

## CQ19. 小児

### 序文

#### 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>。Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG) 2012 年版には、小児に関連した推奨が Pediatric Consideration 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 年に日本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、日本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)を勘案した上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 を作成するに当たっては、当初より小児に関する項目を独立した章として取りあげることが決定された。この章で取りあげたクリニカルクエスチョン(CQ)は、上述の SSCG2012<sup>4)</sup>および日本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 は全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: ACGM-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。意義と診断の中で、SIRS 項目の評価に関連した 2CQ は最終的には取りあげなかったため、15 の CQ について検討した。

小児敗血症の定義は、担当グループ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従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 基準<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」を重症敗血症とするが(=“旧”重症敗血症), 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に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
- ③ ARDS 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の方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全ての内容が今回の CQ に取りあ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解析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、日本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、中には生後 28 日未満の“新生児”も含まれる。新生児でも早産児・未熟児、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、論文毎あるいは国や地域毎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上、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/機能的予後も重要である<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、成人との整合性をはかるよう配慮した。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 2014<sup>6)</sup>の記載にも見られるとおり、成人の根拠や推奨の整理をふまえた上で、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. Researching severe sepsis and organ dysfunction in children: a global perspective (RESOLVE) study group. 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) 志馬伸朗, 羽鳥文麿, 氏家良人, 他. 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.

## CQ 19-1: 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 CQ17-2~4 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)。

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、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>を表 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は表 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もちいることを提案する。

一方、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>の組み入れ基準をふまえ、小児敗血症の定義は今後国際的に改定が行われていくだろうと予測される。

表 1. 小児 SIRS 診断基準(Goldstein ら<sup>3)</sup>)

	頻脈	徐脈	呼吸回数	白血球数 ×1000	収縮期血圧
0 日-1 週	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
1 週-1 月	> 180	< 100	> 40	> 19.5 or < 5	< 75
1 月-1 歳	> 180	< 90	> 34	> 17.5 or < 5	< 100
2-5 歳	> 140	-	> 22	> 15.5 or < 6	< 94
6-12 歳	> 130	-	> 18	> 13.5 or < 4.5	< 105
13-17 歳	> 110	-	> 14	> 11 or < 4.5	< 117

ただし、収縮期血圧については文献 6 も合わせて参照。

表 2. 重症敗血症診断のための臓器機能障害の基準(Goldstein ら<sup>3)</sup>)

---

## 心血管系

1 時間で 40ml/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> > 65Torr か 基準値から 20Torr 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 4mg/dL 以上
  - ・ ALT が年齢の正常上限より 2 倍
- 

## 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.
- 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.

## CQ 19-2: 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)。

### 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 回/分、13～18 歳では 14 回/分と、成人の SIRS 基準の 20 回/分よりも低く、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 回/分以上としているものが多い。これらを鑑みて、Fleming 研究[5]をもとに Nakagawa & Shime 基準<sup>1)</sup>が作成された(表 3)。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。

表 3. 呼吸数異常の閾値 (Nakagawa & Shime<sup>1)</sup>)

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。

0 日-1 週	60
1 週-1 月	60
1 月-1 歳	50
2-5 歳	30
6-12 歳	24
13-18 歳	20

### 文献

- 1) Nakagawa S, Shime N. Respiratory rate criteria for pediatric systemic 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.
- 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.



### CQ 19-3: 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)。

解説：

Goldstein 定義での重症敗血症の診断基準は表 1 に示すとおりである<sup>2)</sup>。しかし、表 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、表 1 のそれよりも、SPROUT 研究<sup>1)</sup>の組み入れ基準や Topjan ら<sup>3)</sup>、Gemmeli 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(表 4)。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 の両項目がそろふ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とらえているのに対し<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表 4 のものを使用することを許容する。

表 4. 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 ヶ月	65
1 ヶ月～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)

## 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.
- 3) Topjan AR, 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, Mami C, et al. Longitudinal study of blood pressure during the 1st year of life. *Eur J Pediatr* 1990;149:318–20.
- 5) Zubrow AB1, 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.

#### CQ 19-4: 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)。

解説：

腎機能障害を診断する上で、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 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>に準じた数値を乗することが考えられる(表 5)。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 (表 6, 1)<sup>2)</sup>スコアと、わが国で提唱されている年齢別基準値(表 6, 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上、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。

表 5. 小児用 SOFA 腎スコア基準

年齢毎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 to 1.6 x Cr <sub>0</sub>	1.7 to 2.8 x Cr <sub>0</sub>	2.8 to 4.1 x Cr <sub>0</sub>	≥4.2 x Cr <sub>0</sub>

表 6. 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 to < 1 mo	0.8 mg/dl
1 to 11 mo	0.3 mg/dl
1 to 2 yr	0.4 mg/dl
2 to 5 yr	0.6 mg/dl
5 to 12 yr	0.7 mg/dl
≥ 12 yr	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

## 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.

## CQ 19-5: 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）で充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

全ての(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	全ての(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

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): ①培養陽性率(感度), ②抗菌薬投与期間・量, ③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毎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)の小児で充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ため<sup>1)</sup>、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、小児用血液培養ボトルを常備施設においては、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はどうか？

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

通常の集中治療室であれば、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？

異なるない。

## 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様に推奨している。

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. 感染症学会雑誌 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): Saunders; 2009. p1342
- 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

## CQ 19-6: 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

全ての(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	全ての(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

小児の敗血症性ショックにおいても、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では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であり、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血管作動薬の一つになっているが、それを証明する 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言えず、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など、研究のデザインに問題があり、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、心拍出量が多く、末梢血管が拡張している症例は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、他の血管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言えず、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一つしかないのでエビデンスの質を「弱(C)」とした。

バゾプレシンとプラセボと比較した Choong らの研究<sup>4)</sup>は RCT ではあるが、対象が 69 名と少なく、その上、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。バゾ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一つしかないので、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;  $p = 0.028$ )。

バゾプレシンとプラセボと比較した Choong らの研究<sup>4)</sup>では、バゾ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 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、バゾ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 の罹患率を増加した(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。

バゾプレシンとプラセボと比較した Choong らの研究<sup>4)</sup>では、バゾ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はどうか？

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。

バゾ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。バゾ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：アドレナリン(ボスミン 1mg 92 円)、ノルアドレナリン(ノルアドレナリン 1mg 92 円)、ミルリノン(ミルリーラ 10mg 4824 円)、ドブタミン(ドブトレックス 100mg 1133 円)、ドパミン(イノバン 100mg 796 円)、バゾプレシン(ピトレシン 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

多くの集中治療室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 名中 19 名が「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。

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、バゾ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>があげられる。

### 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, Bouso 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, et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998;102:e19.

7) Brierley J, Peters ML. 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 IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock: a prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996;109:1302–12.

## CQ 19-7: 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 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

全ての(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	全ての(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 capillary refill time (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, 1ml/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 3.3~6.0L/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では容易ではない。CRT は, 敗血症 57%を含む PICU 入室児の 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, meta-analysis において, 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充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): capillary refill time 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 は存在せず

★ 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 は存在せず

#### 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  $ScvO_2$  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、過剰な治療へと繋がる可能性もある。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、誤った解釈へ繋がる可能性がある<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はどうか？

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、capillary refill time (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。全ての(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 名中 19 名の同意により、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ひとつとして、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 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) 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;80:163-66.
- 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 Consensus statement for the management of pediatric severe sepsis. 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

全ての(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	全ての(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 の中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, Sepsis3<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<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 は存在せず.

### 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

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 (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

カテーテルは十分な清潔操作で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はどうか?

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, 血液ガス分析等, 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, 集中治療室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 名中 19 名の同意により, 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>2)</sup>”において, 小児敗血症患者の初期蘇生の目標のひとつとして, 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 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) 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;37:666–68.

- 4) 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.
- 5) Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; lactate study group: 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;51:565–67.
- 9) Scott HF, Brou L, Deakynne 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;38:1191–97.
- 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 Consensus statement for the management of pediatric severe sepsis. *日集中医誌* 2014;21:67–88.

## CQ 19-9: 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た循環が安定した状態では Hgb > 7g/dL を目標に出来る(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

全ての(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	全ての(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 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 7.0g/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 は存在せず

### ★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

#### 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 は存在せず

#### 5. 益のまとめ

ショック, 低酸素血症より離脱した循環が安定した状態では Hgb > 7g/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出来る可能性がある。

#### 6. 害(副作用)のまとめ

Hgb 7g/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 値で維持している時に, 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はどうか？

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

多くの集中治療室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た循環が安定した状態では Hgb>7g/dL を目標に出来る。」という意見草案が提案された。委員 19 名中 19 名が「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。意見草案への意見では、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>7g/dL」に対する反対意見は無かった。

## 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>があげられる。

### 文献

- 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

## CQ 19-10: 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、日本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、日本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 Dengue 熱ショックを対象としたものに偏っており、最近の systematic review<sup>6)</sup>も採用された研究のうち多数が Dengue 熱ショックで占められているため、やはり日本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、Dengue 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): ステロイドなし

O(アウトカム): ①死亡率, ②ショックからの離脱率, ③合併症

### 3. エビデンスの要約

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 RCT1 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日本において、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外れるため、その是非を論ずることは避ける。

### ★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/1	-2注2	-2	-2	-2注2		0	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	RCT/1	-2注2	-2	-2	-2注2		0	19			19						非常に弱 (D)	6	注3
合併症 (注1)	RCT/1	-2注2	-2	-2	-2注2		0	19	1	5.0	19	2	11.0	RR		20.20-20.2	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。

### 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はどうか？

益と害が拮抗しているか or 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>

### 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.
- 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) 志馬伸朗, 羽鳥文麿, 氏家良人, 他. 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.

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言って良い。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、日本では極めてまれ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るとされており、日本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言わざるをえない。

## CQ 19-11: 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出来ない(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

全ての(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	全ての(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、小児共にない。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)3)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

#### ★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)

PICO に合致する該当論文は 1 件<sup>5)</sup>のみであった。

### 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出来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上でも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はどうか？

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出来ない」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 名中 19 名が「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、小児共にない。

#### 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

## CQ 19-12: 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

全ての(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	全ての(P)に対し(I)を 行わない(強い意見)
0%	5.3%	94.7%

コメント: 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無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

日本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、その解説の中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持つ早産児であり、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せず

#### 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せず

#### 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=3493) 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 12/1759, 対照群 10/1734)。

#### 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はどうか？

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

1 g 当たり 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？

異なるない。



## 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 の語尾を修正した上で、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無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、その解説の中で“One larger multicenter RCT (n = 624) in adult patients and one large multinational RCT in infants with neonatal sepsis (n = 3493)<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診療に関する合意意見<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。

## 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) Group IC, Peter B, Barbara F, 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) 志馬伸朗, 羽鳥文麿, 氏家良人, et al. 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.

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IVIg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IVIgの大規模多施設RCTの実施が強く望まれる。また、日本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、IVIg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。

### CQ 19-13: 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ことから<sup>1)2)3)4)</sup>、敗血症患者についても厳密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): ①死亡率, ②低血糖発生率, ③二次感染症合併率

#### 3. エビデンスの要約

本推奨に使用した論文の提示

Srinivasan 2014<sup>5)</sup>

エビデンスの要約をまとめ、その下にエビデンス総体の表を貼り付ける。

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す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。

#### ★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/4	-1	0	-1	-1	0	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	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	0	1653	227	13.7	1582	168	10.6	OR	0.763	0.591- 0.985	非常に弱 (D)		7 注3

コメント; 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、また 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 では 30 日死亡数が不明である。

注 2: Macrae 2014 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。

#### 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。

#### 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 SR/MA 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)2)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はどうか？

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当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上で、委員 19 名の同意により「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 SR/MA で採用された 4 本の RCT<sup>1)2)3)4)</sup>が精査され、厳密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？」に戻した上で、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、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>

### 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 G a, Kraft R, et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:351–359.
- 3) Agus MSD, 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) 志馬伸朗, 羽鳥文麿, 氏家良人, 他. 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.

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。

## CQ 19-14: 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

全ての(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	全ての(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, 系統だ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 American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support (ACCM-PALS) アルゴリズムの普及が世界的には進められ, 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 は存在せず

#### ★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 は存在せず

## 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はどうか？

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集中治療室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 及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、SR 及び RCT は存在せず、複数の観察研究が存在するのみである<sup>3,4,5)</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し、本ガイドライン作成においては改めて、システマティックレビュー及びメタアナリシスは行わなかった。

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元、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>

意見: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) 志馬伸朗, 羽鳥文麿, 氏家良人, 他. 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.

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;112:793-799

4) Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, et al. Mortality and Functional Morbidity After Use of PALS/APLS by Community Physicians. Pediatrics 2009;124: 500-508

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

### ・解説

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とした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きた。

一つの 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(及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 20mL/kg(後に 40ml/kg にプロトコル改変)、2)5%アルブミン時間 20mL/kg(後に 40ml/kg にプロトコル改変)、3)急速静注なしの 3 群が比較され、48 時間後及び 4 週間後の死亡率は、輸液の組成に関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%が貧血(Hgb<5g/dL)で、ICU で治療されていないなど、日本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一つの警鐘として捉えうるが、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捉えうる。

輸液の種類に関して、等張晶質液は直ぐに利用でき、安価であり、アナフィラキシーの懸念が無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性ショックでは、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る総合的に行う。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、継続的の血行動態把握(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繋がるとの観察研究がある<sup>17)</sup>。とりわけ超音波装置が広く普及している日本では、その積極的使用が考慮されてよい。

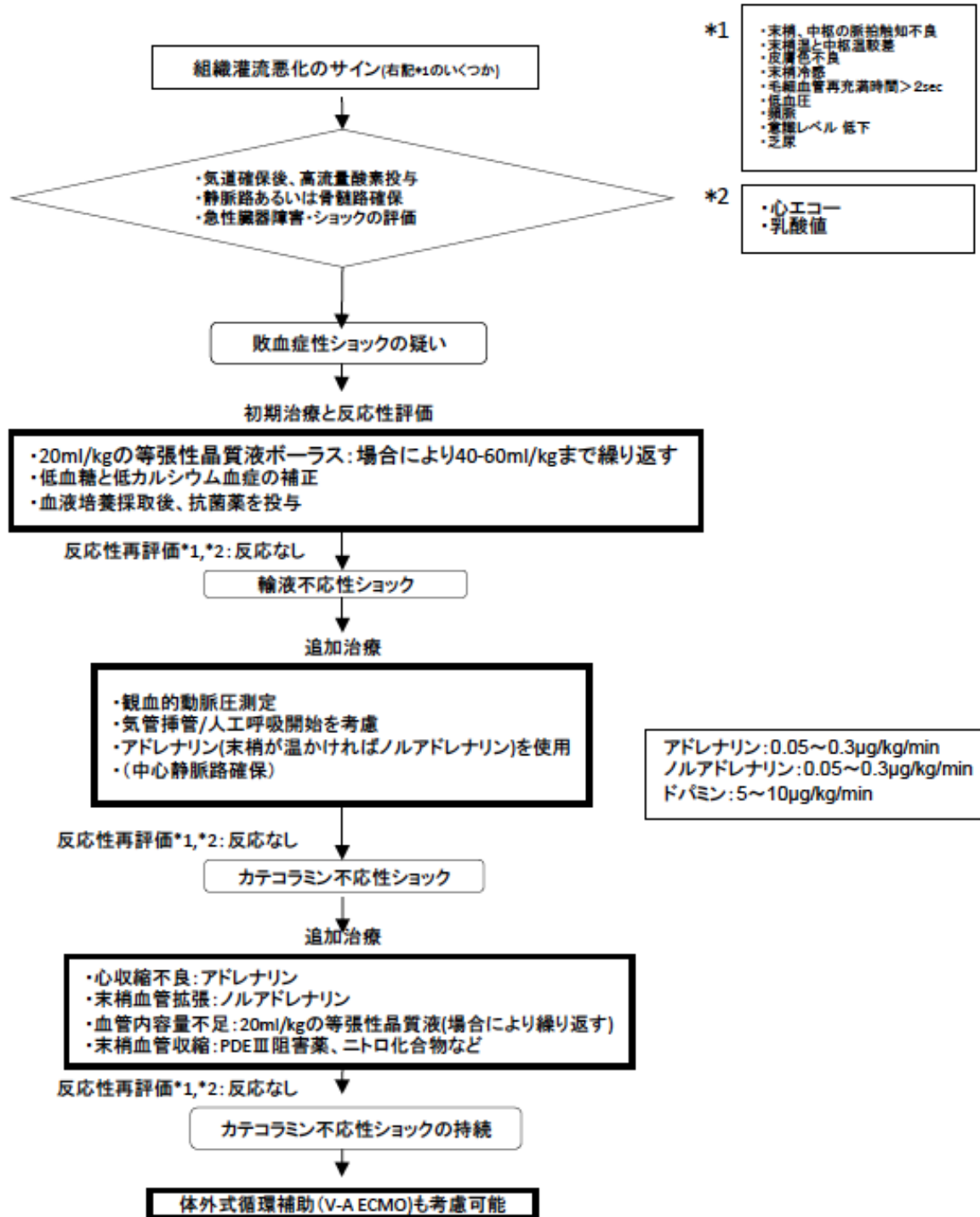
なお、序文に記載したとおり、ここに提示した小児敗血症アルゴリズム2016は、ガイドライン作成グループによる提案であり、その妥当性については今後検証される必要がある。また、内容の細部について、各現場の現状に応じた改変を加えることなどを妨げるものではない。

## 文献

- 1) Brierley J, Garcillo 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 Sá FR, 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, Melendez E. 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



## CQ 19-15: 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、骨髄路を輸液及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

全ての(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	全ての(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

心肺蘇生などの小児蘇生処置において、輸液及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 は存在せず

#### ★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 は存在せず

## 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、静脈路無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、骨髓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

骨髓針の使用の際には、合併症として位置異常、出血、骨髓炎、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、骨髓針の使用が負担を増すとは考え難い。

## 8. 利益と害のバランスはどうか？

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

通常の骨髓穿刺針ではなく、蘇生用の機械式小型半自動骨髓針は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髓針は集中治療室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 及び小児重症敗血症診療に関する合意意見の双方に置いて、骨髓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髓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、骨髓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、全ての骨髓針が 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、骨髓針に比べて非常に長い時間を要した(静脈路:129 ± 13 秒, 95%信頼区間 103-156 秒 vs. 骨髓路:67 ± 7 秒, 95%信頼区間 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髓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髓路を初期輸液、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>

意見: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) 志馬伸朗, 羽鳥文麿, 氏家良人, et al. 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.

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 Pediatrics 1994;31:1511-20.