11) Axelrod P. External cooling in the management of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 5:S224-9.
- 12) Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000;92:578-96.
- 13) Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med* 2004;30:401-7.
- 14) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity

- of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
- 15) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest* 2009;136:e28.
- 16) Magill SS, Klompas M, Balk R, et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events\*. *Crit Care Med* 2013;41:2467-75.
- 17) Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, et al. The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. *Crit Care* 2013;17:R271.
- 18) Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, et al. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med* 1995;23:698-704.
- 19) Watts DD, Trask A, Soeken K, et al. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998;44:846-54.

**CQ15-1：発熱した敗血症患者を解熱するか？**

**推奨：**発熱を伴う敗血症患者に対して、ルーチンの解熱療法を実施しないことを弱く推奨する（2C）。

**コメント：**頻脈・頻呼吸・患者の苦痛など、発熱に伴う生体反応が問題となっている患者に対し、それらを緩和する目的で解熱療法を施行することは否定しない。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
0%	94.7%	0%	0%

※「意見草案とすべき」に5.3%の得票があった。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症患者では発熱は頻繁に生じる。発熱は、患者不快感、呼吸需要および心筋酸素需要の増大、中枢神経障害などを生じるとともに、抗体産生の増加、T細胞の活性化、サイトカインの合成、好中球およびマクロファージの活性化を惹起させる防御反応でもある。解熱療法は不快感、呼吸需要および心筋酸素需要の軽減、中枢神経障害予防を目的に頻繁に施行されている。しかし、解熱療法により、上述した自己防衛反応が抑制される可能性もある。本 CQ は、臨床で、頻度の高い発熱に対する解熱療法の是非に関するものであり、その重要度は高いと考えられる。

**(2) PICO**

- P (患者)：発熱した重症患者
- I (介入)：解熱療法を行う
- C (対照)：解熱療法を行わない
- O (アウトカム)：死亡率、ICU-free survival days、ICU 滞在期間、感染性合併症発生率

**(3) エビデンスの要約 (Table 15-1-1)**

本 CQ に対するシステマティックレビューより 6RCT が抽出された (Bernard 1997<sup>1)</sup>, Gozzoli 2001<sup>2)</sup>, Schortgen 2012<sup>3)</sup>, Schulman 2005<sup>4)</sup>, Yang 2013<sup>5)</sup>, Young 2015<sup>6)</sup>)。死亡率に関しては 6RCT, ICU-free survival days に関しては 1RCT, ICU 滞在期間に関しては 4RCT, 感染性合併症発生率に関しては 2RCT で報告があった。

解熱療法が死亡率に与える影響はリスク比 1.12 (95%CI 0.83~1.51) であり、ICU-free survival days への影響は+1 日 (95%CI -0.38~2.38) であり、ICU 滞在期間への影響は-0.04 日 (95%CI -0.76~0.68) であった。感染性合併症の発生に関しては、各患者における感染発生頻度と感染を発生した患者数の 2 種類が報告されており、統合は不可能であった。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

C

本 CQ では、死亡率、ICU-free survival days、ICU 滞在期間を解熱療法の効果、感染性合併症発生率を解熱療法の害として評価した。主たるアウトカムとした死亡率に関するエビデンスの強さは C (弱) であった。ICU-free survival days、ICU 滞在期間のエビデンスの強さは B (中) であったが、害の評価項目である感染性合併症は定まった評価方法が存在せず、エビデンスの強さの評価が不能であった。主たるアウトカムとした死亡率のエビデンスの強さに従い、アウトカム全般のエビデンスの強さを C (弱) とした。

**(5) 益のまとめ**

解熱療法が死亡率に与える影響は、RR 1.12, 95% CI 0.83~1.51 であり、死亡率低下効果は明らかでない。ICU-free survival days が約 1 日増加する可能性が 1RCT で示唆されている。ICU 滞在日数には有意な短

**Table 15-1-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	エビデンス総体														リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群母	対照群子	(%)	介入群母	介入群子	(%)	効果指標(種類)										
死亡率	RCT/6	-1	-1	-1	0	-1		743	181	24.4%	743	191	25.7%	RR	1.12	0.83-1.51	弱(C)	9						
ICU free survival days	RCT/1	0	注1	-1	0	注1		344	注1	注1	347	注1	注1	MD	1	-0.38, 2.38	中(B)	6						
ICU滞在期間	RCT/4	-1	0	0	0	0		501			510			MD	-0	-0.76, 0.68	中(B)	6						
感染合併率																		6 (1)						

注1：RCT1 件のため評価不能

コメント 1)：Schortgen 2012<sup>3)</sup> 無作為化後 14 日間の感染発生頻度：クーリング群 32.6/1,000 ICU days, コントロール群 23.8/1,000 ICUdays (OR 1.37, 95%CI 0.80~2.36)。Schulman 2005<sup>4)</sup> 各患者あたりの感染発生頻度：解熱群 4±6 回/患者, コントロール群 3±2 回, P = 0.26。

縮は示されていない。

(6) 害（副作用）のまとめ

2RCTによる報告では、解熱療法により感染性合併症の発生率が増加する可能性が否定できない。

(7) 害（負担）のまとめ

解熱薬の投薬・クーリングの施行により、医療従事者の仕事量が増加することが予想される。

(8) 利益と害のバランスについて

益と害が拮抗している、あるいは不確か。

(9) 本介入に必要な医療コスト

解熱療法の施行のために、18床のICUにおいて1年間で100～300万円が費やされているという報告がある<sup>2)</sup>。

(10) 本介入の実行可能性

解熱療法は、本邦で一般的に行われている治療法である。実行可能性は十分に高い。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

患者や家族によっては、発熱に対する解熱療法の施行を希望するかもしれない。

(12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「発熱を伴う敗血症患者に対して、ルーチンの解熱療法を実施しないことを弱く推奨する」という推奨文が提案された。委員19名中の18名の同意により可決された。1名からは、40℃を超えるような高熱では解熱療法が必要ではないかとの意見が提案された。この件に関しては、“頻脈・頻呼吸・患者の苦痛など発熱に伴う生体反応が問題となっている患者に対し、それらを緩和する目的で解熱療法を使用することは否定しない”とのコメントを付記しているため、推奨文に変更を行わなかった。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

発熱した敗血症患者を解熱すべきかどうかを記載した診療ガイドラインは存在しない。

- prospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6:369-75.
- 5) Yang YL, Liu DW, Wang XT, et al. Body temperature control in patients with refractory septic shock: too much may be harmful. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:1809-13.
  - 6) Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2215-24.

文 献

- 1) Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:912-8.
- 2) Gozzoli V, Schöttker P, Suter PM, et al. Is it worth treating fever in intensive care unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med* 2001;161:121-3.
- 3) Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1088-95.
- 4) Schulman CI, Namias N, Doherty J, et al. The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized,

**CQ15-2：低体温の敗血症患者を復温させるか？**

意見：“低体温に伴う心収縮力低下・心拡張能低下・凝固異常などの合併症を認める敗血症患者では、循環動態の安定化に配慮して緩徐に復温を行うことを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症の定義に使用されてきた SIRS 基準にも体温 36°C 未満が含まれているように、低体温は敗血症患者に生じる体温異常の 1 つである。本邦の敗血症患者を対象とした多施設観察研究では、ICU 入室時における 35.5°C 以下の低体温は 15.8% の患者で生じていた。低体温は感染防御能の低下に関与し、心機能低下・不整脈・電解質異常などの合併症を生じ得る。前述の多施設観察研究では、ICU 入室時体温 36.6~37.5°C の患者群と比較した 28 日死亡に対する非調整オッズ比は、35.5°C 以下で 3.3 ( $P < 0.001$ ) であり、低体温を呈した敗血症患者の生命予後が悪い。

したがって、敗血症治療開始時に低体温を呈している患者の体温をどのようにコントロールするべきかは重要な問題と考えられる。

**(2) PICO**

- P (患者)：低体温の敗血症患者
- I (介入)：毛布などによる慎重な復温を行う
- C (対照)：低体温を許容する
- O (アウトカム)：死亡率、ICU 滞在期間

**(3) エビデンスの要約**

PICO に合致する RCT は存在せず。

**★文献検索式**

- ①((((critically ill) OR severe illness)) OR ((intensive care) OR critical care))) AND (hypothermia and rewarming)
- ②((sepsis or septic) and (hypothermia or rewarming) and (“clinical trial” OR “controlled trial” OR randomized))
- ③(sepsis) AND hypothermia

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

PICO に合致する RCT は存在しなかった。

**(5) 益のまとめ**

低体温時には心収縮力低下・心拡張能低下・凝固異

常が生じることがあり、これらの低体温によると考えられる合併症を認めた際には、緩徐な復温を試みた方が患者に益する可能性が高いと考える。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

低体温からの復温の際には、血圧低下・循環血液量の相対的減少など、循環動態が不安定化する可能性があることを十分留意する必要がある。

**(7) 害（負担）のまとめ**

復温にエアブランケットや毛布を使用することにより、医療従事者の仕事量が若干増加することが予想されるが、その影響は小さいと考えられる。

**(8) 利益と害のバランスについて**

PICO に合致する RCT は存在せず不明である。

患者の状態によってそのバランスは異なると考えられる。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

復温に使用するエアブランケットや毛布にかかるコストは低いと考えられる。

**(10) 本介入の実行可能性**

復温に使用するエアブランケットや毛布などは、多くの ICU で利用可能であると考えられる。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

本 CQ に関して、担当班から「低体温に伴う心収縮力低下・心拡張能低下・凝固異常などの合併症を認める重症敗血症患者では復温を行う。低体温を伴う重症敗血症患者における復温は、循環動態の安定化に配慮して緩徐に行う」という意見文が提案された。委員 19 名の全会一致により、意見（患者の状態に応じて対処は異なる）として可決された。

意見文に関しては、復温を開始する体温を明記すべきとの意見があったが、復温を開始すべき温度を示すエビデンスが存在しない。したがって、“収縮力低下・心拡張能低下・凝固異常などの合併症が生じる低体温”と考えた場合に復温を行うことを推奨するとして意見文を維持した。また、2つの文章に分けるべきではないとの意見があったため、最終意見文として、“低体温に伴う心収縮力低下・心拡張能低下・凝固異常などの合併症を認める敗血症患者では、循環動態の安定化に配慮して緩徐に復温を行うことを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス）”が採択された。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

敗血症患者の低体温を復温すべきかどうかを記載した診療ガイドラインは存在しない。

## CQ16：敗血症における DIC 診断と治療

### 1) 敗血症における凝固・線溶状態の変化

敗血症が重症化する過程において、凝固・線溶異常は早期から認められ、DIC を合併すると、多臓器障害による死亡リスクは著しく増加する<sup>1), 2)</sup>。これは、敗血症における DIC の本態は全身性の著しい凝固活性化状態であり、血管内凝固による微小循環障害が臓器障害の誘因となることによると考えられている<sup>3)</sup>。DIC では凝固の活性化に応じて線溶機能も亢進するが、その程度は基礎疾患によって異なり、DIC は線溶抑制型と線溶亢進型に分類することができる。このうち敗血症性 DIC は、凝固の亢進に対して線溶機能が相対的に抑制される典型的な線溶抑制型のパターンを示す<sup>4)</sup>。そして、この線溶抑制型 DIC は、とくに多臓器障害の合併が多く、予後不良とされている<sup>4)</sup>。

### 2) 敗血症における DIC 診断の必要性

敗血症診療において凝固・線溶状態を評価する意義は、病態の正確な把握と治療介入の必要性を判断することの 2 点である<sup>6)</sup>。多くの研究により、敗血症症例は DIC を合併すると予後不良であることが報告されており<sup>7)</sup>、DIC 診断は、転帰の予測や治療介入のタイミングを判断するうえで必要である。また、抗凝固療法は出血リスクを伴う治療であるがゆえに、適切な症例選択を行い、適切なタイミングで実施することが肝要である<sup>1)</sup>。不適切な症例に対する抗凝固療法は効果が期待できないばかりでなく、有害事象のリスクを高めることになる<sup>8)</sup>。このため、敗血症患者の治療にあたっては、凝固・線溶状態をリアルタイムに把握し、DIC 診断に基づいて適切に治療介入を行う必要がある。そこで、DIC 診断に関する CQ としては、本邦において急性期 DIC 診断基準が広く普及していることを考慮して、「CQ16-1：敗血症性 DIC の診断を急性期 DIC 診断基準で行うことは有用か？」を取り上げ、検討を行った。

### 3) 敗血症性 DIC に対する抗凝固療法の有用性

敗血症性 DIC においては、過度の凝固活性化が微小循環障害をもたらす、これが臓器不全を招くという理解から、これまで多くの抗凝固療法が評価されてきた<sup>9)</sup>。しかしながら、現時点ではその有効性について統一的な見解は得られていない。その理由の 1 つとして、欧米では主に重症敗血症を対象とした大規模無作為比較試験により各種抗凝固療法の有用性が検討されてきた背景がある<sup>10), 11)</sup>。これらの試験は、敗血症性 DIC を対象としたものではなく、本邦で実施されている抗凝固療法とは明らかに対象患者が異なるも

のである。近年のメタアナリシスによると、敗血症全般では抗凝固療法の効果は期待できず、その有効性は敗血症性 DIC に限られることが報告されている<sup>7)</sup>。したがって、治療については本邦における実臨床に即し、敗血症性 DIC に対する抗凝固療法の効果に焦点を絞った CQ を設定した。すなわち、「CQ16-2：敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリンの投与を行うか?」「CQ16-3：敗血症性 DIC にアンチトロンビンの補充を行うか?」「CQ16-4：敗血症性 DIC にタンパク分解酵素阻害薬の投与を行うか?」「CQ16-5：敗血症性 DIC にヘパリン、ヘパリン類の投与を行うか?」の 4CQ について検討を行った。敗血症性 DIC に対する抗凝固療法に関するエビデンスは、未だ質・量ともに限られているが、このような状況下で可能な限りの資料を渉猟し、今回のガイドライン作成にあたった。

## 文 献

- 1) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006;34:625-31.
- 2) Ogura H, Gando S, Saitoh D, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. *J Infect Chemother* 2014;20:157-62.
- 3) Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:874-80.
- 4) Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care* 2014;2:20.
- 5) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部. 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. *日血栓止血会誌* 2009;20:77-113.
- 6) Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care* 2014;2:15.
- 7) Fujishima S, Gando S, Saitoh D, et al. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *J Infect Chemother* 2014;20:115-20.
- 8) Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2016;14:518-30.
- 9) Levi M, Poll Tv. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:9-15.
- 10) Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
- 11) Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012;366:2055-64.

### CQ16-1：敗血症性 DIC の診断を急性期 DIC 診断基準で行うことは有用か？

意見：急性期 DIC 診断基準は、治療開始基準としての妥当性や重症度指標として有用性が評価されており、敗血症性 DIC の診断を行ううえで有用と考える（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

#### 委員会投票結果

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
94.7%	0%	0%

※“実施しないことを提案する（弱い推奨）”に5.3%の得票があった。

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性 DIC の診断には、どの診断基準を用いればよいのか。これは日常診療で遭遇する問題であり、複数の診断基準が存在する現状においては CQ として取り上げるべき課題であると考えられる。本 CQ への解答を得るためには、敗血症性 DIC をそれぞれの診断基準を用いて診断し、しかる後に一定の治療的介入を行い、転帰の改善をもって有用性の評価が行われるべきである。しかしながら、そのような研究報告は存在しない。一方、転帰予測能を比較した研究は存在するものの、優れた転帰予測能と治療開始基準としての妥当性は同一ではない。そこで、診断に関する CQ としては、2005 年に日本救急医学会 DIC 特別委員会によって作成された「急性期 DIC 診断基準（JAAM DIC 診断基準）」が本邦において広く普及している実情に鑑み、急性期 DIC 診断基準の有用性に焦点を当てて検討した。

#### (2) PICO

- P（患者）：重症敗血症患者
- I（介入）：急性期 DIC 診断基準を用いて DIC の診断を行う
- C（対照）：急性期 DIC 診断基準を用いて DIC の診断を行わない
- O（アウトカム）：治療的介入による生命予後

#### (3) エビデンスの要約

“JAAM DIC”を検索ワードとして文献検索を行ったが、PICO に合致する臨床研究は実施されておらず、客観的な評価は不能であった。そこで本 CQ に対しては、専門家による文献的な考察をもって解答を出すこととした。

DIC は「種々の原因に続発する後天的な症候群であり、全身的な血管内凝固の活性化や微小血管障害を引

き起こすことにより、重症化すれば臓器不全を来す病態<sup>1)</sup>として一般に認知されている。DIC は概念的な症候群であり、定められた診断カテゴリーが存在するわけではなく、病理学的に確定診断が可能なのでもない。これに対し、本邦では 1980 年代に基礎疾患の存在と症状、それに血液検査項目を加えて診断基準が作成され<sup>2)</sup>、これが広く受け入れられるところとなった。現在、DIC の診断に用いられている主な診断基準としては「厚生労働省 DIC 診断基準（以下、厚生労働省基準）」<sup>2)</sup>と国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH）が作成した「ISTH overt-DIC 診断基準（以下、ISTH 基準）」<sup>1)</sup>、および日本救急医学会が作成した「急性期 DIC 診断基準（以下、急性期基準）」<sup>3)</sup>の 3 つがある。このうち ISTH 基準と急性期基準は、厚生労働省基準をもとにして作られたものである。それぞれの診断基準において、血小板数、プロトロンビン時間、フィブリン分解産物の 3 つは共通した項目であり、これら 3 項目は DIC という病態を想定した場合に、異常を来す検査項目として共通して認識されているとしてよいだろう。

DIC に正診が存在しない以上、診断基準の優劣を論じることは基本的に不能である。使用する側は、それぞれの診断基準の特性を理解して、目的に応じた診断基準を選択することになる。急性期基準は、敗血症をはじめとする急性期疾患において、早期に DIC を診断することを目的として設定された経緯があり、このため 3 つの診断基準中では最も広い領域の凝固異常を DIC と診断する<sup>3), 4)</sup>。診断手順も比較的簡便であるため、敗血症性 DIC の診断基準として本邦では最も広く普及している。

診断基準には、治療開始基準としての役割と重症度評価の指標としての役割が期待されている。これらの観点からいえば、急性期基準については治療開始基準としての妥当性<sup>5)</sup>、および重症度評価指標<sup>6)</sup>として一定の評価がなされており、敗血症性 DIC の診断を行ううえで、有用ということができると考える。

#### ★エビデンス総体評価

該当なし。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

該当なし。

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：該当なし。

#### (5) 益のまとめ

急性期 DIC 診断基準は、敗血症をはじめとする急性期疾患において、早期に DIC を診断することを目的として設定された経緯があり、このため 3 つの診断

基準中では最も広い領域の凝固異常を DIC と診断する<sup>3), 4)</sup>。急性期基準については治療開始基準としての妥当性<sup>5)</sup>、および重症度評価指標<sup>6)</sup>として一定の評価がなされており、敗血症性 DIC の診断を行ううえで、有用とすることができると考える。ただし、急性期 DIC 診断基準を用いた DIC 診断が、敗血症患者の転帰改善に繋がるかについて検討した質の高い研究は存在せず、今後の研究課題である。

#### (6) 害 (副作用) のまとめ

急性期 DIC 診断基準を用いて早期に DIC を診断することに伴う害はない。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

急性期 DIC 診断基準に用いられる指標は、いずれも敗血症診療において日常的に検査、測定される項目であるが、これらを用いてスコアリングを行うことは、医療従事者にとって若干の負担になるかもしれない。

#### (8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

急性期 DIC 診断基準に用いられる指標は、いずれも敗血症診療において日常的に検査、測定される項目である。しかし、フィブリン分解産物を日常的に測定していない施設では、追加の医療コストとなる。

#### (10) 本介入の実行可能性

急性期 DIC 診断基準を用いた診断手順は比較的簡便であるため、本邦の敗血症診療においては既に広く普及している。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

以上の結果から、本 CQ に対し、担当班から「急性期 DIC 診断基準は、治療開始基準としての妥当性や重症度指標として有用性が評価されており、敗血症性 DIC の診断を行ううえで有用と考える (エキスパートコンセンサス)」が提示された。

これに対し、委員会の投票では、委員 19 名中 18 名の同意により可決された。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

国際血栓止血学会によるガイダンスでは<sup>7)</sup>、厚生労働省基準、ISTH 基準、急性期基準が併記され、それぞれの指向が解説されている。ただし、このガイダンスは敗血症のみを対象としたものではない。一方、日本血栓止血学会のエキスパートコンセンサスでは<sup>8)</sup>、上記 3 つの診断基準が紹介されたうえで「急性期基準が最も感度が良く、感染症に伴う DIC の早期診断に

推奨され得る」としている。

日本版敗血症診療ガイドライン (初版) では「CQ: 敗血症性 DIC の診断は？」に対し、「急性期 DIC 診断基準は最も感度が高く、敗血症に伴う DIC の早期診断に推奨される (1B)」と記載されている。SSCG2012 には DIC は取り上げられていない。

#### おわりに (今後の展望)

急性期 DIC 診断基準を用いた DIC 診断が、敗血症患者の転帰改善に繋がるか否かについて検討した質の高い研究は存在せず、今後の研究課題である。

#### 文 献

- 1) Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
- 2) 青木延雄, 長谷川淳. DIC 診断基準の『診断のための補助的検査成績, 所見』の項の改訂について, 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班, 昭和 62 年度研究報告. 1988. p.37-41.
- 3) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006;34:625-31.
- 4) Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med* 2008;36:145-50.
- 5) Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care* 2013;17:R297.
- 6) Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2013;17:R111.
- 7) Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013;11:761-7.
- 8) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. *日血栓止血会誌* 2009;20:77-113.

**CQ16-2：敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリン投与を行うか？**

**意見：**敗血症性 DIC 患者に対するリコンビナント・トロンボモジュリン製剤について、現時点では明確な推奨を提示しない（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「B」）。

DIC 対策班の総意として作成した推奨文草案「敗血症性 DIC 患者に対してリコンビナント・トロンボモジュリン製剤を投与することを弱く推奨する（2B）」に対する投票結果は、以下の通りであった。

**委員会投票結果（一次投票）**

行うことを推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを推奨する
0%	63.2%	31.6%	0%

※「患者の状態に応じて対処は異なる」が 5.2%であった。

**委員会投票結果（二次投票）**

行うことを推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを推奨する
0%	57.9%	36.8%	0%

※「患者の状態に応じて対処は異なる」が 5.2%であった。

**委員会投票結果（三次投票）**

行うことを推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを推奨する
0%	52.6%	31.6%	0%

※「患者の状態に応じて対処は異なる」が 10.5%であった。

※「明確な推奨はできない」が 5.3%であった。

**コメント：**DIC 対策班の総意として作成した推奨文草案「敗血症性 DIC 患者に対してリコンビナント・トロンボモジュリン製剤を投与することを弱く推奨する（2B）」は、当ガイドライン委員会における三度の投票において、3分の2以上の合意を得ることはなかった。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

本邦では、敗血症性 DIC に対する抗凝固療法を行

う施設は欧米と比較して多くみられる。なかでも、2008 年に上市されたりコンビナント・トロンボモジュリン製剤は、敗血症性 DIC に対して広く使用されている抗凝固薬の 1 つである。しかしながら、現時点で同薬に関するエビデンスは十分とはいえず、その有用性についての結論は出ていない。本邦で実施された第 3 相試験<sup>1)</sup>、諸外国で行われた第 2 相試験<sup>2)</sup>が主たる臨床知見として存在するものの、試験規模としては不十分である。これに対し、現在、多国籍間第 3 相試験が進行中であり、その結果が 2018 年頃に明らかにされる予定である。ただし、現時点でのエビデンスを総括し、同薬の敗血症性 DIC 診療における位置づけを評価することは重要であると考え、本 CQ を取り上げた。

**(2) PICO**

**P (患者)：**敗血症性 DIC 患者

**I (介入)：**リコンビナント・トロンボモジュリン投与

**C (対照)：**プラセボ投与あるいはリコンビナント・トロンボモジュリン非投与

**O (アウトカム)：**死亡、出血性合併症、DIC 離脱

**(3) エビデンスの要約 (Table 16-2-1)**

本推奨に使用した既存システムティックレビュー論文：Yamakawa 2015<sup>3)</sup>

エビデンスの要約：上記のシステムティックレビュー論文において採用されている RCT3 報<sup>2), 4), 5)</sup>を用いてシステムティックレビューを実施した。Minds2014 システムに準拠してエビデンスを評価したところ、エビデンスの質は「B (中等度)」、害と益のバランスは「おそらく益が害を上回る」という結果となった。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

**B (中等度)**

重大であると判断したアウトカム (死亡・出血性合併症) は、ともにエビデンスの質は中等度 (B) であっ

**Table 16-2-1 エビデンス総体**

アウトカム	エビデンス総体	リスク人数(アウトカム率)											効果指標(種類)	効果指標(統合値)	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	
		研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母						介入群分子
28日死亡	RCT/3	0	0	-1	0	0		417	94	22.5	421	77	18.3	RR	0.81	0.62-1.06	中(B)	9
出血性合併症	RCT/2	0	0	-2	0	0		408	19	4.7	413	19	4.6	RR	0.83	0.22-3.11	中(B)	7
DIC離脱率	RCT/3	0	0	-1	0	0		97	32	33.0	94	43	45.7	RR	1.28	0.93-1.75	中(B)	4

た。そのため、アウトカム全般のエビデンスの強さについては、「中等度 (B)」と判定した。

#### (5) 益のまとめ

本 CQ においては、死亡率の改善効果をもって治療介入の益を判断した。死亡に対する治療介入の効果推定値は、RR 0.81 (95%CI 0.62~1.06)、点推定値の NNT (number needed to treat) は 15 であり、中程度の利益が見込める。

#### (6) 害 (副作用) のまとめ

本介入により発生する可能性のある害として、出血性合併症を重大なアウトカムとして評価した。出血性合併症に対する効果推定値は、RR 0.83 (95%CI 0.22~3.11) であり、出血性合併症が増える可能性は低いと判断した。一方で、ヘパリン対照と比較した Aikawa 論文<sup>4)</sup> はトロンボモジュリン療法による出血性合併症を評価する際には適切でない可能性があるため、同論文を除いた解析も並行して行った。その結果は RR 1.11 (95%CI 0.59~2.11) であり、わずかに出血性合併症が増える可能性も否定できないというものであった。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

本介入は、静脈投与により行う薬物療法のみなので、介入そのものに対する身体的負担はほとんどない。

#### (8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

トロンボモジュリン療法による出血性合併症増加の可能性は否定できないものの、益とのバランスを考えると、益が上回る可能性が高いと評価した。ただし、ガイドライン作成委員会では、益のアウトカムに有意差がないことを重視する委員より、バランスの評価について異なる見解が出された。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

トロンボモジュリン療法にかかる薬価 (25,600 単位/日 × 6 日間で約 46 万円) は高価である。

これまでに、トロンボモジュリン療法に関する質の高い費用対効果研究は報告されていない。

#### (10) 本介入の実行可能性

多くの病院で採用されているため、実行可能性に関しては問題ないとする。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

患者・家族が最も重視するのは、死亡を回避することであるということに対して、高い確信が持てる。立場の違いによる価値観の相違についても小さいと考えられる。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、DIC 対策班では推奨文草案「敗血症性 DIC 患者に対してリコンビナント・トロンボモジュリン製剤を投与することを弱く推奨する (2B)」を提案した。その根拠は、上記に示したシステマティックレビュー作業および Minds2014 システムに則ったエビデンスの質評価である。しかしながら、当ガイドライン委員会における一次投票では、十分な賛同が得られず否決された〔委員 19 名中の 12 名 (63.2%) が同意、6 名が「行わないことを弱く推奨する」、1 名が「患者の状態に応じて対処は異なる」〕。一次投票時の反対派委員のコメントを付録に転載する。最も多くみられた反対意見としては、主要アウトカムにおいて統計学的に有意な差がみられなかったことが挙げられている。統計学的な有意差は、エビデンスの質の評価過程で「不精確さ」の判断において重要な要素である。実際、本 CQ においては不精確さに重大な懸念があると判断し、エビデンスの質のダウングレードを行っている。エビデンスの質は下がるものの (B/中等度)、当該治療の益と害のバランスは十分な有用性を示していると Minds2014 システムでは判断することができる。しかしながら、複数の委員にとって、統計学的有意差が証明されていない治療介入に対する肯定的な推奨には大きな抵抗があったと推察される。

DIC 対策班では、すべての反対派委員からのコメントに対して詳細な返答・修正を行った (内容全文を付録に添付)。しかしながら、二次投票結果においても同意が得られたのは委員 19 名中の 11 名 (57.9%) に留まったため、3 分の 2 以上を必要とする最終的な合意形成には至らなかった (二次投票時の委員からのコメントは付録参照)。

その後、パブリックコメントで寄せられた意見を踏まえ、Minds の専門家の意見も参考にして、再々度「敗血症性 DIC 患者に対してリコンビナント・トロンボモジュリン製剤を投与することを弱く推奨する (2B)」を推奨文草案として提案した。しかしながら、三次投票の結果においても 3 分の 2 の同意を得ることはできなかった (三次投票申請の理由と、投票における委員からのコメントは付録参照)。以上の経緯を経て、海外において進行中の第 3 相臨床試験の結果公開が 2018 年頃であることを考慮し、当ガイドライン委員会では敗血症性 DIC 患者に対するリコンビナント・トロンボモジュリン製剤について現時点では推奨を行うことを見送った。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>6)</sup> では、そもそも敗血症に伴う DIC の概

念自体が取り上げられておらず、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤に関する推奨も提示されていない。DIC 診療に関するガイドラインとして、イギリスやイタリアの関連学会から発表された「DIC 診断治療ガイドライン」<sup>7), 8)</sup>, および日本血栓止血学会から発表された「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」<sup>9)</sup> が挙げられる。イギリス版ではリコンビナント・トロンボモジュリン製剤についての記載はなく、イタリア版ではリコンビナント・トロンボモジュリン製剤は非推奨とされている。これに対し、日本版 DIC エキスパートコンセンサスでは、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤はアンチトロンビン製剤と同様に中等度の推奨を受けている。このように、各ガイドラインによってリコンビナント・トロンボモジュリン製剤の推奨は異なっている。この状況に対し、Wada ら国際血栓止血学会 DIC 部会は、ガイドライン間の乖離を調整する目的で「DIC 診断治療ガイダンス」を提示した<sup>10)</sup>。その中では、アンチトロンビン製剤・活性化プロテイン C 製剤、トロンボモジュリン製剤はいずれも使用を検討する余地がある〔PR (potentially recommended) : needs further evidence〕と弱い推奨が示されている。

このように、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤の推奨は各診療ガイドラインによって異なっているが、推奨の定義・設定方法が本ガイドラインとは異なるためであり、それぞれの解釈には背景の理解が必要である。

## 文 献

- 1) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:31-41.
- 2) Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2013;41:2069-79.
- 3) Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13:508-19.
- 4) Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, et al. Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. *Shock* 2011;35:349-54.
- 5) 高橋宏之, 磯谷栄二, 牛澤洋人, 他. 組み換えヒト可溶性トロンボモジュリン (rTM) の敗血症性 DIC 患者への治療経験. *ICU と CCU* 2011;35:581-4.
- 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;41:580-637.
- 7) Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and

- management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2009;145:24-33.
- 8) Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2012;129:e177-84.
- 9) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. *日血栓止血会誌* 2009;20:77-113.
- 10) Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013;11:761-7.

**CQ16-3：敗血症性 DIC にアンチトロンビンの補充を行うか？**

推奨：アンチトロンビン活性値が70%以下に低下した敗血症性 DIC 患者に対して、アンチトロンビン補充療法を行うことを弱く推奨する（2B）。

**委員会投票結果**

行うことを推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを推奨する
0%	68.4%	26.3%	0%

※「患者の状態に応じて対処は異なる」が5.3%であった。

コメント：エビデンスの質は比較的高く（B）、益が害を上回る可能性が高いと判断した。しかしながら、出血に対する評価は不確実性が高く、コストも高いため、介入をするかどうかの判断は医療者によって分かれることが想定される。そのため、推奨の強さについては、介入を支持する方向で、弱（2）と判断した。  
 実施上の注意：敗血症患者における出血性合併症は、重大な転帰（致死性的）に直結し得る。敗血症患者の中でも特に出血リスクが高いと考えらえる症例に対する使用方法は注意を要する。なお、ヘパリン投与の併用に関しては必ずしも必要ではなく、むしろ出血性合併症のリスクを十分に考慮して判断する必要がある。

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症におけるアンチトロンビン製剤に関するエビデンスは、その他の抗凝固薬と比較すると豊富に存在し、臨床試験およびメタアナリシスが実施されている。そして、諸外国のガイドラインにおいては、大規模臨床試験（KyberSept 試験）の結果をもとに、アンチトロンビン製剤は使用すべきでないとされている。KyberSept 試験は、敗血症性 DIC ではなく重症敗血症症例を対象としたものであり、非 DIC 状態を治療対象とはしない本ガイドラインの CQ に対するエビデンスとしては採用できないと判断した。一方で、本邦においては敗血症性 DIC に対し、アンチトロンビン製

剤の補充療法がしばしば行われている実状がある。

そのような背景から本ガイドラインでは、敗血症性 DIC 患者を対象にして解析を行い、アンチトロンビン製剤の補充が有用であるかどうかを評価することとした。

**(2) PICO**

P（患者）：敗血症性 DIC 患者

I（介入）：アンチトロンビン補充

C（対照）：プラセボ投与あるいはアンチトロンビン非投与

O（アウトカム）：28 日死亡，出血性合併症，DIC 離脱

**(3) エビデンスの要約（Table 16-3-1）**

採用された論文：Fourrier 1993<sup>1)</sup>，Kienast 2006<sup>2)</sup>，Nishiyama 2012<sup>3)</sup>，Gando 2013<sup>4)</sup>

エビデンスの要約：敗血症におけるアンチトロンビン製剤のエビデンスを新たに構築するため、論文に敗血症性 DIC 患者と明記されている文献を対象に解析を行った。また、大規模臨床試験（KyberSept 試験）については、敗血症性 DIC ではなく重症敗血症症例を対象としたものであり、非 DIC 状態を治療対象とはしない本ガイドラインの CQ に対するエビデンスとしては採用できないと判断し、事後解析ではあるものの敗血症性 DIC に限定して解析が行われている Kienast 2006<sup>2)</sup> を採用した。

一方、介入については、当初本邦における保険適応量（アンチトロンビン活性値が70%以下に低下した敗血症性 DIC 患者に対して1日1,500単位、外科症例の場合は40~60単位/kg [補充療法]）の有効性・有害性の評価を試みた。KyberSept 試験は、30,000 単位/4 日間の大量投与を介入法としており、この大量投与が直接性によるダウングレードの範囲内とすることができると否かがワーキングメンバーで検討された。その結果、大量投与による益のアウトカム（死亡）への影響については、許容範囲内であろうとの結論に至った。一方、アンチトロンビン製剤は大量投与すること

**Table 16-3-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(総合値)	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
28日死亡	RCT/4	-1	0	0	-1	0		171	62	36.3	169	41	24.3	RR	0.68	0.49-0.93	中(B)	9	
出血性合併症	RCT/3	-1	0	-2	-1	0		163	7	4.3	161	8	5.0	RR	1.17	0.45-3.01	弱(C)	7	
DIC離脱	RCT/2	-1	0	0	-1	0		48	12	25.0	44	26	59.1	RR	2.37	1.39-4.06	中(B)	4	

で、出血性合併症が増えることが知られており、本邦で行われている補充療法においてはその頻度は少ないことから、害のアウトカム（出血性合併症）についてはその点を考慮して判断を行った。

その結果、4つの論文が採用され、解析の結果、死亡率の改善とDIC離脱に関しては利益が見込めるが、出血性合併症に関しては害がある可能性が否定できないという結論に至った。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

##### B (中)

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：重大であると判断したアウトカム（死亡、出血性合併症）は、エビデンスの質は死亡が中等度（B）、出血性合併症が（C）であった。死亡アウトカムをより重要視し、アウトカム全般のエビデンスの強さは、中等度（B）と判定した。

#### (5) 益のまとめ

死亡率の改善効果をもって治療介入の益を判断した。死亡に対する治療介入の効果推定値はRR 0.68 (95%CI 0.49~0.93) と利益が見込めるが、バイアスリスク・非直接性により効果推定値の確信性が下がる可能性がある。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

本介入により発生する可能性のある害として、出血性合併症を重大なアウトカムとして評価した。出血性合併症に対する効果推定値はRR 1.17 (95%CI 0.45~3.01) と害がある可能性も否定できないが、信頼区間の幅が広く信頼性は乏しい。また大量投与によるバイアスリスク・非直接性に懸念があり、効果推定値の確信性はさらに下がる可能性がある。上記の益とのバランスを考えると、益が上回る可能性が高いと考えられる。

#### (7) 害（負担）のまとめ

本CQの介入は、静脈投与により行う薬物療法のみなので、介入そのものに対する身体的負担はほとんどない。

#### (8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

アンチトロンビン補充療法にかかる薬価（1,500単位/日×3日間で約21万円）は高価である。

#### (10) 本介入の実行可能性

現時点では多くの病院で採用されているため、実行可能性に関しては問題ないと考えられる。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

患者・家族が最も重視するのは死亡を回避することであるということに対して、高い確信が持てる。

立場の違いによる価値観の相違についても小さいと考えられる。

#### (12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「アンチトロンビン活性値が70%以下に低下した敗血症性DIC患者に対して、アンチトロンビン補充療法を行うことを弱く推奨する（2B）」という推奨文が提案された。委員19名中の13名の同意により可決された。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

国外のイギリスやイタリアのDICガイドライン<sup>5), 6)</sup>, SSCG2012<sup>7)</sup> においては、敗血症DIC患者におけるアンチトロンビン製剤の使用は推奨されていない。その理由の大部分は、大規模臨床試験(KyberSept試験)の結果をもとにしており、アンチトロンビン製剤は使用すべきでないとされている。しかし、KyberSept試験は、敗血症性DICではなく重症敗血症症例を対象としたものであり、非DIC状態を治療対象とはしない本ガイドラインのCQに対するエビデンスとしては不相当だと考えられる。近年、コクランレビューにアンチトロンビン製剤に関するレビューが発表されたが<sup>8)</sup>, 上記ガイドライン同様に敗血症性DIC患者に対するアンチトロンビン製剤の使用は推奨されていない。しかし、この推奨決定においても対象が一致しないKyberSept試験が採用されており、その結果が大きく推奨に影響している。我々はこの点に関して、妥当性に疑問を持っており<sup>9)</sup>, 前述したように敗血症DICに限定して解析が行われているKyberSept試験のサブ解析であるKienast 2006<sup>2)</sup>の論文を採用し、メタアナリシスを行った。

また、国内において2009年に日本血栓止血学会は、「科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス」<sup>10)</sup>を公表し、抗凝固療法は推奨度Aとし、アンチトロンビンに関しては推奨度B1としている。ただし、推奨度の定義・決定方法に関しては本ガイドラインとは異なるため、解釈には注意を要する。

#### 文 献

- 1) Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;104:882-8.

- 2) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2006;4:90-7.
- 3) Nishiyama T, Kohno Y, Koishi K. Effects of antithrombin and gabexate mesilate on disseminated intravascular coagulation: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2012;30:1219-23.
- 4) Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care* 2013;17:R297.
- 5) Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145:24-33.
- 6) Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2012;129:e177-84.
- 7) 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;41:580-637.
- 8) Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD005370.
- 9) Iba T, Thachil J. Is antithrombin III for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation really ineffective?. *Intensive Care Med* 2016;42:1193-4.
- 10) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. *日血栓止血会誌* 2009;20:77-113.

## CQ16-4 : 敗血症性 DIC にタンパク分解酵素阻害薬の投与を行うか？

意見：敗血症性 DIC に対して，タンパク分解酵素阻害薬を標準治療としては投与しないことを弱く推奨する(エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「D」)。

### 委員会投票結果

行うことを推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを推奨する
0%	0%	5.3%	5.3%

※「患者の状態に応じて対処は異なる」が 89.5%であった。

コメント：エビデンスの質は非常に低く (D)，益が害を上回る可能性は不明と判断した。

### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性 DIC に対する抗凝固療法の評価は，国内外で大きな乖離があり，一定の見解がない。その中でもタンパク分解酵素阻害薬の有用性に関するエビデンスは乏しく，2本の RCT<sup>1), 2)</sup> が存在するのみである。しかし，本邦では一定の頻度で使用されているのが現状である。そのような背景から本ガイドラインでは，敗血症性 DIC 患者を対象に改めて解析を行い，タンパク分解酵素阻害薬の投与が有用であるかどうかを評価することとした。

### (2) PICO

P (患者) : 敗血症性 DIC 患者

I (介入) : タンパク分解酵素阻害薬投与

C (対照) : プラセボ投与あるいはタンパク分解酵素阻害薬非投与

O (アウトカム) : 28日死亡, 出血性合併症, DIC 離脱

### (3) エビデンスの要約 (Table 16-4-1)

採用された論文 : Hsu 2004<sup>1)</sup>, Nishiyama 2012<sup>2)</sup>

エビデンスの要約 : 敗血症性 DIC に対するタンパク分解酵素阻害薬の投与の有用性を評価した RCT は 2本存在し, Hsu ら<sup>1)</sup> は有用でない可能性を, Nishiyama ら (2012年)<sup>2)</sup> は有用である可能性を報告している。しかし, いずれの報告も小規模研究であり, かつ二重盲検化は行われていない。また, 28日死亡の評価はされているものの, 出血性合併症や DIC 離脱率に関しては評価されていなかった。解析の結果, 有意な死亡率の改善は認められず, 現時点では十分なエビデンスがなく, タンパク分解酵素阻害薬の予後改善効果は確定できず, 推奨の提示はできないという結論に至った。なお, Nishiyama ら (2000年)<sup>3)</sup> の RCT は対象に外傷患者を含んでおり, サブ解析の結果がないため, 本ガイドラインの CQ に対するエビデンスと

しては採用できないと判断した。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

D

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：重大であると判断したアウトカム（死亡，出血性合併症）は，エビデンスの質は死亡が非常に弱い（D），出血性合併症は今回採用した RCT では評価されていなかった。そのため，アウトカム全般のエビデンスの強さは，非常に弱い（D）と判定した。

(5) 益のまとめ

死亡率の改善効果をもって治療介入の益を判断した。死亡に対する治療介入の効果推定値は RR 0.82 (95%CI 0.39~1.74) と信頼区間についてはかなり重大な不精確さがあると判断した。

(6) 害（副作用）のまとめ

本介入により発生する可能性のある害として，出血性合併症を重大なアウトカムとして挙げたが，採用した 2 つの RCT は評価されておらず，害の評価は困難であると判断した。

(7) 害（負担）のまとめ

本 CQ の介入は，静脈投与により行う薬物療法のみなので，介入そのものに対する身体的負担はほとんどない。

(8) 利益と害のバランスについて

「益と害のバランスは不確か」と判断した。

(9) 本介入に必要な医療コスト

タンパク分解酵素阻害薬投与にかかる薬価（2,000 mg/day × 5 日間で約 49 万円，後発医薬品を用いても約 9 万円）は高価である。

(10) 本介入の実行可能性

現時点では多くの病院で採用されているため，実行可能性に関しては問題ないとする。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

最も重要な評価項目は死亡率の低下であり，立場の違いによる評価の差異はないと考えられる。

(12) 推奨決定工程

本 CQ に対して，DIC 対策班から「敗血症性 DIC に対するタンパク分解酵素阻害薬については，効果や有害性を裏づけるエビデンスに乏しく，現時点での評価は不能である（unknown）」という意見文が提案された。委員 19 名中の 17 名の同意により可決された。

ガイドライン作成委員会で行動につながる意見文への変更が促され，「敗血症性 DIC に対して，タンパク分解酵素阻害薬を標準治療としては投与しないことを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス）」が選択された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

タンパク分解酵素阻害薬は SSCG2012<sup>4)</sup>，イギリスのガイドライン<sup>5)</sup>に記載はなく，イタリアのガイドライン<sup>6)</sup>では推奨されていない。日本版敗血症診療ガイドライン（第 1 版）<sup>7)</sup>では，記載を認めるものの 2D と積極的な推奨はされていない。また，Nishiyama ら（2000 年）<sup>3)</sup>の RCT が採用されているが，前述の通り，対象に外傷患者を含んでいるため解釈には注意が必要である。

文 献

- 1) Hsu JT, Chen HM, Chiu DF, et al. Efficacy of gabexate mesilate on disseminated intravascular coagulation as a complication of infection developing after abdominal surgery. J Formos Med Assoc 2004;103:678-84.
- 2) Nishiyama T, Kohno Y, Koishi K. Effects of antithrombin and gabexate mesilate on disseminated intravascular coagulation: a preliminary study. Am J Emerg Med 2012;30:1219-23.
- 3) Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Is protease inhibitor a choice for the treatment of pre- or mild disseminated intravascular coagulation?. Crit Care Med 2000;28:1419-22.

Table 16-4-1 エビデンス総体評価

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群母	対照群子	(%)	介入群母	介入群子	(%)						
28日死亡	RCT/2	-1	0	-2	0	0		33	11	33.3	33	9	27.3	RR	0.82	0.39-1.74	非常に弱(D)	9	
出血性合併症	RCT/0																	7	今回採用した研究では評価されていない
DIC 離脱(重篤)	RCT/0																	4	今回採用した研究では評価されていない

- 4) 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;41:580-637.
- 5) Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2009;145:24-33.
- 6) Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Thromb Res 2012;129:e177-84.
- 7) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013;20:124-73.

### CQ16-5 : 敗血症性 DIC にヘパリン, ヘパリン類の投与を行うか?

**意見** : 敗血症性 DIC に対して, ヘパリン, ヘパリン類を標準治療としては投与しないことを弱く推奨する (エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「D」)。

**コメント** : 敗血症性 DIC にヘパリン, ヘパリン類を投与する場合は, 出血性合併症や heparin-induced thrombocytopenia (HIT) 発症 (特に未分画ヘパリン) の危険性を考慮して慎重に行う。

#### 委員会投票結果

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	84.2%	5.3%

※“実施しないことを推奨する (強い推奨)” に 5.3%, “実施しないことを提案する (弱い推奨)” に 5.3%の得票があった。

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性 DIC に対する抗凝固療法の評価は, 国内外で意見が分かれており, 一定の見解が得られていない。中でも, ヘパリン, ヘパリン類は, 深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis, DVT) 予防などの目的で敗血症患者に対して DIC 発症の有無にかかわらず投与されている場合も多く, その効果に対する評価を一層困難にしている。本ガイドラインでは, 敗血症性 DIC に対するヘパリン, ヘパリン類投与の効果を検証するため, 対象を敗血症性 DIC 患者に限定して解析し, その臨床的効果を評価することとした。

#### (2) PICO

P (患者) : 敗血症性 DIC 患者

I (介入) : ヘパリン, ヘパリン類投与

C (対照) : プラセボ投与あるいはヘパリン, ヘパリン類非投与

O (アウトカム) : 28 日死亡, 出血性合併症, DIC 離脱

#### (3) エビデンスの要約 (Table 16-5-1)

採用された論文 :

- ・ Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, et al. Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. Shock. 2011; 35:349-54<sup>1)</sup>.
- ・ Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al. CTC-111-IM Clinical Research Group. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated

intravascular coagulation. Int J Hematol. 2002;75:540-7<sup>2)</sup>.

- ・ Liu XL, Wang XZ, Liu XX, et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study. Exp Ther Med. 2014;7:604-8<sup>3)</sup>.

エビデンスの要約：

- ・ この CQ では 28 日死亡，出血性合併症，DIC 離脱率をアウトカムとして採用した。
- ・ PubMed を用いて，検索式 (Disseminated intravascular coagulation) AND (randomized or randomised) で検索を行い，264 文献を抽出した。一次選別，二次選別を経て，PICO に合致する 3 本の RCT<sup>1)~3)</sup> を最終解析対象とした。3 本の RCT の中で，Aikawa ら<sup>1)</sup> の報告では，リコンビナント・トロンボモジュリン製剤 [TM (thrombomodulin) α] の対照薬として，また，Aoki ら<sup>2)</sup> の報告では，活性化プロテイン C 濃縮製剤 (activated protein C, APC) の対照薬として未分画ヘパリンを投与されていた。Liu ら<sup>3)</sup> の報告では，対象患者が敗血症かつ中国の診断基準で pre DIC と診断された症例であった。
- ・ 28 日死亡は Aikawa<sup>1)</sup> と Liu<sup>3)</sup> らで報告されており，2 本合わせて対照 57 例，介入 60 例のメタアナリシスを行った。その結果，28 日死亡に対するリスク比は 1.13 (95%CI 0.62~2.06) であり，広い信頼区画から不精確性について 2 段階のダウングレードを行い，さらに 2 論文の結果の方向性が一致していないことから，非一貫性に 1 段階のダウングレードを行った。Aikawa<sup>1)</sup> では TMα との比較であること，Liu<sup>3)</sup> では対象患者が中国の診断基準の pre DIC であることから非直接性について 1 段階のダウングレードを行った。以上の結果より，28 日死亡率について，エビデンスの質は「非常に弱 (D)」と判定した。
- ・ 出血性合併症は Aikawa<sup>1)</sup> と Aoki<sup>2)</sup> らで報告されて

おり，2 本合わせて対照 48 例，介入 44 例のメタアナリシスを行った。その結果，出血性合併症のリスク比は 2.84 (95%CI 0.27~29.88) であり，広い信頼区画から不精確性について 2 段階のダウングレードを行った。Aikawa<sup>1)</sup> では TMα との比較であること，Aoki<sup>2)</sup> では APC との比較であることから非直接性について 1 段階のダウングレードを行った。以上の結果より，出血性合併症について，エビデンスの質は「非常に弱 (D)」と判定した。

- ・ DIC 離脱率は Aikawa<sup>1)</sup> のみで報告されており，対照 40 例，介入 36 例のメタアナリシスを行った。その結果，DIC 離脱率のリスク比は 0.82 (95%CI 0.57~1.18) であり，RCT が 1 本で症例数も少ないことから不精確性について 1 段階のダウングレードを行った。Aikawa<sup>1)</sup> では TMα との比較であることから，非直接性について 1 段階のダウングレードを行った。以上の結果より，DIC 離脱率についてのエビデンスの質は「非常に弱 (D)」と判定した。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質  
非常に弱い (D)。

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：重大であると判断したアウトカム (死亡，出血性合併症) において，エビデンスの質は死亡が「非常に弱い (D)」，出血性合併症も「非常に弱い (D)」であった。そのため，アウトカム全般のエビデンスの強さは「非常に弱い (D)」と判定した。

(5) 益のまとめ

死亡率の改善効果をもって治療介入の益を判断した。28 日死亡に対するリスク比は 1.13 (95%CI 0.62~2.06) であり，広い信頼区画から重大な不精確性があると判断した。さらに，結果の方向性が一致していないこと，対象患者や対照群で結果に影響するバイアス (非直接性) を認め，死亡率の改善効果については，推奨を提示するための根拠が十分ではないと判断した。

Table 16-5-1 エビデンス総体評価

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
								対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)						
28日死亡	RCT/2	-1	-1	-2	-1	0		57	15	26.3	60	19	31.7	R/R	1.13	0.62-2.06	非常に弱(D)	9	
出血性合併症	RCT/2	-1	0	-2	-1	0		48	0	0.0	44	2	4.5	R/R	2.84	0.27-29.88	非常に弱(D)	7	
DIC離脱	RCT/1	-1	注1	-1	-1	注1		40	27	67.5	36	20	55.6	R/R	0.82	0.57-1.18	非常に弱(D)	4	

注 1：RCT1 件のため評価不能

## (6) 害 (副作用) のまとめ

本介入により発生する可能性のある害として、出血性合併症を重大なアウトカムとして挙げた。出血性合併症のリスク比は 2.84 (95%CI 0.27~29.88) であり、広い信頼区画から重大な不精確性があると判断した。さらに、対照群で結果に影響するバイアス (非直接性) を認め、出血性合併症についても推奨を提示するための根拠が十分ではないと判断した。

メタアナリシスの対象とはならなかったが、ヘパリン投与では合併症としての HIT があり、投与に際して注意を要する。

## (7) 害 (負担) のまとめ

本 CQ の介入は、静脈投与により行う薬物療法のみなので、介入そのものに対する身体的負担はほとんどない。

## (8) 利益と害のバランスについて

「害と益のバランスは不確か」と判断した。

## (9) 本介入に必要な医療コスト

ヘパリンにかかる薬価は 300 円 / 1 万単位、低分子ヘパリン 1,500 円 / 1 万単位であり、医療経済への影響は少ないと考える。

## (10) 本介入の実行可能性

現時点では多くの病院で採用、使用されている薬剤であり、実行可能性に関しては問題ないと考える。

## (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

死亡率の改善と合併症を避けるという点で、立場の違いによる評価の差異はないと考える。

## (12) 推奨決定工程

敗血症性 DIC に対するヘパリン、ヘパリン類の投与に関しては、益・害ともに現時点で十分なエビデンスがないため、推奨提示は不可能と判断し、エキスパートコンセンサスを提示することとした。

本 CQ に対して、DIC 対策班から「敗血症性 DIC に対するヘパリン投与については、効果や有害性を裏づけるエビデンスに乏しく、現時点での評価は不能である (unknown)」という意見文が提案された。委員 19 名中の 16 名の同意により可決された。ガイドライン作成委員会で行動につながる意見文への変更が促され、「敗血症性 DIC に対して、ヘパリン、ヘパリン類を標準治療としては投与しないことを弱く推奨する (エキスパートコンセンサス)」が選択された。

なお、エキスパートコンセンサスの提示に際しては、敗血症性 DIC 患者の多様性とメタアナリシスで評価されなかった重大な合併症 (HIT) を考慮して、コメント「敗血症性 DIC にヘパリン、ヘパリン類を投与

する場合は、出血性合併症や HIT 発症 (特に未分画ヘパリン) の危険性を考慮して慎重に行う」を付記した。

## (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症性 DIC に対するヘパリン、ヘパリン類の投与は SSCG2012<sup>4)</sup> では記載がない。日本版敗血症診療ガイドライン (第 1 版)<sup>5)</sup> では、敗血症の原因治療と平行して、必要な症例には出血性合併症に十分注意しながら使用しても構わない、と記載されている。ただし、エビデンスと推奨のレベルは未分画ヘパリン (2D\*), 低分子ヘパリン (2C\*), ダナパロイドナトリウム (2D\*) [\*は採用文献の対象患者が敗血症に限定されていないもの] と低く、解釈には注意が必要である。

## 文 献

- 1) Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, et al. Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. *Shock* 2011;35:349-54.
- 2) Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2002;75:540-7.
- 3) Liu XL, Wang XZ, Liu XX, et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study. *Exp Ther Med* 2014;7:604-8.
- 4) 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;41:580-637.
- 5) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* 2013;20:124-73.

## CQ17：静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism, VTE）対策

本ガイドライン作成過程において、CQに関するパブリックコメントとして“静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism, VTE）予防”の重要性が指摘された。なお、VTEは深部静脈血栓症（deep vein thrombosis, DVT）と肺血栓塞栓症（pulmonary embolism, PE）の両者を含む。VTEは欧米に多い疾患とされてきたが、本邦においても生活習慣の欧米化、高齢者の増加、疾患に対する認識および各種診断法の向上に伴い、近年急激に増加している<sup>1)</sup>。実際にVTEは、手術後や出産後、急性疾患の入院中などに発症しやすく、ときにPEなどの重篤な転帰をとることから、その予防・診断・治療は臨床上的重要課題である。そこで、VTE班では、敗血症患者におけるVTE発症のリスクが他の急性疾患に比べ実際に高いのか、文献的検索による検討を加えた。

その結果、敗血症に限定したVTEの発生に関する論文は、我々が検索する限りKaplanらによる最近の報告（2015年）1つのみであった<sup>2)</sup>。彼らは、敗血症や敗血症性ショックでICUに入院している患者を対象に、VTEの発生を静脈エコー検査により多施設で前向きに調査したところ、全例にVTE予防を行っていたにもかかわらず、その発生率は37.2%（113人中42人）と極めて高率であったと報告した。本論文のみの結果をそのまま本邦の臨床に当てはめることはできないが、敗血症患者の診療においてVTEは重要な課題の1つであることは間違いない。以上から、本ガイドラインでは、敗血症におけるVTEに関する臨床重要CQを取り上げ、本邦の医療情勢にあわせた見解を示す必要があると我々は判断した。

近年の注目すべき動きとして、SSCG2012にはDeep vein thrombosis prophylaxisという項目があり、VTEの予防が推奨されている<sup>3)</sup>。その解説のなかで、ICU患者はVTEのリスクが高いという報告があり<sup>4)</sup>、敗血症患者は一般的なICU患者と比べて同等、もしくはそれ以上のVTEのリスクがあると考えられている。実際にSSCG2012以降のレビュー文献を検索してみると、Violiらはacute ill medical patientsとVTE発生の関連を調べた結果、asymptomatic DVTは4.7%、symptomatic DVTは0.99%、PEは0.6%、DVT関連死亡は1.9%で発生しており、疾患別に見ると急性感染症の患者のみがVTE発生と関連を示したと報告している<sup>5)</sup>。また、Tichelaarらは、VTE発生の相対リスク比が感染のない期間と比べて、肺炎に罹患している期間では1.9～2.7、尿路感染に罹患している期間では

1.8～2.1まで上昇することを報告した<sup>6)</sup>。一方、周術期の検討として、Donzéらは、術前にSIRS（全身性炎症反応症候群）や敗血症がみられた患者においては、SIRSではない患者に比べ、手術後の血栓合併症発生の調整オッズ比が3.3と上昇することを報告した。重症度別にみると、SIRS患者で2.6、従来の敗血症患者で3.7、重症敗血症患者で6.1と段階的に上昇しており、敗血症の重症化とともに血栓症発生のリスクも高くなる可能性を示している<sup>7)</sup>。

以上のように、敗血症を呈していなくても何らかの感染があればVTEのリスクは高いと考えられ、その予防や診断法は臨床で極めて重要と考えられる。

VTE班では、「CQ17-1：敗血症におけるDVT予防として抗凝固療法、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法を行うか?」「CQ17-2：敗血症におけるDVTの診断はどのように行うか?」という2つのCQを設定し、以下に結果を概説する。

なお、敗血症患者に限定したVTE発生について本邦における報告は皆無に等しく、適切な予防・診断を進めるうえでも今後明らかにすべき課題の1つと考えられる。

## 文 献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）. Available from: [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_andoh\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)
- 2) Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest* 2015;148:1224-30.
- 3) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- 4) Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-50.
- 5) Violi F, Perri L, Loffredo L. Should all acutely ill medical patients be treated with antithrombotic drugs? A review of the interventional trials. *Thromb Haemost* 2013;109:589-95.
- 6) Tichelaar YI, Kluijn-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost* 2012;107:827-37.
- 7) Donzé JD, Ridker PM, Finlayson SR, et al. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. *BMJ* 2014;349:g5334.

**CQ17-1：敗血症における深部静脈血栓症の予防として抗凝固療法，弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法を行うか？**

意見：DVTの予防として，リスクレベルに応じて抗凝固療法，弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法を行うことを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**推奨に対する投票結果**

すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
94.7%	5.3%	0%

コメント：ここで示す「リスクレベル」とは，本邦の「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2009年改訂版）」<sup>1)</sup>および「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」<sup>2)</sup>に準拠している（<http://www.ja-sper.org/guideline2/index.html>）。なお，抗凝固薬を投与する場合は，出血性合併症やHeparin-induced thrombocytopenia（HIT）発症の危険性を考慮して慎重に行う。

**(1) 背景および本CQの重要度**

入院患者，術後患者におけるVTEは，予防が必要な合併症として広く認識されている。本邦においては「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2009年改訂版）」<sup>1)</sup>および「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」<sup>2)</sup>の中で，DVTを発症するリスク分類とそれに応じた予防法が述べられている。この中で，「重症感染症」はVTEの「中等度の危険因子」と評価されており，患者の基礎疾患，背景に応じたリスクレベルより一段高く（VTEのリスクがより高い）評価することが勧められている。SSCG2012<sup>3)</sup>では「Deep vein thrombosis prophylaxis」の項目が設けられており，その中で，低分子ヘパリン（Grade 1B）または未分画ヘパリン（Grade 2C）の予防的投与と下腿の間欠的空気圧迫（Grade 2C）をできるだけ行い，DVTを防ぐことが推奨されている。しかし，これらのガイドラインでは，敗血症患者に限定せず，術後患者やICUに入院した重症患者を対象とした文献にもとづいて推奨が示されている。

敗血症や敗血症性ショックでICUに入院している患者では，血栓予防を行ったにもかかわらず，DVTの発生率は37.2%（113人中42人）と高率であった

との米国からの報告もあり<sup>4)</sup>，敗血症ではより積極的なDVTの予防が必要と考えられる。

本ガイドラインでは，敗血症患者に対するDVT予防法を示すため，敗血症患者に限定した解析を行った。

**(2) PICO**

P（患者）：敗血症患者

I（介入）：DVT予防として抗凝固療法，弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法を行う

C（対照）：DVT予防として抗凝固療法，弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法を行わない

O（アウトカム）：DVT発症率，PE発症率，合併症発症率

**(3) エビデンスの要約**

採用された論文：PICOに合致する文献なし。

エビデンスの要約：PICOに合致する文献がなく，推奨を示すためのエビデンスは得られなかった。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

該当なし。

**(5) 益のまとめ**

敗血症患者に限定したエビデンスは存在しなかったが，ICUに入院を要する他の重症患者と同様にDVTの予防対策を行うことは，敗血症患者においてもDVT，PEとそれによる死亡を防ぐことが期待される。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

敗血症患者に限定して評価したエビデンスは存在せず，副作用の頻度や重症度は不明である。抗凝固療法により発生する可能性のある害として，出血性合併症とヘパリン投与に伴うheparin-induced thrombocytopenia（HIT）があり，投与に際して十分注意を要する。弾性ストッキング，間欠的空気圧迫においては，糖尿病など動脈の血行障害のある患者では，圧迫により血行障害を悪化させる危険性があり注意を要する。

**(7) 害（負担）のまとめ**

本CQの介入は，静脈投与により行う薬物療法と弾性ストッキング，間欠的空気圧迫であることから，介入そのものに対する身体的負担はほとんどない。

**(8) 利益と害のバランスについて**

明らかに益が害を上回る。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

ヘパリンにかかる薬価は300円/1万単位，低分子ヘパリン1,500円/1万単位であり，抗凝固療法について医療経済への影響は少ないと考える。弾性ストッキングは1組3,000円程度であり，患者への負担も大きくないと考える。間欠的空気圧迫装置は1台30万円程度であり，施設によってはすべての対象患者に装着するのはむずかしいかもしれない。

(10) 本介入の実行可能性

抗凝固療法については、多くの病院で採用、使用されている薬剤であり、実行可能性に関しては問題ないと考ええる。弾性ストッキングも医療用として販売されており、周術期や安静臥床が必要な入院患者に既に使用されている。間欠的空気圧迫は、施設によっては装置の台数が限られており、すべての対象患者に使用するのは困難かもしれない。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

DVTとPEによる合併症や死亡を避けるという点で、立場の違いによる評価の差異はないと考える。

(12) 推奨決定工程

敗血症に対するDVTの予防に関しては、益・害ともに現時点で十分なエビデンスがないため、推奨提示は不可能と判断し、エキスパートコンセンサスを提示することとした。エキスパートコンセンサス提示に際しては、本邦の「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）」<sup>1)</sup> および「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」<sup>2)</sup> に準拠する方針で「DVTの予防として、リスクレベルに応じて抗凝固療法、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法を行うことを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス）」とした。

以上の意見案に対し、委員会では委員19名中18名の賛同を得て意見文が決定した。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>3)</sup>では「Deep vein thrombosis prophylaxis」の項目が設けられており、その中で、低分子ヘパリン（Grade 1B）または未分画ヘパリン（Grade 2C）の予防的投与と下腿の間欠的空気圧迫（Grade 2C）をできるだけ行いDVTを防ぐことが推奨されている。

本邦においては「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）」<sup>1)</sup> および「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」<sup>2)</sup> の中で、DVTを発症するリスク分類とそれに応じた予防法が述べられている。

いずれも敗血症患者を対象としたエビデンスはなく、解釈には注意が必要である。

文 献

1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）. Available from: [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_andoh\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)

- 2) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン. 東京: Medical Front International Limited; 2004.
- 3) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- 4) Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest* 2015;148:1224-30.

**CQ17-2：敗血症における深部静脈血栓症の診断はどのように行うか？**

意見：ベッドサイドで可能な評価（リスク因子・臨床症状、D-dimer 推移、静脈圧迫エコー）や造影 CT などを適宜行い、深部静脈血栓症（DVT）を診断することを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症における DVT の診断はどのように行うか。DVT 高リスクである敗血症患者において、CQ として取り上げるべき大事な課題である。本 CQ では、一般的な DVT 診断法であるリスク因子・臨床症状、D-dimer 値、画像診断に焦点をあてて検討した。

**(2) PICO**

- P (患者)：敗血症患者
- I (介入)：ある特定の診断法（臨床症状、D-dimer、画像診断など）で、DVT 診断を行う
- C (対照)：ある特定の診断法（臨床症状、D-dimer、画像診断など）で、DVT 診断を行わない
- O (アウトカム)：特定の診断法で診断・介入することによる死亡率、PE 発症率

**(3) エビデンスの要約**

PICO に合致する RCT は存在せず、エキスパートコンセンサスを提示する。

一般的に DVT の診断は、①リスク因子・臨床症状、

**② D-dimer 値、③画像診断の 3 本柱で行う。**

**①リスク因子・臨床症状 (clinical probability assessment)**

DVT リスク因子と臨床症状の評価を合わせて行う。患者の病歴として、加齢・VTE 既往・悪性腫瘍・長期臥床・肥満・妊娠・外傷・脊髄損傷・手術・脳血管障害などのリスク因子を評価する。敗血症患者では、鎮静薬・昇圧薬使用・人工呼吸管理・中心静脈カテーテル留置・感染など、付加リスク因子も考慮する。

急性期下肢 DVT を疑う臨床症状は、下肢の局所の圧痛・腫脹・圧痕性浮腫 (pitting edema) および色調変化である。鎮静中の敗血症患者では、症状を訴えることがむずかしく、さらに全身の浮腫により、

下肢の所見から診断することが困難な場合も多い。

**② D-dimer 値**

敗血症患者では、播種性血管内凝固症候群 (DIC) に伴い、D-dimer は高値を示すことが多く、DVT の除外に使用することは困難である。しかしながら、D-dimer 高値が遷延する症例や経過中に再上昇する症例では、DVT を積極的に疑い画像診断することが重要と考えられる。

**③画像診断**

- 1) 静脈圧迫エコー (compression US, CUS)：ベッドサイドで簡便に行える検査だが、敗血症患者で浮腫により皮下組織が厚く、超音波が伝わりにくい場合などでは、評価が困難である。
- 2) 静脈造影：元来は DVT 診断のゴールドスタンダードであったが、侵襲が高い、足の静脈のカニューレションがむずかしい、診断に値する画像が必ずしも得られない、腎不全や造影剤アレルギーの人には禁忌である、などから、日常的、標準的な検査としては適していない<sup>1)</sup>。
- 3) CT venography (CTV)：造影剤を使用し、患者の移動を要することから、敗血症患者では容易でない場合もある。本邦の「肺血栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)」では、静脈エコーが困難な患者や胸腹部の血栓症が疑われる場合に CTV は適応とされており、敗血症患者においても同様と考えられる<sup>2)</sup>。
- 4) MRI：非侵襲的だが、撮影にかかる時間や撮影中の管理・観察がむずかしくなる危険性を考え、敗血症患者の DVT 診断目的にルーチンで行うことは勧められない。

敗血症患者は、VTE の高リスクであるが、鎮静下や人工呼吸管理下などで臨床症状がマスクされやすい、D-dimer が高値になるような背景病態がある、敗血症に伴う心機能低下・腎機能障害などは造影剤の相対的禁忌である、人工呼吸管理や持続血液濾過透析中などは搬送自体が容易ではない、などの理由から、DVT の迅速な診断はしばしば困難である<sup>3)</sup>。

また、近年の報告では、ヘパリン予防投与中であっても敗血症患者において高率に VTE が合併することが示されている<sup>4)</sup>。

**★文献検索式**

(sepsis OR septic shock OR infection OR critical care OR intensive care OR acute ill) AND (venous

thromboembolism OR deep venous thrombosis OR pulmonary embolism)

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICOに合致するRCTは存在しない。

(5) 益のまとめ

敗血症患者は、VTE (DVT, PE) の高リスクであるが、鎮静下や人工呼吸管理下などで臨床症状がマスクされやすいこと、D-dimerが高値になるような背景病態があることを認識し、DVTの早期診断・治療介入を行うことで、患者に益する可能性が高いと考える。

(6) 害（副作用）のまとめ

敗血症に伴う心機能低下・腎機能障害不全例では、造影剤の相対的禁忌である、また、放射線画像検査では被曝すること、人工呼吸管理や持続血液濾過透析中であれば搬送自体がリスクを伴うことなどから、患者に負担をかける可能性があることを十分留意する必要がある。

(7) 害（負担）のまとめ

上記「(6) 害（副作用）のまとめ」と同様。

(8) 利益と害のバランスについて

PICOに合致するRCTは存在せず不明である。

患者の状態によって、そのバランスは異なると考えられる。

(9) 本介入に必要な医療コスト

画像検査に医療コストがかかる。

(10) 本介入の実行可能性

静脈圧迫エコーやCT検査などは、多くのICUで利用可能であると考えられる。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

「敗血症患者ではVTE合併の可能性を念頭におき、患者の全身状態を考慮しながらベッドサイドで可能な評価（リスク因子・臨床症状、D-dimer推移、静脈圧迫エコー）や造影CTなどを適宜行い、DVTを診断することを弱く推奨する。また、臨床経過に合わせて繰り返し総合的に評価することも大切である（エキスポートコンセンサス）」を提示した。

以上の意見案に対し、委員会では委員19名の全会一致により意見文が決定した。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症患者のDVT診断法を記載した診療ガイドラインは存在しない。

文 献

- 1) Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e351S-418S.
- 2) 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2009年改訂版). Available from: [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_andoh\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)
- 3) Magaña M, Bercovitch R, Fedullo P. Diagnostic approach to deep venous thrombosis and pulmonary embolism in the critical care setting. Crit Care Clin 2011;27:841-67.
- 4) Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. Chest 2015;148:1224-30.

## CQ18 : ICU-acquired weakness (ICU-AW) と post-intensive care syndrome (PICS)

ICU 退室後の亜急性期・慢性期の身体的・心理的な諸問題が注目されるなか、2010年に Society of Critical Care Medicine が ICU-AW や PICS という概念を提唱した<sup>1)</sup>。ICU-AW とは、ICU 入室後に発症する急性の左右対称性の四肢筋力低下を呈する症候群である。PICS とは、ICU 在室中あるいは ICU 退室後、さらには退院後に生じる運動機能、認知機能、精神の障害である。そのどちらもが ICU 患者の長期予後のみならず、患者家族の精神にも影響を及ぼすものとして広く認識され始めている。近年、この PICS や ICU-AW などの亜急性期から慢性期の病態が、ICU における重症敗血症患者にも密接に関連しているという報告がなされるようになり、2016 年度版日本版重症敗血症診療ガイドラインにも独立した章として取り上げることとした。本章では、ICU-AW および PICS についてそれぞれ概説し、続いて診断や予防に関するいくつかの clinical question を設定して最新文献に基づきシステマティックレビューを行った。

### ICU-acquired weakness (ICU-AW) :

敗血症をはじめとした重症疾患により ICU に入室した後に、急性の左右対称性の四肢筋力低下を呈する症候群が注目されている<sup>2)</sup>。この概念は、critical illness polyneuropathy (CIP) や critical illness myopathy (CIM) を原因とするびまん性筋力低下症候群の総体であり、ICU-AW と呼ばれている。敗血症、多臓器不全、長期人工呼吸などの基準を満たす重症患者のうち、実に 46% に ICU-AW が発症していると報告されている<sup>3)</sup>。詳細な検査を行うと、ICU-AW のうち CIP と CIM 両者の合併したカテゴリーが最も多く、次に CIM 単独、最も少ないのは CIP 単独であった<sup>4)</sup>。ICU-AW による四肢麻痺を呈しても、CIM は数週から月の単位で回復するが、CIP はときに年の単位で運動機能に後遺症を残すとされる<sup>5)</sup>。従来、重症患者に発症する筋力低下の原因はポリニューロパチーと考えられていたが、実は多臓器不全を呈する重症敗血症はミオパチーとも密接に関連している<sup>6), 7)</sup>。Stevens ら<sup>3)</sup> のシステマティックレビューにおいても、敗血症、多臓器不全は ICU-AW 発症のリスク因子であった。しかし、これまでの敗血症と筋力低下に関する研究の多くは、呼吸筋、とりわけ横隔膜に関する検討であり、四肢の筋力に関する検討は少ない<sup>7)</sup>。

2014 年に American Thoracic Society から ICU-AW の診断に関するガイドラインが発表された<sup>8)</sup>。このガイ

ドラインでは、絞り込まれた 31 編の文献のシステマティックレビューが行われており、これによると ICU-AW の診断には、理学所見 (84% : 26/31)、筋電図: EMG (90% : 28/31)、神経伝導検査: NCS (84% : 26/31) が採用されていた。理学所見では、ベッドサイドでの徒手筋力テスト (MMT) が用いられ、さらに複数箇所をまとめて数値化した MRC (medical research council) 合計スコア<sup>9)</sup> も頻用されていた。MMT と MRC 合計スコアは、EMG や NCS との相関が確認されており、MRC 合計スコア 60 点満点中、48 点以下が重度の筋力低下と定義されることが多かった。これらの理学所見による診断は、覚醒状態が重要であり、鎮静中止により適切な意識状態でなければ正確な判定を行うことはできない。特にせん妄や敗血症性脳症の状態では不適切となるため、注意が必要と考えられる。

ICU-AW の関連因子として、敗血症、不動化、高血糖、ステロイド薬の使用、筋弛緩薬の使用などが挙げられる<sup>10)</sup>。特に上記ガイドラインによると、重症敗血症患者を対象とした研究 (合計 262 人) をまとめると重度の筋力低下を合併した患者の割合は、他の患者群を対象 (合計 504 人) とした研究よりも有意に高かった (64% vs. 30%,  $P < 0.001$ )。また、人工呼吸器装着期間が長期に及ぶほうが、ICU-AW を発症する割合が高いことも指摘されている。

### Post-intensive care syndrome (PICS) :

2010 年、米国集中治療医学会において PICS と称する疾患概念に関するコンセンサス会議が行われた<sup>1)</sup>。この PICS は、ICU 患者が ICU 在室中あるいは ICU 退室後、さらには退院後に生じる、①運動機能、②認知機能、③精神の障害であり、さらには、④患者家族の精神にも影響を及ぼすものとして広く認識されるべきものであるとされた。2012 年に米国集中治療医学会で 2 回目のコンセンサス会議が開かれ、PICS の認知、予防、治療に焦点を当てたリスクアセスメント、研究の推進など具体的に踏み込んだ内容が議論された<sup>11)</sup>。

PICS の要因としては大きく 4 つに分類できる。①患者の疾患および重症度、②医療・ケア介入、③ ICU 環境要因 (アラーム音、光)、④患者の精神的要因 (種々のストレス、自分の疾患や経済面、家族の不安) である。これらの要因が複雑に絡み合い、PICS 発症にかかわっているとされる。2000 年に Nelson ら<sup>12)</sup> は、急性肺障害の患者において鎮静薬や筋弛緩薬の使用がうつ病や PTSD (post traumatic stress disorder) の発症と関係していることを報告しており、薬剤、輸血、輸液、人工呼吸器、血液浄化療法などの治療因子も

PICS の発症に寄与する可能性がある。また、治療以外にケア因子でも同様に PICS の発症との関連があるといわれている。具体的には、喀痰の吸引や体位変換などが挙げられる。精神因子としては、せん妄、不眠、不穏、精神的ストレス、環境因子として、モニター音やアラーム音、ICU の閉め切った環境などがある。なお、ケア因子と精神因子にまたがる興味深い PICS の予防方法として、ICU 日記がある。2010 年に Jones ら<sup>13)</sup> は、多施設前向き研究において、家族もしくは医療従事者により ICU 入院患者の日記帳を作ることで PTSD の発症が抑制できることを報告した。PICS は敗血症とも関連し得る病態で、重症敗血症生存者は非重症敗血症患者と比較して 1 年間の福祉利用が増加することも報告されている<sup>14)</sup>。

近年、様々な ICU-AW や PICS に関する報告があるものの、そのほとんどは観察研究で、複数の RCT で機能予後が評価されているのは、電気刺激療法とリハビリテーションの領域のみである。このため、本章ではこれら 2 つを介入として CQ を設定し、メタアナリシスにてその有効性を検証した。

ICU-AW および PICS の理解とそれに対する介入は、集中治療を受ける患者の救命の先にある社会復帰を目標とすべきものであり、集中治療に関わらない医療従事者との連携も必要である。そのどちらも、集中治療領域の新たな課題として注目されており、その発症予防と治療に関する最新知見を共有することが重要である。

## 文 献

- 1) Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012;40:502-9.
- 2) Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014;370:1626-35.
- 3) Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2007;33:1876-91.
- 4) Koch S, Spuler S, Deja M, et al. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:287-93.
- 5) Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, et al. Long-term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle & Nerve* 2014;50:431-6.
- 6) Deconinck N, Van Parijs V, Beckers-Bleukx G, et al. Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromuscul Disord* 1998;8:186-92.
- 7) Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med* 2009;37:S354-67.
- 8) Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1437-46.
- 9) Kleyweg RP, van der MechéFG, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose gammaglobulin. *Neurology* 1988;38:1639-41.
- 10) Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:147-57.
- 11) Elliott D, Davidson JE, Harvey MA, et al. Exploring the scope of post-intensive care syndrome therapy and care: engagement of non-critical care providers and survivors in a second stakeholders meeting. *Crit Care Med* 2014;42:2518-26.
- 12) Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, et al. Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit Care Med* 2000;28:3626-30.
- 13) Jones C, Bäckman C, Capuzzo M, et al. Intensive care diaries reduce new onset post traumatic stress disorder following critical illness: a randomised, controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R168.
- 14) Prescott HC, Langa KM, Liu V, et al. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:62-9.

**CQ18-1:ICU-AWの予防に電気筋刺激を行うか？**

**推奨：**敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、ICU-AWの予防として電気筋刺激を実施しないことを弱く推奨する(2C)。

**委員会投票結果**

行うことを推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを推奨する
0%	0%	100%	0%

**(1) 背景および本CQの重要度**

ICU-AW発症により、人工呼吸器装着期間、ICU在室期間、在院日数は増加するといわれているが、ICU-AWに対して有効な治療法は確立していないため、予防策が期待されている。電気筋刺激は、経皮的に低周波電流を流すことで筋収縮を誘発する。慢性心不全や慢性閉塞性肺疾患患者は、ときに労作時呼吸困難により十分なリハビリテーションが行えず、安静でも施行できる電気筋刺激が代替療法として用いられている<sup>1),2)</sup>。それにより、筋力や運動能力の改善が報告されている<sup>3)</sup>が、重症患者あるいは敗血症患者における有効性は不明であり、本CQでは電気筋刺激のICU-AWの発症予防効果について検証した。

**(2) PICO**

- P (患者)：敗血症患者あるいは集中治療患者
- I (介入)：電気筋刺激
- C (対照)：電気筋刺激非施行
- O (アウトカム)：ICU-AW発症率，筋肉量，人工呼吸器期間，ICU滞在日数

**(3) エビデンスの要約 (Table 18-1-1)**

本推奨に使用した論文の提示：本CQでは、Routsi 2010<sup>4)</sup>，Kho 2015<sup>5)</sup>，Hermans 2014<sup>6)</sup>，Abu-Khaber 2013<sup>7)</sup>，Karatzanos 2012<sup>8)</sup>，Zanotti 2003<sup>9)</sup>，Burke 2016<sup>10)</sup>の7文献を推奨決定に使用した。

エビデンスの要約のまとめ：ICU-AWの予防に電気

筋刺激が有効かを論じた研究は、単施設RCTが2編報告されている<sup>4),5)</sup>。Routsiら<sup>4)</sup>の結果をIntention-to-treat解析したもの<sup>6)</sup>とKhoら<sup>5)</sup>の結果では、いずれも対照群と比較してICU-AWの発症率に有意差を認めなかった。電気筋刺激群の症例数が少ない点やバイアスリスクを考慮すると、現時点で質の高いシステマティックレビュー/メタアナリシスは存在せず、エビデンスは不十分といえる。

電気筋刺激によって筋肉量が増加するかを論じた研究は、単施設RCT3編<sup>7)~9)</sup>をメタアナリシスしたもの<sup>10)</sup>がある。筋肉量が有意に増加するという結果であったが、電気筋刺激群で合計72例と症例数が少なく、バイアスリスクが高いためエビデンスは乏しいといえる。

人工呼吸器期間とICU滞在日数を解析した研究は報告されていなかった。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

C

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：ICU-AW発症率が、本CQにおける最も重要と考えられるアウトカムであるが、2つの研究と症例数の少なさから、エビデンスは乏しいと考えC(弱)とした。

**(5) 益のまとめ**

ICU-AW発症率は、電気筋刺激群と対照群とで有意差を認めなかった。

筋肉量は、電気筋刺激群で対照群より有意に増加を認めているが、異質性が非常に高く、エビデンスレベルは低いといわざるを得ない。

**(6) 害(副作用)のまとめ**

副作用についての解析がなされておらず、評価困難である。

**(7) 害(負担)のまとめ**

電気筋刺激を患者に行うため、介入群における患者負担が多少あると考える。

**Table 18-1-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)			効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント		
								対照群分子	対照群分母	(%)								
ICUAW発症率	RCT/1	0	注1	-2	0	注1		72	55	76.4	68	49	72.1	RR	0.94	0.78-1.15	弱(C)	9 Chochrane 2014
筋肉量	RCT/3	-2	-2	-2	0	-2		72			74			RR	0.93	0.51-1.35	弱(C)	6 Bruke, et al. Clin Respir J 2014
人工呼吸器期間																		4 解析した論文なし
ICU滞在日数																		4 解析した論文なし

注1：RCT1件のため評価不能

## (8) 利益と害のバランスについて

益と害が拮抗している、あるいは不確か。

## (9) 本介入に必要な医療コスト

ICUで行うリハビリテーションの1つとして考えるため、新たな医療費増大にはつながらないと考える。

## (10) 本介入の実行可能性

本介入を行うためには、患者は毎日約1時間、下肢に電気筋刺激を受ける必要があり、安静を要し、若干の疼痛が生じる可能性があるが、それによる研究の脱落者は少ないことが報告されている。本介入における看護師、医師、理学療法士の労働負担は多くないと考えられる。しかし、電気筋刺激装置を所有している施設のみが行える介入であり、全施設で実行可能かは現実的には厳しいと考えられる。

## (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる介入ではない。

## (12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、ICU-AWの予防として電気筋刺激を実施しないことを弱く推奨する」という推奨文が提案された。委員19名の全会一致により可決された。

## (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

脳卒中ガイドライン 2015：

「下肢麻痺筋に対する機能的電気刺激やペダリング運動は歩行能力の向上や、筋再教育に有効であり、通常のリハビリテーションに加えて行うことが勧められる (Grade B)」

## おわりに (本領域における将来の展望)

ICU-AWは、一度発症すると後遺症としての四肢麻痺は、軽症であれば数週から数か月で回復するが、重症の場合にはときに年単位の、あるいは永続的な障害を残すことがあり、ICUにおいて非常に重篤な合併症である。このため、ICU-AWの発症予防や新規治療法として電気筋刺激が注目されているが、その有効性を立証する質の高いRCTがまだ少ないのが現状である。敗血症患者あるいは重症患者における電気筋刺激療法の研究が、今後さらに進むことが期待される。

## 文 献

- 1) Vivodtzev I, Pépin JL, Vottero G, et al. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest* 2006;129:1540-8.
- 2) Nuhr MJ, Pette D, Berger R, et al. Beneficial effects of chronic

- low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:136-43.
- 3) Sillen MJ, Speksnijder CM, Eterman RM, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation of muscles of ambulation in patients with chronic heart failure or COPD: a systematic review of the English-language literature. *Chest* 2009;136:44-61.
- 4) Routsis C, Gerovasili V, Vasileieiadis I, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010;14:R74.
- 5) Kho ME, Truong AD, Zanni JM, et al. Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: a randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care* 2015;30:32-9.
- 6) Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD006832.
- 7) Abu-Khabir HA, Abouelela AMZ, Abdelkarim EM. Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation. *Alexandria J Med* 2013;49:309-15.
- 8) Karatzanos E, Gerovasili V, Zervakis D, et al. Electrical muscle stimulation: an effective form of exercise and early mobilization to preserve muscle strength in critically ill patients. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:432752.
- 9) Zanotti E, Felicetti G, Maini M, et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003;124:292-6.
- 10) Burke D, Gorman E, Stokes D, et al. An evaluation of neuromuscular electrical stimulation in critical care using the ICF framework: a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2016;10:407-20.

**CQ18-2 : PICS の予防に早期リハビリテーションを行うか？ (ICU-AW 含む)**

**推奨** : 敗血症, あるいは集中治療患者において, PICS の予防に早期リハビリテーションを行うことを弱く推奨する (2C)。

**委員会投票結果**

行うことを推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを推奨する
0%	100%	0%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症を含む ICU 患者においては, ICU 在室から身体・認知・精神機能の機能予後が悪化する PICS が生じることが近年問題となっており, その疫学・予防・治療が課題となっている。その予防策として, 早期リハビリテーション介入が行われている。敗血症に限った早期リハビリテーション介入の RCT は現時点ではない。しかしながら, 集中治療患者を対象とした RCT は複数存在し, 本エビデンスをもって敗血症に対しても妥当性を見いだせるものとする。

“早期”については, 現時点で統一された定義はないが, これまでの RCT のプロトコルから, ICU 入室後 1 週間以内にリハビリテーション介入が開始されるものを早期と判断した。手術患者を除く集中治療患者への早期リハビリテーション介入を検討した RCT として 8 件が抽出され<sup>1)~8)</sup>, PICS 関連アウトカムとして, ICU-AW 関連項目 [ICU-AW 発症率, 運動機能, 6 分間歩行距離 (6-minute working distance, 6MWD), medical research council (MRC)], 生活の質の関連項目 [short form-36 physical functioning (SF-36 PF), euroqol-5 dimensions (EQ5D), hospital anxiety and depression scale (HADS)], 挿管期間, 人工呼吸器装着期間が評価されている。これらのメタアナリシスから, 早期リハビリテーション介入は運動機能, 6MWD, 人工呼吸期間を有意に改善するとの結果であった。しかしながら, 各アウトカムについて評価した RCT は 1~2 件ずつのみであり, バイアスリスクも低くはなく, エビデンスレベルは低い。以上から, 敗血症, あるいは集中治療患者において早期リハビリテーションを弱く推奨する。

早期リハビリテーションは, 日常診療範囲内のものであるが, 重篤な病態下でも行うこともある介入であり, 実施する理学療法士や看護師には身体的, 精神的な負担を増す可能性がある。このため, 特に ICU においては十分な観察下のもとトレーニングされた理

**Table 18-2-1** 早期離床・運動療法の中止基準<sup>9)</sup>

1. 覚醒と興奮	・鎮静または昏睡(RASS ≤ -3) ・興奮によって鎮静薬の追加または増量を要する(RASS > 2)
2. 呼吸困難の訴え	・労作時呼吸困難に耐えられない ・拒否
3. 心拍数	・予測最大心拍数の 70% を超える ・安静時心拍数から 20% 以上の低下 ・ < 40 回 / 分または > 130 回 / 分 ・新規不整脈出現 ・抗不整脈薬使用開始時 ・新規の心筋梗塞(心電図変化や心筋逸脱酵素上昇)
4. 血圧	・収縮期血圧 > 180 mmHg ・収縮期および拡張期血圧の 20% 以上の低下, 起立性低血圧 ・平均血圧 < 65 mmHg または 100 mmHg ・昇圧薬の使用開始または増量
5. 呼吸数	・ < 5 回 / 分または > 40 回 / 分
6. SpO <sub>2</sub>	・ 4% 以上の低下 ・ < 88~90%
7. 人工呼吸管理	・ FIO <sub>2</sub> ≥ 0.6 ・ PEEP ≥ 10 cmH <sub>2</sub> O ・患者と人工呼吸器の不同調 ・アシストコントロールモードへの変更 ・不確実な気道

学療法士および看護師が行うことが望まれる。現時点ではガイドラインによって規定された明確な開始基準・中止基準はないが, 禁忌や導入中止の指標がこれまでに示されている<sup>8), 9)</sup>。Adler ら<sup>9)</sup> のシステムティックレビューによる中止基準を Table 18-2-1 に示す。

**(2) PICO**

- P (患者) : 敗血症あるいは集中治療患者
- I (介入) : 早期リハビリテーションあり
- C (対照) : 早期リハビリテーションなし
- O (アウトカム) : ICU-AW 関連項目 (ICU-AW 発症率, 運動機能, 6MWD, MRC), 生活の質の関連項目 (SF-36 PF, EQ5D, HADS), 挿管期間, 人工呼吸器装着期間

**(3) エビデンスの要約 (Table 18-2-2)**

本推奨に使用した論文の提示 : Brummel 2014<sup>1)</sup>, Burtin 2009<sup>2)</sup>, Dantas 2012<sup>3)</sup>, Denehy 2013<sup>4)</sup>, Jones 2015<sup>5)</sup>, Kayambu 2015<sup>6)</sup>, Pattanshetty 2010<sup>7)</sup>, Schweickert 2009<sup>8)</sup>, Adler 2012<sup>9)</sup> の 9 文献を推奨決定に使用した。

エビデンスの要約のまとめ : RCT から PICS に関連するアウトカムを抽出し, アウトカムごとにメタアナリシスを行ったところ, 早期リハビリテーション介入は運動機能, 6MWD, 人工呼吸期間を有意に改善する結果となった。ただし, 中央値 / 四分位範囲を平均

Table 18-2-2 エビデンス総体評価

エビデンス総体							リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント	
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子							(%)
ICUAW (発症率)	RCT/1	0	注1	-2	0	注1		55	39	70.9	49	28	57.1	RR	0.81	0.60-1.08	弱(C)	9	IECQ18-2 パターンB (SR非施行)
ICUAW (運動機能)	RCT/2	-1	-1	-1	-1	-1								Hedge's g	0.46	0.13-0.78	弱(C)	5	IECQ18-2 パターンB (SR非施行)
ICUAW (6MWD)	RCT/2	-1	0	-1	-1	0								RR	47.14	24.42-69.86	弱(C)	8	IECQ18-3 パターンD (SR施行)
ICUAW (MRC)	RCT/2	-1	0	-1	-1	0								RR	4.16	0.23-8.00	弱(C)	8	IECQ18-3 パターンD (SR施行)
PICS (SP36-FF)	RCT/2	-1	-2	-2	-1	0								RR	-0.31	-5.78-5.15	弱(C)	6	IECQ18-3 パターンD (SR施行)
PICS (EQ5D)	RCT/1	-1	注1	-2	-1	注1								RR	5	-0.81-10.81	弱(C)	6	IECQ18-3 パターンD (SR施行)
PICS (HAS/HADS)	RCT/2	-2	0	-2	-1	-1		33	10	30.3	38	7	18.4	RR	0.64	0.20-2.09	弱(C)	6	IECQ18-3 パターンD (SR施行)
挿管期間	RCT/1	-2	注1	-2	-2	注1								RR	0.2	-1.91-2.31	弱(C)	5	IECQ18-3 パターンD (SR施行)
人工呼吸期間	RCT/2	-1	-1	-1	-2	-1								RR	-2.29	-4.57-0.00	弱(C)	5	IECQ18-3 パターンD (SR施行)

注1：RCT1件のため評価不能

値/標準偏差に変換してメタアナリシスを行っていることに注意が必要である。

(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

C

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：最も重要なアウトカムである ICU-AW、PICS 発症率をはじめ、各アウトカムにおいて複数の RCT がある。ただし、RCT ごとの評価法の違いなどを踏まえると、効果の推定値に強い確信を有するとはいえ、また、全研究において対照群も何らかのリハビリテーション（標準ケアなど）介入を早期から受けている研究であり、対象患者も敗血症とは限っていないことからエビデンスの強さは C（弱）とした。

(5) 益のまとめ

本介入により PICS 発症率に有意差はみられなかったものの、ICU-AW の評価項目である MRC 合計スコアや 6MWD、人工呼吸期間を有意に改善していることから、全体として益として期待される介入である。ただし、対象患者が敗血症患者ではなく ICU 患者であり、各アウトカムごとの研究は少なく、またメタアナリシスにおける中央値/四分位範囲→平均値/標準偏差の変換による影響を考慮するとエビデンスレベルは高いとはいえない。

(6) 害（副作用）のまとめ

副作用についての解析がなされておらず、評価困難である。

(7) 害（負担）のまとめ

集中治療患者における早期リハビリテーションは、十

分な観察体制下では介入群において考慮すべき負担は少ないと考える。

(8) 利益と害のバランスについて

おそらく益が害を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

ICU での早期リハビリテーションは、通常の日常診療範囲のものである。ただし、介入を行ううえで理学療法士などのマンパワーの問題があり、新たな雇用によるコスト増大の可能性を有する。また、研究で示されているようなベッド上でのリハビリテーション器具の新たな購入費も考慮する必要がある。

(10) 本介入の実行可能性

本介入を行うためには、患者は連日設定されたリハビリプログラムを受ける必要がある。本介入における看護師、理学療法士、医師には、新たな労働負担を追加することとなる。重篤な病態下では、十分な観察のもとに慎重な介入が求められ専門性が高い介入といえる。よって、人的資源が豊富にある施設あるいは実施に慣れた施設以外では、実行可能性に重大な懸念がある。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

早期リハビリテーションは、重篤な病態下でも行うことがある介入であり、実施する理学療法士や看護師には身体的、精神的な負担を増す可能性がある。また、PICS 自体は長期アウトカムであり、医療提供側のスタッフが ICU 退室後は変わっていくことの考慮が必

要である。

#### (12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「敗血症患者、あるいは集中治療患者において、PICSの予防に早期リハビリテーションを行うことを弱く推奨する」という推奨が提案された。委員19名の全会一致により可決された。さらに、修正により「敗血症、あるいは集中治療患者において、PICSの予防に早期リハビリテーションを行うことを弱く推奨する」とした。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

特になし(現時点ではPICS概念の提唱にとどまる)。

#### 文 献

- 1) Brummel NE, Girard TD, Ely EW, et al. Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med* 2014;40:370-9.
- 2) Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009;37:2499-505.
- 3) Dantas CM, Silva PF, Siqueira FH, et al. Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012;24:173-8.
- 4) Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, et al. Exercise rehabilitation for patients with critical illness: a randomized controlled trial with 12 months of follow-up. *Crit Care* 2013;17:R156.
- 5) Jones C, Eddleston J, McCairn A, et al. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: A randomized controlled trial. *J Crit Care* 2015;30:901-7.
- 6) Kayambu G, Boots R, Paratz J. Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2015;41:865-74.
- 7) Pattanshetty RB, Gaudes GS. Effect of multimodality chest physiotherapy in prevention of ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. *Indian J Crit Care Med* 2010;14:70-6.
- 8) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.
- 9) Adler J, Malone D. Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J* 2012;23:5-13.

## CQ19：小児

## 1. 背景

小児の敗血症の死亡率は、2012年までの報告では、重症敗血症で15%を超え、敗血症性ショックではさらに高い<sup>1)~3)</sup>。SSCG2012年版には、小児に関連した推奨がPediatric Considerationsとして記載されている<sup>4)</sup>。しかし、同年に報告された日本版敗血症診療ガイドライン<sup>5)</sup>には、小児の項目は組み入れられていなかった。これを補うため、日本集中治療医学会小児集中治療委員会では、2014年に本邦で利用可能な小児重症敗血症の診療に役立つ意見書（日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見<sup>6)</sup>）を作成した。この意見書は、SSCG2012<sup>4)</sup>を参照し、本邦の疫学調査や診療現状（薬剤など治療介入の特殊性、医療システム）を勘案したうえで作成された専門家の合意意見である。

日本版敗血症診療ガイドライン2016を作成するにあたっては、当初より小児に関する項目を独立した章として取り上げることが決定された。この章で取り上げたCQは、上述のSSCG2012<sup>4)</sup>および本邦での小児敗血症診療のための推奨2014<sup>6)</sup>の内容を参考に、根拠文献の充実度合いや臨床現場における重要性を勘案しながら決定された。CQはすべての小児敗血症診療の内容を網羅することを目的とせず、小児敗血症の診療現場において重要と思われる項目に特化した。

## 2. CQ設定

当初は17のCQを設定した。内容は、1)定義と診断（血液培養を含む）、2)管理指標（capillary refill time, ScvO<sub>2</sub>, 乳酸値）、3)初期の循環蘇生（循環作動薬、骨髄路）、4)初期診療のためのAmerican College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support (ACCM-PALS)アルゴリズム<sup>7)</sup>、5)補助治療（輸血、ステロイド、血液浄化療法、免疫グロブリン療法、血糖管理）に大別される。定義と診断の中で、SIRS項目の評価に関連した2CQは最終的には取り上げなかったため、15のCQについて検討した。

小児敗血症の定義は、担当班が最も頭を悩ませた部分である。2016年に敗血症の新定義（Sepsis-3）が公表され<sup>8)</sup>、敗血症は「臓器機能障害を伴う感染症」と定義された。すなわち、新定義での敗血症は従来の重症敗血症と近い意味合いになり、重症敗血症という用語は今後使用されないことになった。しかしながら、この新定義は成人患者のみを対象としており、小児領域では国際的にも今のところ追随した定義変更の動きはない。それどころか、小児敗血症患者の臨床データ

の集積や解析も行われておらず、成人におけるSOFAスコア<sup>9)</sup>に準じたような敗血症の新定義を提案することは困難である。したがって、現時点では依然として、2005年のGoldsteinらによる基準および定義<sup>10)</sup>に基づき「感染症により惹起されたSIRS」を敗血症（＝“旧”敗血症）、そのうち「臓器機能障害を伴うもの」を重症敗血症（＝“旧”重症敗血症）とするが、後者を含む「臓器機能障害を伴う感染症」をSepsis-3<sup>8)</sup>に沿って新たに“敗血症”と読み替えることを許容した。

しかし、このGoldsteinらによる基準<sup>10)</sup>には、重要な問題点が存在することを言及しておかねばならない。

まず、小児のSIRS診断基準については、①体温または白血球数の項目のいずれかを必ず含むことに根拠がない、②呼吸数の閾値が正常範囲と重なる、③呼吸数や心拍数の閾値に、近年の小児の正常心拍数や呼吸数を検討した大規模研究<sup>11)~14)</sup>の結果が反映されていない、といった問題が指摘されている。

次に、小児の臓器機能障害の評価基準に関しても、①各々の臓器機能障害の定義の妥当性を評価した研究が存在しない、②敗血症性ショックを診断するための低血圧の閾値の根拠が乏しい、③ARDSや循環不全については単独の臓器機能障害で重症敗血症と診断されるのに対して、その他の臓器機能障害では2系統以上が揃って初めて重症敗血症と診断されるとの記述があるが、この根拠も乏しい、などの問題点が挙げられる。

成人診療と小児診療を一緒に行っている医療従事者にとっては、Sepsis-3<sup>8)</sup>に準拠した単一の定義に利便性があるのは明らかである。今後の方向性として、臨床データに基づいて予後との相関が確認された小児版敗血症定義の開発が切に求められる。

小児敗血症の管理の観点から初期診療アルゴリズムに関して、本ガイドラインではACCM-PALSアルゴリズムの評価を行ったが、その内容には改訂の余地があった。そこで、今回のガイドラインの内容を鑑みた担当グループ専門家による提案として、新しいアルゴリズムを提示した。このアルゴリズムのすべての内容が今回のCQに取り上げられているわけではなく〔最終手段としての体外式膜型人工肺（ECMO）の使用など〕、科学的根拠に乏しいものも含まれている。しかし、全体委員会における、“日常的に小児敗血症患者を診療しない多くの医師にとって、アルゴリズムの提示が有益な可能性がある”との指摘を踏まえ、作成するに至った。

システマティックレビューの結果、小児敗血症領域における臨床的エビデンスは極端に不足していることが判明した。複数のランダム化比較試験（RCT）および、これらを統合したメタアナリシスが既に存在していたのは

ステロイド療法のみであったが、この解析<sup>15)</sup>に採用された研究は、デング熱ショックを対象とした研究や、途上国でのパイロット研究<sup>16)</sup>で占められており、本邦のガイドラインに利用することは困難と考えられた。なお、髄膜炎患者に対する治療目的でのステロイド投与は対象が異なるため言及しなかった。また、血糖管理についても、複数のRCTとこれを統合したメタアナリシスが存在したものの<sup>17)</sup>、個々の論文における対象患者は敗血症以外の患者も含む小児重症患者であった。その他の項目についても、RCTそのものが極めて少ない状況であった。このように、小児敗血症領域においては、推奨あるいは意見の根拠となる知見集積が十分ではなく、今後の臨床研究の遂行が切望されることを、改めて強調しておきたい。

### 3. 補足や注意点など

小児集中治療室 (PICU) で取り扱うのは、主として乳児および小児患者であるが、なかには生後 28 日未満の“新生児”も含まれる。新生児でも早産児・低出生体重児、あるいは出生直後の胎児期からの移行期における問題は新生児集中治療室 (NICU) の担当領域であり、対象とする患者群から外れるため、本ガイドラインでは新生児のみに関連した CQ は作成しなかった。ただし、データ解析あるいは解説文に (正期産・成熟) 新生児が含まれたものが存在することはあり得る。一方で、“小児”の年齢定義は、論文ごとあるいは国や地域ごとに異なることもあり、厳密に定義しなかった。より厳密には、年齢層による感染症や基礎疾患の差が存在するため、年齢層別の検討が行われる余地はあるものの、上述の通り知見に乏しいうえ、非直接性を増すリスクを鑑み行わなかった。

転帰指標として、短中期生命予後のみならず長期生命予後・機能予後も重要である<sup>18)</sup>。特に小児では、回復後の余命期間が成人に比し相対的に長く、一方で自然に成長・発達する個体であることが、成人における機能予後評価と異なり、かつ重要な点である。しかし今回は、機能予後を評価した研究は極めて乏しく、解析に至らなかった。

最後に、成人領域との整合性について言及する。小児領域のみを対象とした良質な科学的根拠があればこれを優先し、一方で明確な根拠がない場合は、推奨度合いなども含め、成人との整合性を図るよう配慮した。これは、SSCG2012<sup>4)</sup>あるいは「日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見」<sup>6)</sup>の記載にもみられる通り、成人の根拠や推奨の整理を踏まえたうえで、小児での知見を補足することが、科学的にも現実的にも妥当な手段であると考慮したためである。

### 文 献

- 1) Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.
- 2) Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009;94:348-53.
- 3) Shime N, Kawasaki T, Saito O, et al. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 2012;38:1191-7.
- 4) 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;41:580-637.
- 5) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン The Japanese guidelines for the management of sepsis. *日集中医誌* 2013;20:124-73.
- 6) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. *日集中医誌* 2014;21:67-88.
- 7) Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009;37:666-88.
- 8) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
- 9) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- 10) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- 11) Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet* 2011;377:1011-8.
- 12) Thompson M, Harnden A, Perera R, et al. Deriving temperature and age appropriate heart rate centiles for children with acute infections. *Arch Dis Child* 2009;94:361-5.
- 13) Bonafide CP, Brady PW, Keren R, et al. Development of heart and respiratory rate percentile curves for hospitalized children. *Pediatrics* 2013;131:e1150-7.
- 14) O'Leary F, Hayen A, Lockie F, et al. Defining normal ranges and centiles for heart and respiratory rates in infants and children: a cross-sectional study of patients attending an Australian tertiary hospital paediatric emergency department. *Arch Dis Child* 2015;100:733-7.
- 15) Menon K, McNally D, Choong K, et al. A systematic review and meta-analysis on the effect of steroids in pediatric shock. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:474-80.
- 16) Valoor HT, Singhi S, Jayashree M. Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: an exploratory study in a third world setting. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:121-5.
- 17) Srinivasan V, Agus MSD. Tight glucose control in critically ill children - a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* 2014;15:75-83.
- 18) Namachivayam P, Shann F, Shekerdemian L, et al. Three decades of pediatric intensive care: Who was admitted, what happened in intensive care, and what happened afterward. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:549-55.

**CQ19-1：小児敗血症定義は、感染症（可能性を含む）+ SIRS でよいか？**

意見：小児敗血症の定義は、現時点では2005年のGoldsteinらによる基準および定義<sup>1)</sup>による「感染症により惹起されたSIRS」とし、そのうち「臓器機能障害を伴うもの」を重症敗血症とするが、後者をSepsis-3<sup>2)</sup>の用語変更に沿って“敗血症”と読み替えることを許容する。この基準を利用する場合、Goldstein定義<sup>1)</sup>に準拠しながら、呼吸数や低血圧、およびクレアチニン値においてCQ19-2～CQ19-4の変更提案を参考にする。一方で、成人領域のSepsis-3<sup>2)</sup>においてはSIRSの概念が除かれているため、同様の表現すなわち「臓器機能障害を伴う感染症」を“敗血症”とすることも否定しない（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

同意する	同意しない
100%	0%

解説：小児患者の敗血症の定義は、2014年に日本集

中治療医学会小児集中治療委員会が発表した「日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見<sup>3)</sup>と同様に、現時点では2005年に発表されたGoldstein定義<sup>1)</sup>を参考にする。Goldstein定義におけるSIRSの診断基準<sup>1)</sup>をTable 19-1-1に示す。また、同定義における重症敗血症の前提となる臓器機能障害の診断基準をTable 19-1-2に示す。SOFAスコア<sup>4)</sup>との整合性も鑑み、この基準を用いて、当面は従来の“重症敗血症”を“敗血症”として取り扱うことを許容する。ただし、細部に関しては、下記に従い改変しながら用いることを提案する。

成人領域では2016年に新たな敗血症の定義(Sepsis-3)が提唱された<sup>2)</sup>。この成人での新定義では、SOFAスコア<sup>4)</sup>で2点以上の臓器機能障害を伴う感染症（疑いも含む）を敗血症としている。しかし現時点で、小児用のSOFAスコアは存在しない。また、大規模データに基づいた感染症患者におけるバイタルサインや臓器障害スコアと予後の関連に関する検討はなされていない。Sepsis-3<sup>2)</sup>や小児重症敗血症の多国籍観察研究であるSPROUT研究<sup>5)</sup>の組み入れ基準を踏まえ、小児敗血症の定義は今後国際的に改定が行われて

**Table 19-1-1 小児SIRS診断基準 (Goldsteinら<sup>1)</sup>)**

	頻脈	徐脈	呼吸回数	白血球数×1,000	収縮期血圧
0日～1週	> 180	< 100	> 50	> 34	< 59
1週～1か月	> 180	< 100	> 40	> 19.5 or < 5	< 79
1か月～1歳	> 180	< 90	> 34	> 17.5 or < 5	< 75
2～5歳	> 140	-	> 22	> 15.5 or < 6	< 74
6～12歳	> 130	-	> 18	> 13.5 or < 4.5	< 83
13～17歳	> 110	-	> 14	> 11 or < 4.5	< 90

※ただし、収縮期血圧については文献6も合わせて参照。

**Table 19-1-2 重症敗血症診断のための臓器機能障害の基準 (Goldsteinら<sup>1)</sup>)**

心血管系	1時間で40 mL/kg以上の輸液にもかかわらず、 ・低血圧 ・血圧を維持するために血管作動薬を使用 ・代謝性アシドーシス、高乳酸値、乏尿、capillary refill timeの遅延、中枢と末梢の体温較差のうちの2項目
呼吸器系	・P/F比<300 ・PaCO <sub>2</sub> >65 Torrか基準値から20 Torrの増加 ・SpO <sub>2</sub> 92%以上を維持するのにF <sub>I</sub> O <sub>2</sub> >0.5 ・気管挿管を伴う人工呼吸、あるいは非侵襲的陽圧呼吸が必要
神経系	・グラスゴー昏睡尺度 11以下 ・意識状態の急性の変化(グラスゴー昏睡尺度 3以上の減少)
凝固系	・血小板数8万/μL未満 か 過去3日間の最高値から50%の減少 ・PT-INR > 2
腎臓系	・血清クレアチニンが年齢の正常上限の2倍以上 か 通常よりクレアチニンが2倍増加
肝臓系	・総ビリルビンが4 mg/dL以上 ・ALTが年齢の正常上限の2倍以上

いくと予測される。

文 献

- 1) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8. erratum in *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:500.
- 2) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
- 3) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. *日集中医誌* 2014;21:67-88.
- 4) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- 5) Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1147-57.
- 6) Gebara BM. Values for systolic blood pressure. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:500.

CQ19-2：呼吸数の基準はどうするか？

意見：小児 SIRS 診断基準における呼吸数の閾値について、現時点では明確な推奨は行えない。一例として、Nakagawa & Shime 基準<sup>1)</sup>などを参照できる（エキスパートコンセンサス / エビデンスなし）。

委員会投票結果

同意する	同意しない
100%	0%

解説：呼吸数に関する Goldstein らの SIRS 基準値は、例えば 6～12 歳では 18 /min, 13～18 歳では 14 /min と、成人の SIRS 基準の 20 /min よりも低く、正常範囲と重なっている<sup>2)</sup>。また、広く使用されている小児蘇生ガイドライン<sup>3)</sup> やトリアージ基準<sup>4)</sup> では、乳児の呼吸数の異常を 60 /min 以上としているものが多い。これらを鑑みて、Fleming 研究<sup>5)</sup> をもとに Nakagawa & Shime 基準<sup>1)</sup> が作成された (Table 19-2-1)。この基準を用いることの適切性は、今後検証されなければならない。

Table 19-2-1 呼吸数異常の閾値 (Nakagawa & Shime<sup>1)</sup>)

0 日～1 週	60
1 週～1 か月	60
1 か月～1 歳	50
2～5 歳	30
6～12 歳	24
13～18 歳	20

表中の値が当委員会で提案する正常呼吸数の上限である。

文 献

- 1) Nakagawa S, Shime N. Respiratory rate criteria for pediatric systematic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:182.
- 2) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8. erratum in *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:500.
- 3) 日本蘇生協議会. JRC 蘇生ガイドライン 2015. 東京：医学書院；2016.
- 4) Warren DW, Jarvis A, LeBlanc L, et al. Revisions to the Canadian Triage and Acuity Scale paediatric guidelines (PaedCTAS). *CJEM* 2008;10:224-43.
- 5) Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet* 2011;377:1011-8.

**CQ19-3：低血圧基準をどうするか？**

意見：小児敗血症性ショックの診断基準における収縮期血圧の閾値について、現時点では明確な推奨は行えない。一例として、SPROUT 研究<sup>1)</sup>の低血圧基準を参照できる（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

同意する	同意しない
100%	0%

解説：Goldstein 定義での重症敗血症の診断基準は、Table 19-1-1 に示す通りである<sup>2)</sup>。しかし、Table 19-1-1 に示す収縮期血圧の閾値は年齢に応じた単調増加ではなく、不自然な印象が否めない。したがって、敗血症性ショックの診断のための低血圧の基準に関しては、Table 19-1-1 のそれよりも、SPROUT 研究<sup>1)</sup>の組み入れ基準や Topjian ら<sup>3)</sup>、Gemelli ら<sup>4)</sup>、Zubrow ら<sup>5)</sup>の研究から作成された以下の基準が、より違和感の少ないものとして例示される（Table 19-3-1）。この基準を用いることの適切性は今後検証されなければならない。

Sepsis-3 では敗血症性ショックの診断にあたって、あるレベルの平均血圧（成人では 65 mmHg）を維持するために血管作動薬を使用+乳酸値 $\geq 2$  mmol/L の両項目が揃うことを条件としている<sup>6)</sup>。一方、Goldstein 定義での敗血症性ショックには、来院後 1 時間以内に 40 mL/kg 以上の輸液蘇生を施行してもなお、次のような状態のいずれかが持続する患者が該当する<sup>2)</sup>。

1. 低血圧
2. 血圧を維持するために血管作動薬を使用
3. 代謝性アシドーシス、高乳酸値、乏尿、capillary refill time の遅延、中枢と末梢の体温較差のうち  
の 2 項目

このように、Goldstein 定義では敗血症性ショックを比較的広い概念で捉えているのに対し<sup>2)</sup>、Sepsis-3

ではショックを呈しつつ、ある程度高い死亡率（成人では 40% 程度の死亡率）を呈する患者群を敗血症性ショックと定義している<sup>6)</sup>。すなわち、Goldstein 定義<sup>2)</sup>では早くショックに気づき早期治療につなげる目的があるものと推察されるが、一方、Sepsis-3<sup>6)</sup>では、ある程度死亡率が高い群を抽出しようという意図があるものと考えられる。Goldstein 定義<sup>2)</sup>の敗血症性ショック基準を満たす小児患者のうち、どの程度が Sepsis-3 の基準<sup>6)</sup>を満たすかは不明である。

現時点では、小児の敗血症性ショックの基準として、Goldstein 定義<sup>2)</sup>を用い、その際に用いる低血圧閾値は Table 19-3-1 のものを使用することを許容する。

**文 献**

- 1) Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1147-57.
- 2) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8: erratum in *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:500.
- 3) Topjian AA, French B, Sutton RM, et al. Early postresuscitation hypotension is associated with increased mortality following pediatric cardiac arrest. *Crit Care Med* 2014;42:1518-23.
- 4) Gemelli M, Manganaro R, Mam C, et al. Longitudinal study of blood pressure during the 1st year of life. *Eur J Pediatr* 1990;149:318-20.
- 5) Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, et al. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. *J Perinatol* 1995;15:470-9.
- 6) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.

**Table 19-3-1** 低血圧の閾値（文献1より）

年齢層	低血圧 (mmHg)
1 週まで	60
1 週～1 か月	65
1 か月～1 歳	70
2～5 歳	75
6～12 歳	85
13～18 歳	90

※または、 $70 + 1.6 \times [\text{年齢}]$  (1 歳以上)。

**CQ19-4：クレアチニン基準を小児用に設定する必要があるか？**

意見：小児では年齢層に応じてクレアチニン値が異なるため、小児用に基準値を設定することを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

同意する	同意しない
100%	0%

解説：腎機能障害を診断するうえで、クレアチニン値の評価は必須であるが、基準値は年齢層により大きく異なる。もしも SOFA スコア<sup>1)</sup> に準じた臓器障害指標を検討する場合、スコア 0 点には小児の正常上限閾値を流用し、以下 1, 2, 3, 4 点には SOFA スコア<sup>1)</sup> に準じた数値を乗ずることが考えられる (Table 19-4-1)。この適切性は、今後検証されなければならない。また、基準値について、小児の臓器機能障害スコアとして広く国際的臨床研究に用いられている PELOD-2 (Table 19-4-2, ①)<sup>2)</sup> スコアと、本邦で提唱されている年齢別基準値 (Table 19-4-2, ②)<sup>3)</sup> は必ずしも一致していない。クレアチニン値は筋肉量の多寡

に依存するため、特に思春期以降では性別間や人種間の隔たりも大きいうえ、測定法 (Jaffe 法, 酵素法など) によっても差異が生じることから、どの基準値を用いるかについても今後の検証を要する。

**文 献**

- 1) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- 2) Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013;41:1761-73.
- 3) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, et al. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children : a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:694-9.

コメント：CQ19-3, 19-4 の概念を取り入れた、新しい小児用 SOFA スコアの提案については、最新文献 (Shime N, Kawasaki T, Nakagawa S. Proposal of a new pediatric sequential organ failure assessment score for possible validation. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:98-9.) も参照されたい。ただし、当該スコアの検証が今後必要である。

**Table 19-4-1 小児用SOFA腎スコア基準**

年齢ごとに異なる基準値を用いてスコアを計算する。

SOFA スコア	0	1	2	3	4
腎	< Cr <sub>0</sub> (年齢別基準値*)	1~1.6 × Cr <sub>0</sub>	1.7~2.8 × Cr <sub>0</sub>	2.8~4.1 × Cr <sub>0</sub>	≧ 4.2 × Cr <sub>0</sub>

**Table 19-4-2 年齢別基準値 (Cr<sub>0</sub>)**

① PELOD-2<sup>2)</sup> の腎機能障害スコア 0 点の上限閾値 (単位は mg / dL に換算した)

0 ~ < 1 か月	0.8 mg/dL
1 ~ 11 か月	0.3 mg/dL
1 ~ 2 歳	0.4 mg/dL
2 ~ 5 歳	0.6 mg/dL
5 ~ 12 歳	0.7 mg/dL
≧ 12 歳	1.0 mg/dL

② 日本の多施設研究より得られた年齢別クレアチニン正常値<sup>3)</sup>

年齢	2.5% ile		50% ile		97.5% ile	
	男	女	男	女	男	女
3~5 か月	0.14		0.20		0.26	
6~8 か月	0.14		0.22		0.31	
9~11 か月	0.14		0.22		0.34	
1 歳	0.16		0.23		0.32	
2 歳	0.17		0.24		0.37	
3 歳	0.21		0.27		0.37	
4 歳	0.20		0.30		0.40	
5 歳	0.25		0.34		0.45	
6 歳	0.25		0.34		0.48	
7 歳	0.28		0.37		0.49	
8 歳	0.29		0.40		0.53	
9 歳	0.34		0.41		0.51	
10 歳	0.30		0.41		0.57	
11 歳		0.35		0.45		0.58
12 歳	0.40	0.40	0.53	0.52	0.61	0.66
13 歳	0.42	0.41	0.59	0.53	0.80	0.69
14 歳	0.54	0.46	0.65	0.58	0.96	0.71
15 歳	0.48	0.47	0.68	0.56	0.93	0.72
16 歳	0.62	0.51	0.73	0.59	0.96	0.74

**CQ19-5：小児患者では、小児用血液培養ボトルを使用すべきか？**

意見：小児患者（およそ学童期まで）では、小児用血液培養ボトルの使用を弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

小児であっても体格が成人同様（およそ 36 kg 以上）で十分量の採血ができれば、成人用ボトルの使用を弱く推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

	すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
学童期まで	0%	100%	0%
36 kg 以上	0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

血液培養検査は、感染症/敗血症治療における抗菌薬治療の最適化のために必須の検査である。検査精度を上げるために、できるだけ多くの血液を複数回採取する方法が成人では一般的である。しかし、小児領域では循環血液量に対する採血量の問題、多量の血液を採取することが技術的に困難なこともあり、成人同様の方法は積極的にはなされていない<sup>1)</sup>。敗血症診療における血液培養の重要性を考慮すると、小児用血液培養ボトルの使用を含めた適切な血液培養に関する CQ が重要であると考えた。

**(2) PICO**

P (患者)：小児敗血症患者

I (介入)：小児用血液培養ボトル

C (対照)：成人用血液培養ボトル

O (アウトカム)：培養陽性率（感度）、抗菌薬投与期間・量、貧血など合併症の発生率

**(3) エビデンスの要約**

PICO に合致する RCT は存在しない。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

PICO に合致する RCT は存在しない。

**(5) 益のまとめ**

観察研究において、同量（5 mL まで）の血液を成人用ボトルと小児用ボトルの両方に分注した比較では、小児用ボトルにおいて陽性率が高く、陽性までの時間が短かった<sup>2)</sup>。すなわち、小児用ボトルを用いることで、少ない採血量でも高い血液培養陽性率を得ることができる可能性が示唆される。血液培養採取量の

目安は、新生児 1~2 mL、乳児 2~3 mL、幼児・学童 3~5 mL、思春期 10~20 mL であり<sup>3)</sup>、およそ学童期までの小児患者では小児用ボトルの使用が望ましい。血液培養ボトルは、ボトルごとの適切な血液量を注入することで陽性率が上昇するため<sup>4)</sup>、学童期以降（およそ 36 kg 以上）の小児で十分量の採血ができれば、成人用ボトルを用いる方が良い。

小児用ボトルを用いても血液量 1 mL 以下では陽性率が低い<sup>1)</sup>ため、最低 1 mL 以上を小児用ボトルに注入することが望ましい。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

同量の採血量において、本介入（小児ボトル使用）による副作用の増加は考えにくい。

**(7) 害（負担）のまとめ**

負担としては、常備施設においては、小児用血液培養ボトルを新規に常備するための負担が生じる。また、成人用ボトルと比較して、小児用ボトルがやや高額となる製品も存在する。

**(8) 利益と害のバランスについて**

上記の通り、害はほとんど考えられず、益が害を上回ると考えられる。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

成人用ボトルと比較して小児用ボトルがやや高額となる製品も存在するが、その差額が医療経済に与える影響は大きくない。

**(10) 本介入の実行可能性**

通常の ICU であれば、問題なく実行可能である。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

根拠となる文献が寡少であるが、通常のプラクティスとして行われている介入であるため、異論はなかった。意見草案への意見としても全会一致で「患者の状態に応じて対処は異なる」、すなわち患者の体格に応じて適切に対応することが推奨された。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

「日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見」<sup>5)</sup>においても、本推奨と同様に下記のように推奨している。

血液培養採取量の目安は、新生児は 1~2 mL、乳児 2~3 mL、幼児・学童 3~5 mL、思春期 10~20 mL である。1 mL 以上の採取により陽性率が上昇する。血液培養ボトルには成人用と小児用（通常 3 ないし 4 mL まで）があり、ボトルに記載している量を適切に接種することで陽性率が上昇する。

文 献

- 1) 笠井正志, 志馬伸朗, 齋藤昭彦, 他. 本邦複数の小児医療施設における血液培養採取量と検出率に関する観察研究. 感染症誌 2013;87:620-3.
- 2) Morello JA, Matushek SM, Dunne WM, et al. Performance of a BACTEC nonradiometric medium for pediatric blood cultures. J Clin Microbiol 1991;29:359-62.
- 3) Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of pediatric infectious disease (third edition). Philadelphia: Saunders; 2009. p.1342.
- 4) Connell TG, Rele M, Cowley D, et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. Pediatrics 2007;119:891-6.
- 5) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. 日集中医誌 2014;21:67-88.

**CQ19-6：小児敗血症性ショックに対する循環作動薬は、どのようにするか？**

**意見：**小児の敗血症性ショックに対する昇圧薬は、アドレナリンを第一選択とする（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」）。

小児の敗血症性ショックに対し、ノルアドレナリンを第一選択にしない（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

小児の敗血症性血管拡張性ショックに対して、バソプレシンを使用しない（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」）。

小児の敗血症性ショックに対し、病態に応じてドブタミン、ミルリノンを使用してもよい（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

	すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
アドレナリン	0%	100%	0%
ノルアドレナリン	0%	100%	0%
バソプレシン	0%	100%	0%
ドブタミン, ミルリノン	0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

小児の敗血症性ショックにおいて、適切な輸液を行っても循環動態の改善が得られず、循環作動薬の使用を必要とすることが多い。2014年の「日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見」では、輸液負荷に反応しない小児患者では可能な限り速やかに強心薬/血管収縮薬を投与する、とあるが、使用する薬剤の推奨はない<sup>1)</sup>。SSCG2012においても、小児ではある特定の循環作動薬を強く推奨することをしていない<sup>2)</sup>。成人では、本ガイドラインを含む近年のガイドラインにおいてノルアドレナリンが推奨されているが、小児ではそれを検証する RCT も存在しない。敗血症性ショックの小児における循環作動薬の選択は日常診療でよく遭遇する状況であり、ある特定の循環作動薬がそれ以外の循環作動薬に対して有効かどうかを知ることは重要と考えられ、評価することとした。

**(2) PICO**

P (患者)：敗血症性ショック小児

I (介入)：特定の循環作動薬

C (対照)：その他の循環作動薬

O (アウトカム)：死亡率, ICU 滞在日数, 有害事

象発生率

### (3) エビデンスの要約

本推奨に使用した論文の提示：Ventura 2015<sup>3)</sup>、Choong 2009<sup>4)</sup>

①小児の敗血症性ショック患者に対する昇圧薬は、アドレナリンを第一選択とする。

SSCG2012<sup>2)</sup>ではドパミンが第一選択の循環作動薬の1つになっているが、これを支持するRCTは存在しない。一方、小児敗血症において、第一選択薬としてアドレナリンを使用するとドパミンを使用するより死亡率が低い(7% vs. 21%,  $P = 0.033$ )というRCTがあり<sup>3)</sup>、アドレナリンを第一選択とすることを提案する。しかし、この研究は単施設の120名を対象とした研究であり、比較する2剤の使用方法が同等とはいえず、アドレナリン群でより多い用量で使用されていたり、アドレナリン群でドパミン群より投与開始が早い傾向があったりするなど、研究のデザインに問題があるため、アドレナリンを第一選択として使用する根拠としては強くない。また、高血糖や継続する高乳酸血症の発生もアドレナリン群で多い傾向を認めている。しかし、この研究では、secondary outcomeであるhealthcare-associated infectionの発生がドパミン群で有意に多かった。この結果は、ドパミンの免疫抑制作用<sup>5)</sup>に基づく可能性もあり、ドパミンの使用には注意が必要である。

②小児の敗血症性ショックに対し、ノルアドレナリンを第一選択にしない。

小児の敗血症性ショックに対する第一選択薬として、ノルアドレナリンと他の薬剤やプラセボを比較したRCTは存在しない。ただし小児でも、成人同様に心拍出量が多く、末梢血管が拡張している症例はであると報告されており<sup>6), 7)</sup>、そのような症例では、成人と同様に第一選択薬としてノルアドレナリンを考慮してもよい。

③小児の敗血症性血管拡張性ショックに対して、バソプレシンを使用しない。

血管拡張性ショック小児69名におけるRCTにおいて、低用量のバソプレシン(0.0005~0.002 U/kg/min)は、プラセボと比較して一時的には血圧を上昇するが、他の循環作動薬を早く離脱できるわけではなく、むしろ生命予後を悪化させる傾向があった(30% vs. 16% プラセボ群,  $P = 0.24$ )ことが報告されている<sup>4)</sup>。しかし、この研究の血管拡張性ショックの原因は敗血症だけではないので、小児の敗血症性血管拡張性ショックのみを対象にした場合には、

異なる結果となった可能性はある。

④小児の敗血症性ショックに対し、病態に応じてドブタミン、ミルリノンを使用してもよい。

小児の敗血症性ショックのうち、末梢血管が収縮し、血圧が保たれている症例では、血管拡張薬を考慮してもよいが<sup>2), 8)</sup>、その際の血管拡張薬としてミルリノンを推奨する根拠はない。

小児の敗血症性ショックに対して、ドブタミンと他の薬剤やプラセボを比較したRCTは存在しない。

### (4)アウトカム全般に関するエビデンスの質弱「C」

アドレナリンとドパミンを比較したVenturaらの研究<sup>3)</sup>はRCTではあるが、単施設の120名を対象とした研究であり、比較する2剤の使用方法が同等とはいえず、アドレナリン群でより多い容量で使用されていたり、またアドレナリン群でドパミン群より投与開始が早い傾向があったりするなど、研究のデザインに問題がある。アドレナリンとドパミンを比較した研究はこの1つしかないため、エビデンスの質を「弱(C)」とした。

バソプレシンとプラセボとを比較したChoongらの研究<sup>4)</sup>はRCTではあるが、対象が69名と少なく、そのうえ、対象となった患者の全例が敗血症性ショック患者というわけではなかった。バソプレシンとプラセボあるいは他剤を比較した研究はこの1つしかないため、エビデンスの質を「弱(C)」とした。

### (5) 益のまとめ

アドレナリンとドパミンを比較したVenturaらの研究<sup>3)</sup>では、第一選択薬としてアドレナリンを使用するとドパミンを使用するより死亡率が低かった(7% vs. 21%;  $P = 0.033$ )。循環作動薬フリー日数は、アドレナリン群がドパミン群よりも多かった(23.7日 vs. 18.9日;  $P = 0.028$ )。

バソプレシンとプラセボを比較したChoongらの研究<sup>4)</sup>では、バソプレシン群では死亡率が高い傾向(30% vs. 15.6%; RR 1.94;  $P = 0.24$ )があった。ICU滞在日数(8日 vs. 8.5日;  $P = 0.93$ )や、循環作動薬が不要になるまでの時間(49.7% vs. 47.1%;  $P = 0.85$ )は、バソプレシン群とプラセボ群で差がなかった。

### (6) 害(副作用)のまとめ

アドレナリンとドパミンを比較したVenturaらの研究<sup>3)</sup>では、アドレナリンに比較するとドパミンはhealthcare-associated infectionの罹患率の増加と関連していた(OR 67.75;  $P = 0.001$ )。逆に、第一選択薬としてアドレナリンを使用すると高血糖の発生が多く(78.9% vs. 58.7%;  $P = 0.017$ )、継続する高乳酸血症

の発生が多い傾向 (17.5% vs. 7.9%;  $P = 0.112$ ) があった。

バソプレシンとプラセボを比較した Choong らの研究<sup>4)</sup>では、バソプレシンを使用した群で有害事象発生率が多い傾向 (15.2% vs. 3.1%;  $P = 0.15$ ) があった。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

本介入による負担の増加は考えにくい。

#### (8) 利益と害のバランスについて

アドレナリンはドパミンよりも、有害事象のうち healthcare-associated infection の発生率は低かったが、高血糖の発生率が高かった。しかし、アドレナリンで死亡率が低く、益が害を上回ると考えられる。

バソプレシンは死亡率を上げる可能性を否定できず、循環作動薬が不要になるまでの時間も短縮せず、有害事象の発生率は増加した。バソプレシンの使用に関しては害が益を上回ると考えられる。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

薬価は、アドレナリン (ボスミン<sup>®</sup> 1 mg 92 円)、ノルアドレナリン (ノルアドレナリン<sup>®</sup> 1 mg 92 円)、ミルリノン (ミルリーラ<sup>®</sup> 10 mg 4,824 円)、ドブタミン (ドブトレックス<sup>®</sup> 100 mg 1,133 円)、ドパミン (イノバン<sup>®</sup> 100 mg 796 円)、バソプレシン (ピトレシン<sup>®</sup> 20 単位 720 円) であり、第一選択としたアドレナリンのコストが医療経済に与える影響は少ない。

#### (10) 本介入の実行可能性

多くの ICU で実行可能であると考えられる。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して担当班から、当初、以下の意見文が提案されたが、委員 19 名による審議で最終案のように変更された。すべての項目に関し、委員 19 名の全会一致で「患者の状態に応じて対処は異なる」という推奨に投票を行った。

小児敗血症性ショック患者に対する昇圧薬は、ドパミンよりもアドレナリンを選択する。

小児の敗血症性血管拡張性ショックに対して、バソプレシンを使用する根拠はない。

小児の敗血症性ショックに対し、ノルアドレナリンを第一選択にする根拠はない。

小児の敗血症性ショックに対し、ドブタミン、ミルリノンを使用することは否定も肯定もしない。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>2)</sup> および日本集中治療医学会の合意意

見<sup>1)</sup>が挙げられる。

#### 文 献

- 1) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. 日集中医誌 2014;21:67-88.
- 2) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013;39:165-228.
- 3) Ventura AM, Shieh HH, Bousso A, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. Crit Care Med 2015;43:2292-302.
- 4) Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:632-9.
- 5) Holmes CL, Walley KR. Bad medicine: low-dose dopamine in the ICU. Chest 2003;123:1266-75.
- 6) Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. Pediatrics 1998;102:e19.
- 7) Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. Pediatrics 2008;122:752-9.
- 8) Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. Chest 1996;109:1302-12.

### CQ19-7：小児敗血症の循環管理の指標として capillary refill time を用いるか？

意見：小児敗血症患者の循環管理の指標として、capillary refill time (CRT) は単独ではなく、他の血行動態指標と合わせて評価する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

#### 委員会投票結果

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

SSCG2012<sup>1)</sup>において、初期蘇生の治療目標として、2秒以内のCRT、年齢別の正常血圧、正常心拍数、中枢と末梢の脈の触れに差がないこと、温かい四肢末梢、1 mL/kg/hr以上の尿量、正常な意識レベル、中心静脈酸素飽和度 (ScvO<sub>2</sub>) 70%以上、心係数 3.3~6.0 L/min/m<sup>2</sup>が挙げられている。しかし、ScvO<sub>2</sub>の測定には中心静脈ラインの挿入を必要とし、心係数の正確な測定は小児において容易ではない。PICU入室患者(敗血症患者57%を含む)において、CRT ≤ 2秒が、ScvO<sub>2</sub> ≥ 70%と相関すると報告されている<sup>2)</sup>。また、メタアナリシスでは、低~中等度の収入の国において、CRTの異常は感度34.6%、特異度92.3%で死亡と相関していた<sup>3)</sup>。

小児集中治療体制の整備が十分でない本邦において、小児敗血症の初期診療を担当する臨床医が簡便に使用可能な非侵襲的かつ継続的な循環管理指標として、CRTの意義を検証することは重要な問題だと考えられる。

#### (2) PICO

- P (患者)：小児敗血症患者
- I (介入)：CRTを指標とした循環管理
- C (対照)：それ以外の循環管理
- O (アウトカム)：死亡率、24時間後の臓器不全〔PELOD, MODS (multiple organ dysfunction syndrome) など〕

#### (3) エビデンスの要約

PICOに合致するRCTは存在しない。

#### ★文献検索式

sepsis AND (pediatric OR children) AND (“capillary refill time” OR “capillary refill” OR CRT) AND (randomized OR randomised OR randomly OR review OR meta-analysis)

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICOに合致するRCTは存在しない。

#### (5) 益のまとめ

CRTは、非侵襲的で反復して経時的な評価が可能な循環管理の指標である。CRTとScvO<sub>2</sub>の相関、CRTの異常と死亡との相関も報告されており<sup>3)</sup>、CRTを循環管理の指標として用いることは患者の益となる可能性が高いと考えられる。

#### (6) 害 (副作用) のまとめ

CRTを単独で循環管理の指標として用いることは、過剰な治療へとつながる可能性もある。また、測定部位、圧迫時間、気温など種々の因子の影響を受ける<sup>4)</sup>ために、評価方法を一定としなければ、誤った解釈につながる可能性がある<sup>5)</sup>ことに留意する必要がある。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

CRTを測定することによる患者に対する害 (負担) は考えられない。

#### (8) 利益と害のバランスについて

PICOに合致するRCTは存在せず不明である。患者の状態によってバランスは異なると考えられる。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

CRT測定そのものによる医療コストは発生しない。CRTを指標として循環管理を行う際のコストは、それ以外の管理方法を用いて循環管理を行う際のコストと、大きな変化はないものと考えられる。

#### (10) 本介入の実行可能性

救急医療・集中治療体制が確立した環境においてのみならず、一般病棟やクリニックなど医療資源が限られた環境下でも容易に行うことができる。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「小児敗血症患者の循環管理の指標として、CRTは用いてもよいが、CRT単独ではなく、他の血行動態指標と合わせて使用する」という意見文が提案された。すべての(P)に対し(I)を行わない(強い意見)ことを推奨する意見もあったが、最終的に委員19名の全会一致により、意見(患者の状態に応じて対処は異なる)として可決された。委員から文面の変更が勧奨され、最終意見文として、「小児敗血症患者の循環管理の指標として、capillary refill timeは単独ではなく、他の血行動態指標と合わせて評価する(エキスパートコンセンサス)」が採択された。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>1)</sup>, 「日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見<sup>6)</sup>」において, 小児敗血症患者の初期蘇生の目標の1つとして, CRTの使用が推奨されているが, CRT単独の使用を記載した診療ガイドラインは存在しない。

文 献

- 1) 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;41:580-637.
- 2) Raimor PL, Han YY, Weber MS, et al. A normal capillary refill time of  $\leq 2$  seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of  $\geq 70\%$ . J Pediatr 2011;158:968-72.
- 3) Fleming S, Gill P, Jones C, et al. The diagnostic value of capillary refill time for detecting serious illness in children: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0138155.
- 4) Fleming S, Gill P, Jones C, et al. Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review. Arch Dis Child 2015;100:239-49.
- 5) Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. Arch Dis Child 1999;80:163-6.
- 6) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. 日集中医誌 2014;21:67-88.

CQ 19-8 : 小児敗血症の循環管理の指標として ScvO<sub>2</sub> または乳酸値を用いるか?

意見 : 小児敗血症患者の循環管理の指標として, ScvO<sub>2</sub>, 乳酸値は, ともに使用してもよい。ただし, その他の血行動態指標と合わせた総合的循環管理が必要である (エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「評価できず」)。

委員会投票結果

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

(1) 背景および本 CQ の重要度

中心静脈酸素飽和度 (ScvO<sub>2</sub>) と乳酸値は, ともに酸素需給バランスの指標であり, 敗血症における循環管理の指標として用いることの是非に関して, 多くの研究が行われてきた。

ScvO<sub>2</sub> は, 中心静脈圧, 平均動脈圧, 尿量とともに, 成人敗血症の初期蘇生の管理指標として推奨されてきた<sup>1)</sup> が, 近年, これらを用いた定量的プロトコルによる循環管理の有用性が疑問視されている<sup>2)</sup>。小児においても, バイタルサイン, 末梢循環, 尿量などの非侵襲的な指標に加えて, ScvO<sub>2</sub> の測定が推奨されてきた<sup>1), 3)</sup> が, 測定にかかる侵襲性とコストの問題もあり, 再検討を要する課題である。

複数の RCT<sup>4), 5)</sup> で, 成人敗血症において, 乳酸値を指標とした循環管理が ScvO<sub>2</sub> と同等か有用である可能性が示され, SSCG2012 のなかで乳酸値高値の成人敗血症患者の初期蘇生の指標として, 乳酸値の正常化を目標とすることが推奨されている<sup>1)</sup>。また, Sepsis-3<sup>6)</sup> においては, 敗血症性ショックの定義に乳酸値の上昇が使用されている。小児重症患者においても, 乳酸値の絶対値あるいは経時変化が, 死亡あるいは臓器障害の予測に有用との観察研究が報告されており<sup>7)~9)</sup>, 敗血症における有用性を検討することは重要な課題であると考えられる。

(2) PICO

P (患者) : 小児敗血症患者

I (介入) : ScvO<sub>2</sub> または乳酸値を指標とした循環管理

C (対照) : それ以外の循環管理

O (アウトカム) : 死亡率, 24 時間後の臓器不全 (PELOD, MODS など)

**(3) エビデンスの要約**

PICOに合致するRCTは1件であった<sup>10)</sup>。

ScvO<sub>2</sub>を連続モニタリングするACCM/PALSガイドライン<sup>3)</sup>の使用により、ScvO<sub>2</sub>連続モニタリングを使用しない場合と比較して、28日死亡率が有意に低下し〔ハザード比3.78(95%CI 1.58~7.52),  $P = 0.002$ 〕、新規臓器障害の発生が低下した( $P = 0.03$ )。ただし、本研究は、コントロール群の死亡率が本邦の実情<sup>11)</sup>と比較して著しく高い途上国で行われた非盲検化試験であり、2群間のベースラインの特徴が異なっているなど、本邦で使用するには問題がある可能性がある。

乳酸値を用いた循環管理を検討したRCTは存在しない。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

PICOに合致するRCTは1件のみであった。

システマティックレビューは施行せず、エビデンスの質の評価は行っていない。

**(5) 益のまとめ**

ScvO<sub>2</sub>、乳酸値ともに、組織酸素需給バランスの指標であり、これらの指標の正常化を目的とした循環管理は妥当であると考えられる。

**(6) 害(副作用)のまとめ**

ScvO<sub>2</sub>、乳酸値の測定には、中心静脈カテーテル、動脈カテーテルの挿入が必要である。両者は小児敗血症の管理にあたり有用であるが、挿入時の機械的合併症、挿入後のカテーテル関連血流感染症(catheter related blood stream infection, CRBSI)、血栓症、末梢側の血流障害などの合併症が発生する可能性がある。

**(7) 害(負担)のまとめ**

カテーテルは、高度バリアプレコーションを用いて挿入する必要がある。小児においては、中心静脈カテーテル挿入に鎮静を要することがあり、このために気管挿管が必要となることがある。医療従事者の仕事量は、非常に増加すると想定される。

**(8) 利益と害のバランスについて**

PICOに合致するRCTにおいて、中心静脈留置に関連する合併症はなかったと報告されているが、詳細が明示されていない。合併症の発生は、術者、施設、患者特性により異なり、得られる利益も患者状態により異なる。このため、利益と害のバランスは様々であると予想される。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

カテーテル、挿入処置、挿入時に使用する物品、血液ガス分析など、ScvO<sub>2</sub>と乳酸値の測定に要するコストは、低くはないと考えられる。

**(10) 本介入の実行可能性**

多くの場合、ICUあるいはそれに準ずる設備環境下においてのみ実行可能である。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

本CQに関して、担当班から「小児敗血症患者の循環管理の指標として、ScvO<sub>2</sub>、乳酸値を使用してもよいが、単独ではなく、他の血行動態指標と合わせて使用する」という意見文が提案された。委員19名の全会一致により可決された。委員から文面の変更が勧奨され、最終意見文として、「小児敗血症患者の循環管理の指標として、ScvO<sub>2</sub>、乳酸値は、ともに使用してもよい。ただし、その他の血行動態指標と合わせた総合的循環管理が必要である(エキスパートコンセンサス)」が採択された。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

SSCG2012<sup>1)</sup>、「日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見<sup>12)</sup>」において、小児敗血症患者の初期蘇生の目標の1つとして、ScvO<sub>2</sub>の使用が推奨されている。乳酸値の使用を記載した診療ガイドラインは存在しない。

**文 献**

- 1) 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;41:580-637.
- 2) Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. *Intensive Care Med* 2015;41:1549-60.
- 3) Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009;37:666-8.
- 4) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-46.
- 5) Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-61.
- 6) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
- 7) Kim YA, Ha EJ, Jhang WK, et al. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Med* 2013;39:1818-23.
- 8) Munde A, Kumar N, Beri RS, et al. Lactate clearance as a marker of mortality in pediatric intensive care unit. *Indian Pediatr* 2014;51:565-7.
- 9) Scott HF, Brou L, Deakyn SJ, et al. Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Pediatr* 2016;170:149-55.e4.

- 10) de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/ PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008;34:1065-75.
- 11) Shime N, Kawasaki T, Saito O, et al. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 2012;38:1191-7.
- 12) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. *日集中医誌* 2014;21:67-88.

**CQ19-9 : 小児敗血症患者の目標 Hgb 値はどうか？**

**意見:**患者の状態によって対処は異なるが, ショック, 低酸素血症より離脱し循環が安定した状態では Hgb > 7 g/dL を目標にできる (エキスパートコンセンサス / エビデンスなし)。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し (I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて 対処は異なる	すべての(P)に対し (I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症患者では, DIC による出血傾向や病態把握のための頻回採血など複数の条件が重なることで, 容易に貧血になる。貧血を是正することは, 組織への酸素供給, 心負荷の軽減という意味で非常に重要である。一方で, 輸血過剰による溢水は, 呼吸・循環を悪化させる懸念もある。また, 感染症の面からも, 必要最低限に留めるのが有利である。

集中治療を要した小児への目標 Hgb 値に関する論文としては, TRIPICU study<sup>1)</sup>がある。4 割弱の患者が敗血症患者で, 「Hgb < 7 で輸血し, 目標 8.5~9.5 g/dL」と「Hgb < 9.5 で輸血し, 目標 11~12 g/dL」の 2 群の比較であった。結果として平均の Hgb 値は, 8.7 ± 0.4 g/dL vs. 10.8 ± 0.5 g/dL であり, 死亡率, 多臓器不全発生, 在院日数は両群に有意差はなかった。敗血症時の最適な Hgb 値を評価した文献を検索し, 小児敗血症患者の Hgb 値の目標値を決めることは重要な臨床課題と考えられる。

**(2) PICO**

- P (患者) : 小児敗血症患者
- I (介入) : 輸血閾値 Hgb 7.0 g/dL で赤血球輸血を行う
- C (対照) : 輸血閾値 Hgb 9.5 g/dL で赤血球輸血を行う
- O (アウトカム) : 死亡率, ICU 滞在期間

**(3) エビデンスの要約**

PICO に合致する RCT は存在しない。

**★文献検索式**

SEARCH (((sepsis or severe sepsis or septic shock) AND (child or pediatrics)) AND (red blood cell transfusion) AND (controlled clinical trial OR meta-analysis OR randomized controlled trial OR systematic reviews)  
Filters : published in the last 5 years ; Humans ;

English ; Child : birth-18 years

## 文 献

## (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICOに合致するRCTは存在しない。

## (5) 益のまとめ

ショック、低酸素血症より離脱し循環が安定した状態ではHgb > 7 g/dLを目標にすることで、輸血頻度を減らし、医療資源の有効活用、医療コスト削減、輸血に伴う合併症の頻度を下げることができる可能性がある。

## (6) 害（副作用）のまとめ

Hgb > 7 g/dLは循環が安定した後の目標値であり、循環状態の把握には十分留意する必要がある。また、低めのHgb値で維持しているときに、急性出血を併発した場合、ショックに対する予備能が低下しているかもしれない。

## (7) 害（負担）のまとめ

輸血を制限することに伴う医療従事者および患者への直接的負担は考えにくい。

## (8) 利益と害のバランスについて

PICOに合致するRCTは存在せず、不明である。

患者の状態によってそのバランスは異なると考えられる。

## (9) 本介入に必要な医療コスト

過剰な輸血が減ることが予想され、医療コストはおさえられると考えられる。

## (10) 本介入の実行可能性

多くのICUで実行可能であると考えられる。

## (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

## (12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「小児敗血症患者の目標Hgb値はどうか」という文言が提案され、審議により「患者の状態によって対処は異なるが、ショック、低酸素血症より離脱し循環が安定した状態ではHgb > 7 g/dLを目標にできる」という意見草案が提案された。委員19名の全会一致で「患者の状態に応じて対処は異なる」という推奨に投票を行った。意見草案に対しては、文章表現への意見はあったものの「循環が安定した状態の目標Hgb > 7 g/dL」に対する反対意見はなかった。

## (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>2)</sup> および日本集中治療医学会の合意意見<sup>3)</sup> が挙げられる。

- 1) Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;356:1609-19.
- 2) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- 3) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. *日集中医誌* 2014;21:67-88.

**CQ19-10：小児敗血症に対してステロイド投与を行うか？**

推奨：小児敗血症性ショックにおいて、標準治療としてはステロイドを投与しないことを弱く推奨する(2D)。

**委員会投票結果**

実施しないことを推奨する(強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する(弱い推奨)	実施することを弱く推奨する(弱い推奨)	実施することを推奨する(強い推奨)
0%	100%	0%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

敗血症に対するステロイド療法は古典的に重要な臨床課題である。

SSCG2012<sup>1)</sup>では、成人の敗血症性ショックに対するステロイドのルーチンでの使用は推奨されていない。活性化プロテインCの効果を検討したRESOLVE試験<sup>2)</sup>の二次解析結果からも、小児重症敗血症におけるステロイド使用は生命予後(15.1% vs. 18.8%)および循環作動薬投与期間(4.5日 vs. 4.3日)のいずれにも影響を与えないという結果であった<sup>3)</sup>。さらに、本邦の小児重症敗血症の観察研究からも、ステロイドの投与が生命予後改善に関連するという結果は得られていない<sup>4)</sup>。

一方で、SSCG2012の小児の項ではステロイド使用が推奨されている<sup>1)</sup>。この乖離の原因として、欧米での小児の敗血症性ショックの主たる原因に髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*; Meningococcus)があり、その急性副腎機能障害を伴う電撃的な経過と死亡率の高さが、小児医療に大きなインパクトをもっているという背景を考慮に入れる必要がある。ただし、本邦では当該疾患の頻度が低いことから、欧米と同様には扱えない<sup>5)</sup>。

また、小児敗血症へのステロイドの意義を問うた臨床研究はデング熱ショックを対象としたものに偏って

おり、最近のシステマティックレビュー<sup>6)</sup>も、採用された研究のうち多数がデング熱ショックで占められているため、やはり本邦をはじめとする先進国の状況とはかけ離れたものである。したがって、デング熱ショックの研究結果に影響を受けないような検討が必要であると考えられた。

なお、髄膜炎治療において、ステロイドを初期から併用することによる聴覚をはじめとした神経学的予後を検討した臨床研究は多数存在するが、本ガイドラインのスコープからは逸脱しており、本CQではショック離脱を目的としたステロイド使用に関してのみ扱うものとする。

**(2) PICO**

P (患者)：小児敗血症性ショック患者

I (介入)：ステロイド投与

C (対照)：ステロイド投与なし

O (アウトカム)：死亡率、ショックからの離脱率、合併症

**(3) エビデンスの要約 (Table 19-10-1)**

本推奨に使用した論文の提示：Valoor 2009<sup>7)</sup>

輸液不応性かつ循環作動薬依存性の小児敗血症性ショック患者では、ステロイド投与により死亡率の改善やショック離脱時間の短縮は達成できない。一方、出血や二次感染症といった合併症の増加も来さない。すなわち、益も害もないと考えられる。また、本介入の実施に伴うコストや労力の増加はわずかに留まると推定される。

しかしながら、この推奨の根拠となるエビデンスは、途上国でのパイロット研究のRCT 1件<sup>7)</sup>に限られており、極めて弱いものである。したがって、本介入に関して、先進国の医療環境における益と害とを評価したエビデンスは実質的に存在せず、侵襲性髄膜炎菌感染症の発生が極めて少ない本邦において、現状ではルーチンにステロイドを投与しないことを弱く推奨する。

なお、髄膜炎に対するステロイド投与が聴覚予後な

**Table 19-10-1 エビデンス総体評価**

アウトカム	エビデンス総体	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント		
									対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母							介入群分子	(%)
死亡率	RCT/1	-2	注2	-2	-2	注2			19	6	32.0	19	7	37.0	RR	1.17	0.48-2.83	非常に弱(D)	9	
ショックからの離脱率	RCT/1	-2	注2	-2	-2	注2			19			19						非常に弱(D)	6	注3
合併症(注1)	RCT/1	-2	注2	-2	-2	注2			19	1	5.0	19	2	11.0	RR	2	0.20-202	非常に弱(D)	7	

注1：出血と二次感染症

注2：RCT1件のため評価不能

注3：採択された1件のRCTでは、ショック離脱時間が中央値 [5%タイル～95%タイル] として示され、介入群 49.5 hr [26～144] vs. 対照群 70 hr [12～269] (P = 0.65) で有意差なしと報告されている。

どを改善することが多くの研究で指摘されているが、重症敗血症を対象とした本ガイドラインのスコープからは外れるため、その是非を論ずることは避ける。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

##### D

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠：本CQにおいて、最も重要なアウトカムは死亡率であり、ショックからの離脱や合併症はやや重要度が劣る。死亡率に対するエビデンスはD（非常に弱い）であることから、アウトカム全般のエビデンスもD（非常に弱い）とした。

#### (5) 益のまとめ

本介入による益として、死亡率の低下やショック離脱率の上昇ないしは早期の離脱が考えられる。死亡率に関して、介入群と対照群の間に差を認めなかった。一方、採用された唯一のRCTではショック離脱時間が検討されたが、有意差は示されなかった。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

本介入による害として、合併症（出血、二次感染症）の増加が考えられるが、介入群と対照群の間に差を認めなかった。

#### (7) 害（負担）のまとめ

本介入による負担の増加は考えにくい。

#### (8) 利益と害のバランスについて

益と害が拮抗している、または不確かである。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

ヒドロコルチゾンリン酸エステルNaの薬価は約200円/100mgであり、カテコラミン不応性敗血症性ショックを来す小児の少なさや使用量を考慮すると、医療経済に与える影響は極めて小さいと考えられる。

#### (10) 本介入の実行可能性

間欠投与であれば実行は困難ではない。しかし、持続投与に関しては、本介入が重篤な敗血症性ショック症例に限定されることを考慮すると、小児における静脈路確保の困難さのために他薬剤との混合投与となる可能性がある。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本CQに関して、担当班から「小児敗血症患者に対するステロイド投与は有用か？」という文言で、「小児敗血症性ショック患者において、ステロイド投与をしないことを提案する」という推奨文が提案された。委員19名による審議で、CQの文言を「投与を行うか？」と変更すること、また「ルーチンとしては」と

いう文言を加えることを条件として、全員一致により合意された。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

We suggest timely hydrocortisone therapy in children with fluid-refractory, catecholamine-resistant shock and suspected or proven absolute (classic) adrenal insufficiency (Grade 1A).<sup>1)</sup>

ステロイドの使用は、輸液治療への反応が乏しく、カテコラミン抵抗性のショックで、古典的な絶対的副腎不全が疑われる場合に行うことを提案する。適切な時期にストレス量のヒドロコルチゾン補充を使用する<sup>8)</sup>。

#### おわりに（本領域における将来の展望）

先進国において、小児敗血症に対するステロイドの意義を問うたRCTで検討に値するようなものは皆無といってよい。単にステロイドの要否にとどまらず、ステロイドの種類や用量、投与タイミングなど、将来的に検討すべき項目は非常に多い。年齢層による副腎機能の発達が臨床プラクティスに及ぼす影響についても検討が必要である。また、欧米諸国で問題となることが多い一方で、本邦では極めて稀な髄膜炎菌による敗血症を除いた解析も必要となるであろう。

しかし、肺炎球菌ワクチンやインフルエンザ桿菌type b (Hib) ワクチンの定期接種化により市中感染症による敗血症は減少傾向にあり、本邦を含めた先進国において、そのようなRCTの実現は困難になりつつあるといわざるを得ない。

#### 文 献

- 1) 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;41:580-637.
- 2) Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.
- 3) Zimmerman JJ, Williams MD. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:2-8.
- 4) Shime N, Kawasaki T, Saito O, et al. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 2012;38:1191-7.
- 5) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 侵襲性髄膜炎菌感染症の発生動向 2013年第13週～2014年第52週. *IASR* 2015;36:179-81.
- 6) Menon K, McNally D, Choong K, et al. A systematic review and meta-analysis on the effect of steroids in pediatric shock. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:474-80.
- 7) Valoor HT, Singhi S, Jayashree M. Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: an exploratory study in a third world setting. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:121-125.
- 8) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重

症敗血診療に関する合意意見. 日集中医誌 2014;21:67-88.

**CQ19-11：小児敗血症性ショック治療の目的で血液浄化療法を行うか？**

意見：小児敗血症性ショック治療目的の血液浄化療法に対して、現時点では十分なエビデンスがなく推奨の提示はできない（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

**(1) 背景および本 CQ の重要度**

SSCG2012<sup>1)</sup>では、敗血症性ショック治療目的の血液浄化療法についての記載は、成人、小児ともない。しかし、成人敗血症患者において、敗血症治療目的の血液浄化療法に関する RCT<sup>2)~4)</sup>が欧米で相次いで発表されていることから、小児敗血症性ショック治療目的の血液浄化療法に関する意義は検討に値すると考えられる。

**(2) PICO**

P (患者)：小児敗血症性ショック患者

I (介入)：血液浄化療法を施行する

C (対照)：血液浄化療法を施行しない

O (アウトカム)：死亡率，人工呼吸管理期間，血液浄化療法による有害事象

**(3) エビデンスの要約**

PICO に合致する該当論文は 1 件<sup>5)</sup>のみであった。

**★文献検索式**

SEARCH (((sepsis OR severe sepsis OR septic shock) AND (children OR pediatric OR child OR infant OR newborn) AND (non renal indication OR renal replacement therapy OR hemofiltration OR hemodialysis OR PMX-DHP OR plasma exchange)) NOT (animals OR murine OR rat OR pig)) AND (controlled clinical trial OR meta-analysis OR randomized controlled trial OR systematic reviews) AND English)

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

E

本介入に対する文献検索において、腎代替療法 (renal replacement therapy) および PMX-DHP (direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber) に対するメタアナリシス/RCTは存在しなかったが、plasma filtrationについては Long らの RCT が 1 本該当した<sup>5)</sup>。しかし、この研究はエントリー数が少なく、

早期に中止されている。以上より、現時点では十分なエビデンスがなく、今回、本介入に対する推奨の提示はできないためカテゴリー E となった。

#### (5) 益のまとめ

血液浄化療法を施行し、炎症性サイトカインや炎症性メディエータ除去による免疫調整を行うことによって、患者の状態が改善する可能性があると考えられている。しかし、腎代替療法および PMX-DHP に対するメタアナリシス/RCT は存在せず、plasma filtration についての研究<sup>5)</sup>においては、重症度の調整を行ったうえで死亡率の改善はみられなかった。

#### (6) 害（副作用）のまとめ

血液浄化療法による有害事象には、ブラッドアクセス確保時の出血、血液浄化療法開始時の血圧低下、施行中の電解質異常や低体温、抗凝固剤使用による出血など多数ある。特に、ブラッドアクセス確保時の機械的合併症は、小児患者において高いことが予測される。また、小児の場合、施設の経験が有害事象の発生率に影響する可能性がある。

#### (7) 害（負担）のまとめ

血液浄化療法は医療従事者の仕事量が多大に増加する可能性があり、その影響は大きいと考えられる。

#### (8) 利益と害のバランスについて

今回の文献検索では十分なエビデンスはなく、結論を出すには根拠が不十分であるが、害の重大性は十分に考慮されるべきである。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

モダリティにより異なるものの、少なくとも 1 日あたり 10,000 円以上の材料費および薬剤費コストがかかるため、医療経済に与える影響は無視できない。

#### (10) 本介入の実行可能性

経験豊富な施設にとって実行は不可能ではない。しかし、小児敗血症性ショックにおいては、ブラッドアクセス確保の困難性が増すことや、DIC による頭蓋内出血などの合併症のため、介入の決断は容易ではない。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

本 CQ に関して、担当班から、当初「腎補助以外の目的で血液浄化療法を行うか？」という文言が提案されたが、委員 19 名による審議で「小児敗血症性ショック治療の目的で血液浄化療法を行うか？」への変更がなされた。また、審議により「小児敗血症性ショック治療目的の血液浄化療法に対して、現時点では十分なエビデンスがなく推奨の提示はできない」という意見

草案が提案された。推奨文への指摘では「腎補助以外の目的で血液浄化療法を行わないこと」を提唱する意見が 2 名、「小児敗血症性ショック治療目的の血液浄化療法を行わないこと」を提唱する意見が 1 名存在した。最終的に、委員 19 名全員が「患者の状態に応じて対処は異なる」という推奨に投票を行った。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2012<sup>1)</sup>では、敗血症性ショック治療目的の血液浄化療法についての記載は、成人、小児ともない。

#### 文 献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes AR, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
- 2) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445-52.
- 3) Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015;41:975-84.
- 4) Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study) : a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39:1535-46.
- 5) Long E, Shann F, Pearson G, et al. A randomised controlled trial of plasma filtration in severe paediatric sepsis. *Crit Care Resusc* 2013;15:198-204.

**CQ19-12：小児敗血症に対して免疫グロブリン療法を行うか？**

意見：小児敗血症に対して、標準治療としては免疫グロブリン療法を行わないことを推奨する（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

**委員会投票結果**

すべての(P)に対し(I)を行う(強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない(強い意見)
0%	5.3%	94.7%

※エキスパートコンセンサス；“すべてのPに対してIを行わない”に対して94.7%の得票があった。5.3%の委員より、否定するほどの強い根拠がないのではないか、という意見が呈された。

**(1) 背景および本CQの重要度**

本邦では重症感染症に対する免疫グロブリン療法が健康保険適用となっており、臨床予後の改善効果が不明なまま、広く投与されている。一方、海外では免疫修飾（immunomodulation）を目的とした、より大量の投与が試みられているが、その効果は研究によって一貫性がなく、新生児を除く小児領域での質の高いRCTも不足している。血漿分画製剤である免疫グロブリン製剤は高額であり、その臨床効果を明確にする意義は大きい。

なお、SSCG2012<sup>1)</sup>においては、成人パートに免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin, IVIG）の実施を支持しない旨の記載があり、その解説のなかで新生児を対象としてIVIGの有効性が検証された多施設RCTであるINIS trial<sup>2)</sup>の意義について触れられているが、小児パートではIVIGの項目が存在しない。しかしながら、INIS trialは最大規模の多施設RCTであり、IVIGの有効性が認められなかったことは、成人、小児を問わず無視できないものである。特に、患者の多くが低ガンマグロブリン血症の背景をもつ早産児であり、それでもIVIGが無効であったという事実は重大であろう。

**(2) PICO**

- P（患者）：小児敗血症患者（早産児を除く）
- I（介入）：免疫グロブリン静注（IVIG）あり
- C（対照）：非投与
- O（アウトカム）：死亡率，合併症，入院日数

**(3) エビデンスの要約**

PICOに合致する文献は存在しない。

**(4) アウトカム全般に関するエビデンスの質**

PICOに合致する文献は存在しない。

**(5) 益のまとめ**

新生児のみを対象としたシステマティックレビュー/メタアナリシス<sup>3)</sup>では、polyclonal IVIGによる死亡率の改善が示されなかったこと、また、このシステマティックレビューに採用された最大規模の多施設RCT（n = 3,493）であるINIS trial<sup>2)</sup>でも、やはり介入群と対照群との間に死亡または重度後遺症の発生率の差を認めなかった。

**(6) 害（副作用）のまとめ**

本介入に関して過粘稠度症候群や急性腎不全といった副作用が記載されているが、多施設RCTであるINIS trial<sup>2)</sup>では介入群で有害事象の発生が多かったとは報告されていない（介入群 12/1,759，対照群 10/1,734）。

**(7) 害（負担）のまとめ**

本介入に関して明らかな負担は報告されていない。

**(8) 利益と害のバランスについて**

INIS trial<sup>2)</sup>は対象の多くが早産児であり、対象（P）が異なるために本CQに対する推奨決定の直接的な根拠としては採用しなかったが、敗血症患者への免疫グロブリン療法の実施は利益も害ももたらさなかったという事実は、小児領域にも演繹できると考えられる。

**(9) 本介入に必要な医療コスト**

1gあたり10,000円以上のコストが医療経済に与える影響は無視できない。

**(10) 本介入の実行可能性**

実施可能である。

**(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？**

異なる。

**(12) 推奨決定工程**

本CQについては、当初、担当班より「小児敗血症患者に対する免疫グロブリン療法は有用か？」というCQ設定に対して、「小児敗血症患者、あるいは小児重症感染症患者に対して、免疫グロブリン療法を行わない」という意見を提案した。CQの語尾を修正したうえで、対象患者を「小児敗血症」とし、意見の文末に「推奨する」という表現を加えることで、19名の委員のうち18名が「行わない」という強い意見に合意した。なお、1名の委員より否定するほどの強い根拠がないのではないか、という意見が呈された。

**(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨**

SSCG2012<sup>1)</sup>の成人敗血症に関する推奨では、“We suggest not using intravenous immunoglobulins in adult patients with severe sepsis or septic shock (Grade 2B).”とあり、その解説のなかで“One larger multicenter

RCT (n = 624) in adult patients and one large multinational RCT in infants with neonatal sepsis (n = 3,493)<sup>2)</sup> found no benefit for intravenous immunoglobulin (IVIG). (For more on this trial, see the section, Pediatric Considerations.)”と記載されている。しかし、実際のところ、同ガイドラインの Pediatric Considerations のセクションにはまったく言及されておらず、免疫グロブリンに関する項目も設定されていない。

また、「日本での小児重症敗血症に関する合意意見」<sup>4)</sup>として、「(小児敗血症に対して)免疫グロブリン静注製剤を使用する十分な根拠はない」と記載されている。

#### おわりに(本領域における将来の展望)

重症感染症や敗血症に対する免疫グロブリン療法の是非を問うた RCT は、新生児領域と成人領域にほぼ限定されている。小児を対象とした免疫グロブリン療法の大規模多施設 RCT の実施が強く望まれる。また、本邦の健康保険適用である 50~150 mg/kg という投与量に関しても、将来的に別途検討を要する。いずれの検討においても、免疫グロブリン療法実施前の血清 IgG 値による層別化が重要であり、もし臨床効果を認めた場合、それが補充によるものか、あるいは免疫修飾によるものか、メカニズムを類推する手がかりを与えてくれるであろう。

なお、本邦では 2013 年より免疫グロブリンの皮下注製剤が利用可能で、小児患者においても適用となり得る。皮下注製剤のみを用いた敗血症を対象とした検討はないが、その効果が静注製剤と異なるとは考えにくい。したがって、本 CQ では、静注製剤を用いた過去の研究結果を広く免疫グロブリン製剤すべてに適用し、免疫グロブリン療法に対する推奨として記載した。

#### 文 献

- 1) 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;41:580-637.
- 2) INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. N Engl J Med 2011;365:1201-11.
- 3) Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane database Syst Rev 2013;9:CD001090.
- 4) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. 日集中医誌 2014;21:67-88.

#### CQ19-13: 小児敗血症患者に厳密な血糖管理を行うか?

推奨: 小児敗血症において、厳密な血糖管理を行わないことを推奨する (1B)。

#### 委員会投票結果

実施しないことを推奨する (強い推奨)	実施しないことを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを弱く推奨する (弱い推奨)	実施することを推奨する (強い推奨)
100%	0%	0%	0%

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

成人と同様に小児においても、高血糖と高い死亡率、高血糖と入院日数の長さの関連を示唆する報告がある。

敗血症に特化したものではないが、小児重症患者を対象とした厳密血糖管理の意義を問うた大規模 RCT が相次いで発表されている<sup>1)~4)</sup> ことから、敗血症患者についても厳密な血糖管理の意義は検討に値すると考えられる。

#### (2) PICO

P (患者): 小児敗血症患者

I (介入): 厳密な血糖管理

C (対照): 通常の血糖管理

O (アウトカム): 死亡率, 低血糖発生率, 二次感染症合併率

#### (3) エビデンスの要約 (Table 19-13-1)

本推奨に使用した論文の提示: Srinivasan 2014<sup>5)</sup>

小児敗血症患者、あるいは小児集中治療患者において厳密な血糖管理を実施すると、二次感染症合併率は低下するものの、低血糖発生率は増加し、死亡率の改善は期待できない。小児、特に乳幼児にとって、低血糖の発生は長期にわたる重篤な神経学的後遺症をもたらし得る重大な合併症である。したがって、介入によっておそらく害が益を上回ると判断されるため、コストや実行可能性とは関係なく、実施しないことを強く推奨する。

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

##### B

アウトカム全般のエビデンスの強さの評価を決定した根拠: 本 CQ では、死亡率が最も重要なアウトカムであり、低血糖発生率と二次感染症合併率は重要度がやや劣るアウトカムである。システマティックレビュー/メタアナリシスにおいて、いずれのアウトカムもエビデンスの強さは中 (B) である。よって、アウトカム全般のエビデンスの強さは中 (B) と評価する。

Table 19-13-1 エビデンス総体評価

アウトカム	エビデンス総体 研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出 版バイアス など)	リスク人数(アウトカム率)						効果指標 (種類)	効果指標 統合値	信頼区間	エビデ ンスの強さ	重要性	コメント	
							上昇要因 (観察研究)	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子							(%)
死亡率	RCT/4	-1	0	-1	-1	0		1646	73	4.4	1579	50	3.2	OR	0.792	0.547- 1.146	中(B)	9	注1
低血糖発 生率	RCT/4	-1	0	-1	-1	0		1653	32	1.9	1582	167	10.6	OR	6.14	2.735- 13.784	中(B)	8	注2
二次感染 症合併率	RCT/4	-1	-2	-1	-1	0		1653	227	13.7	1582	168	10.6	OR	0.783	0.591- 0.985	非常に弱 (D)	7	注3

※Srinivasan 2014 では採用された4件の研究における各群の実数およびイベント発生数の記載がないため、各論文より実数を収集した。4件とも敗血症以外のICU患者を含んでおり、敗血症に限定したサブグループ解析は示されていない。また、すべての研究でClinician blindingはなく、4本中2本ではITT解析が行われていない。なお、Srinivasan 2014の本文中には“Funnel plotでバイアスを認めず”との記載がある。

注1：Jeschke 2010<sup>2)</sup>では30日死亡数が不明である。

注2：Macrae 2014<sup>4)</sup>のみ、低血糖の定義が異なる。

注3：二次感染症の定義が文献により異なる。

(5) 益のまとめ

死亡率の低下が本介入により期待される益であるが、オッズ比0.79 [95%CI 0.55~1.15]と介入群と対照群との間に有意差を認めなかった。なお、採用した1件のシステマティックレビュー/メタアナリシスにて引用された4件のRCTでは、3件が30日死亡率を採用<sup>1), 3), 4)</sup>、1件では死亡率評価時点の記載がなかった<sup>2)</sup>。

一方、二次感染症合併率の低下も、重要度は劣るが益と考えられる。この点については、オッズ比0.76 [95%CI 0.59~0.99]と介入群において有意な低下を認めた。

(6) 害(副作用)のまとめ

低血糖発生率の上昇が本介入による害であるが、オッズ比6.14 [95%CI 2.74~13.78]と介入群において有意に高いことが示された。小児、特に乳幼児にとって、重篤な低血糖は神経学的発達に長期的な影響を残すことが懸念される重大な合併症である。なお、採用した1件のシステマティックレビュー/メタアナリシスにて引用された4件のRCTでは、低血糖を3件では40 mg/dL未満<sup>1)~3)</sup>、1件では36 mg/dL未満<sup>4)</sup>と定義していた。

(7) 害(負担)のまとめ

集中治療患者におけるインスリン投与は経静脈投与が一般的であり、介入群における考慮すべき負担はほぼないと考える。

(8) 利益と害のバランスについて

おそらく害が益を上回る。

(9) 本介入に必要な医療コスト

速効性インスリンの薬価は約350円/100単位である。小児の患者数の少なさや一人あたり使用量の少なさも加味すると、本介入により増加する医療コストが医療経済に与える影響は極めて小さいと考えられる。

(10) 本介入の実行可能性

低血糖の発生を回避するためには頻繁な血糖測定を要するが、簡易血糖測定器の精度の低さのために、小児医療領域特有の問題として、血糖測定およびインスリン投与速度変更指示は、すべて医師の業務増加となる可能性が高い。人的資源が潤沢であることが、本介入導入の前提であろう。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか?

異なる。

(12) 推奨決定工程

本CQは、当初「小児敗血症患者の目標血糖値はどのようにするか?」というものであり、それに対して担当班から「小児敗血症患者、あるいは小児集中治療患者において、厳密な血糖管理を行わないことを強く推奨する」という推奨文が提案された。委員会の投票では、成人領域の同じCQと対応させた形で「小児敗血症患者の血糖管理はどのように行うか?」という表現に変更が加えられたうえで、委員19名全員の同意により「小児敗血症において、血糖値は215 mg/dL以下を目標とし、正常血糖値を目標とした強化インスリン療法を行わないことを推奨する」という推奨文が決議された。

しかし、担当班内での再協議によりSrinivasan 2014<sup>5)</sup>のシステマティックレビュー/メタアナリシスで採用された4本のRCT<sup>1)~4)</sup>が精査され、厳密な血糖管理群での具体的な目標血糖値が研究間で一貫していないこと、また「強化インスリン療法」という用語は血糖管理の方法論にすぎないことを考慮し、CQを「小児敗血症患者に厳密な血糖管理を行うか?」に戻したうえで、推奨文を「小児敗血症において、厳密な血糖管理を行わないことを推奨する」とすることで決着が図られた。

なお、インスリン導入を検討する血糖値に関しては、システマティックレビュー/メタアナリシスで採用された4件のRCTの対照群における管理方針を検討したところ、2件のRCTでは214~216 mg/dLを2度連続して超えたらインスリンを開始し、180 mg/dLを下回ったら終了<sup>1), 4)</sup>、1件のRCTでは140~180 mg/dLの維持を目標にインスリン調整<sup>2)</sup>、1件のRCTでは具体的な管理目標値を設定しておらず<sup>3)</sup>、具体的な推奨は不可能であることが担当班にて確認された。

### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

We suggest controlling hyperglycemia using a similar target as in adults ( $\leq 180$  mg/dL). Glucose infusion should accompany insulin therapy in newborns and children (Grade 2C).<sup>6)</sup>

成人同様の目標血糖値 ( $\leq 180$  mg/dL) で血糖管理を行う。新生児や小児のインスリン治療時は、同時に糖質投与を行う<sup>7)</sup>。

### おわりに (本領域における将来の展望)

本CQとその推奨決定にあたって採用されたシステマティックレビュー/メタアナリシス、およびその中で採用された4件のRCTのいずれも小児重症患者全般を対象としており、小児敗血症患者だけを対象とはしていない。また、対照群、介入群のそれぞれの方法も研究間で異なっている。したがって、今後は小児敗血症患者を対象を絞って目標血糖値を層別化した前向き比較研究が実施されることで、厳密な血糖管理の是非だけではなく、臨床現場での管理目標が明確になることが期待される。

### 文 献

- 1) Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009;373:547-56.
- 2) Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:351-9.
- 3) Agus MS, Steil GM, Wypij D, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med* 2012;367:1208-19.
- 4) Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med* 2014;370:107-18.
- 5) Srinivasan V, Agus MSD. Tight glucose control in critically ill children--a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* 2014;15:75-83.
- 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;41:580-637.
- 7) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. *日本集中治療医学会雑誌* 2014;21:67-88.

### CQ19-14: 小児敗血症性ショックの管理にACCM-PALS アルゴリズムは有用か?

意見: 小児敗血症治療においては、ACCM-PALS 初期治療アルゴリズムを、患者の状態や現場の必要性に応じて用い得る (エキスパートコンセンサス/エビデンスなし)。

### 委員会投票結果

すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

### (1) 背景および本CQの重要度

小児敗血症性ショックの治療に際して、系統立ったアプローチにより遅滞なく蘇生を施し、可能な限り速やかにショック状態から患者を回復させることが望ましい。そのため、小児敗血症性ショックに対するACCM-PALS アルゴリズムの普及が世界的に進められ、本邦ではその翻訳版が普及してきた<sup>1), 2)</sup>。

普及と同時に、アルゴリズムおよび翻訳版の信頼性や妥当性を十分に検討し、現存のアルゴリズムが本当に有効かどうかを判断することは、重要な問題と考えられる。

### (2) PICO

P (患者): 小児敗血症性ショック患者

I (介入): ACCM-PALS アルゴリズムを利用した管理

C (対照): アルゴリズム以外の管理

O (アウトカム): 死亡率, 入院日数

### (3) エビデンスの要約

PICO に合致する RCT は存在しない。

### ★文献検索式

“sepsis” OR “shock, septic” AND “American College of Critical Care Medicine guidelines” Filters activated: meta-analysis or systematic review or practice guideline or RCT, Human, 5years, Child: birth-18 years

### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICO に合致する RCT は存在しない。

### (5) 益のまとめ

アルゴリズムに従うことで、小児敗血症の各種治療を漏れなく適切なステップで施すことができる。

### (6) 害 (副作用) のまとめ

アルゴリズムに固執することで、過剰な治療が行われたり、一方で、アルゴリズム範囲外の治療が遅延もしくは行われない可能性がある。

(7) 害（負担）のまとめ

アルゴリズムに沿った治療が行われているかどうかを確認するための作業が治療と同時並行で必要となるが、その負担は軽微と考えられる。

(8) 利益と害のバランスについて

PICOに合致するRCTは存在せず不明である。

患者の状態に応じて適応は異なると考えられる。

(9) 本介入に必要な医療コスト

アルゴリズム自体はフリーアクセスが可能なので、医療コストは発生しない。アルゴリズムの実施に伴い、薬剤や医療機器の使用には医療コストが発生するが、患者の状態に応じてコストは大幅に異なる。

(10) 本介入の実行可能性

アルゴリズムに含まれる薬剤や医療機器は多くのICUで入手可能であり、実行可能と考えられる。

(11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

(12) 推奨決定工程

SSCG2012および小児重症敗血症診療に関する合意意見の双方において、敗血症性ショックはACCM-PALSアルゴリズムで管理することが推奨されている<sup>1), 2)</sup>。

これまで、ACCM-PALSアルゴリズム自体の妥当性・有用性を評価したシステマティックレビューおよびRCTは存在せず、複数の観察研究が存在するのみである<sup>3)~5)</sup>。ただし、これらの観察研究は、研究デザインの質が低く、転帰指標が異なり、Heterogeneityが強い可能性のある観察研究をまとめる（メタアナリシスを行う）ことは困難であると判断し、エビデンスの統合は行わなかった。

一方、ACCM-PALS初期治療アルゴリズムは、小児を日常的に診療しない集中治療医や、重症患者を診ない小児科医にとって役に立つものであり、ガイドラインは実臨床で使われることに意義があるとの本ガイドライン作成委員会における合意意見のもとに、ACCM-PALSアルゴリズム（日本語版）を掲載することにした。

つまり、現時点では十分なエビデンスがなく推奨の提示はできないものの、本ガイドライン作成委員会のエキスパートコンセンサスとして、「小児敗血症治療においてはACCM-PALS初期治療アルゴリズムを現場の必要性に応じて用い得る」とする。

ただし、アルゴリズム自体の有用性・妥当性については、今後検証の必要性を有している。

(13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

・SSCG2012<sup>1)</sup>

Follow American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support (ACCM-PALS) guidelines for the management of septic shock (grade 1C : Strong recommendation, but low quality of evidence).

・小児重症敗血症診療に関する合意意見<sup>2)</sup>

敗血症性ショックは、American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support (ACCM-PALS) アルゴリズムに沿って管理をする。

文 献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes AR, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Crit Care Med 2013;41:580-637.
- 2) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. 日集中医誌 2014;21:67-88.
- 3) Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. Pediatrics 2003;112:793-9.
- 4) Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, et al. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. Pediatrics 2009;124:500-8.
- 5) Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, et al. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. Pediatrics 2012;130:e273-80.

## 小児敗血症アルゴリズム 2016

小児敗血症の初期診療に関して、ACCM-PALSによる治療介入アルゴリズム<sup>1)</sup>に従い治療した場合、患者生命予後が改善したとの複数の観察研究があった<sup>2)~6)</sup>。このアルゴリズムは、バイタルサインを中心に臨床症状から敗血症性ショックの存在を迅速に認識し、急速輸液を開始することから始まる。急速輸液としては、等張晶質液 20 mL/kg を 5~10 分かけて急速投与し、必要なら繰り返すことが勧められている。

1つのRCTでは、迅速かつ十分な急速輸液（平均初期輸液量 28 mL/kg/6時間）と、輸血、強心薬の投与により、敗血症性ショックの死亡率が減少した<sup>5)</sup>。このほかにも複数の観察研究において、初期急速輸液（およびこれを主体としたアルゴリズム遵守）が生命予後改善や在院日数短縮に寄与している<sup>6)~12)</sup>。20 mL/kg の輸液を 5~10 分かけてという明確な具体的数値を提示し、介入に伴う循環/酸素代謝指標の改善を再評価しながら早期の安定化を目指すことは理にかなっている。

2011年、敗血症性ショック患者が含まれる循環不全を合併した重症熱性疾患に対して、初期の輸液蘇生の効果を検討した多施設非盲検RCT [fluid expansion as supportive therapy (FEAST) トライアル] が報告された<sup>13)</sup>。①生理食塩水時間 20 mL/kg（のちに 40 mL/kg にプロトコル変更）、②5%アルブミン時間 20 mL/kg（のちに 40 mL/kg にプロトコル変更）、③急速静注なし、の3群が比較され、48時間後および4週間後の死亡率は、輸液の組成にかかわらず急速輸液群でコントロール群よりも高かった。この研究は、医療資源の限られたアフリカで行われ、全体の57%がマラリアに罹患しており、32%が重症貧血(Hgb < 5 g/dL)で、ICUで治療されていないなど、本邦の敗血症性ショック患者に外挿が困難な背景があることに注意する必要がある。過剰すぎる輸液への1つの警鐘として捉え得るが、精緻な評価の繰り返しを行いながら急速輸液を行うことの否定ではないと評価する。

輸液の種類に関して、等張晶質液はすぐに利用でき、安価であり、アナフィラキシーの懸念がないなどの利点を有する。 Dengueショックを対象とした合成膠質液と晶質液の比較研究でも、生命予後に差はなく、晶質液で副作用が少なかった<sup>8)</sup>。

輸液に反応の乏しいショックを輸液不応性ショックとし、アドレナリンあるいはノルアドレナリンなどの循環作動薬投与を考慮する。循環作動薬投与にもかかわらず反応の乏しいショックをカテコラミン不応性ショックとし、循環作動薬の追加または変更・増量な

どを考慮する。輸液と循環作動薬に不応性の致死的ショックでは、体外式心肺補助も選択肢となる。いずれの評価も、バイタルサインに加えて、心臓超音波検査、末梢循環指標を組み合わせて総合的に行う。これら治療介入の選択根拠は、RCTにより評価されていないが、十分に受け入れられる行為と評価する。

なお、継続的血行動態把握（心収縮力、心腔・血管内容量など）の非侵襲的手法として心臓超音波装置が利用できる<sup>14)~16)</sup>。敗血症性ショック時の評価に超音波装置を用いることで、適切な輸液あるいは循環作動薬選択につながるなどの観察研究がある<sup>17)</sup>。とりわけ超音波装置が広く普及している本邦では、その積極的使用が考慮されてよい。

なお、序文に記載したとおり、ここに提示した小児敗血症アルゴリズム 2016 は、ガイドライン作成グループによる提案であり、その妥当性については今後検証される必要がある。また、内容の細部について、各現場の現状に応じた改変を加えることなどを妨げるものではない。

## 文 献

- 1) Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009;37:666-88.
- 2) Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003;112:793-9.
- 3) Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, et al. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics* 2009;124:500-8.
- 4) de Oliveira CF, Nogueira de SáFR, de Oliveira DS, et al. Time- and-fluid sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:810-5.
- 5) de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008;34:1065-75.
- 6) Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011;127:e758-66.
- 7) Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001;32:204-13.
- 8) Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:877-89.
- 9) Dung NM, Day NP, Tam DT, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999;29:787-94.
- 10) Booy R, Habibi P, Nadel S, et al. Meningococcal Research Group: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease

associated with improved healthcare delivery. Arch Dis Child 2001;85:386-90.

11) Maat M, Buysse CM, Emonts M, et al. Improved survival of children with sepsis and purpura: Effects of age, gender, and era. Crit Care 2007;11:R112.

12) Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, et al. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. Pediatrics 2012;130:e273-80.

13) Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. N Engl J Med 2011;30: 2483-95.

14) Spurney CF, Sable CA, Berger JT, et al. Use of a hand-carried ultrasound device by critical care physicians for the diagnosis of pericardial effusions, decreased cardiac function, and left

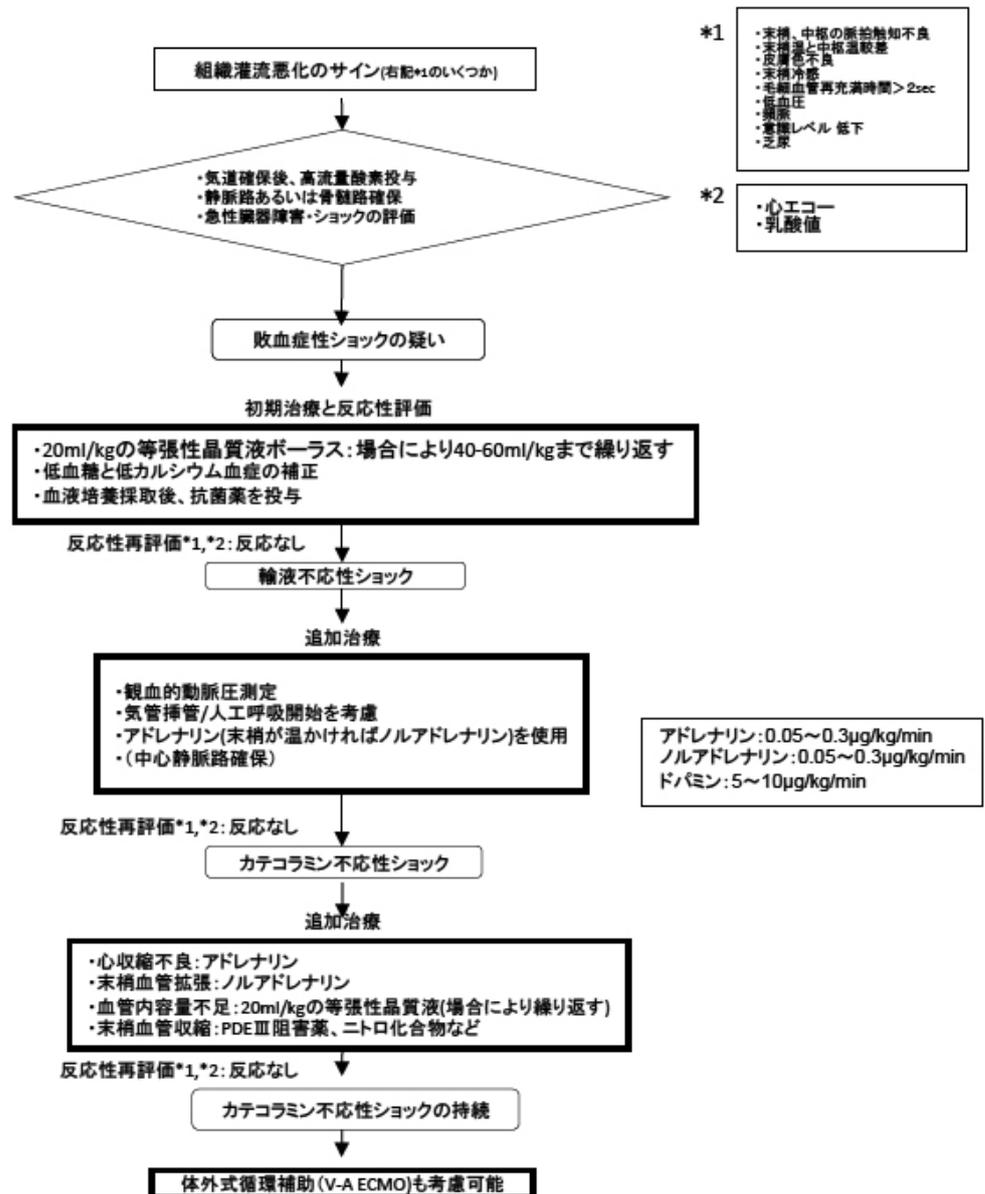
ventricular enlargement in pediatric patients. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:313-9.

15) Pershad J, Myers S, Plouman C, et al. Bedside limited echocardiography by the emergency physician is accurate during evaluation of the critically ill patient. Pediatrics 2004;114:e667-71.

16) Chen L, Kim Y, Santucci K. Use of ultrasound measurement of the inferior vena cava diameter as an objective tool in the assessment of children with clinical dehydration. Acad Emerg Med 2007;14:841-5.

17) Ranjit S, Aram G, Kissoon N, et al. Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: a pilot observational study. Pediatr Crit Care Med 2014;15:e17-26.

## 小児敗血症性ショック初期治療アルゴリズム 2016



### CQ19-15：小児敗血症性ショック時における輸液及び循環作動薬の一時的投与経路として骨髄路を使用するか？

意見：小児敗血症性ショックに対して、骨髄路を輸液および循環作動薬の一時的投与経路として、患者の状態や現場の必要に応じて用いる（エキスパートコンセンサス/エビデンスなし）。

#### 委員会投票結果

すべての(P)に対し(I)を行う (強い意見)	患者の状態に応じて対処は異なる	すべての(P)に対し(I)を行わない (強い意見)
0%	100%	0%

#### (1) 背景および本 CQ の重要度

小児心肺蘇生処置において、輸液および循環作動薬の一時的投与経路として骨髄路の使用は、十分に認知されている。一方で、速やかな輸液投与や循環作動薬の投与を必要とする小児敗血症性ショックにおいても、骨髄路の使用は蘇生治療の開始を早め、患者転帰にも影響を及ぼす可能性があるため、その有用性を検討することは重要な問題と考えられる。

#### (2) PICO

P (患者)：小児敗血症性ショック患者

I (介入)：骨髄路の使用

C (対照)：それ以外の介入

O (アウトカム)：確保までの時間，成功率

#### (3) エビデンスの要約

PICO に合致する RCT は存在しない。

#### ★文献検索式

“sepsis” OR “shock, septic” AND “infusions, intraosseous” Filters activated: meta-analysis or systematic review or practice guideline or RCT or clinical trial, Human, 5years, Child: birth-18 years

#### (4) アウトカム全般に関するエビデンスの質

PICO に合致する RCT は存在しない。

#### (5) 益のまとめ

ショックなどで蘇生治療を要する患者では、末梢血管が虚脱しており、静脈路確保困難が頻繁に生じると同時に、静脈路なしでは輸液や薬剤投与などの蘇生治療が開始できないという困難にも直面する。そのような状況では、骨髄針の使用が速やかな輸液および薬剤の投与経路をもたらす、患者に益する可能性が高いと考えられる。

#### (6) 害 (副作用) のまとめ

骨髄針の使用の際には、合併症として位置異常，出

血，骨髄炎，コンパートメント症候群，脂肪塞栓，脛骨骨折などが生じる可能性があることを十分留意する必要がある。

#### (7) 害 (負担) のまとめ

蘇生時に末梢静脈路確保が困難な際に、中心静脈穿刺を行うことと比べると、骨髄針の使用が負担を増すとは考えにくい。

#### (8) 利益と害のバランスについて

PICO に合致する RCT は存在せず不明である。

患者の状態によってそのバランスは異なると考えられる。

#### (9) 本介入に必要な医療コスト

通常の骨髄穿刺針ではなく、蘇生用の機械式小型半自動骨髄針は 1 本あたり 15,000 円と高価である。

#### (10) 本介入の実行可能性

本介入に使用する機械式小型半自動骨髄針は、ICU および救命救急センターで利用可能であると考えられる。

#### (11) 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### (12) 推奨決定工程

SSCG2012 および小児重症敗血症診療に関する合意意見の双方において、骨髄路は末梢静脈路とともに初期輸液および循環作動薬投与経路として推奨されている<sup>1), 2)</sup>。

本ガイドライン作成委員会の調査の結果、現時点では小児敗血症診療に関する骨髄路の有用性を検討した RCT は存在しない。ただ、小児重症脱水に対して、骨髄路の使用が末梢静脈路と同様に有用であるという RCT が存在する<sup>3)</sup>。この RCT では、すべての骨髄針が 5 分以内に確立されたのに対して (100%)、静脈路の確保は 67% の成功に終わった。また、成功した静脈路の確立には、骨髄針に比べて非常に長い時間を要した (静脈路：129 ± 13 秒，95%CI 103～156 秒 vs. 骨髄路：67 ± 7 秒，95%CI 55～80 秒)。

現時点では十分なエビデンスがなく推奨の提示はできないが、小児重症脱水における骨髄路使用のエビデンスに加えて、小児では成人と比べて末梢静脈や中心静脈の確保が容易でないという明白な事実のもと、小児敗血症治療においては末梢静脈路とともに骨髄路を初期輸液，循環作動薬投与経路として使用できると、エキスパートオピニオンとして記載する。

#### (13) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨・SSCG2012<sup>1)</sup>

For improved circulation, peripheral intravenous access

or intraosseus access can be used for fluid resuscitation and inotrope infusion when a central line is not available (Grade 2C : weak recommendation, also low quality of evidence).

・小児重症敗血症診療に関する合意意見<sup>2)</sup>

成人に比べ小児では中心静脈路の確保は容易ではないため、末梢静脈路や骨髓路を初期輸液路として使用できる。

文 献

- 1) 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;41:580-637.
- 2) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会. 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. 日集中医誌 2014;21:67-88.
- 3) Banerjee S, Singhi SC, Singh S, et al. The intraosseous route is a suitable alternative to intravenous route for fluid resuscitation in severely dehydrated children. Indian Pediatr 1994;31:1511-20.





氏名	所属	経済的CO報告内容 ※1										学術的CO報告内容 ※2			ガイドライン作成の役割 ※3		
		役員・顧問 100万円以上	利益100万円以上/ 全株の5%以上	特許権使用料など 100万円以上	講演料など 50万円以上	原稿料など 50万円以上	研究費 100万円以上	研究奨励金 (奨励賞)100万円以上	寄附講座 所属	その他報酬 5万円以上	学術団体の理 事・監事以上の 役員	GLなど (表2参照)	役割	GL担当領域 (◎担当、 ○参加)	カギワード領域	SR担当領域	
井田 好樹	札幌医科大学医学部 薬中治療学				特(他社製フ アム、大正製 薬、オプテ ム、山、学研)												
松嶋 麻子	名古屋大学大学院 医学部 分子細胞発生学 研究室 シミュレーション センター (リンク)																
松田 直之	名古屋大学大学院 医学部 薬学				特(他社製フ アム、大正製 薬、オプテ ム、山、学研)												

担当理事

氏名	所属	経済的CO報告内容 ※1										学術的CO報告内容 ※2			ガイドライン作成の役割 ※3		
		役員・顧問 100万円以上	利益100万円以上/ 全株の5%以上	特許権使用料など 100万円以上	講演料など 50万円以上	原稿料など 50万円以上	研究費 100万円以上	研究奨励金 (奨励賞)100万円以上	寄附講座 所属	その他報酬 5万円以上	学術団体の理 事・監事以上の 役員	GLなど (表2参照)	役割	GL担当領域 (◎担当、 ○参加)	カギワード領域	SR担当領域	
織田 成人	千葉大学大学院 理学部 応用化学系中治療学				特(MSD) 特(MSD) 特(MSD)												
田中 智	埼玉大学大学院 理学部 応用化学系中治療学																

ワーキンググループメンバー

氏名	所属	経済的CO報告内容 ※1										学術的CO報告内容 ※2			ガイドライン作成の役割 ※3		
		役員・顧問 100万円以上	利益100万円以上/ 全株の5%以上	特許権使用料など 100万円以上	講演料など 50万円以上	原稿料など 50万円以上	研究費 100万円以上	研究奨励金 (奨励賞)100万円以上	寄附講座 所属	その他報酬 5万円以上	学術団体の理 事・監事以上の 役員	GLなど (表2参照)	役割	GL担当領域 (◎担当、 ○参加)	カギワード領域	SR担当領域	
青山 由田	トロン小児病院腫瘍科																
小豆田 文夫	日本大学医学部腫瘍科 呼吸器科救急センター																
伊手 龍太郎	国立がん研究センター 第一中核治療科																
大嶋 清正	札幌医科大学大学院 理学部中治療学																
大沼 智	UNC Gillings School of Global Public Health																





表1. 経済的CO開示基準

項目	金額など
役員・顧問	100万円以上
株	利益100万円以上/全株式の5%以上
特許権使用料など	100万円以上
講演料など	50万円以上
原簿料など	100万円以上
研究費	100万円以上
奨学金寄付金(奨励寄付金)	100万円以上
寄付講座	所属
その他報酬	5万円以上

表2. 各種ガイドライン略名表

ガイドラインなど正式名	ガイドライン略名	役職(役職略名)
急性腎障害 (AKI) 診療ガイドライン2016	AKI診療GL2016	ガイドライン特設委員会(総経) ガイドライン作成担当委員(作成) SR担当委員 (SR) 事務局長
ARDS診療ガイドライン2016	ARDS診療GL2016	日本呼吸器学会 ARDS診療ガイドライン作業委員会 (JRS/作成委員会) 日本呼吸器療法学会/日本集中治療医学会 ARDS診療ガイドライン作成委員会 (USRCM/JSCM/作成委員会) انسナマテウィックレビュウ作成委員 (SR/作成委員) ハネム会会議パネリスト (パネル)
日本脳卒中患者の栄養療法ガイドライン (総論)	重症患者の栄養GL (総論)	委員長, 委員, 担当理事
日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン	J-PAD	委員長, 委員
集中治療における早期リハビリテーション-根拠に基づくエクスパートコンセンサス~	リハビリREC	委員長, 委員, 担当理事, ワーキンググループ (WG)
「プロトコール」の小児集中治療領域における使用の必要性, 及び, 適切な使用のための研究総括研究報告書	プロトコール適正利用	委員長, 委員
Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016	SSCG2016	Panelist
日本創傷治療学会コンセンサスドキュメント	創傷治療CD	作成ワーキンググループ (作成WG)
外傷初期診療ガイドライン	外傷初期診療GL	委員
科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエクスパートコンセンサス	DIC治療EC	委員
日本外科学会 消化器外科SSI予防のための術前管理ガイドライン	SSI予防のための術前管理GL	委員
JRC養生ガイドライン2015	JRC養生GL	委員, ワーキンググループ (WG)
日本救急医学会 急性重症診療ガイドライン2015	急性重症診療GL2015	作成委員
成人症例のための高頻度非同期換気療法 (HFQV) プロトコール	HFQVプロトコール	委員長, 委員
NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) ガイドライン 改訂第2版	NPPVGL改訂第2版	委員
深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014	深在性真菌症GL	委員
ICU感染防止ガイドライン 改訂第2版	ICU感染防止GL	委員
日本静脈経腸栄養学会ガイドライン	静脈経腸栄養学会GL改訂委員会	委員長
静脈輸液療法の実践基準作成 コンセンサス	静脈輸液療法C	ワーキンググループ委員 (WG)
成人肺炎診療ガイドライン2016	肺炎診療GL2016	委員
大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン	大量出血に対する血液製剤使用GL	分担研究者